

**UJI AKTIVITAS ANALGESIK EKSTRAK ETANOL DAUN
SALAM (*Syzygium polyanthum*) PADA MENCIT JANTAN
(*Mus musculus* L.) YANG DIINDUKSI ASAM ASETAT**

(Skripsi)

Oleh

**APRILLIADAIPA
2217021134**



**JURUSAN BIOLOGI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDARLAMPUNG
2026**

ABSTRAK

UJI AKTIVITAS ANALGESIK EKSTRAK ETANOL DAUN SALAM (*Syzygium polyanthum*) PADA MENCIT JANTAN (*Mus musculus* L.) YANG DIINDUKSI ASAM ASETAT

Oleh

APRILLIADAIPA

Nyeri merupakan respons fisiologis tubuh terhadap rangsangan yang merusak jaringan dan umumnya ditangani menggunakan analgesik sintetik. Namun, penggunaannya dalam jangka panjang dapat menimbulkan efek samping sehingga diperlukan alternatif dari bahan alam. Daun salam (*Syzygium polyanthum*) diketahui mengandung berbagai senyawa metabolit sekunder yang berpotensi sebagai analgesik. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui senyawa fitokimia, aktivitas analgesik, serta dosis efektif ekstrak etanol daun salam pada mencit yang diinduksi asam asetat. Penelitian dilakukan secara eksperimental menggunakan Rancangan Acak Lengkap (RAL) dengan kelompok kontrol negatif (Na-CMC 0,5%), kontrol positif (asam mefenamat), dan tiga kelompok perlakuan ekstrak etanol daun salam dengan dosis 50, 100, dan 200 mg/kgBB. Uji analgesik dilakukan menggunakan metode *writhing test* dengan induksi asam asetat. Data dianalisis menggunakan uji *One-Way ANOVA* pada taraf kepercayaan 95% dan dilanjutkan dengan uji LSD jika terdapat perbedaan yang signifikan. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun salam mengandung alkaloid, flavonoid, saponin, tanin, fenol, dan terpenoid serta memiliki aktivitas analgesik yang signifikan pada seluruh dosis perlakuan, ditunjukkan dengan penurunan jumlah geliat mencit. Dosis 200 mg/kgBB merupakan dosis paling efektif dan mendekati efektivitas kontrol positif. Kesimpulannya, ekstrak etanol daun salam berpotensi dikembangkan sebagai alternatif analgesik berbahan alam.

Kata kunci: Analgesik, Mencit, Nyeri, *Syzygium polyanthum*, *Writhing test*

ABSTRACT

ANALGESIC ACTIVITY TEST OF BAY LEAF (*Syzygium polyanthum*) ETHANOL EXTRACT IN MALE MICE (*Mus musculus* L.) INDUCED BY ACETIC ACID

By

APRILLIADAIPA

Pain is a physiological response of the body to tissue-damaging stimuli and is generally treated using synthetic analgesics. However, long-term use can cause side effects, so alternatives from natural ingredients are needed. Bay leaves (*Syzygium polyanthum*) are known to contain various secondary metabolite compounds that have the potential as analgesics. This study aims to determine the phytochemical compounds, analgesic activity, and the effective dose of bay leaf ethanol extract in mice induced by acetic acid. The study was conducted experimentally using a Completely Randomized Design (CRD) with a negative control group (0.5% Na-CMC), a positive control (mefenamic acid), and three treatment groups of bay leaf ethanol extract with doses of 50, 100, and 200 mg/kgBW. The analgesic test was carried out using the writhing test method with acetic acid induction. Data were analyzed using the *One-Way* ANOVA test at a 95% confidence level and continued with the LSD test if there was a significant difference. The results showed that the ethanol extract of bay leaves contained alkaloids, flavonoids, saponins, tannins, phenols, and terpenoids and had significant analgesic activity at all treatment doses, as indicated by a decrease in the number of mice writhing. A dose of 200 mg/kgBW was the most effective dose and approached the effectiveness of the positive control. In conclusion, the ethanol extract of bay leaves has the potential to be developed as an alternative natural analgesic.

Key words: Analgesic, Mice, Pain, *Syzygium polyanthum*, *Writhing test*

**UJI AKTIVITAS ANALGESIK EKSTRAK ETANOL DAUN
SALAM (*Syzygium polyanthum*) PADA MENCIT JANTAN
(*Mus musculus* L.) YANG DIINDUKSI ASAM ASETAT**

Oleh

APRILLIADAIPA

Skripsi

**Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar
SARJANA SAINS**

Pada

**Jurusan Biologi
Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Lampung**



**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDARLAMPUNG
2026**

Judul Skripsi

: **UJI AKTIVITAS ANALGESIK EKSTRAK
ETANOL DAUN SALAM (*Syzygium
polyanthum*) PADA MENCIT JANTAN (*Mus
musculus* L.) YANG DIINDUKSI ASAM
ASETAT**

Nama Mahasiswa

: **Aprilliadaipa**

Nomor Pokok Mahasiswa

: **2217021134**

Jurusan/Program Studi

: **Biologi/S1 Biologi**

Fakultas

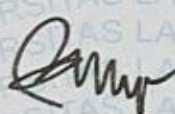
: **Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam**

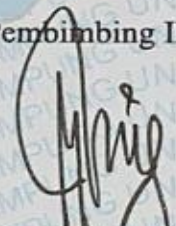
MENYETUJUI

1. Komisi Pembimbing

Pembimbing I

Pembimbing II


Prof. Dr. Hendri Busman, M.Biomed.
NIP. 195901011987031001


Dr. Nuning Nurcahyani, M.Sc.
NIP. 196603051991032001

2. Ketua Jurusan Biologi


Dr. Jani Master, S.Si., M.Si.
NIP. 198301312008121001

MENGESAHKAN

1. Tim Penguji

Ketua : Prof. Dr. Hendri Busman, M.Biomed.

Sekretaris : Dr. Nuning Nurcahyani, M.Sc.

Penguji Utama : Prof. Endang Linirin Widiastuti, M.Sc., Ph.D.

2. Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam



Dr. Eng Heri Satria, S.Si., M.Si.

NIP. 197110012005011002

Tanggal Lulus Ujian Skripsi : 02 Februari 2026

SURAT PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Aprilliadaipa

NPM : 2217021134

Jurusan : Biologi

Fakultas : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam

Dengan ini menyatakan dengan sebenar-benarnya bahwa skripsi saya yang berjudul: **“Uji Aktivitas Analgesik Ekstrak Etanol Daun Salam (*Syzygium polyanthum*) pada Mencit Jantan (*Mus musculus* L.) yang Diinduksi Asam Asetat”** adalah hasil karya saya sendiri dan tidak melakukan penjiplakan atau pengutipan atas karya penulis lain dengan cara yang tidak sesuai tata etika ilmiah dalam masyarakat akademik. Selanjutnya, saya juga tidak keberatan jika sebagian atau seluruh data di dalam skripsi tersebut digunakan oleh dosen dan/atau program studi untuk kepentingan publikasi, sepanjang nama saya disebutkan.

Atas pernyataan ini, apabila di kemudian hari ternyata ditemukan adanya ketidakbenaran, saya bersedia mempertanggungjawabkannya.

Bandar Lampung, 04 Februari 2026
Yang membuat pernyataan,



Aprilliadaipa
NPM. 2217021134

RIWAYAT HIDUP



Penulis dilahirkan di Ciamis, Jawa Barat pada tanggal 14 April 2003, sebagai anak ketiga dari tiga bersaudara, dari Bapak Endang Sudrajat dan Ibu Sumyati. Memiliki satu kakak perempuan bernama Meila Mutiasari dan satu kakak laki-laki bernama Meidik Sudrajat.

Pendidikan Taman Kanak-Kanak (TK) diselesaikan di RA Al-Islam pada tahun 2010, Sekolah Dasar (SD) diselesaikan di SDN 1 Panumbangan pada tahun 2016, Sekolah Menengah Pertama (SMP) di SMPN 5 Tasikmalaya pada tahun 2019; dan Sekolah Menengah Atas (SMA) di SMAN 2 Tasikmalaya pada tahun 2022.

Pada tahun 2022, penulis terdaftar sebagai mahasiswa Jurusan Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Lampung melalui jalur Seleksi Bersama Masuk Perguruan Tinggi Negeri (SBMPTN). Selama menjadi mahasiswa, penulis aktif berorganisasi sebagai anggota organisasi Unit Kegiatan Mahasiswa Penelitian (UKMP) pada tahun 2023-2024 dan menjadi Asisten Praktikum Mikrobiologi Lingkungan pada tahun 2024. Pada tahun 2025, penulis aktif menjadi Asisten Praktikum Biologi Umum dan Asisten Praktikum Zoologi Vertebrata. Penulis juga mengemban amanah sebagai Sekretaris Dinas Pengabdian Lingkungan dan Masyarakat (PLM) organisasi Badan Eksekutif Mahasiswa Fakultas MIPA (BEM FMIPA) pada tahun 2025-2026.

Penulis melaksanakan Praktik Kerja Lapangan (PKL) di Laboratorium Mikrobiologi, Laboratorium Kesehatan Provinsi Jawa Barat pada tahun 2025. Penulis juga melaksanakan Kuliah Kerja Nyata (KKN) di Kelurahan Campang Jaya, Kecamatan Sukabumi, Bandar Lampung.

MOTTO

“Sesungguhnya bersama kesulitan ada kemudahan. Maka apabila engkau telah selesai (dari sesuatu urusan), tetaplah bekerja keras (untuk urusan yang lain). Dan hanya kepada Tuhanmulah engkau berharap.”

(Q.S. Al-Insyirah: 6-8)

“Allah tidak membebani seseorang, melainkan sesuai dengan kesanggupannya.”

(Q.S Al-Baqarah: 286)

“Sebutlah nama-Nya, Tetap di jalan-Nya, Kelak kau mengingat, Kau akan teringat, Terus berenang, Lanjutlah mendaki.”

(33x-Perunggu)

“Perang telah usai, Aku bisa pulang, Ku baringkan panah dan berteriak, Menang.”

(Nadin Amizah)

“Please be nice to everyone, so you don't hurt people around.”

(Penulis)

PERSEMBAHAN

Dengan mengucap rasa syukur atas kehadiran Allah SWT. yang Maha Pengasih dan Maha Penyayang, saya persembahkan dengan sepenuh hati sebuah karya kecil ini sebagai tanda cinta saya kepada:

Orang tua tercinta, sosok hebat yang senantiasa menjadi penyemangat dan sandaran terkuat penulis di tengah kerasnya kehidupan, yang tiada henti memberikan kasih sayang dengan penuh cinta. Terima kasih atas segala doa dan dukungan hingga penulis mampu mencapai titik ini. Semoga sehat selalu, tolong hiduplah lebih lama lagi.

Bapak dan Ibu Dosen yang telah mendidik, membimbing, serta memberikan ilmu dan nasihat kepada penulis selama masa perkuliahan.

Sahabat dan teman-teman terdekat, yang senantiasa kebersamai penulis sejak awal masa perkuliahan hingga saat ini, serta memberikan dukungan dan kekuatan bagi penulis untuk terus berjuang selama menjalani perkuliahan.

Almamater tercinta yang menjadi kebanggaan saya, Universitas Lampung.

SANWACANA

Assalamu 'alaikum Warrahmatullahi Wabarakatuh.

Alhamdulillah Rabbil 'alamin, segala rasa syukur hanya kepada Allah SWT., atas segala nikmat, hidayah, petunjuk, dan kasih sayang-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.

Skripsi dengan judul "**Uji Aktivitas Analgesik Ekstrak Etanol Daun Salam (*Syzygium polyanthum*) pada Mencit Jantan (*Mus musculus* L.) yang Diinduksi Asam Asetat**" ini merupakan salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Biologi Universitas Lampung.

Dalam menyelesaikan skripsi ini, penulis mendapatkan banyak saran, bimbingan, dukungan, dan doa dari berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis bersyukur kepada Allah SWT. yang senantiasa memudahkan dan menguatkan penulis dalam menyelesaikan tugas-tugas duniawi. Tidak lupa dalam kesempatan ini penulis ingin menyampaikan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Ibu Prof. Dr. Ir. Lusmeilia Afriani, D.E.A., IPM., ASEAN Eng., selaku Rektor Universitas Lampung;
2. Bapak Dr. Eng. Heri Satria, S.Si., M.Si., selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Lampung;
3. Bapak Dr. Jani Master, M.Si., selaku ketua Jurusan Biologi, FMIPA, Universitas Lampung;
4. Ibu Dr. Kusuma Handayani, M. Si., selaku ketua Program Studi S1 Biologi, FMIPA, Universitas Lampung;

5. Prof. Dr. Hendri Busman, M.Biomed., selaku pembimbing 1 yang telah memberi bimbingan, membagi ilmu, memberi ide, kritik, dan saran dengan penuh kesabaran dalam penulisan skripsi ini;
6. Ibu Dr. Nuning Nurcahyani, M.Sc., selaku pembimbing 2 yang telah memberi bimbingan, membagi ilmu, memberi ide, kritik, dan saran dengan penuh kesabaran dalam penulisan skripsi ini;
7. Ibu Prof. Endang Linirin Widiastuti, M.Sc., Ph.D., selaku pembahas yang telah meluangkan waktu, kritik, dan saran dalam penulisan skripsi ini;
8. Bapak Ir. Salman Farisi, M.Si., selaku dosen Pembimbing Akademik yang telah memberikan saran dan dukungan;
9. Seluruh Dosen dan Staf Jurusan Biologi, FMIPA, Universitas Lampung yang telah banyak memberi ilmu pengetahuan selama masa perkuliahan;
10. Kedua orang tua tercinta, Mama dan Bapak. Terima kasih atas dukungan, kasih sayang, perhatian, nasihat, serta doa tulus yang tiada henti, yang selalu menguatkan dan meyakinkan penulis hingga mampu mencapai titik ini;
11. Kakak-kakakku tercinta, Meila Mutiasari dan Meidik Sudrajat, yang selalu mendengar keluh kesah dan menyemangati penulis selama perkuliahan;
12. Sahabat-sahabatku terkasih, Alisya Rahmadani, Sony Dwiyanto, Shafna Aulia Priyanto, Noptira Syaer Gholisa dan Selsa Aprilianti, serta teman-teman lainnya, yang senantiasa hadir sejak awal perkuliahan hingga saat ini, untuk saling mendukung, menguatkan, membantu, dan menemani penulis selama masa perkuliahan;
13. Sahabat PLM tersayang, Qanita Sholekah dan Rizky Pradana, yang senantiasa kebersamai serta memberikan semangat kepada penulis selama menjalani semester akhir perkuliahan;
14. Kakak-kakakku sekaligus sahabat tersayang, Nisa Zakiah, Galih Susanto, dan Vikri Sabastian Kurnia, yang senantiasa mendukung dan memberikan semangat kepada penulis selama menjalani perkuliahan;
15. Sahabat-sahabatku terkasih, Silvia Tazkiatu Shofwah, Hestiani, Adinda Purnama Afifah, Anida Nurlatifah, Saybia Ciptaning Diaz, serta teman-teman lainnya, yang senantiasa mendukung dan mendoakan penulis sejak masa sekolah hingga saat ini;

16. Kepada seseorang yang menjadi bagian tak terpisahkan dari perjalanan kuliah selama tiga tahun terakhir, Muhammad Iqbal Fajar Setiawan, terima kasih atas waktu, bantuan, dan dukungan yang telah diberikan. Segala senang dan sedih yang dilalui menjadi sumber semangat dan motivasi bagi penulis hingga mampu mencapai titik ini;
17. Seluruh pihak yang turut membantu dan terlibat dalam perjalanan studi penulis dan penyusunan skripsi ini yang tidak dapat disebutkan satu persatu;
18. Dan yang terakhir, untuk diri saya sendiri, Aprilliadaipa. Terima kasih karena telah bertahan dan berusaha melewati segala lika-liku kehidupan. Terima kasih atas kekuatan untuk tetap tegar di tengah keraguan, serta keikhlasan hati dalam menjalani setiap proses. Terima kasih kepada raga dan jiwa yang tetap kuat dan waras hingga titik ini. Penulis sangat bangga pada dirinya sendiri, mari terus bekerja sama untuk berkembang menjadi pribadi yang lebih baik lagi untuk hari ini, lusa, dan selamanya.

Bandar Lampung, 23 Januari 2026
Penulis,

Aprilliadaipa

DAFTAR ISI

	Halaman
ABSTRAK	i
RIWAYAT HIDUP	vii
MOTTO	viii
PERSEMBAHAN.....	ix
SANWACANA	x
DAFTAR ISI.....	xiii
DAFTAR TABEL	xvi
DAFTAR GAMBAR.....	xvii
I. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Tujuan Penelitian	6
1.3 Kerangka Pemikiran.....	7
1.4 Hipotesis	9
II. TINJAUAN PUSTAKA	10
2.1 Nyeri	10
2.1.1 Definisi Nyeri.....	10
2.1.2 Mekanisme Nyeri	10
2.1.3 Tipe Nyeri	13
2.1.4 Faktor Mempengaruhi Respon Nyeri.....	15
2.1.5 Penanganan Nyeri	15
2.2 Tumbuhan Salam (<i>Syzygium polyanthum</i>).....	16
2.2.1 Klasifikasi dan Morfologi	16
2.2.2 Penelitian Terdahulu Kandungan <i>Syzygium polyanthum</i>	18
2.2.3 Potensi Analgesik dalam Zat Aktif <i>Syzygium polyanthum</i>	20

2.3	Analgesik	21
2.3.1	Definisi Analgesik.....	21
2.3.2	Klasifikasi Analgesik	21
2.3.3	Asam Mefenamat	22
2.4	Mencit Jantan (<i>Mus musculus</i>).....	23
2.4.1	Klasifikasi dan Morfologi	23
2.4.2	Biologi Mencit	25
2.5	Metode Pengujian Aktivitas Analgesik	26
2.5.1	Metode Rangsangan Panas.....	26
2.5.2	Metode Rangsangan Mekanik.....	28
2.5.3	Metode Rangsangan Kimia	29
III.	METODE PENELITIAN	32
3.1	Waktu dan Tempat Penelitian.....	32
3.2	Alat dan Bahan Penelitian.....	32
3.3	Rancangan Penelitian.....	33
3.4	Pelaksanaan Penelitian.....	35
3.4.1	Tahap Persiapan	35
3.4.2	Aklimatisasi Hewan Uji	35
3.4.3	Determinasi Tumbuhan.....	36
3.4.4	Pembuatan Ekstrak Daun Salam (<i>Syzygium polyanthum</i>)	36
3.4.5	Uji Fitokimia	37
3.4.6	Penggunaan Asam Mefenamat sebagai Kontrol Positif.....	38
3.4.7	Perhitungan Dosis Asam Mefenamat.....	38
3.4.8	Penggunaan Na-CMC sebagai Kontrol Negatif.....	39
3.4.9	Pembuatan Suspensi Na-CMC 0,5%	40
3.4.10	Pembuatan Larutan Asam Asetat.....	40
3.4.11	Perlakuan Hewan Uji	41
3.4.12	Penilaian Aktivitas Analgesik	42
3.5	Analisis Data	45
3.6	Etika Penelitian.....	45
3.7	Diagram Alir Penelitian	46

IV. HASIL DAN PEMBAHASAN	47
4.1 Hasil	47
4.1.1 Skrining Fitokimia Ekstrak Etanol Daun Salam (<i>Syzygium polyanthum</i>)	47
4.1.2 Uji Aktivitas Analgesik Ekstrak Etanol Daun Salam (<i>Syzygium polyanthum</i>)	50
4.1.3 Penetapan Dosis Efektif Ekstrak Etanol Daun Salam (<i>Syzygium polyanthum</i>)	56
4.2 Pembahasan.....	57
4.2.1 Skrining Fitokimia Ekstrak Etanol Daun Salam (<i>Syzygium polyanthum</i>)	57
4.2.2 Aktivitas Analgesik Ekstrak Etanol Daun Salam (<i>Syzygium polyanthum</i>)	58
4.2.3 Penetapan Dosis Efektif Ekstrak Etanol Daun Salam (<i>Syzygium polyanthum</i>)	62
V. SIMPULAN DAN SARAN	64
5.1 Simpulan	64
5.2 Saran	65
DAFTAR PUSTAKA	66
LAMPIRAN	77

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Klasifikasi Tumbuhan <i>Syzygium polyanthum</i>	17
2. Klasifikasi Mencit	24
3. Kelompok Perlakuan	34
4. Prosedur Uji Fitokimia	37
5. Konversi Dosis antar Jenis Subjek Uji	41
6. Hasil Rendemen Ekstrak Etanol Daun Salam	48
7. Hasil Uji Fitokimia Ekstrak Etanol Daun Salam	49
8. Pengaruh Perlakuan terhadap Jumlah Geliat Mencit	54
9. Persentase Efektivitas Analgesik pada Mencit	55

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Fisiologi Nyeri Nosisseptor Perifer-Sentral	11
2. Daun Salam (<i>Syzygium polyanthum</i>)	17
3. Struktur Molekul Asam Mefenamat	23
4. Mencit (<i>Mus musculus</i> L.)	24
5. Injeksi Asam Asetat secara Intraperitoneal.....	30
6. Respon Geliat Mencit.....	43
7. Diagram Alir Penelitian.....	46
8. Skrining Fitokimia Ekstrak Etanol Daun Salam	50
9. Respon Geliat Mencit	51
10. Hasil Pengamatan Mencit	52

I. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Nyeri merupakan salah satu respons biologis paling dasar yang dialami manusia sebagai bentuk perlindungan terhadap kerusakan jaringan. Menurut *International Association for the Study of Pain (IASP)*, nyeri didefinisikan sebagai pengalaman sensorik dan emosional yang tidak menyenangkan yang berkaitan dengan kerusakan jaringan, baik yang aktual maupun potensial (Raja *et al.*, 2020). Meskipun nyeri memiliki fungsi protektif sebagai sinyal peringatan terhadap bahaya, kondisi ini juga dapat memicu berbagai reaksi negatif dalam tubuh. Rasa nyeri yang tidak terkontrol dapat menyebabkan peningkatan denyut jantung, tekanan darah, serta aktivasi berlebihan pada sistem stres, sehingga dapat mengganggu homeostasis dan memperlambat proses penyembuhan (Silviani *et al.*, 2024). Oleh karena itu, penanganan nyeri secara efektif menjadi aspek penting, tidak hanya untuk mengurangi ketidaknyamanan, tetapi juga untuk mendukung proses pemulihan yang optimal dan menjaga kualitas hidup individu.

Prevalensi nyeri secara umum di Indonesia belum pernah diteliti, namun diperkirakan bahwa orang yang menderita nyeri akibat kanker mencapai sekitar 12,7 juta orang dari 5 % populasi Indonesia. Angka kejadian nyeri rematik mencapai 23,6-31,3 %, sementara nyeri punggung bawah dialami oleh 40 % populasi. Prevalensi nyeri punggung bawah pada pria sebesar 18,2% dan pada wanita 13,6% (Setyaningsih *et al.*, 2022). Nyeri kepala merupakan salah satu keluhan yang paling sering dialami masyarakat

Indonesia. Berdasarkan data *Indonesian Family Life Survey* (IFLS-5), prevalensi nyeri kepala pada penduduk dewasa usia 20–65 tahun mencapai 62,1% (Turana, 2022). Angka kejadian berbagai jenis nyeri yang tinggi menunjukkan bahwa nyeri merupakan masalah kesehatan yang signifikan di Indonesia. Oleh karena itu, perlu adanya perhatian khusus dalam upaya mencegah, menangani, serta menyusun kebijakan nasional terkait pengelolaan nyeri secara menyeluruh (Kurniawati *et al.*, 2023).

Prevalensi nyeri diketahui meningkat seiring dengan bertambahnya usia, terutama pada kelompok usia lanjut. Berbagai penelitian sebelumnya juga memperlihatkan adanya hubungan yang konsisten antara pertambahan usia dengan tingginya angka kejadian nyeri. Kondisi ini menjadikan nyeri sebagai salah satu masalah kesehatan yang umum dialami oleh orang dewasa yang lebih tua, sehingga dapat berdampak pada kualitas hidup individu. Peningkatan kasus nyeri pada lansia sering kali dipengaruhi oleh perubahan fisiologis, penurunan fungsi organ, maupun adanya penyakit degeneratif yang lebih banyak muncul pada usia lanjut. Oleh karena itu, nyeri perlu mendapatkan perhatian khusus sebagai masalah kesehatan masyarakat yang penting, mengingat jumlah populasi usia lanjut yang terus meningkat dari waktu ke waktu (Pany dan Boy, 2019).

Sebagian besar individu akan mengalami ketidaknyamanan yang signifikan dan perasaan tersiksa ketika merasakan nyeri. Untuk mengatasi kondisi tersebut, nyeri biasanya diobati dengan pemberian obat-obatan yang dikenal sebagai analgesik. Menurut Lara *et al.* (2021), analgesik merupakan suatu zat yang berfungsi untuk meredakan atau mengurangi sensasi nyeri tanpa menyebabkan seseorang kehilangan kesadaran atau mengalami efek sedasi yang berat. Penggunaan analgesik sangat penting dalam manajemen nyeri karena membantu seseorang merasa lebih nyaman dan memungkinkan mereka untuk menjalani aktivitas sehari-hari dengan lebih baik.

Pengelolaan nyeri adalah upaya sistematis untuk mengurangi atau menghilangkan nyeri menggunakan pendekatan farmakologis dan non-farmakologis. Dalam penelitian pada hewan, seperti pada mencit, pengelolaan nyeri sangat penting untuk menjaga validitas data dan kesejahteraan hewan. Strategi farmakologis umumnya melibatkan pemberian obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID) atau opioid, baik secara tunggal maupun sebagai bagian dari kombinasi multimodal. Pendekatan nonfarmakologis meliputi penyediaan lingkungan yang nyaman, meminimalkan trauma prosedural, dan memantau tanda-tanda perilaku nyeri. Studi menunjukkan bahwa pemberian meloxicam sebagai NSAID dan buprenorfin sebagai opioid telah ditunjukkan efektif dalam meningkatkan kesejahteraan hewan pasca-prosedur tanpa mengganggu parameter penelitian (Furumoto *et al.*, 2021). Selain itu, pedoman analgesia untuk model mencit merekomendasikan pemberian analgesik sebelum atau segera setelah stimulus yang menyebabkan nyeri untuk memaksimalkan efeknya (Foley *et al.*, 2019).

Beberapa obat yang umum digunakan untuk mengatasi nyeri antara lain asetaminofen, aspirin, dan obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID) seperti ibuprofen, asam mefenamat, serta natrium diklofenak (Ilham *et al.*, 2024). Asam mefenamat adalah obat golongan antiinflamasi nonsteroid (OAINS) yang berfungsi sebagai analgesik, antiinflamasi, dan antipiretik. Mekanisme kerja asam mefenamat adalah dengan menghambat aktivitas enzim siklooksigenase (COX) tipe 1 dan 2, yang bertanggung jawab dalam sintesis prostaglandin. Prostaglandin merupakan mediator penting dalam proses nyeri dan inflamasi; dengan menurunkan produksinya, asam mefenamat dapat mengurangi sensitisasi saraf terhadap nyeri serta meredakan peradangan (Sahumena *et al.*, 2019).

Namun, meskipun efektif, asam mefenamat dan obat lainnya memiliki kelemahan dan efek samping yang cukup signifikan. Penggunaan jangka panjang atau dosis tinggi dapat menyebabkan gangguan saluran

pencernaan seperti mual, muntah, sakit perut, diare, dan bahkan risiko tukak lambung serta perdarahan gastrointestinal. Selain itu, asam mefenamat dapat menyebabkan pusing, ruam kulit, reaksi alergi, serta gangguan hati dan ginjal (Rusmalina *et al.*, 2020). Oleh karena itu, penggunaannya harus dilakukan dengan hati-hati dan di bawah pengawasan medis. Kondisi ini menimbulkan kebutuhan mendesak akan analgesik yang aman dan minim efek samping, sehingga mendorong penelitian terhadap obat-obatan berbasis bahan alami sebagai alternatif pengobatan nyeri yang lebih aman dan efektif.

Berdasarkan data terbaru dari *World Health Organization* (WHO), sekitar 90% negara anggota WHO melaporkan bahwa penggunaan pengobatan tradisional termasuk tanaman herbal sangat luas dan terus meningkat di seluruh dunia, terutama dalam sistem kesehatan komplementer dan integratif yang berfokus pada praktik berbasis bukti, kualitas, dan keamanan (WHO, 2025). Di Indonesia, pemanfaatan tanaman herbal telah menjadi bagian penting dari budaya pengobatan tradisional sejak lama, yang dikenal dengan istilah jamu. Data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) menunjukkan bahwa sekitar 44,3% masyarakat Indonesia menggunakan layanan kesehatan tradisional, yang sebagian besar berupa konsumsi tanaman herbal (Dexa Medica, 2021).

Tumbuhan telah lama dikenal sebagai sumber obat alami yang memiliki berbagai khasiat, salah satunya sebagai analgesik atau pereda nyeri. Berbagai tanaman herbal mengandung senyawa bioaktif seperti flavonoid, tanin, alkaloid, dan saponin yang dapat menghambat proses inflamasi dan menurunkan sensasi nyeri (Santiago *et al.*, 2021). Daun salam merupakan salah satu tanaman herbal khas Indonesia yang populer digunakan dalam jamu dan pengobatan tradisional, tidak hanya sebagai bumbu dapur tetapi juga sebagai obat yang dipercaya memiliki efek analgesik, anti-inflamasi, dan antihipertensi (Wahyudi *et al.*, 2024). Penelitian terdahulu menunjukkan bahwa daun salam (*Syzygium*

polyanthum) mengandung berbagai senyawa aktif seperti flavonoid, tanin, fenolik, steroid dan triterpenoid yang memiliki aktivitas biologis signifikan. Analisis fitokimia dalam studi *Biological Activity and Phytochemical Analysis of Three Indonesian Medicinal Plants* (2011), menemukan bahwa ekstrak etanol daun dan buah salam serta bagian tumbuhan lainnya mengandung senyawa flavonoid, tanin, alkaloid, steroid, triterpenoid, dan fenolik, yang umumnya terkait dengan aktivitas antioksidan dan antiperadangan. Selain itu, aktivitas antioksidan yang ditemukan dalam ekstrak salam juga mendukung kemungkinan mekanisme analgesik karena stress oksidatif sering memicu dan memperburuk rasa nyeri (Hidayati *et al.*, 2017). Dengan demikian, adanya bukti kandungan senyawa bioaktif dan aktivitas antiperadangan serta antioksidan dari salam memberikan dasar ilmiah untuk hipotesis bahwa ekstrak etanol daun salam dapat memiliki efek analgesik.

Daun salam (*Syzygium polyanthum*) mengandung senyawa metabolit sekunder yang memiliki berbagai efek farmakologis dan dapat digunakan untuk mengobati berbagai penyakit. Beberapa metabolit yang sering ditemukan dalam ekstrak etanol maupun infusa daun salam meliputi alkaloid, senyawa fenolik, flavonoid, saponin, tanin, serta minyak atsiri. Senyawa-senyawa tersebut memiliki berbagai efek farmakologis yang berkontribusi pada manfaat terapeutik dalam mengatasi berbagai penyakit, termasuk sebagai pereda nyeri. Misalnya, flavonoid dan tanin memiliki aktivitas antioksidan yang kuat, yang dapat melindungi sel dari kerusakan. Minyak atsiri dan alkaloid juga berkontribusi dalam aktivitas antimikroba dan antiinflamasi (Haryanto *et al.*, 2022). Oleh karena itu, ekstrak etanol daun salam layak untuk diuji aktivitas analgesiknya secara ilmiah menggunakan model nyeri yang valid.

Asam asetat merupakan salah satu zat yang sering digunakan dalam penelitian farmakologi sebagai penginduksi nyeri untuk menilai efektivitas analgesik dari berbagai senyawa. Ketika asam asetat disuntikkan secara intraperitoneal ke dalam tubuh hewan percobaan, seperti mencit, zat ini menimbulkan iritasi dan peradangan pada dinding rongga perut. Kondisi ini memicu pelepasan berbagai mediator nyeri endogen, antara lain prostaglandin, bradikinin, histamin, serta ion hidrogen. Mediator tersebut kemudian mengaktifkan ujung-ujung saraf nyeri atau nosiseptor, yang menyebabkan timbulnya sensasi nyeri. Respon nyeri ini biasanya dapat diamati melalui perilaku hewan, seperti gerakan geliat atau kontraksi otot perut yang khas (Ismail *et al.*, 2025).

Penelitian sebelumnya oleh Khaerunnisa *et al.* (2021) telah mengevaluasi efektivitas analgesik dari kombinasi ekstrak etanol daun salam (*Syzygium polyanthum*) dan daun kemangi (*Ocimum sanctum*) pada mencit. Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa kombinasi kedua ekstrak tersebut menunjukkan aktivitas analgesik pada dosis 800 mg/kg berat badan mencit. Berdasarkan uraian tersebut, penelitian ini dilakukan untuk mengevaluasi efek analgesik dari ekstrak etanol daun salam secara tunggal, tanpa dikombinasikan dengan tanaman lain. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui apakah ekstrak etanol daun salam memiliki aktivitas analgesik serta menentukan dosis paling efektif yang memberikan efek analgesik tertinggi pada mencit yang diinduksi dengan asam asetat.

1.2 Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini sebagai berikut.

1. Mengetahui senyawa fitokimia yang terkandung dalam ekstrak etanol daun salam (*Syzygium polyanthum*).

2. Mengetahui aktivitas analgesik ekstrak etanol daun salam (*Syzygium polyanthum*) melalui penghambatan jumlah geliat pada mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi asam asetat.
3. Mengetahui dosis efektif ekstrak etanol daun salam (*Syzygium polyanthum*) yang memberikan aktivitas analgesik pada mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi asam asetat.

1.3 Kerangka Pemikiran

Nyeri merupakan suatu pengalaman yang melibatkan aspek sensorik dan emosional yang tidak menyenangkan, yang muncul sebagai akibat dari kerusakan jaringan, baik yang sedang terjadi (aktual) maupun yang berpotensi terjadi (potensial). Rasa nyeri ini tidak hanya berfungsi sebagai sinyal peringatan bagi tubuh, tetapi juga dapat memicu berbagai reaksi negatif pada sistem fisiologis manusia. Nyeri dapat menyebabkan peningkatan detak jantung, tekanan darah, serta respons stres yang berlebihan, sehingga dapat memengaruhi keseimbangan fungsi organ dan memperlambat proses penyembuhan (Silviani *et al.*, 2024).

Analgetik adalah obat yang secara khusus berfungsi untuk mengurangi rasa nyeri dengan bekerja pada sistem saraf pusat maupun mekanisme nyeri di perifer, tanpa menyebabkan perubahan kesadaran pada penderita. Obat-obatan yang umum digunakan sebagai analgesik meliputi golongan Anti Inflamasi Non-Steroid (AINS) seperti ketoprofen, natrium diklofenak, piroksikam, tenoksikam, indometasin, dan aspirin. Namun, penggunaan obat-obatan tersebut sering kali menimbulkan efek samping yang cukup serius, terutama pada saluran pencernaan, seperti terjadinya ulserasi gastrointestinal, peningkatan enzim hati, serta gangguan fungsi ginjal (Amir *et al.*, 2023). Efek samping yang muncul akibat penggunaan analgesik dalam jangka

panjang ini mendorong kebutuhan untuk mengembangkan alternatif analgesik yang memiliki efektivitas serupa namun dengan risiko efek samping yang lebih rendah.

Tanaman herbal dikenal memberikan kontribusi yang signifikan dalam bidang kesehatan, baik secara individu maupun masyarakat luas. Salah satu metode untuk meredakan nyeri pada mencit jantan yang diinduksi dengan asam asetat adalah melalui pemberian ekstrak daun salam (*Syzygium polyanthum*). Menurut Haryanto *et al.* (2022), ekstrak daun salam mengandung berbagai senyawa aktif penting, seperti alkaloid, senyawa fenolik, flavonoid, saponin, tanin, dan minyak atsiri, yang diketahui memiliki efek analgesik yang cukup baik. Secara alami, tubuh memiliki mekanisme analgesik endogen untuk mengurangi rasa nyeri, namun mekanisme ini sering kali kurang efektif dalam mengatasi nyeri yang berat atau berkepanjangan. Oleh karena itu, diperlukan analgesik eksogen yang dapat diperoleh dari sumber alami seperti daun salam untuk membantu mengatasi nyeri secara lebih optimal.

Asam asetat merupakan salah satu zat yang sering digunakan dalam penelitian farmakologi sebagai penginduksi nyeri untuk menilai efektivitas analgesik dari berbagai senyawa. Ketika asam asetat disuntikkan secara intraperitoneal ke dalam tubuh hewan percobaan, seperti mencit, zat ini menimbulkan iritasi dan peradangan pada dinding rongga perut. Kondisi ini memicu pelepasan berbagai mediator nyeri endogen, antara lain prostaglandin, bradikinin, histamin, serta ion hidrogen. Mediator tersebut kemudian mengaktifkan ujung-ujung saraf nyeri atau nosiseptor, yang menyebabkan timbulnya sensasi nyeri. Respon nyeri ini biasanya dapat diamati melalui perilaku hewan, seperti gerakan geliat atau kontraksi otot perut yang khas (Ismail *et al.*, 2025).

Berdasarkan uraian tersebut, penelitian ini akan dilakukan pengujian pada 25 ekor mencit jantan yang telah mengalami proses aklimatisasi selama satu minggu, kemudian dibagi menjadi lima kelompok perlakuan dengan lima kali ulangan. Kelompok perlakuan terdiri dari kontrol positif yang diinduksi dengan asam asetat 1% dan diberi asam mefenamat, serta kontrol negatif yang juga diinduksi dengan asam asetat 1% namun hanya diberikan larutan Na-CMC 0,5%. Sementara itu, tiga kelompok lainnya mendapatkan induksi asam asetat 1% dan pengobatan menggunakan ekstrak etanol daun salam dengan dosis berbeda yang telah ditentukan. Setelah perlakuan diberikan, jumlah geliat pada mencit diamati setiap 5 menit selama total waktu 30 menit.

1.4 Hipotesis

Hipotesis penelitian ini sebagai berikut.

Pemberian ekstrak etanol daun salam (*Syzygium polyanthum*) berpengaruh dalam menurunkan jumlah geliat pada mencit jantan (*Mus musculus* L.) yang diinduksi asam asetat.

II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Nyeri

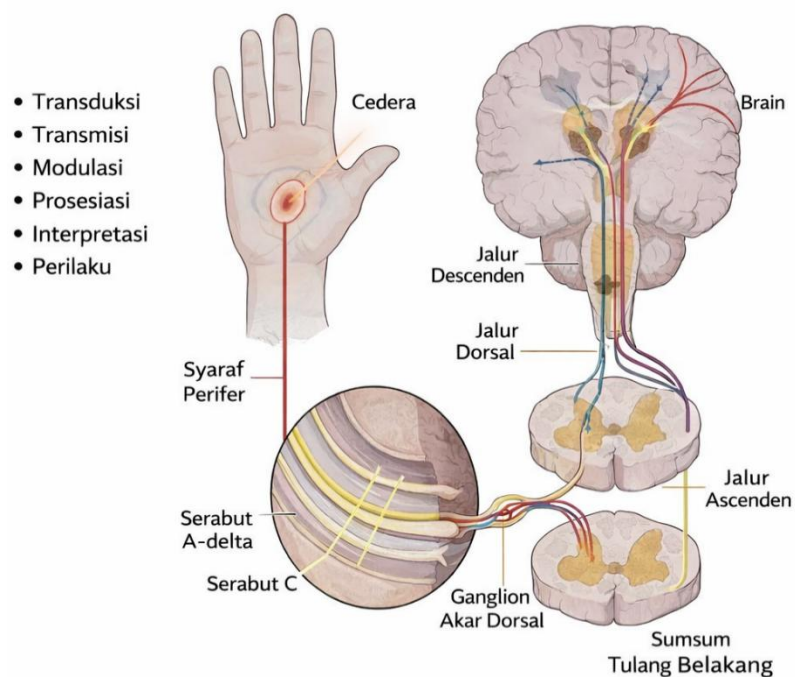
2.1.1 Definisi Nyeri

Nyeri merupakan suatu pengalaman persepsi yang terjadi dalam kondisi sadar sebagai respons terhadap tekanan atau stres yang berasal dari lingkungan sekitar. Nyeri dapat timbul ketika individu tidak mampu menghindari situasi yang mengancam atau berbahaya, yang pada akhirnya menyebabkan kerusakan jaringan tubuh. Hal ini menunjukkan bahwa nyeri tidak hanya bersifat fisiologis semata, tetapi juga melibatkan komponen psikologis dan emosional, terutama ketika sistem pertahanan individu gagal dalam mencegah terjadinya cedera atau bahaya. Oleh karena itu, nyeri dipandang sebagai fenomena kompleks yang mencerminkan interaksi antara stimulus eksternal, proses neurologis, dan kondisi psikis seseorang (Siagian dan Angeline, 2019).

2.1.2 Mekanisme Nyeri

Reseptor nyeri berperan sebagai tahap awal dalam proses penghantaran impuls nyeri melalui sistem saraf. Reseptor ini dikenal sebagai nosiseptor, yaitu serabut aferen primer yang berfungsi mendeteksi rangsangan noxious atau merugikan pada

sistem saraf perifer. Rangsangan tersebut dapat berupa suhu ekstrem ($> 42^{\circ}\text{C}$), rangsangan kimia seperti perubahan pH, maupun rangsangan mekanik. Berdasarkan karakteristik aksonnya, nosiseptor terbagi menjadi tiga tipe utama, yaitu akson $A\beta$, $A\delta$, dan C. Akson $A\beta$ termasuk dalam kelompok mekanoreseptor yang merespons terhadap rangsangan seperti cubitan atau tusukan ringan. Sementara itu, akson $A\delta$ dikenal sebagai *silent nociceptors*, yang baru aktif dan merespons saat terjadi peradangan. Adapun tipe C merupakan nosiseptor polymodal yang sensitif terhadap rangsangan mekanik dan panas secara bersamaan. Ketiga jenis nosiseptor ini berperan penting dalam mendeteksi dan mentransmisikan sinyal nyeri dari perifer ke sistem saraf pusat (Jamal *et al.*, 2022).



Gambar 1. Fisiologi Nyeri Nosiseptif Perifer-Sentral (Bahrudin, 2017).

Berdasarkan (**Gambar 1**), mekanisme nyeri melibatkan beberapa proses biologis kompleks yang secara kolektif disebut nosisepsi. Proses ini terdiri dari empat tahapan utama yaitu transduksi,

transmisi, modulasi, dan persepsi. Transduksi adalah tahap awal di mana rangsang nyeri seperti luka atau trauma diterjemahkan oleh ujung saraf khusus yang disebut nosiseptor menjadi impuls listrik. Nosiseptor ini terdapat di kulit, otot, sendi, dan organ dalam, dan merespons rangsang kimia, mekanik, atau termal yang merusak jaringan. Transmisi merupakan proses pengiriman impuls nyeri dari nosiseptor melalui serabut saraf aferen (serabut A-delta dan C) menuju sumsum tulang belakang, lalu diteruskan ke otak melalui jalur spinotalamik dan spinoretikular. Di sini impuls mengalami modulasi sebelum mencapai pusat persepsi nyeri di thalamus dan korteks serebri. Modulasi adalah proses pengaturan sinyal nyeri di sistem saraf pusat, di mana sistem analgesik endogen tubuh seperti enkefalin, endorfin, serotonin, dan noradrenalin dapat menekan atau memperkuat transmisi nyeri. Modulasi ini menentukan intensitas nyeri yang akhirnya dirasakan. Persepsi adalah tahap akhir di mana impuls nyeri diterjemahkan oleh otak menjadi pengalaman nyeri yang disadari secara subjektif oleh individu. Persepsi nyeri dipengaruhi oleh faktor biologis, psikologis, dan sosial (Bahrudin, 2017).

Mediator nyeri merupakan kumpulan senyawa kimia yang dihasilkan oleh sel-sel imun, ujung saraf tepi, serta jaringan yang mengalami kerusakan, yang berfungsi memulai dan memperkuat transmisi sinyal nyeri. Zat-zat ini mencakup berbagai molekul penting, di antaranya histamin dan serotonin yang termasuk golongan amina vasoaktif yang dilepaskan oleh sel mast dan berperan dalam vasodilatasi serta peningkatan permeabilitas kapiler, bradikinin sebagai peptida inflamasi dapat merangsang langsung reseptor nosiseptif dan meningkatkan pelepasan prostaglandin serta substansi P, serta eikosanoid seperti

prostaglandin dan leukotrien, yang berasal dari metabolisme asam arakidonat melalui jalur enzim siklooksigenase (COX) dan lipooksigenase (LOX) yang berfungsi meningkatkan sensitivitas nosiseptor terhadap rangsangan nyeri (Abdulkhaleq *et al.*, 2018).

2.1.3 Tipe Nyeri

Nyeri secara umum dibagi menjadi beberapa bagian sebagai berikut.

a. Berdasarkan Durasi Nyeri

Berdasarkan lamanya waktu, nyeri diklasifikasikan menjadi nyeri akut dan nyeri kronis. Nyeri akut merupakan nyeri yang muncul dalam jangka waktu singkat, umumnya kurang dari enam bulan, sering terjadi secara mendadak akibat cedera atau trauma, serta cenderung berkurang seiring proses penyembuhan. Sebaliknya, nyeri kronis berlangsung lebih dari enam bulan dengan sifat menetap atau kambuhan dan sering sulit ditangani karena selain disebabkan oleh kerusakan jaringan juga melibatkan perubahan patofisiologi sistem saraf (Jamal *et al.*, 2022).

b. Berdasarkan Asal Nyeri

Ditinjau dari penyebabnya, nyeri dibedakan menjadi nyeri nosiseptif dan nyeri neuropatik. Nyeri nosiseptif muncul akibat rangsangan pada reseptor nyeri (nosiseptor) oleh cedera jaringan atau proses inflamasi, dan selanjutnya dibagi menjadi nyeri somatik serta nyeri viseral. Nyeri somatik berasal dari kulit, otot, atau tulang dengan karakteristik tajam dan terlokalisasi, sedangkan nyeri viseral berasal dari organ dalam yang umumnya bersifat tumpul dan menyebar. Adapun nyeri neuropatik disebabkan oleh disfungsi atau cedera pada sistem saraf pusat maupun perifer, yang sering ditandai dengan sensasi terbakar, kesemutan, atau mati rasa (Pinzon, 2016).

c. Berdasarkan Intensitas Nyeri

Secara umum, nyeri diklasifikasikan menjadi tiga tingkat berdasarkan intensitasnya, yaitu nyeri ringan, nyeri sedang, dan nyeri berat. Nyeri ringan ditandai oleh ketidaknyamanan yang masih memungkinkan individu berkomunikasi dan melakukan aktivitas sehari-hari tanpa gangguan berarti. Nyeri sedang menggambarkan peningkatan derajat rasa sakit yang mulai menghambat aktivitas, dengan ekspresi nyeri yang lebih nyata dan kemampuan pasien untuk menunjukkan lokasi nyeri. Sementara itu, nyeri berat dicirikan oleh rasa sakit yang sangat intens sehingga individu kesulitan beraktivitas, mengalami gangguan psikologis, serta sulit berkomunikasi (Pinzon, 2016).

d. Berdasarkan Lokasi Nyeri

Nyeri dapat diklasifikasikan berdasarkan lokasi terjadinya, meliputi nyeri superfisial, nyeri somatik dalam, nyeri visceral, dan nyeri alih. Nyeri superfisial terjadi pada permukaan kulit atau mukosa, bersifat tajam serta terlokalisasi dengan jelas. Nyeri somatik dalam berasal dari jaringan yang lebih dalam, seperti otot, tulang, tendon, dan sendi, dengan karakteristik tumpul serta sulit dilokalisasi. Nyeri visceral timbul dari organ dalam tubuh seperti jantung, hati, atau usus, cenderung bersifat tumpul, menyebar, dan sulit ditentukan lokasinya secara tepat. Adapun nyeri alih merupakan nyeri yang dirasakan pada area tubuh berbeda dari sumber rangsangan nyeri, yang umumnya terjadi akibat koneksi saraf di sistem saraf pusat sehingga sumber rasa sakit keliru diinterpretasikan (Jamal *et al.*, 2022).

2.1.4 Faktor Mempengaruhi Respon Nyeri

Respons nyeri pada individu dipengaruhi oleh berbagai faktor, meliputi faktor biologis, psikologis, dan sosial. Faktor biologis mencakup usia, jenis kelamin, hormon, serta kondisi kesehatan yang dapat meningkatkan atau menurunkan ambang nyeri. Sebagai contoh, perempuan umumnya lebih sensitif terhadap nyeri karena pengaruh hormon estrogen yang dapat memperkuat sensitisasi saraf nyeri. Faktor psikologis, seperti kecemasan, depresi, dan stres, juga berperan dalam memperburuk persepsi nyeri melalui modulasi proses neurologis di otak. Selain itu, pola pikir, pengalaman nyeri sebelumnya, serta mekanisme coping individu turut memengaruhi cara seseorang merespons nyeri. Faktor sosial dan budaya juga menentukan ekspresi dan toleransi nyeri, di mana norma budaya tertentu dapat membentuk cara individu mengekspresikan rasa sakit (Hidayati *et al.*, 2021).

2.1.5 Penanganan Nyeri

Penanganan nyeri dapat dikelompokkan ke dalam beberapa jenis berdasarkan karakteristik nyeri dan kebutuhan pasien, yaitu penanganan secara farmakologis dan non-farmakologis.

- a. Terapi farmakologis mencakup penggunaan analgesik non-opioid, seperti parasetamol dan obat antiinflamasi nonsteroid (OAINS) untuk nyeri ringan hingga sedang; analgesik opioid untuk nyeri sedang hingga berat; serta adjuvan farmakologis, meliputi antidepresan dan antikonvulsan yang bermanfaat pada nyeri neuropatik (Jamal *et al.*, 2022).
- b. Terapi non-farmakologis mencakup terapi fisik, seperti fisioterapi, stimulasi dan pijat kutaneus, teknik relaksasi, serta terapi perilaku kognitif, selain itu juga mencakup pendekatan psikososial yang

bertujuan untuk mengurangi pengaruh faktor psikologis yang dapat memperburuk nyeri. Intervensi invasif, seperti anestesi regional dan blok saraf, dapat diterapkan terutama pada nyeri kronis yang tidak menunjukkan respons terhadap terapi konvensional (Shi and Whu, 2023).

2.2 Tumbuhan Salam (*Syzygium polyanthum*)

2.2.1 Klasifikasi dan Morfologi

Tumbuhan salam yang memiliki nama ilmiah *Syzygium polyanthum* (Wight) Walp. termasuk dalam famili Myrtaceae. Secara taksonomi, tanaman ini tergolong ke dalam kingdom Plantae, kelas Magnoliopsida, dan ordo Myrtales dengan genus *Syzygium*. Penyebaran tumbuhan ini cukup luas di Indonesia, dan memiliki fungsi penting sebagai tanaman rempah sekaligus obat tradisional. Daun salam memiliki ciri morfologi khusus yang memungkinkan tumbuhan ini tumbuh dengan baik pada ketinggian antara 5 hingga 1.800 meter di atas permukaan laut. Oleh karena itu, daun salam kerap dimanfaatkan dalam berbagai penelitian yang berhubungan dengan kandungan bioaktif dan kegunaannya dalam pengobatan tradisional maupun kuliner (Rahmawati, 2022).

Tumbuhan *Syzygium polyanthum* berdasarkan skema taksonomi, memiliki klasifikasi pada **(Tabel 1)** sebagai berikut.

Tabel 1. Klasifikasi Tumbuhan *Syzygium polyanthum*

Kingdom	Plantae
Division	Tracheophyta
Class	Magnoliopsida
Order	Myrtales
Family	Myrtaceae
Genus	<i>Syzygium</i>
Species	<i>Syzygium polyanthum</i>

Sumber: GBIF,2025

Daun salam **(Gambar 2)** memiliki bentuk yang bervariasi dari lonjong hingga elips atau menyerupai telur terbalik, dengan bagian pangkal yang meruncing dan ujung yang tumpul. Ukuran daunnya berkisar antara 50–150 mm untuk panjang dan 35–65 mm untuk lebar, serta memiliki 6 hingga 10 urat daun samping. Panjang tangkai daunnya sekitar 5–12 mm. Tanaman ini umumnya tumbuh pada ketinggian 5 hingga 1000 meter di atas permukaan laut. Bunga salam umumnya bersifat hermaprodit (bunga banci), dengan struktur berupa kelopak dan mahkota, serta memiliki banyak benang sari (Tanjung, 2024).



Gambar 2. Daun Salam (*Syzygium polyanthum*)
(Wahyudi *et al.*, 2024)

Daun salam yang digunakan untuk pengujian aktivitas analgesik umumnya berasal dari daun yang telah mencapai tingkat kematangan penuh, namun tetap dalam kondisi segar, tidak layu, dan bebas dari kerusakan fisik. Pemilihan daun matang ini didasarkan pada kandungan metabolit sekundernya seperti flavonoid, alkaloid, dan tannin yang cenderung lebih tinggi dibandingkan daun muda, sehingga meningkatkan potensi farmakologisnya (Kurniawan & Wulandari, 2021). Selain itu, daun yang berwarna hijau tua sering dijadikan indikator visual untuk menilai kandungan senyawa bioaktif, khususnya flavonoid, yang diketahui memiliki aktivitas analgesik dan antiinflamasi yang signifikan (Nurmila *et al.*, 2019). Pemilihan karakteristik fisik daun ini sangat penting untuk menjamin efektivitas ekstrak yang dihasilkan dalam penelitian praklinis.

2.2.2 Penelitian Terdahulu Kandungan *Syzygium polyanthum*

Daun salam (*Syzygium polyanthum*) mengandung berbagai senyawa kimia aktif yang berperan dalam kesehatan, antara lain flavonoid, tanin, alkaloid, minyak atsiri, triterpenoid, steroid, saponin, dan metil kavikol. Senyawa-senyawa ini memiliki aktivitas antioksidan, antibakteri, antiinflamasi, dan analgesik yang mendukung penggunaan daun salam sebagai obat tradisional dan bahan pengawet alami. Misalnya, flavonoid dan tanin berperan sebagai antiinflamasi dan antioksidan, sedangkan minyak atsiri seperti eugenol dikenal memiliki efek analgesik dan antimikroba (Yaacob dan Megantara, 2018).

Penelitian mengenai kandungan kimia dan aktivitas biologis daun salam (*Syzygium polyanthum*) telah banyak dilakukan. Studi

terdahulu mengidentifikasi bahwa tanaman ini kaya akan berbagai senyawa bioaktif, seperti flavonoid, tanin, alkaloid, dan terpenoid, yang merupakan kunci penting bagi aktivitas farmakologisnya (Wahyudi *et al.*, 2024). Secara spesifik, ekstrak etanol daun salam telah dikonfirmasi mengandung metabolit sekunder tersebut dalam berbagai konsentrasi. Penelitian juga menunjukkan bahwa ekstrak ini memiliki potensi antibakteri, khususnya yang signifikan terhadap *Staphylococcus aureus* (Fadillah *et al.*, 2024). Lebih lanjut, Wahyudi *et al.* (2024) melaporkan keberadaan senyawa fenolik dan saponin pada daun salam, yang memiliki peran sebagai antioksidan dan antimikroba. Berdasarkan temuan-temuan ini, para peneliti menyimpulkan bahwa daun salam memiliki potensi besar untuk dikembangkan lebih lanjut sebagai bahan baku obat herbal yang efektif (Fadillah *et al.*, 2024).

Mekanisme kerja daun salam sebagai antiinflamasi dan analgesik diduga berasal dari kandungan senyawa aktif seperti tanin, flavonoid, alkaloid, minyak atsiri, dan eugenol yang mampu menghambat proses inflamasi dengan menekan aktivitas faktor transkripsi NF- κ B. Aktivitas faktor transkripsi NF- κ B (*Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*) adalah proses di mana NF- κ B, sebuah protein yang berfungsi sebagai pengatur gen, diaktifkan untuk mengendalikan ekspresi berbagai gen yang terlibat dalam respon seluler terhadap rangsangan seperti stres, infeksi, dan peradangan. Penekanan ini menyebabkan berkurangnya produksi dan pelepasan sitokin proinflamasi yang berperan dalam memperparah peradangan dan nyeri. Dengan demikian, senyawa tersebut efektif mengurangi respon inflamasi serta meringankan rasa nyeri pada jaringan yang mengalami kerusakan atau peradangan (Murniati *et al.*, 2024).

2.2.3 Potensi Analgesik dalam Zat Aktif *Syzygium polyanthum*

Penelitian-penelitian terdahulu telah mengidentifikasi dan menguji potensi daun salam (*Syzygium polyanthum*) sebagai agen analgesik dan antiinflamasi. Tanaman ini diketahui kaya akan berbagai senyawa bioaktif, termasuk flavonoid, tanin, dan saponin, yang diyakini bertanggung jawab atas efek analgesik melalui mekanisme antiinflamasi (Ekayanti *et al.*, 2024). Aktivitas ini didukung oleh temuan *in vitro* yang menunjukkan bahwa ekstrak daun salam memiliki kemampuan untuk menghambat respons peradangan yang terkait dengan rasa nyeri. Penghambatan ini terjadi melalui mekanisme penurunan produksi mediator inflamasi kunci, seperti prostaglandin (Ningrum *et al.*, 2025).

Selain itu, kandungan terpenoid dan fenolik pada ekstrak daun salam juga berperan penting dalam modulasi jalur sinyal nyeri dan inflamasi, yang secara langsung berkontribusi pada efek analgesik tanaman tersebut (Tirtanirmala *et al.*, 2024). Dalam upaya peningkatan efektivitas, telah dikembangkan formulasi nanoemulgel dari ekstrak daun salam. Formulasi ini menunjukkan peningkatan efektivitas yang signifikan dalam mengurangi rasa nyeri dan mempercepat proses penyembuhan luka pada model tikus (Ningrum *et al.*, 2025). Secara keseluruhan, data ini menegaskan bahwa *Syzygium polyanthum* memiliki potensi kuat sebagai sumber zat aktif analgesik yang prospektif untuk dikembangkan menjadi sediaan obat herbal modern (Ekayanti *et al.*, 2025; Tirtanirmala *et al.*, 2024).

2.3 Analgesik

2.3.1 Definisi Analgesik

Analgesik adalah jenis obat yang digunakan untuk meredakan atau menghilangkan nyeri tanpa menyebabkan kehilangan kesadaran. Mekanisme kerja analgesik bergantung pada golongan obatnya. Pada analgesik non-opioid, seperti parasetamol dan obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID), efek pereda nyeri diperoleh melalui hambatan terhadap aktivitas enzim siklooksigenase (COX), yang pada akhirnya menurunkan pembentukan prostaglandin, senyawa yang berperan dalam meningkatkan kepekaan nosiseptor terhadap rangsangan nyeri. Di sisi lain, analgesik opioid seperti morfin dan tramadol memberikan efek analgesik melalui mekanisme kerja sentral dengan mengaktivasi reseptor opioid, terutama reseptor μ . Aktivasi ini menghambat pelepasan neurotransmitter eksitatori seperti glutamat dan substansi P di sinaps saraf, serta mengurangi transmisi impuls nyeri dari perifer ke pusat saraf, termasuk di sumsum tulang belakang dan otak (Lina dan Rahmawaty, 2022).

2.3.2 Klasifikasi Analgesik

Secara garis besar, obat analgesik yang digunakan untuk meredakan nyeri diklasifikasikan menjadi dua golongan utama, yaitu analgesik opioid dan analgesik non-opioid (BPOM, 2014).

1. Analgesik Opioid

Analgesik golongan ini merujuk pada obat-obatan yang memiliki efek farmakologis menyerupai morfin dan bekerja kuat pada

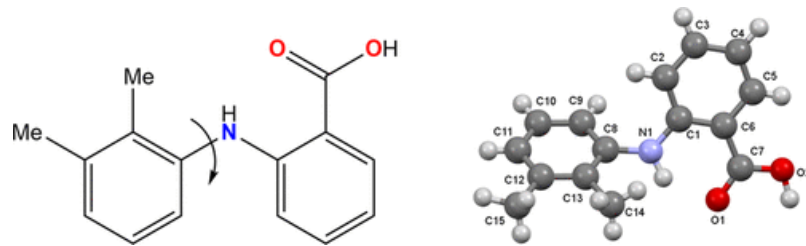
sistem saraf pusat. Meskipun sangat efektif untuk nyeri hebat, penggunaan golongan ini berisiko menimbulkan ketergantungan. Contoh yang termasuk dalam golongan ini adalah morfin, kodein, dan metadon (Chandra *et al.*, 2016).

2. Analgesik Non-Opioid

Analgesik non-opioid, yang sering juga disebut analgesik perifer, umumnya bekerja pada sistem saraf perifer dan dianggap memiliki profil efek samping yang lebih ringan, serta tidak menimbulkan risiko ketergantungan. Beberapa contoh obat yang termasuk dalam golongan ini adalah parasetamol, ibuprofen, aspirin, dan asam mefenamat (Prambudi, 2020). Lebih lanjut, kelompok Obat Antiinflamasi Nonsteroid (OAINS) merupakan subgolongan penting dari analgesik non-opioid. OAINS bekerja dengan mekanisme menghambat enzim siklooksigenase, yang pada akhirnya menekan proses inflamasi dan nyeri (Harnis dan Murdiani, 2019).

2.3.3 Asam Mefenamat

Asam mefenamat adalah senyawa kimia yang termasuk dalam golongan fenamat yang diturunkan dari asam antranilat. Obat ini diklasifikasikan sebagai Obat Antiinflamasi Nonsteroid (NSAID) dengan fungsi utama sebagai analgesik, antipiretik, dan antiinflamasi (Sahumena *et al.*, 2019). Secara kimia, asam mefenamat memiliki rumus molekul $C_{15}H_{15}NO_2$ dan umumnya ditemukan sebagai serbuk hablur berwarna putih atau hampir putih, dengan titik lebur sekitar 230 °C. Struktur kimianya yang khas terdiri dari cincin benzena yang tersubstitusi dengan gugus metil dan gugus asam karboksilat (**Gambar 3**), di mana gugus-gugus ini sangat esensial bagi aktivitas farmakologisnya (Shishkina *et al.*, 2022).



Gambar 3. Struktur Molekul Asam Mefenamat
(Shishkina *et al.*, 2022)

Asam mefenamat menunjukkan karakteristik kelarutan rendah dalam air (*poor water solubility*). Meskipun demikian, dapat larut dalam larutan alkali hidroksida, namun agak sukar larut dalam pelarut organik seperti etanol dan metanol. Hal tersebut merupakan faktor penting yang secara langsung memengaruhi bioavailabilitas asam mefenamat ketika digunakan sebagai sediaan obat (Rosdianto, 2025). Mekanisme kerja asam mefenamat adalah sebagai agen antiinflamasi dan analgesik dengan cara menghambat aktivitas enzim siklooksigenase (COX), baik isozim COX-1 maupun COX-2. Penghambatan enzim ini secara efektif menekan proses sintesis prostaglandin, yaitu senyawa yang berperan sebagai mediator utama inflamasi dan nyeri. Oleh karena mekanisme kerjanya tersebut, asam mefenamat terbukti efektif untuk mengatasi berbagai kondisi nyeri dan inflamasi, termasuk kasus-kasus spesifik seperti dismenore primer dan nyeri pasca operasi (Indriani, 2024).

2.4 Mencit Jantan (*Mus musculus*)

2.4.1 Klasifikasi dan Morfologi

Mencit (*Mus musculus*) adalah salah satu jenis mamalia dari ordo Rodentia yang sangat umum digunakan sebagai model hewan

percobaan dalam penelitian biomedis. Mencit secara umum diklasifikasikan sebagai berikut (**Tabel 2**).

Tabel 2. Klasifikasi Mencit	
Kingdom	Animalia
Phylum	Chordata
Class	Mamalia
Order	Rodentia
Family	Muridae
Genus	<i>Mus</i>
Species	<i>Mus musculus</i>

Sumber: (Khairani *et al.*, 2024).

Mencit (*Mus musculus*) merupakan hewan pengerat bertubuh kecil dengan ukuran panjang eksternal tubuh berkisar antara 65–95 mm. Mencit memiliki bentuk tubuh kecil dengan warna bulu putih atau abu-abu yang halus dan lembut. Secara morfologi, tubuh mencit terdiri dari kepala, badan, leher, serta ekor yang panjang dan ramping. Berat tubuh mencit dewasa umumnya berada di rentang 12–30 g. Kepala mencit dicirikan oleh moncong runcing, sepasang mata kecil, dan telinga tegak yang relatif besar. Pada bagian wajah, terdapat kumis yang tersusun secara sistematis. (Bresee *et al.*, 2023).



Gambar 4. Mencit (*Mus musculus* L.)
(Khairani *et al.*, 2024)

Mus musculus, atau dikenal sebagai mencit, merupakan mamalia kecil yang kerap dijadikan hewan model dalam berbagai penelitian ilmiah. Sekitar 40-80% studi laboratorium, khususnya di bidang biologi, genetika, toksikologi, patologi, dan histopatologi, menggunakan mencit sebagai objek uji. Hewan ini memiliki tubuh yang relatif kecil, dengan panjang antara 7 hingga 10 cm, belum termasuk ekornya (**Gambar 4**). Mencit juga memiliki kemampuan adaptasi tinggi, sehingga dapat ditemukan di berbagai wilayah dan tipe lingkungan di seluruh dunia (Khairani *et al.*, 2024).

2.4.2 Biologi Mencit

Mencit secara luas digunakan sebagai hewan percobaan dalam penelitian biomedis karena memiliki kemiripan fisiologis dengan manusia, serta mudah dalam pemeliharaan dan penanganan selama pelaksanaan prosedur eksperimental (Standley *et al.*, 2024). Dalam pengujian efek analgesik, diprioritaskan mencit jantan dibanding betina karena hormon reproduksi seperti estrogen dan progesteron pada betina dapat mempengaruhi sensitivitas terhadap nyeri dan efektivitas obat, sehingga berpotensi menjadi sumber variabilitas hasil. Kondisi tersebut disebabkan adanya fluktuasi hormon pada mencit betina selama fase estrus, masa menyusui, dan kehamilan, yang dapat memengaruhi keadaan psikologis. Selain itu, mencit betina cenderung memiliki tingkat stres yang lebih tinggi dibandingkan mencit jantan, sehingga berpotensi mengganggu validitas dan konsistensi hasil penelitian (Sulistawati *et al.*, 2024).

Dalam penelitian biomedis, penggunaan mencit sebagai hewan uji harus mengikuti kaidah etika dan prinsip kesejahteraan hewan, salah satunya melalui penerapan prinsip 3R: *Replacement*, *Reduction*, dan *Refinement*. Prinsip *replacement* mendorong peneliti untuk menggunakan alternatif non- hewan, seperti kultur sel atau model *in silico*. *Reduction* bertujuan untuk mengefisienkan rancangan penelitian agar jumlah hewan yang digunakan seminimal mungkin tanpa mengurangi validitas data. Sementara itu, *refinement* menitikberatkan pada optimalisasi prosedur agar hewan uji tidak mengalami rasa sakit atau stres berlebih, contohnya dengan penggunaan anestesi yang tepat dan penyediaan *environmental enrichment* untuk mendukung perilaku alaminya. Mencit sebaiknya ditempatkan dalam kandang yang memenuhi standar, dengan pengaturan suhu antara 20-26 °C, kelembapan 30-70 %, serta siklus terang-gelap 12 jam. Fasilitas kandang juga perlu dilengkapi dengan sarang dan alat stimulasi agar hewan tetap aktif secara alami (Rinwa *et al.*, 2024).

2.5 Metode Pengujian Aktivitas Analgesik

2.5.1 Metode Rangsangan Panas

Metode pengujian ini memanfaatkan rangsangan panas (termal) sebagai pemicu nyeri dan umumnya lebih peka terhadap senyawa analgesik yang bekerja melalui mekanisme sentral pada sistem saraf pusat, seperti golongan opioid atau narkotika.

- **Metode Lempeng Panas (*Hot Plate Method*)**

Pada metode ini, hewan percobaan ditempatkan di atas pelat

logam yang dipanaskan pada suhu konstan yang bersifat menyakitkan, umumnya berkisar antara 50 °C hingga 55 °C. Parameter yang diukur adalah waktu laten atau jeda yang dibutuhkan hewan untuk menampilkan respons protektif, misalnya menjilat kaki atau melompat, yang mencerminkan integrasi rangsangan nyeri pada tingkat supraspinal atau melibatkan pusat saraf di otak. Efektivitas analgesik ditentukan berdasarkan adanya perpanjangan waktu laten terhadap respons nyeri tersebut (Jayantini *et al.*, 2021).

Metode ini memiliki keunggulan karena mudah dilakukan dan prosesnya relatif cepat, serta mampu menilai aktivitas analgesik yang melibatkan sistem saraf pusat dan memberikan hasil pengukuran yang bersifat kuantitatif. Namun, terdapat beberapa keterbatasan, antara lain variabilitas respons antar individu mencit dan stres yang dialami hewan selama proses pengujian dapat memengaruhi waktu reaksi, sehingga diperlukan prosedur yang konsisten dan pengulangan observasi untuk meminimalkan bias. Metode ini juga dinilai kurang tepat untuk mengevaluasi efek analgesik perifer karena lebih berfokus pada nyeri sentral yang diinduksi rangsangan panas (Kukshal *et al.*, 2021).

- **Metode Celup/ Sentakan Ekor (*Tail Immersion/ Flick Method*)**

Metode ini dilakukan dengan mencelupkan bagian ekor hewan percobaan ke dalam air panas atau memberikan rangsangan panas terfokus pada ekor untuk memicu nyeri termal. Parameter yang diamati adalah waktu laten yang dibutuhkan hewan untuk menarik atau menjentikkan ekornya dari sumber panas tersebut, yang mencerminkan ambang nyeri termal. Efektivitas analgesik dinilai berdasarkan adanya perpanjangan waktu laten respons penarikan ekor dibandingkan dengan kelompok kontrol. Prinsip

metode ini mencatat waktu yang dibutuhkan hewan uji untuk bertahan pada rangsangan panas (sekitar 50 °C) hingga muncul respons berupa penjentikan atau penarikan ekor secara tiba-tiba (Keswara dan Handayani, 2019).

Metode ini memiliki beberapa keunggulan, antara lain sensitivitasnya yang tinggi dalam mendeteksi efek analgesik pada sistem saraf pusat seperti opioid, karena respons penarikan ekor melibatkan refleks yang dikendalikan oleh sistem saraf pusat. Prosedur pengujian ini relatif sederhana dan cepat dilakukan, serta menghasilkan data waktu laten penarikan ekor yang bersifat kuantitatif dan dapat diuji ulang. Meski demikian, metode ini juga memiliki beberapa keterbatasan, seperti respons hewan uji yang dapat dipengaruhi oleh tingkat stres serta perlakuan penanganan selama pengujian. Variasi individu mencit akibat faktor genetik atau fisiologis juga menjadi faktor yang memengaruhi hasil pengukuran. Risiko kerusakan jaringan dapat terjadi apabila batas waktu paparan panas tidak diterapkan dengan tepat. Selain itu, sensitivitas metode ini terhadap analgesik perifer seperti NSAID tergolong rendah karena fokus pengukuran berada pada nyeri sentral (Yam *et al.*, 2020).

2.5.2 Metode Rangsangan Mekanik

Metode pengujian ini menggunakan rangsangan mekanik untuk memicu atau mengevaluasi ambang nyeri, dan metode ini umumnya lebih relevan digunakan dalam penelitian yang berkaitan dengan nyeri kronis atau nyeri neuropatik akibat kerusakan saraf.

- **Uji Tekanan Kaki/ Filamen Von Frey (*Paw Pressure/Von Frey Filament Test*)**

Metode ini merupakan uji analgesik yang menggunakan rangsangan tekanan mekanik untuk menginduksi nyeri pada

hewan percobaan. Dalam metode ini, tekanan yang meningkat secara bertahap diterapkan pada telapak kaki hewan, baik dengan alat khusus seperti *Von Frey Filament* maupun dengan penjepit yang memberikan bobot tertentu pada kaki yang mengalami peradangan, hingga timbul respons nyeri. Parameter yang diamati adalah ambang batas penarikan kaki, yaitu tekanan minimum yang memicu hewan menarik kakinya atau mengeluarkan suara secara tiba-tiba. Efektivitas analgesik ditentukan dari peningkatan ambang batas penarikan kaki tersebut, yang menunjukkan kemampuan hewan menahan tekanan lebih besar sebelum merespons nyeri (Keswara dan Handayani, 2019).

Metode ini memiliki beberapa keunggulan antara lain sangat sensitif dalam mendeteksi fenomena allodinia dan hiperalgesia mekanik akibat inflamasi atau kerusakan saraf, karena dapat mengukur perubahan ambang nyeri mekanik secara tepat. Selain itu, peralatan yang dibutuhkan relatif sederhana dan murah. Namun, kelemahan metode ini perlu diperhatikan, yakni variasi respons yang dapat dipengaruhi cara penanganan hewan, tingkat stres, dan kondisi lingkungan pengujian, serta keterbatasan metode manual yang menggunakan stimulus diskrit sehingga kurang sensitif untuk perubahan halus. Waktu pengujian yang lama juga dapat memicu fenomena habituasi atau sensitasi jika stimulus diulang terlalu cepat (Liu *et al.*, 2023).

2.5.3 Metode Rangsangan Kimia

Metode ini menimbulkan respons nyeri pada hewan percobaan melalui penyuntikan zat kimia yang bersifat iritan, sehingga terjadi pelepasan mediator nyeri perifer seperti prostaglandin. Pendekatan

ini dinilai efektif untuk mengevaluasi obat-obatan yang bekerja pada tingkat perifer, termasuk golongan anti-inflamasi non-steroid.

- **Uji Geliat (*Writhing Test*)**



Gambar 5. Injeksi Asam Asetat secara Intraperitoneal
(*Research Animal Training, 2025*)

Metode ini menggunakan rangsangan kimiawi berupa injeksi intraperitoneal (**Gambar 5**) larutan asam asetat atau senyawa iritan lainnya pada hewan uji. Rangsangan tersebut menimbulkan iritasi lokal dan memicu pelepasan mediator nyeri perifer seperti prostaglandin dan histamin yang kemudian menghasilkan respon nyeri berupa kontraksi otot perut, ekstensi tungkai belakang, dan peregangan abdomen yang dikenal dengan istilah "*writhing*" atau geliat. Pengukuran aktivitas analgesik dilakukan dengan menghitung frekuensi geliat yang terjadi dalam periode waktu tertentu, dimana penurunan jumlah geliat dibandingkan kelompok kontrol menunjukkan efek analgesik (Devientasaria dan Putri, 2023).

Pemberian asam asetat secara intraperitoneal (i.p.) pada model *writhing test* merupakan prosedur standar yang menginduksi nyeri visceral akut melalui iritasi kimiawi perifer. Iritan ini bekerja dengan menyebabkan iritasi langsung pada membran serosa peritoneum, yang selanjutnya memprovokasi pelepasan

serta akumulasi berbagai mediator pro-inflamasi dan nosiseptif di dalam rongga peritoneal. Mediator utama yang teridentifikasi dalam proses ini mencakup prostaglandin (PGE2 dan PGF2 α), histamin, serotonin, dan bradikinin. Secara molekuler, peningkatan konsentrasi prostaglandin yang dilepaskan secara lokal berperan krusial dalam mensensitisasi dan menstimulasi nosiseptor perifer pada dinding abdomen. Stimulasi nosiseptor ini kemudian mentransmisikan impuls nyeri melalui serabut saraf C dan A δ menuju sistem saraf pusat, yang secara refleks dimanifestasikan sebagai respons perilaku khas yaitu kontraksi dan peregangan perut (Jo *et al.*, 2021).

III. METODE PENELITIAN

3.1 Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan November-Desember 2025. Tahapan awal mencakup proses pembuatan ekstrak daun salam (*Syzygium polyanthum*) serta formulasi suspensi Na-CMC 0,5%, asam mefenamat, dan larutan asam asetat yang dilakukan di Laboratorium Botani, Jurusan Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Lampung. Selanjutnya, aklimatisasi hewan uji, proses induksi dan pengamatan jumlah geliat pada mencit (*Mus musculus*) dilakukan di *Animal House*, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung.

3.2 Alat dan Bahan Penelitian

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini meliputi neraca analitik untuk menimbang bahan dan simplisia yang digunakan dalam pembuatan ekstrak, beaker glass sebagai wadah larutan ekstrak daun salam, serta gelas ukur untuk menentukan volume pelarut yang dicampurkan dengan simplisia. Blender berfungsi untuk menghancurkan daun salam menjadi halus dan batang pengaduk digunakan untuk menghomogenkan larutan selama maserasi.

Proses penyaringan dilakukan menggunakan corong Buchner dan kertas saring. *Rotary evaporator* digunakan untuk menghilangkan pelarut pada tekanan rendah guna memperoleh ekstrak kental tanpa merusak senyawa aktif. Selanjutnya, waterbath berfungsi menjaga suhu pemanasan terkontrol untuk menguapkan sisa pelarut secara aman. Sonde oral digunakan untuk memberikan ekstrak secara langsung ke lambung mencit, dan jarum suntik digunakan dalam proses induksi. Selain itu, alat tulis diperlukan untuk mencatat data dan kandang mencit digunakan sebagai tempat pemeliharaan hewan uji selama penelitian berlangsung.

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini meliputi hewan uji berupa mencit jantan berusia 2–3 bulan dengan berat badan berkisar antara 20–30 gram. Tumbuhan yang digunakan adalah daun salam (*Syzygium polyanthum*), yang diperoleh dari wilayah kebun Gg. Dipangga V, Jl. Pramuka, Rajabasa, Kota Bandarlampung. Daun yang dipilih memiliki ciri berwarna hijau tua dan belum menunjukkan tanda-tanda menguning. Ekstraksi daun salam dilakukan menggunakan pelarut etanol 70%. Untuk uji fitokimia ekstrak, digunakan Mg, HCl pekat, aquades, FeCl₃, reagen Wagner, Mayer, dan Dragendroff, kloroform, dan pereaksi Lieberman Burchard. Untuk menginduksi nyeri pada mencit, digunakan larutan asam asetat 1%. Sebagai kontrol, digunakan Na-CMC 0,5% untuk kontrol negatif dan asam mefenamat sebagai kontrol positif. Selain itu, mencit diberi pakan berupa pelet dan air minum, serta kandang dilapisi dengan sekam padi sebagai alas.

3.3 Rancangan Penelitian

Penentuan sampel dilakukan dengan metode Rancangan Acak Lengkap (RAL) yang terdiri atas lima kelompok perlakuan. Proses pengelompokan sampel serta penetapan jumlah ulangan didasarkan pada

persamaan $(t-1)(n-1) \geq 15$, di mana t menyatakan jumlah perlakuan yang diterapkan, dan n menunjukkan jumlah ulangan pada setiap kelompok perlakuan. Berdasarkan persamaan Federer (1963), didapatkan hasil perhitungan bahwa jumlah minimal sampel pada setiap kelompok adalah 4,75 ekor, kemudian dibulatkan menjadi 5 ekor. Dengan demikian, total sampel yang digunakan pada lima kelompok perlakuan berjumlah 25 ekor mencit.

Tabel 3. Kelompok Perlakuan

No	Perlakuan (P)	Uraian	Keterangan
1.	K+ (Asam asetat + asam mefenamat)	Mencit diinduksi asam asetat 1% 10 ml/kgBB dan diberikan asam mefenamat dengan dosis 65 mg/kgBB	Kontrol Positif
2.	K- (Asam asetat + Na-CMC 0,5%)	Mencit diinduksi asam asetat 1% 10 ml/kgBB dan diberikan Na-CMC 0,5% dengan dosis 10 ml/kgBB	Kontrol Negatif
3.	P1 (Asam asetat + ekstrak etanol daun salam)	Mencit diinduksi asam asetat 1% 10 ml/kgBB dan diberikan ekstrak daun salam dengan dosis 50 mg/kgBB	Perlakuan 1
4.	P2 (Asam asetat + ekstrak etanol daun salam)	Mencit diinduksi asam asetat 1% 10 ml/kgBB dan diberikan ekstrak daun salam dengan dosis 100 mg/kgBB	Perlakuan 2
5.	P3 (Asam asetat + ekstrak etanol daun salam)	Mencit diinduksi asam asetat 1% 10 ml/kgBB dan diberikan ekstrak daun salam dengan dosis 200 mg/kgBB	Perlakuan 3

Keterangan:

K = Kontrol

P1 = Perlakuan ekstrak daun salam dosis 50 mg/kgBB

P2 = Perlakuan ekstrak daun salam dosis 100 mg/kgBB

P3 = Perlakuan ekstrak daun salam dosis 200 mg/kgBB

3.4 Pelaksanaan Penelitian

3.4.1 Tahap Persiapan

Alat dan bahan yang akan digunakan dalam penelitian ini di sterilisasi terlebih dahulu guna menghilangkan kontaminan seperti kotoran dan mikroorganisme. Daun salam yang telah diperoleh kemudian dibawa ke Laboratorium Botani, Jurusan Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Lampung untuk dilakukan determinasi tanaman, proses ekstraksi dan uji fitokimia. Selain itu, bahan-bahan seperti Na-CMC, asam mefenamat, dan asam asetat juga disiapkan dan diformulasikan dalam bentuk suspensi di laboratorium yang sama

3.4.2 Aklimatisasi Hewan Uji

Hewan uji yang digunakan dalam penelitian ini adalah mencit jantan berumur 2 hingga 3 bulan dengan kisaran berat badan 20-30 gram, sebanyak 25 ekor. Sebelum perlakuan, mencit menjalani proses aklimatisasi selama tujuh hari di dalam kandang yang dilapisi sekam padi sebagai alas. Kandang ditutup dengan ram kawat untuk mencegah mencit keluar serta memastikan sirkulasi udara tetap optimal. Menurut Mutiarahmi *et al.* (2021), aklimatisasi adalah pemeliharaan hewan coba dengan tujuan

adaptasi terhadap lingkungan baru. Lamanya aklimatisasi mencegah terjadinya stres pada hewan di lingkungan yang baru. Selama perlakuan mencit diberikan pelet sebagai sumber pakan standar. Selain pakan, mencit juga diberikan air minum supaya tidak dehidrasi dan stres.

3.4.3 Determinasi Tumbuhan

Sebelum pembuatan ekstrak, dilakukan determinasi tumbuhan yaitu tumbuhan salam (*Syzygium polyanthum*). Determinasi daun salam dilakukan di Laboratorium Botani Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Lampung.

3.4.4 Pembuatan Ekstrak Daun Salam (*Syzygium polyanthum*)

Daun salam dicuci terlebih dahulu menggunakan air mengalir untuk menghilangkan kotoran yang masih menempel. Setelah itu, daun dikering-anginkan semalaman, lalu dikeringkan di udara selama beberapa hari. Setelah proses pengeringan selesai, daun dipotong menjadi bagian-bagian kecil dan kemudian dihaluskan menggunakan blender hingga diperoleh simplisia. Dalam penelitian ini, simplisia daun salam diekstraksi dengan metode maserasi menggunakan pelarut etanol 70% selama 3 hari, dengan rasio 300 gram bubuk daun salam dalam 3 liter etanol. Pelarut etanol digunakan pada ekstraksi ini karena mampu melarutkan berbagai jenis senyawa aktif, mulai dari senyawa non-polar, semi-polar, hingga polar, sehingga ekstrak yang dihasilkan lebih kaya senyawa fitokimia seperti flavonoid, alkaloid, saponin, fenol, terpenoid, dan steroid (Alwie *et al.*, 2021). Selanjutnya, pemekatan ekstrak menggunakan *rotary evaporator* pada suhu 40 °C hingga diperoleh ekstrak dalam bentuk kental (Primadhamanti *et al.*, 2024).

3.4.5 Uji Fitokimia

Uji fitokimia dilakukan untuk memastikan pada ekstrak daun salam (*Syzygium polyanthum*) terkandung senyawa seperti flavonoid, tannin, saponin, alkaloid dan terpenoid. Berikut prosedur yang dilakukan.

Tabel 4 Prosedur Uji Fitokimia

Jenis Uji	Perlakuan	Hasil yang didapat jika +
Flavonoid	1 ml sampel + 0,1 gr Mg + 0,5 HCl pekat (tetes demi tetes)	Terbentuknya warna merah, jingga/ kuning
Saponin	1 ml sampel + 10 ml aquades + dikocok selama 30 detik + HCl 2N	Adanya buih
Tanin	1 ml sampel + 3 tetes FeCl ₃ 10%	Terbentuk endapan biru kehitaman atau biru kehijauan
Alkaloid	5 ml sampel + 5 ml HCl 1% + diaduk. Diambil 1 ml + reagen Wagner, Mayer, dan Dragendroff	Terbentuknya endapan putih (Mayer), endapan coklat kemerahan (Dragendroff), dan endapan coklat (Wagner)
Terpenoid	1 ml sampel + 10 ml aquades + dikocok + HCl 2N + kloroform + dipanaskan 5 menit + diambil lapisan bawah + pereaksi Lieberman-Burchard	Menghasilkan cincin warna coklat-ungu (saponin triterpen) dan cincin hijau-biru (saponin steroid)

Sumber: Rahmatia *et al.*, 2022

3.4.6 Penggunaan Asam Mefenamat sebagai Kontrol Positif

Asam mefenamat digunakan sebagai kontrol positif karena termasuk dalam golongan analgesik non-narkotik, yang bekerja efektif meredakan nyeri tanpa menimbulkan efek ketergantungan. Obat ini merupakan salah satu nonsteroidal *anti-inflammatory drugs* (NSAID) yang umum digunakan sebagai standar pembandingan pada penelitian aktivitas analgesik. Mekanisme kerjanya adalah dengan menghambat enzim siklooksigenase (COX-1 dan COX-2) sehingga menurunkan sintesis prostaglandin, yaitu mediator kimia yang berperan penting dalam timbulnya nyeri dan peradangan (Hanum *et al.*, 2021).

Selain itu, asam mefenamat dikategorikan sebagai analgesik yang relatif aman dibandingkan dengan analgesik narkotik, karena tidak menimbulkan efek ketergantungan dan memiliki tingkat ketergantungan yang rendah. Efek samping yang ditimbulkan juga umumnya ringan dan dapat dikendalikan apabila digunakan dalam dosis terapeutik yang tepat. Obat ini memiliki profil keamanan yang baik serta telah terbukti secara farmakologis efektif dalam mengatasi nyeri melalui mekanisme penghambatan enzim siklooksigenase (COX) yang menurunkan pembentukan prostaglandin, mediator utama rasa nyeri dan inflamasi. Dengan demikian, penggunaan asam mefenamat sebagai kontrol positif dalam uji aktivitas analgesik sangat tepat, karena dapat berfungsi sebagai pembandingan standar yang mewakili respon analgesik optimal dari obat yang sudah teruji secara klinis (Sharif *et al.*, 2020).

3.4.7 Perhitungan Dosis Asam Mefenamat

Penentuan dosis dilakukan melalui konversi dari dosis manusia ke dosis hewan uji, yaitu mencit. Dosis asam mefenamat pada manusia sebesar 500 mg/70 kg BB. Berdasarkan faktor konversi dari manusia

dengan berat badan 70 kg ke mencit dengan berat badan 20 gram, diperoleh nilai konversi sebesar 0,0026 (BPOM, 2023). Oleh karena itu, perhitungan dosis untuk mencit adalah $500 \text{ mg} \times 0,0026 = 1,3 \text{ mg/20 g BB}$, yang setara dengan 65 mg/kg BB.

3.4.8 Penggunaan Na-CMC sebagai Kontrol Negatif

Sodium-Carboxymethyl Cellulose (Na-CMC) merupakan senyawa eter dari polimer selulosa linier yang bersifat anionik, *biodegradable*, tidak berwarna, tidak berbau, dan tidak beracun. Bentuknya berupa butiran atau bubuk yang mudah larut dalam air namun tidak larut dalam pelarut organik. Na-CMC banyak digunakan dalam berbagai sektor industri, seperti makanan, farmasi, detergen, tekstil, dan kosmetik. Senyawa ini biasanya dimanfaatkan sebagai penstabil emulsi atau suspensi dan sebagai bahan pengikat. Selain itu, Na-CMC juga berperan sebagai agen pembentuk gel dan pengental yang mampu meningkatkan kestabilan produk dengan membentuk jembatan hidrogen antar molekulnya (Indriani *et al.*, 2021).

Menurut Salimi *et al.* (2021), sintesis Na-CMC dilakukan melalui dua tahap utama, yaitu alkalisasi dan karboksimetilasi. Pada tahap alkalisasi, NaOH digunakan untuk mengaktifkan gugus -OH pada molekul selulosa. Selanjutnya, dalam proses karboksimetilasi, gugus -OH pada struktur selulosa digantikan oleh $\text{ClCH}_2\text{COONa}$ (natrium monokloroasetat), yang menandai terbentuknya Na-CMC. Penggunaan natrium monokloroasetat (NaMCA) dalam jumlah yang tepat dapat meningkatkan sifat-sifat dari Na-CMC tersebut.

Na-CMC digunakan sebagai kontrol negatif dalam uji efektivitas analgesik karena sifatnya yang inert dan tidak memiliki aktivitas dalam mengurangi rasa nyeri. Sebagai bahan pembawa atau suspensi,

Na-CMC 0,5% tidak memberikan efek analgesik sehingga tidak memengaruhi respons nyeri pada hewan uji, sehingga hasil pada kelompok kontrol negatif mencerminkan kondisi tanpa perlakuan aktif. Hal ini memungkinkan peneliti untuk membandingkan efek analgesik dari ekstrak atau obat yang diuji dengan kondisi dasar tanpa intervensi, sehingga pengurangan nyeri yang terjadi dapat dipastikan berasal dari senyawa aktif dan bukan dari pelarut atau media suspensi. Beberapa penelitian melaporkan bahwa pada kelompok kontrol negatif yang menggunakan Na-CMC, jumlah refleksi nyeri atau geliat pada tikus tetap tinggi dan berbeda signifikan dibandingkan dengan kelompok kontrol positif (Nurfitri *et al.*, 2021).

3.4.9 Pembuatan Suspensi Na-CMC 0,5%

Pembuatan suspensi Na-CMC dalam penelitian ini dilakukan dengan menggunakan metode dari Lara *et al.*, (2021). Larutan Na-CMC 0,5% dibuat dengan cara sebanyak 0,5 gram ditimbang kemudian ditaburkan di cawan penguap yang sudah berisi 10 ml air panas sedikit demi sedikit hingga mengembang. Kemudian dimasukkan ke dalam mortar dan digerus dengan menambahkan sedikit demi sedikit aquades hingga 100 ml, lalu diaduk hingga homogen.

3.4.10 Pembuatan Larutan Asam Asetat

Pembuatan larutan asam asetat 1% mengacu pada metode yang dikemukakan oleh Lara *et al.* (2021). Larutan tersebut disiapkan dengan cara mengencerkan 1 ml asam asetat menggunakan 100 ml aquades di dalam labu ukur. Selanjutnya, volume larutan asam asetat yang diberikan kepada mencit disesuaikan dengan dosis 10 ml/kg BB, yang setara dengan 10 ml/kg BB.

Tabel 5. Konversi Dosis antar Jenis Subjek Uji

	Mencit 20 g	Tikus 200 g	Marmot 400 g	Kelinci 1,5 kg	Kera 1 kg	Anjing 12 kg	Manusia 70 kg
Mencit (20 g)	1,0	7,0	12,225	27,8	64,1	124,2	387,9
Tikus (200 g)	0,14	1,0	1,74	3,9	9,2	17,8	56,0
Marmot (400 g)	0,08	0,57	1,0	2,25	5,2	10,2	31,5
Kelinci (1,5 kg)	0,04	0,25	0,44	1,0	2,4	4,5	14,2
Kera (4 kg)	0,016	0,11	0,19	0,42	1,0	1,9	6,1
Anjing (12 kg)	0,008	0,06	0,10	0,22	0,52	1,0	3,1
Manusia (70 kg)	0,0026	0,018	0,031	0,07	0,16	0,32	1,0

Sumber: Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM, 2023).

3.4.11 Perlakuan Hewan Uji

Sebelum dilakukan uji, 25 ekor mencit dipuasakan selama sekitar 8 jam, namun tetap diberikan air minum. Sebanyak 25 ekor mencit dipilih sebagai hewan uji dan dibagi ke dalam 5 kelompok, masing- masing terdiri dari 5 ekor, dengan pembagian perlakuan sesuai kelompok yang telah ditentukan.

- K+ : kontrol positif diberi asam mefenamat dengan dosis 65 mg/kgBB melalui peroral (Lara *et al.*, 2021).
- K- : kontrol negatif diberi Na-CMC 0,5% dengan dosis 10 ml/kgBB melalui peroral (Lara *et al.*, 2021).
- P1 : diberi ekstrak daun salam dengan dosis 50 mg/kgBB melalui peroral (Prasetya *et al.*, 2025).
- P2 : diberi ekstrak daun salam dengan dosis 100 mg/kgBB melalui peroral (Prasetya *et al.*, 2025).
- P3 : diberi ekstrak daun salam dengan dosis 200 mg/kgBB melalui peroral (Prasetya *et al.*, 2025).

Pembagian kelompok mencit berdasarkan sediaan uji yang diberikan secara per oral yaitu kelompok I diberi asam mefenamat sebagai kontrol positif, kelompok II diberi Na-CMC 0,5% sebagai kontrol negatif, kelompok III diberi ekstrak daun salam dengan dosis 50 mg/kgBB, kelompok IV diberi ekstrak daun salam dengan dosis 100 mg/kgBB, dan kelompok V diberi ekstrak ekstrak daun salam dengan dosis 200 mg/kgBB. Setelah itu dibiarkan hingga 15 menit. Penelitian menggunakan jeda waktu 15 menit berfungsi untuk melihat onset obat agar dapat menunjukkan efek analgesik sebelum diberikan penginduksi (Desiani *et al.*, 2022). Selang 15 menit setelah pemberian sediaan, mencit diinduksi nyeri dengan injeksi asam asetat 1% secara intraperitoneal sebagai induktor nyeri. Selanjutnya, dilakukan pengamatan setiap 5 menit terhadap jumlah geliat mencit (*Mus musculus*) selama 30 menit.

3.4.12 Penilaian Aktivitas Analgesik

Pada penelitian ini, penilaian aktivitas analgesik ekstrak daun salam dilakukan melalui evaluasi respons nyeri dengan menghitung frekuensi geliat mencit selama 30 menit tiap 5 menit. Pengamatan dilakukan dengan mengidentifikasi gerakan khas yang menunjukkan adanya nyeri, seperti kontraksi otot perut atau tarikan pada bagian perut. Ketika respon tersebut muncul, perut mencit akan menyentuh dasar kandang, kedua kaki belakang tertarik ke belakang, tubuh tampak melengkung, dan kepala menunduk ke arah depan (**Gambar 6**). Metode pengamatan yang digunakan mengacu pada prosedur yang dikembangkan oleh Hesturini *et al.* (2022), yakni dengan memperhatikan adanya kontraksi otot perut serta tarikan kedua kaki belakang, sehingga bagian abdomen menyentuh dasar tempat mencit berada.



Gambar 6. Respon Geliat Mencit
(Pawar and Patel, 2024).

Selain respon geliat (*writhing*), induksi asam asetat juga menimbulkan berbagai perubahan perilaku lain pada hewan uji. Setelah penyuntikan asam asetat, mencit umumnya mengalami penurunan aktivitas spontan atau gerakan bebas, yang ditunjukkan dengan berkurangnya eksplorasi, penurunan frekuensi *rearings*, serta berkurangnya jarak tempuh selama pengamatan (Cho *et al.*, 2013). Beberapa penelitian juga melaporkan adanya gangguan koordinasi motorik setelah fase *writhing*, misalnya hewan lebih cepat terjatuh, yang menunjukkan bahwa nyeri akibat asam asetat dapat memengaruhi fungsi motorik dan keseimbangan (Singh, 1987).

Selain respon perilaku, induksi asam asetat dapat memicu respon fisiologis berupa peningkatan parameter stres, seperti peningkatan aktivitas hormon kortisol, baik pada hewan mamalia maupun non-mamalia (Costa *et al.*, 2023). Setelah fase *writhing* berakhir, hewan masih menunjukkan efek residual berupa penurunan aktivitas lokomotorik serta berkurangnya preferensi terhadap rasa manis. Hal ini dapat diinterpretasikan sebagai indikator gangguan *mood* atau kondisi serupa depresi ringan yang muncul akibat nyeri viseral yang dialami (de la Puente *et al.*, 2015).

Besarnya penghambatan terhadap jumlah geliat dapat dilakukan perhitungan dengan menggunakan persamaan Handershot dan Forsaith (Winarti dan Wantiyah, 2011).

$$\% \text{ Proteksi geliat} = 100 - \frac{P}{K} \times 100 \%$$

Keterangan:

P = jumlah kumulatif geliat hewan uji setelah pemberian obat

K = jumlah kumulatif geliat hewan uji kontrol negatif

(Winarti dan Wantiyah, 2011).

Selain itu, dari data persentase proteksi yang diperoleh, dapat dihitung pula persentase efektivitas analgesik. Nilai efektivitas ini menunjukkan seberapa efektif bahan uji dalam memberikan efek analgesik. Perhitungan efektivitas analgesik dilakukan dengan rumus berikut.

$$\% \text{ Efektivitas} = \frac{\% \text{ Proteksi Bahan Uji}}{\% \text{ Proteksi kontrol positif}} \times 100 \%$$

Keterangan:

% Proteksi bahan uji = seberapa besar kemampuan ekstrak dalam mengurangi jumlah geliat dibandingkan kelompok kontrol negatif.

% Proteksi kontrol positif = kemampuan asam mefenamat dalam menghambat respon nyeri pada hewan uji.

(Winarti dan Wantiyah, 2011).

3.5 Analisis Data

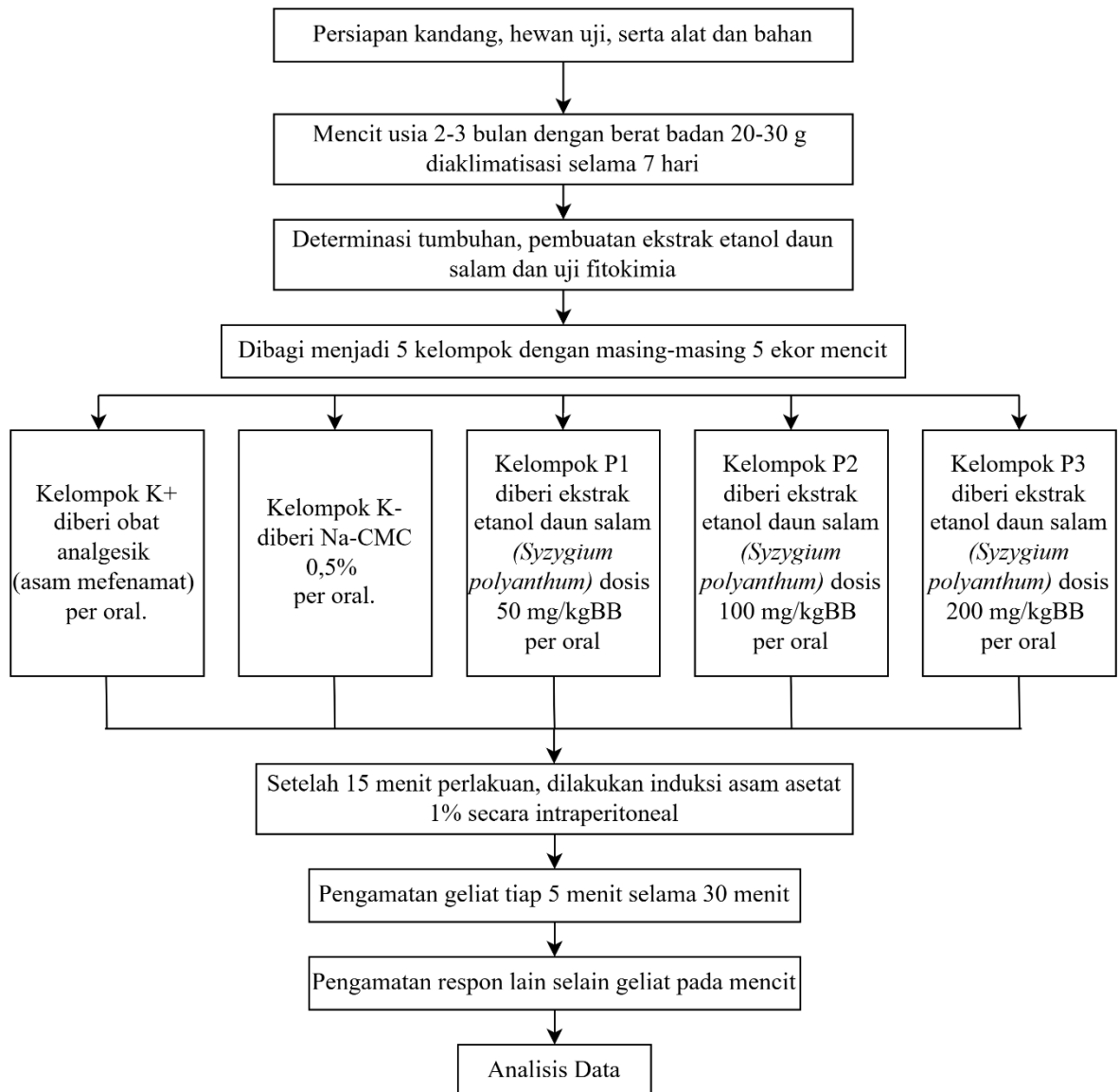
Data yang diperoleh dari penelitian ini dianalisis secara statistik dengan memanfaatkan perangkat lunak IBM SPSS Statistics 27 yang dikembangkan oleh IBM Corp. (Armonk, NY, USA) pada tahun 2020. Data respon geliat mencit terhadap waktu terlebih dahulu diuji dengan *Shapiro-Wilk* untuk menentukan apakah data berdistribusi normal. Selanjutnya, dilakukan uji *Levene* guna memeriksa homogenitas varians. Data respon geliat mencit terbukti normal dan homogen, sehingga analisis dilanjutkan dengan *One-Way ANOVA* pada taraf kepercayaan 95%, dianggap signifikan secara statistik (nilai $p < 0,05$), dan jika terdapat perbedaan yang signifikan maka dilakukan uji lanjut menggunakan metode *Least Significant Difference* (LSD). Sebaliknya, jika data tidak memenuhi asumsi normalitas dan homogenitas, maka digunakan uji non-parametrik *Kruskal–Wallis* sebagai alternatif. Hasil dianggap signifikan ($p < 0,05$), dan untuk mengetahui perbedaan antar kelompok dilakukan uji lanjut *Mann–Whitney*. Respon lain selain geliat yang muncul sebagai akibat dari uji analgesik dianalisis secara deskriptif.

3.6 Etika Penelitian

Etika penelitian berkaitan dengan sikap dan tindakan peneliti terhadap subjek penelitian yang bertujuan untuk memastikan bahwa seluruh rangkaian penelitian dilaksanakan secara bertanggung jawab, menjunjung integritas ilmiah, kehati-hatian, serta menghormati hak dan kepentingan semua pihak yang terlibat. Penelitian ini telah memperoleh persetujuan etik dari Komisi Etik Fakultas Kedokteran Universitas Lampung sebagai institusi pelaksana dengan nomor *ethical clearance* No.271/UN26.18/PP.05.02.00/2026 yang dibuktikan melalui Surat Keterangan Persetujuan Etik sebagaimana tercantum pada **Lampiran 1**.

3.7 Diagram Alir Penelitian

Adapun diagram alir penelitian tentang uji aktivitas analgesik ekstrak etanol daun salam (*Syzygium polyanthum*) pada mencit jantan (*Mus musculus* L.) yang diinduksi asam asetat dapat dilihat pada **Gambar 7**.



Gambar 7. Diagram Alir Penelitian

V. SIMPULAN DAN SARAN

5.1 Simpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, maka dapat ditarik kesimpulan bahwa:

1. Ekstrak etanol daun salam (*Syzygium polyanthum*) mengandung senyawa metabolit sekunder golongan alkaloid, flavonoid, saponin, tanin, fenol, dan terpenoid.
2. Ekstrak etanol daun salam memiliki aktivitas analgesik.
3. Dosis 200 mg/kgBB merupakan dosis paling efektif dengan persentase proteksi sebesar 90,26% dan efektivitas sebesar 92,56%, yang mendekati efektivitas kontrol positif asam mefenamat.

5.2 Saran

Adapun saran yang dapat diberikan untuk pengembangan penelitian selanjutnya adalah sebagai berikut:

1. Menggunakan metode ekstraksi modern seperti *Ultrasound-Assisted Extraction* (UAE) atau *Microwave-Assisted Extraction* (MAE) agar proses memperoleh senyawa aktif menjadi lebih efisien dengan waktu yang lebih singkat dibandingkan metode maserasi konvensional.
2. Melakukan pengujian aktivitas analgesik dengan metode induksi nyeri yang berbeda, seperti metode termik atau mekanik, guna mengevaluasi efektivitas ekstrak pada tingkat sistem saraf pusat.
3. Melakukan uji toksisitas akut maupun subkronis terhadap ekstrak etanol daun salam untuk memastikan profil keamanan penggunaan jangka panjang sebagai kandidat obat herbal analgesik.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdulkhaleq, L. A., Assi, M. A., Abdullah, R., Zamri-Saad, M., Taufiq-Yap, Y. H., & Hezmee, M. N. M. 2018. The Crucial Roles of Inflammatory Mediators in Inflammation: A review. *Veterinary World*, 11(5): 627–635.
- Adeniyi, O. S., *et al.* 2021. Analgesic and Anti-Inflammatory Activities of Ethanol Extract of *Clerodendrum volubile* Leaves. *Journal of Ethnopharmacology*, 268: 113565.
- Ahsan, M. Q., Nasim, R., Nasim, M. T., & Islam, S. M. S. 2025. Anti-Inflammatory, Analgesic, and Anxiolytic Effects of Crude Extracts and Isolated Bioactive Fractional Compounds from *Pouzolzia sanguinea*. *Targets*, 3(2): 19.
- Al-Qahtani, J., Fatima, Z., Aati, H.Y.*et al.* 2025. Analgesic and Anti-Inflammatory Potential of *Ficus palmata* Forssk.: an In-vitro and In-vivo Approach. *Sci Rep*, 15: 37926.
- Alwie, R. R., Mumpuni, E., Sulastri, L., dan Simanjuntak, P. 2021. Aktivitas Ekstrak Etanol Daun Salam [*Syzygium polyanthum* (Wight) Walp.] dan Studi *In Silico* Senyawa Kimia Penghambat Enzim α -Glukosidase. *Jurnal Fitofarmaka Indonesia*, 8(2): 36-42.
- Amir, M. N., Aulia, R., Suardi, H., Hatifah, Z. A., Ismail, Raihan, M., dan Evary, Y. M. 2023. Studi In Vivo Ekstrak Etanol Kulit Buah Nangka (*Artocarpus heterophyllus* L.) sebagai Kandidat Obat Analgetik terhadap Model Hewan Uji Mecit (*Mus musculus*). *Jurnal Mandala Pharmacon Indonesia (JMPI)*, 9(1): 139-147.
- Anikasari, E., Istiqomah, N., dan Amalia, M. 2022. Efektivitas Analgesik Ekstrak Etanol Daun Kersen (*Muntingia calabura* L.) terhadap Mencit (*Mus musculus*). *Jurnal Pharma Bhakta*, 2(1): 36-43.

- Aulia, M., dan Walid, M. 2025. Uji Efektivitas Ekstrak Etanol Herba Krokot (*Portulaca oleracea* L.) pada Mencit Putih (*Mus musculus*) dengan Induksi Asam Asetat. *OBAT: Jurnal Riset Ilmu Farmasi dan Kesehatan*, 3(2): 120–126.
- Bahrudin, M. 2017. Patofisiologi Nyeri (*Pain*). *Jurnal Ilmu Kesehatan*, 13(1): 7- 13.
- BPOM, 2014. *Informatorium Badan Pemeriksa Obat dan Makanan*. edisi 20. Badan Pengawas Obat dan Makanan. hal. 378.
- Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM). 2023. *Pedoman Uji Farmakodinamik Praklinik Obat Tradisional Nomor 20 Tahun 2023*. Jakarta: Badan Pengawas Obat dan Makanan.
- Bani, A.A., Amin, A., Mun'im, A., dan Radji, M. 2023. Rasio Nilai Rendamen dan Lama Ekstraksi Maserat Etanol Daging Buah Burahol (*Stelecocharpus burahol*) Berdasarkan Cara Preparasi Simplisia. *Makassar Natural Product Journal*, 3(18): 176-184.
- Bresee, C. S., Belli, H. M., Luo, Y., & Hartmann, M. J. Z. 2023. Comparative Morphology of the Whiskers and Faces of Mice (*Mus musculus*) and Rats (*Rattus norvegicus*). *Journal of Experimental Biology*, 226(19).
- Chandra, C., Tjitrosantoso, H., Lolo, W. 2016. Studi Penggunaan Obat Analgesik pada Pasien Cedera Kepala (*Concussion*) di RSUP PROF. Dr .R.D.KANDOU Manado. *Jurnal Ilmiah Farmasi*, 5(2): 197–204.
- Cho, H., Jang, Y., Lee, B. et al. 2013. Voluntary Movements as a Possible Non-Reflexive Pain Assay. *Mol Pain*, 25.
- Costa, F. V., Gonçalves, F. L., Borba, J. V., Sabadin, G. R., Biasuz, E., Santos, L. W., Sneddon, L. U., Kalueff, A. V., & Rosemberg, D. B. 2023. Acetic acid-induced pain elicits stress-, and camouflage-related responses in zebrafish: Modulatory effects of opioidergic drugs on neurobehavioral phenotypes. *Comparative biochemistry and physiology. Toxicology & pharmacology : CBP*, 270 : 109640.
- de la Puente, B., Romero-Alejo, E., Vela, J. M., Merlos, M., Zamanillo, D., & Portillo-Salido, E. 2015. Changes in saccharin preference behavior as a primary outcome to evaluate pain and analgesia in acetic acid-induced visceral pain in mice. *Journal of Pain Research*, 8 : 663–673.
- Departemen Kesehatan RI. 2000. *Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat*. Cetakan Pertama. Depkes RI: Jakarta.

- Desiani, E., Mardiana, T. Y., Madusari, B. D., & Hidayat, F. N. 2022. Uji Aktivitas Analgesik Ekstrak Daun Mangrove (*Rhizophora mucronata*) pada Mencit yang Diinduksi Asam Asetat dengan Metode Writhing Reflex. *Cendekia Journal of Pharmacy*, 6(2) : 307–317.
- Devientasaria, C., dan Putri, L. A. M. 2023. Effect Test of Analgesics (Paracetamol, Ibuprofen, and Antalgin) in Local Strain Male Mice with Acetic Acid Induction Using the Writhing Test Method. *Strada Journal of Pharmacy*, 5(1): 11-15.
- Dexa Medica. 2021. Indonesia Indigenous Modern Medicine proven preclinically and clinically. Retrieved from <https://www.dexagroup.com/pit-pdhmi-indonesia-indigenous-modern-medicine-proven-preclinically-and-clinically-for-disease-treatment/>
- Ekayanti, M., Setiadi, F., Aminah, S., and Afandi, A. A. 2024. In Vitro Evaluation of Antidiabetic and Anti-Inflammatory Activities of Five Selected Syzygium Leaves Ethanolic Extract as AlphaGlucosidase Inhibitors and Anti-denaturation of Bovine Serum Albumin. *Jurnal Farmasi dan Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 12(1): 83-92.
- Fadillah, R. N., Rahmah, S., Nurani, S., dan Umami, M. 2024. Uji Deteksi Senyawa Metabolit Sekunder Daun Salam (*Syzygium polyanthum*) Menggunakan Metode Maserasi dengan Perbedaan Lama Perendaman. *Sains Indonesiana: Jurnal Ilmiah Nusantara*, 2(4): 50-59.
- Foley, P. L., Kendall, L. V., & Turner, P. V. 2019. Clinical Management of Pain in Rodents. *Comparative medicine*, 69(6) : 468–489.
- Furumoto, K., Ogita, K., Kamisaka, T., Kawasumi, A., Takata, K., Maeta, N., Itoi, T., Nohara, M., Saeki, K., & Kanda, T. 2021. Effects of Multimodal Analgesic Protocol, with Buprenorphine and Meloxicam, on Mice Well-Being: A Dose Finding Study. *Animals*, 11(12): 3420.
- GBIF: *Global Biodiversity Information Facility*. 2025. *Syzygium polyanthum* (Wight) Walp.
- Godlewska, K., Pacyga, P., Szumny, A., Szymczycha-Madeja, A., Welna, M., and Michalak, I. 2022. Methods for Rapid Screening of Biologically Active Compounds Present in Plant-Based Extracts. *Molecules*, 27(1): 1-52.
- Hanum, Z., Pratiwi, R., dan Febriyanti, R. 2021. Uji Aktivitas Analgetik Kombinasi Ekstrak Etanol Daun Pepaya (*Carica papaya* L.) dan Umbi Bawang Putih (*Allium sativum* L.) terhadap Mencit Putih Jantan. *Jurnal Ilmiah Farmasi*, 1(1): 54-60.

- Harahap, F.A., Yulandari, M., Asshiddiqi, M.H., Putri, H., Tanaka, G., Anggiani, I., Sianipar, P.P., dan Gustianingsih. 2024. Skrining Fitokimia dan Identifikasi Senyawa Metabolit Sekunder Tanin secara Kromatografi Lapis Tipis Ekstrak Etanol Daun Afrika. *Jurnal Kesehatan Unggul Gemilang*, 8(1): 7-15.
- Harnis, Z. E., dan Murdiani. 2019. Frekuensi Penggunaan Obat Analgesik pada Pasien Pasca Bedah Sesar di Rumah Sakit Umum Tanjung Pura Kabupaten Langkat Periode Januari sampai Juni 2018. *JIFI (JURNAL ILMIAH FARMASI IMELDA)*, 2(2): 51-58.
- Haryanto, F. K., Jesica, I. A., Araf, A. R., Pranasti, E. A., dan Rosa, D. 2022. Pemanfaatan Daun Salam (*Syzygium polyanthum* (Wight) Walp.) sebagai Pengobatan Tradisional di Indonesia. *Journal of Pharmacy, Medical and Health Science*, 4(1): 20-33.
- Hesturini, R. J., Rahayu, R. S., Oktaviana, F., dan Pertiwi, K. K. 2022. Potensi Analgetika Ekstrak Etanol Daun Bawang Prei (*Allium ampeloprasum*) pada Mencit dengan Metode *Writhing Test*. *Jurnal JIFS : Jurnal Ilmiah Farmasi Simplisia*, 2(2): 119-125.
- Hesturini, R. J., Basuki, D. R., dan Hardini, P. 2023. Potensi Analgesik Ekstrak Etanol Kulit dan Daun Jeruk Purut (*Citrus hystrix* D.C.) dan Pengamatan Makroskopis Lambung Tikus. *Jurnal Ilmiah Kesehatan*, 16(2): 109-117.
- Hidayanti, N., Tilaqza, A., Maulita, A. S., dan Widyaningrum, I. 2024. Formulasi dan Uji Stabilitas Sediaan Krim Natrium Diklofenak dengan Perbandingan Konsentrasi *Cera alba*. *Jurnal Ilmu Kesehatan*, 4(1): 72-79.
- Hidayati, H.B., Amelia, E. G. F., Turchan, A., Rehata, N. M., Atika, dan Hamdan, M. 2021. Pengaruh Usia dan Jenis Kelamin pada Skala Nyeri Pasien Trigeminal Neuralgia. *Jurnal Aksona*, 1(2): 53-56.
- Hidayati, M. D., Ersam, T., Shimizu, K., and Fatmawati, S. 2017. Antioxidant Activity of *Syzygium polynthum* Extracts. *Indones. J. Chem*, 17(1): 49-53.
- Idrus, L., Malaka, M. H., Fristiohady, A., dan Sahidin, I. 2024. Uji Aktivitas Antinosiseptif Biji Melinjo (*Gnetum gnemon* L.) terhadap Mencit yang Diinduksi Formalin. *Jurnal Ilmu Kefarmasian*, 2(1): 71-79.
- Ilham, H. I., Rahman, S., dan Yuliana, D. 2024. Gambaran Pengetahuan Masyarakat terhadap Penggunaan Analgesik *Over the Counter* di Kecamatan Wawonii Timur. *Makassar Pharmaceutical Science Journal*, 1(30): 269-280.

- Indriani, L., Loven, T. N., Nursyafni, Irfan, N., dan Zurlina, A. 2024. Aktivitas Analgesik Ekstrak Etanol Daun Pucuk Merah (*Syzygium myrtifolium* Walp.) pada Mencit Putih Jantan (*Mus musculus*). *Journal Of Pharmacy UMRI*, 1(2): 122 -131.
- Indriani, Hasan, A., Meydinariasty, A. 2021. Sintesis dan Karakterisasi Na-CMC dari α -Selulosa Serabut Kelapa Sawit. *Jurnal Pendidikan dan Teknologi Indonesia (JPTI)*, 1(9): 375-381.
- Ismail, U.M., Abdulkadir, W. S., Hiola, F., dan Suleman, A. R. 2025. Efektivitas Ekstrak Bunga Telang (*Clitoria ternatea* L.) sebagai Analgesik pada Mencit (*Mus musculus*). *Jurnal Ilmiah Bakti Farmasi*, 10(1): 30-34.
- Jamal, F., Andika, T. D., dan Adhiany, E. 2022. Penilaian dan Modalitas Tatalaksana Nyeri. *Jurnal Kedokteran Nanggroe Medika*, 5(3): 66-73.
- Jayantini, N. L. P., Ayundita, N. P. T., Mahaputra, I. P. A., Fatturochman, F. D., dan Putra, A. A. G. 2021. Uji Aktivitas Analgesik Gel Bulung Boni (*Caulerpa* sp.) terhadap Mencit Putih (*Mus musculus*). *Jurnal Ilmiah Medicamento*, 7(1): 27-31.
- Jo, H. G., Lee, G. Y., Baek, C. Y., Song, H. S., & Lee, D. 2021. Analgesic and Anti-Inflammatory Effects of *Aucklandia lappa* Root Extracts on Acetic Acid-Induced Writhing in Mice and Monosodium Iodoacetate-Induced Osteoarthritis in Rats. *Molecules*, 26(1): 42.
- Keswara, Y. D., dan Handayani, S. R. 2019. Uji Aktivitas Analgetik Ekstrak Etanol Daun Inggau (*Ruta angustifolia* Pers) pada Tikus Putih Jantan. *Journal Syifa Sciences and Clinical Research*, 1(2): 57-69.
- Khaerunnisa, W., Idawati, S., dan Rahmawati, S. 2021. Uji Aktivitas Analgetik Ekstrak Etanol Kombinasi Daun Salam (*Syzygium polyanthum*) dan Daun Kemangi (*Ocimum sanctum*) pada Mencit (*Mus musculus* L.). *Pharmaceutical & Traditional Medicine*, 5(2): 80-85.
- Khairani, D., Ilyas, S., dan Yurnad. 2024. *Prinsip dan Praktik Hewan Percobaan Mencit (Mus musculus)*. USU Press: Medan.
- Kukshal, S., Kaushik, S., and Bhat, B. 2021. A Review on Preclinical Screening of Analgesic Effects of Bioactive Plant Extracts. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 10(8): 982-995.

- Kurniawati, T., Hidayah, N., & Suryani, D. 2023. Overview of pain management implementation in Indonesia: A public health perspective. *Jurnal Keperawatan dan Kesehatan*, 14(3) : 155–162.
- Kurniawan, H., & Wulandari, E. 2021. Identifikasi Senyawa Aktif dan Efek Farmakologi Daun Salam (*Syzygium polyanthum*). *Jurnal Fitofarmaka Indonesia*, 8(1): 44–52.
- Kurniawati, E.Y., Muhlida, V.I., Dewi, M.M., dan Margiyati. 2025. Efficacy of Bay Leaf (*Syzygium polyanthum*) Decoction in Improving Glycaemic Control in Type 2 Diabetes Mellitus Patients: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Rural Community Nursing Practice (JRCNP)*, 3(1): 150-173.
- Kusuma, I. W., Kuspradini, H., Arung, E. T., Aryani, F., Min, Y.H., Kim, Y.H., and Kim, Y. 2011. Biological Activity and Phytochemical Analysis of Three Indonesian Medicinal Plants, *Murraya koenigii*, *Syzygium polyanthum* and *Zingiber purpurea*. *J Acupunct Meridian Stud*, 4(1):75–79.
- Lara, A. D., Elisma, dan Sani, F. 2021. Uji Aktivitas Analgesik Infusa Daun Jeruju (*Acanthus ilicifolius* L.) pada Mencit Putih Jantan (*Mus musculus*). *Indonesian Journal of Pharma Science*, 3(2): 71-80.
- Lestari, D.E., Indriyani, dan Susanti, N.L. 2025. Ekstraksi dan Deteksi Kandungan Fitokimia Daun Salam (*Syzygium polyanthum*). *BIOMA : Jurnal Biologi Makassar*, 10(2): 76-84.
- Lina, R. N., dan Rahmawaty, A. 2022. Uji Efektivitas Analgesik Kombinasi Ekstrak Etanol Umbi Rumput Teki (*Cyperus rotundus* L.) dan Daun Kelor (*Moringa oleifera* Lam.) pada Mencit Jantan dengan Metode Geliat. *Cendekia Journal of Pharmacy*, 6(1): 55-61.
- Liu, S., Crawford, J., & Tao, F. 2023. Assessing Orofacial Pain Behaviors in Animal Models: A Review. *Brain sciences*, 13(3): 390.
- Makrufah dan Rohmah, J. 2025. Toxicity of White Turi Leaf Extract on Liver Function in Mice : Toksisitas Ekstrak Daun Turi Putih pada Fungsi Hati Mencit. *Indonesian Journal on Health Science and Medicine*, 2(2): 1-16.
- Murniati, A., Masruroh, E., Suciati, dan Fuana, Y. 2024. Pengaruh Konsumsi Rebusan Daun Salam sebagai Antiinflamasi terhadap Nyeri Sendi Osteoarthritis. *Jurnal Penelitian Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Nahdlatul Ulama Tuban*, 6(1): 30-34.

- Mutiarahmi, C. N., Hartady, T., dan Lesmana, R. 2021. Kajian Pustaka: Penggunaan Mencit Sebagai Hewan Coba di Laboratorium yang Mengacu pada Prinsip Kesejahteraan Hewan. *Indonesia Medicus Veterinus*, 10(1): 134-145.
- Ningrum, W. P., Jafar, G., Pramudiahwardani, A. R. and Kusriani, H. 2025. "Formulation and characterization of nanoemulgel of ethanol extract of bay leaves (*Syzygium polyanthum*) as an anti-burn agent using the hot plate method using white wistar rats", *Science Midwifery*, 13(1): 205-213.
- None, R. U., Upadhyay, M. R., Singh, S. S. & None, S. M. 2025. Analgesic Effect of Diacerein in Rats: An Acetic Acid Writhing Model Study. *Journal of Contemporary Clinical Practice*, 11(8): 941-945.
- Nurfitri, M. M., Queljoe, E. D., dan Datu, O. S. 2021. Uji Efek Analgetik Ekstrak Etanol Daun Kumis Kucing (*Orthosiphon aristatus* (Blume) Miq.) Terhadap Tikus Putih Jantan. *Pharmakon*, 10(4): 1155-1161.
- Nurhayati, R., Purnamawati, E., dan Anggraini, L.D. 2022. Analisis Kualitatif Fitokimia Kandungan Flavonoid Ekstrak Etanol dan Fraksi Metanol Daun Talas (*Colocasia esculenta* (L.) Schott) Menggunakan Metode Kldensitometri. *Jurnal Pharma Bhakta*, 2(2): 24-29.
- Nurmila, Sinay, H., dan Watuguly, T. 2019. Identifikasi dan Analisis Kadar Flavonoid Ekstrak Getah Angsana (*Pterocarpus indicus*) di Dusun Wanath Kecamatan Leihitu Kabupaten Maluku Tengah. *Biopendix*, 5(2): 65-71.
- Nursantoso, H. A., dan Walid. M. 2025. Uji Efektivitas Analgetik Ekstrak Etanol Daun Sirih Merah (*Piper crocatum*) pada Mencit Putih (*Mus musculus* L.) yang Diinduksi dengan Asam Asetat. *OBAT: Jurnal Riset Ilmu Farmasi Dan Kesehatan*, 3(2): 112–119.
- Parmadi, A., Rejeki, S., Endrawati, S., dan Julianingrum, P. 2024. Analgesic Efficacy Evaluation of Ethanol Extract from African Leaves (*Vernonia amygdalina* Del.) in Acetic Acid-Induced Mice (*Mus musculus*). *Photon: Jurnal Sain Dan Kesehatan*, 15(1): 34–39.
- Pawar, V., Patel, S. 2024. *Animal Models in Pain Research*. Springer: Singapore.
- Pinzon, R. T. 2016. *Pengkajian Nyeri*. Bertha Grafika Yogyakarta: Yogyakarta.
- Prambudi, H. 2020. Uji Analgetik Infus Daun Jambu Biji Berdaging Merah pada Mencit Jantan Dengan Metode Rangsang Kimia. *Jurnal Poltekkes Kemenkes Kendari*, 12(1): 1-9.

- Prasetya, A. A. N., Ratnasari, P. M., dan Ardianti, N. P. 2025. Aktivitas Analgesik Ekstrak Etanol 70% Kayu Secang (*Caesalpinia sappan* L.) pada Mencit Secara In Vivo. *Jurnal Mandala Pharmacon Indonesia (JMPI)*, 11(1): 66- 76.
- Primadiamanti, A., Saputri, G. A. R., dan Apriliana, S. 2024. Aktivitas Analgetik Kombinasi Daun Dan Buah Ciplukan (*Physalis angulata* L.) pada Mencit (*Mus musculus*). *Jurnal Ilmiah Wahana Pendidikan*, 10(7): 996-1006.
- Putri, A.O., Hati, M.C., Ishanti, N.P., dan Ilham, H.S. 2024. Identifikasi Senyawa Flavonoid pada Beberapa Jenis Tanaman dengan Kromatografi Lapis Tipis: Literature Review. *PHARMADEMICA: Jurnal Kefarmasian dan Gizi*, 3(2): 45-54.
- Rahmatia, L., Nasrudin, dan Nurlansi. 2022. Fitokimia dan Aktivitas Antiradikal DPPH Seduhan Daun Salam (*Syzygium polyanthum* Wight.). *Jurnal Ilmu Kimia Dan Pendidikan Kimia*, 11(1): 52-61.
- Rahmawati, S. 2022. Klasifikasi dan morfologi tanaman Salam (*Syzygium polyanthum*). *Jurnal Biologi Nusantara*, 10(1): 45-52.
- Raja, S. N., Carr, D. B., Cohen, M., Finnerup, N. B., Flor, H., Gibson, S., Keefe, F. J., Mogil, J. S., Ringkamp, M., Sluka, K. A., Song, X. J., Stevens, B., Sullivan, M. D., Tutelman, P. R., Ushida, T., & Vader, K. 2020. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*, 161(9): 1976–1982.
- Rambi, E.G., Prayoga, D.K., Hisan, A.K., Rambi, S.E., Edy, H.J., dan Abdullah, S.S. 2024. Uji Kandungan dan Aktivitas Antioksidan Ekstrak Daun Leilem (*Clerodendrum minahassae*) sebagai Kandidat Zat Aktif Sunscreen. *Pharmacy Medical Journal*, 7(1): 10-17.
- Renaldi, M.I., Dwiyanto, H.A., Siswati, N.D., Susilowati, dan Triana, N.W. 2025. Ekstraksi Saponin dari Daun Sengon (*Paraserianthes falcataria* (L.) Nielsen) Menggunakan Pelarut Etanol dengan Metode Soxhletasi. *Jurnal Integrasi Proses*, 14(1): 23-30.
- Rinwa, P., Eriksson, M., Cotgreave, I., and Bäckberg, M. 2024. 3R-Refinement Principles: Elevating Rodent Well-Being and Research Quality. *Laboratory Animal Research*, 40(11): 1-11.
- Rosdianto, R. S. 2025. Pengaruh Metode Kokristalisasi Terhadap Laju Disolusi Asam Mefenamat Dengan Menggunakan Asam Sitrat Sebagai Koformer. *Majalah Farmasetika*, 10 (4): 267-280.

- Rusmalina, S., Khasanah, K., dan Nugroho, D. K. 2020. Deteksi Asam Mefenamat pada Jamu Pegel Linu yang beredar di Wilayah Pekalongan. *Pharmacon: Jurnal Farmasi Indonesia*, 1(1): 51-60.
- Sabandar, C.W., Jalil, J., Ahmat, N., Aladdin, N., Zawawi, N.K. & Sahidin, I. 2022. Aktiviti Anti-Radang dan Antioksidan *Syzygium polyanthum* (Wight) Walp. *Sains Malaysiana*, 51(5): 1475-1485.
- Sahumena, M. H., Suryani, dan Rahmadani, N. 2019. Formulasi Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) Asam Mefenamat menggunakan VCO dengan Kombinasi Surfaktan Tween dan Span. *Journal Syifa Sciences and Clinical Research*, 1(2) : 37-46.
- Salimi, Y. K., Hasan, A. S., dan Botutihe, D. N. 2021. Sintesis dan Karakterisasi Carboxymethyl Cellulose Sodium (Na-CMC) dari Selulosa Eceng Gondok (*Eichhornia crassipes*) dengan Media Reaksi Etanol- Isobutanol. *Jurnal Chem*, 3(1): 1-11.
- Salsabila, A.F., dan Fuadi, A.M. 2023. Pengaruh Waktu Maserasi dan Konsentrasi Pelarut Etanol Terhadap Rendemen dan Aktivitas Antioksidan Kayu Secang. *Jurnal Teknik Indonesia*, 2(2): 87-99.
- Santiago, L.Â.M., Neto, R.N.M., Santos Ataíde, A.C. Oliveira, R.M., Ribeiro, R.M., Cartágenes, M.S., Lima-Neto, L.G., Carvalho, R.C., and Sousa, E.M. 2021. Flavonoids, Alkaloids and Saponins: are These Plant-derived Compounds an Alternative to the Treatment of Rheumatoid arthritis: A literature review. *Clinical Phytoscience*, 7(58): 1-10.
- Selviana, A. P., Khoirotunnisa, U., Ulandari, A. S., Rahayu, I. D., & Andrifanie, F. 2024. Pengaruh Konsentrasi dan Volume Etanol Terhadap Rendemen Ekstrak Bunga Telang (*Clitoria ternatea* L.) pada Metode Ekstraksi Maserasi. *Jurnal Agromedicine Unila: Jurnal Kesehatan dan Agromedicine*, 11(2), 94–100.
- Setyaningsih, R., dan Kusuma A. R. 2022. Studi Deskriptif Tingkat Pengetahuan Ibu Tentang Penanganan Nyeri. Intan Husada. *Jurnal Ilmu Keperawatan*, 10(02):75-82.
- Sharif, M., Rahman, M. M., & Islam, M. A. 2020. Evaluation of analgesic and anti-inflammatory activities of mefenamic acid in animal models. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 11(3), 1302–1308.
- Shi, Y., and Whu, W. 2023. Multimodal non-invasive non-pharmacological therapies for chronic pain: mechanisms and progress. *BMC Medicine*, 21(1): 1-29.

- Shishkina, S. V.; Vaksler, Y. A.; Konovalova, I. S.; Dyakonenko, V. V.; Varchenko, V. V. 2022. Quantum Chemical Study on Mefenamic Acid Polymorphic Forms. *ACS Omega*, 7 (21): 17544–17554.
- Siagian, E., dan Angeline, D.L. 2019. In House Training pada Perawat PK I-PK IV terhadap Pengetahuan tentang Manajemen Nyeri. *Klabat Journal of Nursing*, 1(2): 19-26.
- Silviani, S., Trisyani, Y., dan Emaliyawati, E. 2024. Manajemen Nyeri pada Pasien Penurunan Kesadaran di Ruang Perawatan Intensif: Scooping Review. *Maesa: Malahayati Health Student Journal*, 4(11): 5046-5059.
- Singh, P. P., Junnarkar, A. Y., & Varma, R. K. 1987. A test for analgesics: incoordination in writhing mice. *Methods and findings in experimental and clinical pharmacology*, 9(1): 9–11.
- Standley, A., Xie, J., Lau, A. W., Grote, L., & Gifford, A. J. 2024. Working with Miraculous Mice: *Mus musculus* as a Model Organism. *Current protocols*, 4(10): e70021.
- Sulistiawati, N., Rahmana, R. I., dan Ro'uf, A. 2024. Perbandingan Aktivitas Analgesik Parasetamol dan Antalgin pada Mencit Putih Jantan (*Mus Musculus*) dengan Metode *Writhing Test*. *JIFA: Jurnal Ilmiah Farmasi Attamru*, 5(1): 13-23.
- Syathotho, M., Anggitasari, W., dan Gumiarti. 2024. Test Analgesic Activity Of 70% Ethanol Extract Of Starfruit Leaves (*Averrhoa bilimbi* L.) on Male Mice with Writhing Test Method. *Indonesian Pharmacopeia Journal*, 1(2): 32–47.
- Takaeb, M.J., dan Leo, M.I. 2023. Identifikasi Metabolit Sekunder pada Sopi Kualin (SOKLIN) yang Dibuat dengan dan Tanpa Fermentasi di Desa Kualin Nusa Tenggara Timur. *Jurnal Sains dan Edukasi Sains*, 6(2): 111-116.
- Tanjung, R. M. 2024. Review: Potensi Ekstrak Daun Salam (*Syzygium polyanthum*) sebagai Antidiabetes Mellitus. *Jurnal Kesehatan Masyarakat*, 1(5): 213–225.
- Tanjung, S.B.F., dan Chatri, M. 2025. Alkaloid: Senyawa Metabolit Sekunder pada Tumbuhan dan Potensinya terhadap Pengendalian Penyakit pada Tanaman. *Jurnal Pendidikan Tambusai*, 9(1): 3672-3678.

- Tirtanirmala, P., Mun'im, A., and Firdayani. 2024. Pharmacological and molecular mechanism of *Syzygium polyanthum* leaves as antihypertensive with network pharmacology approach. *Jurnal Ilmiah Farmasi (Scientific Journal of Pharmacy)*, 20(1) : 63-79.
- Turana, Y. 2022. Comorbidities, social, and psychological factors associated with headache in adult Indonesians: Data from the 5th Indonesian Family Life Survey (IFLS-5). *Universa Medicina*, 41(1) :1–10.
- Wahyudi, Fadilla, A., Zahra, F., Shalsabila, N., dan Na'imi, N. 2024. Studi Literatur : Daun Salam (*Syzygium polyanthum*), Bumbu Dapur dengan Banyak Khasiat Pengobatan. *Jurnal Kesehatan Tambusai*, 5(4): 13440-13449.
- Wahyudi, Pulungan, D. R. A., Syahfitri, D., Adelia, D., dan Salsabila, R. F. 2024. Daun Salam (*Syzygium polyanthum*) Rempah Khas Indonesia dengan Berbagai Manfaat Farmakologi: Literature Review. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Education*, 4(3): 423-437.
- Widyaningsih, S., dan Chatri, M. 2025. Potensi Senyawa Saponin untuk Pengendalian Penyakit Tanaman. *Jurnal Pendidikan Tambusai*, 9(1): 3679-3684.
- Winarti, L., dan Wantiyah. 2011. Uji Efek Analgetika Ekstrak Rimpang Temu Kunci (*Boesenbergia pandurata* (Roxb.) pada Mencit Jantan Galur Swiss. *Majalah Obat Tradisional*, 16(1): 26-33.
- World Health Organization (WHO). (2025, September 24). Traditional medicine. Retrieved from <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/traditional-medicine>
- Yaacob, M., dan Megantara, S. 2018. Artikel Review: Uji Aktivitas dan Efek Farmakologi Daun Salam. *Farmaka*, 16(3): 44-53.
- Yam, M. F., Loh, Y. C., Oo, C. W., & Basir, R. 2020. Overview of Neurological Mechanism of Pain Profile Used for Animal “Pain-Like” Behavioral Study with Proposed Analgesic Pathways. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(12): 4355.

