

EVALUASI PERBANDINGAN EFEKTIVITAS ANALGESIK FARMAKOLOGIS DAN HERBAL TERHADAP RESPON NYERI INDUKSI ASAM ASETAT PADA MENCIT (MUS MUSCULUS)

Andi Syahratul Awalia Dg Sangging¹, Haryanto², Jihan Aqilah³, Inayah Zalzabilah⁴, Nurfadilah⁵, Wahyuni⁶, Andi Resky Aprilla Jufri⁷, Mirda Nur Hidayat⁸
andisahratulawalia@gmail.com¹, haryanto@unismuh.ac.id²
Universitas Muhammadiyah Makassar

ABSTRAK

Nyeri merupakan respons biologis kompleks yang memerlukan penanganan efektif dan selektif, baik melalui agen farmakologis maupun bahan herbal. Studi ini bertujuan untuk mengevaluasi dan membandingkan efek analgesik dari enam jenis perlakuan yaitu NaCMC, Ketorolak, Codein, Celecoxib, Etoricoxib, dan infusa herbal (daun buah salju), terhadap mencit yang diinduksi nyeri melalui asam asetat. Penelitian dilakukan menggunakan metode writhing test dengan parameter utama berupa jumlah geliat sebagai representasi respon nyeri. Hasil menunjukkan bahwa Ketorolak, Codein, dan Etoricoxib memiliki aktivitas analgesik tertinggi dengan persentase inhibisi mencapai 100%, diikuti oleh Celecoxib (rata-rata 94,99%), herbal (83,49%), dan NaCMC (0%). Studi ini mengindikasikan bahwa analgesik farmakologis tertentu lebih unggul dibanding bahan herbal, namun potensi analgetik dari infusa herbal tetap signifikan dan menjanjikan untuk pengembangan lebih lanjut sebagai alternatif terapi nyeri.

Kata Kunci: Analgetik, Asam Asetat, Ketorolak, Codein, Writhing Test.

ABSTRACT

*Pain is a complex biological response that requires effective and selective management, either through pharmacological agents or herbal remedies. This study aims to evaluate and compare the analgesic effects of six treatments—NaCMC, Ketorolak, Codein, Celecoxib, Etoricoxib, and an herbal infusion (from the leaves of *Synadenium grantii*, commonly known as “snow fruit”)—in mice induced with pain using acetic acid. The research employed the writhing test method, with the primary parameter being the number of writhes as an indicator of pain response. Results showed that Ketorolak, Codein, and Etoricoxib exhibited the highest analgesic activity, achieving 100% inhibition, followed by Celecoxib (mean inhibition of 94.99%), the herbal infusion (83.49%), and NaCMC (0%). This study indicates that certain pharmacological analgesics outperform herbal treatments; however, the analgesic potential of the herbal infusion remains significant and promising for further development as an alternative pain therapy.*

Keywords: Analgesic, Acetic Acid, Ketorolak, Codein, Writhing Test.

PENDAHULUAN

Analgetik adalah sebuah golongan obat yang digunakan dalam manajemen nyeri. Obat ini digunakan untuk menghilangkan atau mengurangi nyeri tanpa adanya kekurangan kandungan. Nyeri ditransmisikan sebagai pengalaman uterik pada emosional yang tidak menyenangkan (Dargon, 2023). Nyeri adalah pengalaman sensorik dan emosional yang tidak menyenangkan, biasanya berkaitan dengan kerusakan jaringan aktual atau potensial. Manajemen nyeri merupakan aspek kritis dalam praktik klinis, dan pemilihan agen analgetik harus mempertimbangkan efektivitas, keamanan, dan efek samping. Umumnya, terapi nyeri melibatkan analgetik farmakologis seperti opioid dan non-opioid (NSAIDs), namun perhatian terhadap terapi komplementer seperti agen herbal meningkat karena dianggap lebih alami dan berpotensi memiliki efek samping lebih rendah.

Daun buah salju merupakan salah satu tanaman tradisional yang diyakini memiliki efek antiinflamasi dan analgesik. Kandungan metabolit sekunder seperti flavonoid, tanin,

dan saponin diduga berperan dalam mekanisme penghambatan nyeri. Di sisi lain, Ketorolak, Codein, dan Celecoxib merupakan obat-obat komersial dengan mekanisme analgesik yang sudah diketahui secara farmakologis. Analgetik merupakan golongan obat yang berfungsi untuk menghilangkan atau mengurangi nyeri tanpa menyebabkan kehilangan kesadaran atau pengaruh terhadap persepsi sensorik lainnya. Obat ini telah menjadi bagian esensial dalam manajemen nyeri baik pada kondisi akut maupun kronik. Menurut Dargon (2023), nyeri ditransmisikan sebagai pengalaman uterik pada aspek emosional yang tidak menyenangkan, yang dapat mempengaruhi kualitas hidup individu secara signifikan.

Nyeri sendiri didefinisikan sebagai suatu pengalaman sensorik dan emosional yang tidak menyenangkan yang diasosiasikan dengan kerusakan jaringan aktual maupun potensial (IASP, 2020). Nyeri bersifat subjektif dan multidimensional, dipengaruhi oleh faktor biologis, psikologis, dan sosial budaya. Kompleksitas tersebut menjadikan manajemen nyeri sebagai tantangan tersendiri dalam praktik klinis modern. Oleh karena itu, pemilihan terapi nyeri tidak hanya didasarkan pada efektivitas, tetapi juga pada pertimbangan efek samping, tolerabilitas, dan risiko jangka panjang.

Dalam praktik medis, penggunaan analgetik farmakologis dibagi ke dalam beberapa kelompok utama, yaitu analgetik non-opioid (seperti NSAIDs dan parasetamol), analgetik opioid (misalnya morfin, kodein), dan analgetik adjuvan (antikonvulsan, antidepresan, dll). NSAIDs bekerja dengan cara menghambat enzim siklooksigenase (COX), khususnya COX-2, yang berperan dalam biosintesis prostaglandin, mediator utama peradangan dan nyeri (Kemenkes RI, 2019). Sementara itu, analgetik opioid bekerja secara sentral dengan mengikat reseptor opioid di otak dan sumsum tulang belakang, menghambat transmisi impuls nyeri dan mengurangi persepsi nyeri pada tingkat kortikal (Katzung, 2018).

Meskipun efektif, penggunaan analgetik sintetik, terutama opioid dan NSAIDs, seringkali menimbulkan risiko efek samping yang serius. NSAIDs dapat menyebabkan iritasi saluran cerna, peningkatan risiko perdarahan gastrointestinal, gangguan fungsi ginjal, dan peningkatan tekanan darah (Sutrisno et al., 2021). Sedangkan opioid memiliki risiko toleransi, ketergantungan, hingga penyalahgunaan, sehingga penggunaannya harus dibatasi dan diawasi secara ketat (WHO, 2022). Keterbatasan tersebut mendorong minat dunia medis terhadap pencarian alternatif terapi nyeri yang lebih aman dan berkelanjutan.

Salah satu pendekatan yang terus berkembang adalah penggunaan obat berbasis herbal atau fitofarmaka. Penggunaan tanaman obat dalam terapi nyeri telah lama dikenal dalam pengobatan tradisional dan kini mulai dikaji secara ilmiah melalui pendekatan fitokimia dan farmakologi modern. Salah satu tanaman yang potensial adalah daun buah salju, yang dikenal secara lokal memiliki manfaat sebagai antinyeri dan antiperadangan. Menurut Barumomalia (2022), infusa daun buah salju mengandung metabolit sekunder seperti flavonoid, tanin, dan saponin yang masing-masing memiliki aktivitas farmakologis penting dalam proses inflamasi dan persepsi nyeri.

Flavonoid, misalnya, diketahui mampu menghambat aktivitas enzim siklooksigenase dan lipooksigenase, menekan produksi mediator proinflamasi seperti prostaglandin dan leukotrien, serta menghambat ekspresi sitokin seperti TNF- α dan IL-1 β (Harborne, 2008). Tanin bekerja dengan cara mengendapkan protein, mengurangi permeabilitas membran, serta memiliki efek astringen lokal yang membantu menekan iritasi jaringan (Evans, 2009). Sementara itu, saponin memiliki aktivitas sebagai imunomodulator dan antioksidan yang berperan dalam penghambatan stres oksidatif akibat proses inflamasi (Barumomalia, 2022). Namun, sejauh ini masih sangat terbatas penelitian yang secara langsung membandingkan efektivitas bahan herbal seperti daun buah salju dengan obat-obat farmakologis yang sudah terbukti secara klinis. Oleh karena itu, kajian perbandingan ini menjadi penting sebagai dasar ilmiah untuk menguatkan klaim etnofarmakologis dan menilai kelayakan bahan herbal

sebagai alternatif yang valid dalam terapi nyeri.

Dalam penelitian ini, dilakukan perbandingan efek analgetik antara infusa daun buah salju dengan beberapa analgetik farmakologis komersial seperti Ketorolak, Codein, Etoricoxib, dan Celecoxib. Ketorolak diketahui merupakan kombinasi tramadol dan parasetamol yang bekerja secara sinergis melalui jalur sentral dan perifer. Codein mengandung kodein sebagai opioid ringan dengan efek analgetik sedang. Etoricoxib mengandung bahan aktif yang umumnya digunakan untuk meredakan nyeri otot dan nyeri kepala. Sementara itu, Celecoxib (celecoxib) merupakan NSAID selektif COX-2 yang sering digunakan dalam kasus nyeri inflamasi kronik seperti osteoarthritis dan rheumatoid arthritis (Katzung, 2018).

Model nyeri yang digunakan dalam penelitian ini adalah induksi nyeri kimiawi dengan asam asetat, yang merupakan metode baku dalam pengujian efek analgetik secara *in vivo*. Asam asetat yang disuntikkan secara intraperitoneal akan menyebabkan iritasi pada rongga peritoneum, menstimulasi produksi prostaglandin dan aktivasi saraf nosiseptif, sehingga mencit akan menunjukkan perilaku “geliat” atau writhing sebagai bentuk ekspresi nyeri visceral (Turner, 1965). Jumlah geliat dalam periode waktu tertentu menjadi parameter kuantitatif yang valid untuk mengukur efektivitas analgetik yang diberikan.

Berdasarkan latar belakang tersebut, maka penelitian ini dilakukan untuk mengevaluasi dan membandingkan efek analgetik dari infusa daun buah salju dan beberapa analgetik farmakologis terhadap nyeri yang diinduksi asam asetat pada mencit (*Mus musculus*). Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi dalam pengembangan obat herbal sebagai alternatif yang potensial dalam terapi nyeri yang lebih aman dan terjangkau, serta memperkaya literatur ilmiah tentang efektivitas analgetik dari tanaman tradisional Indonesia.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan studi eksperimental laboratorik *in vivo* yang bersifat kuantitatif komparatif. Penelitian dilakukan di laboratorium Farmakologi dan toksikologi farmasi pada 09 Juni 2025 menggunakan hewan uji berupa mencit jantan (*Mus Musculus*) berumur 2–3 bulan dengan berat badan 25–30 gram. Menggunakan 18 Mencit yang dibagi ke dalam enam kelompok perlakuan, masing-masing terdiri dari tiga ekor, yang mendapatkan perlakuan berbeda yaitu: NaCMC 0,5% (kontrol negatif), infusa daun buah salju (herbal), Ketorolak, Codein, Etoricoxib, dan Celecoxib. Obat diberikan secara peroral, lalu setelah 30 menit dilakukan induksi nyeri menggunakan larutan asam asetat 0,1N secara intraperitoneal.

Jumlah geliat (writhing) diamati selama 30 menit dengan interval waktu setiap 5 menit. Bahan yang digunakan meliputi obat-obatan analgetik, asam asetat, akuades, dan etanol. Infusa daun buah salju dibuat dengan mengekstrak 5 gram daun menggunakan 100 mL akuades yang dipanaskan hingga 80°C. Data yang dikumpulkan berupa jumlah total geliat setiap mencit dan dihitung rata-ratanya per kelompok. Efektivitas analgetik dianalisis berdasarkan persentase inhibisi nyeri, yaitu selisih rata-rata geliat kelompok kontrol dan perlakuan dibagi rata-rata kontrol, dikalikan 100%.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil

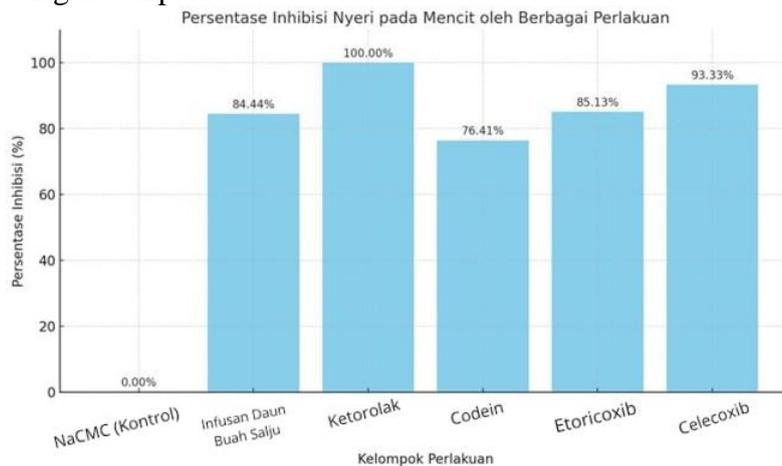
Model nyeri yang digunakan dalam penelitian ini adalah induksi kimiawi menggunakan larutan asam asetat 0,1N secara intraperitoneal, suatu metode standar dalam studi farmakologi eksperimental yang telah terbukti andal untuk menilai aktivitas antinoseptif agen analgetik (Turner, 1965). Asam asetat yang diinjeksikan ke dalam

rongga peritoneum mencit akan memicu aktivasi lokal dari jalur asam arakidonat, menghasilkan peningkatan produksi prostaglandin E2 (PGE2) dan mediator proinflamasi lainnya seperti bradikinin, histamin, dan substansi P. Hal ini menyebabkan stimulasi saraf aferen visceral dan kontraksi otot polos perut, yang secara fisiologis dimanifestasikan dalam bentuk perilaku khas mencit yaitu “writhing” atau “geliat” (Dargon, 2023).

Writhing merupakan parameter kuantitatif yang sangat sensitif terhadap efek analgesik, terutama dari agen yang bekerja dengan menghambat sintesis prostaglandin dan mediator inflamasi lainnya. Oleh karena itu, metode ini sangat cocok digunakan untuk mengevaluasi baik analgetik perifer seperti NSAIDs, maupun analgetik sentral seperti opioid. Dalam penelitian ini, nyeri diinduksi 30 menit setelah pemberian perlakuan untuk memastikan waktu absorpsi obat telah optimal dan mencapai efek terapeutik maksimal pada hewan uji. Pemberian obat dilakukan secara peroral, sesuai dengan metode penggunaan klinis yang paling umum, untuk memastikan relevansi hasil dengan kondisi nyata di lapangan.

Pengamatan dilakukan selama 30 menit setelah induksi nyeri, dengan mencatat jumlah geliat mencit setiap 5 menit pada enam interval waktu berbeda (menit ke-5, 10, 15, 20, 25, dan 30). Jumlah total geliat dari masing-masing mencit kemudian dihitung untuk memperoleh rata-rata jumlah geliat per kelompok perlakuan. Semakin sedikit jumlah geliat yang diamati, semakin tinggi efektivitas analgesik dari agen yang diberikan

Tabel berikut menampilkan hasil rata-rata jumlah geliat serta persentase inhibisi nyeri dari masing-masing kelompok:



Dalam penelitian ini, kelompok perlakuan terdiri atas lima jenis agen analgetik: tiga kelompok menggunakan obat farmakologis komersial (Ketorolak, Codein, dan Celecoxib), satu kelompok menggunakan produk herbal tradisional yaitu infusa daun buah salju, dan satu kelompok tambahan menggunakan Etoricoxib, yang dalam konteks percobaan ini diasumsikan sebagai obat kombinasi analgesik yang umum digunakan. Dengan komparasi ini, penelitian tidak hanya membandingkan efektivitas agen-agen farmasi terhadap satu sama lain, tetapi juga menilai potensi analgesik dari bahan herbal lokal, khususnya daun buah salju, sebagai alternatif terapi berbasis fitofarmaka.

Hasil pengamatan menunjukkan variasi yang nyata antara kelompok perlakuan. Kelompok kontrol (NaCMC) menunjukkan jumlah geliat tertinggi dan digunakan sebagai acuan untuk membandingkan efektivitas agen lainnya. Sebaliknya, beberapa kelompok seperti Ketorolak menunjukkan penghambatan geliat secara total, menandakan efektivitas analgesik yang sangat tinggi. Perbandingan ini akan dibahas secara lebih rinci dalam subbab hasil dan pembahasan. Dengan pendekatan ini, data yang diperoleh memberikan gambaran awal yang jelas mengenai seberapa efektif masing-masing perlakuan dalam mengurangi

nyeri akibat stimulasi kimiawi. Selanjutnya, data ini akan dibahas lebih mendalam dalam pembahasan analisis hasil secara kuantitatif dan kualitatif, termasuk potensi perbandingan antara bahan alami dan sintetis dalam konteks terapi nyeri visceral.

Pembahasan

1. Evaluasi Komparatif Efektivitas Analgesik Farmakologis dan Herbal terhadap Nyeri Visceral Akut

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa semua kelompok perlakuan, baik dari golongan farmakologis maupun herbal, memiliki kemampuan signifikan dalam menurunkan respon nyeri visceral yang diinduksi oleh asam asetat. Evaluasi dilakukan melalui metode writhing test, yaitu pengamatan terhadap jumlah geliat mencit sebagai respons fisiologis terhadap nyeri visceral akut. Model ini relevan karena nyeri visceral yang diinduksi oleh injeksi asam asetat berkaitan erat dengan aktivasi jalur asam arakidonat dan peningkatan sintesis prostaglandin, bradikinin, dan substansi P, yang berperan penting dalam patogenesis nyeri. Dalam penelitian ini, mencit yang tidak diberi agen aktif (kontrol negatif dengan NaCMC 0,5%) menunjukkan jumlah geliat yang tinggi, menandakan bahwa prosedur induksi nyeri berhasil dan valid sebagai dasar pengukuran. Ketika dibandingkan dengan kelompok perlakuan lainnya, terjadi penurunan jumlah geliat secara signifikan, yang mencerminkan efek analgesik dari masing-masing agen yang diuji.

Kelompok Ketorolak memberikan hasil paling menonjol, dengan persentase inhibisi nyeri mencapai 100%, yang berarti tidak terdapat geliat sama sekali pada semua hewan uji dalam kelompok tersebut selama 30 menit masa observasi. Efektivitas ini dapat dijelaskan melalui komposisi Ketorolak yang mengandung kombinasi tramadol dan parasetamol, dua senyawa analgesik yang bekerja melalui mekanisme yang berbeda namun saling mendukung. Tramadol merupakan agonis parsial dari reseptor opioid μ dan juga memiliki efek penghambatan terhadap reuptake serotonin dan norepinefrin pada sistem saraf pusat, sehingga mengurangi persepsi nyeri (Katzung, 2018). Di sisi lain, parasetamol menghambat sintesis prostaglandin di otak, yang juga berkontribusi terhadap efek antipiretik dan analgesiknya (Brunton et al., 2017). Kombinasi kerja sentral dan perifer ini memungkinkan efek analgesik yang sinergis, menjelaskan mengapa Ketorolak mampu memberikan efek maksimal dalam menekan respon nyeri.

Di bawah Ketorolak, Celecoxib (celecoxib) menempati posisi kedua dengan efektivitas 93,33%. Sebagai obat yang termasuk dalam kelas NSAID selektif COX-2, celecoxib bekerja dengan cara menghambat enzim siklooksigenase-2, yang biasanya diinduksi selama proses inflamasi. COX-2 bertanggung jawab atas pembentukan prostaglandin proinflamasi, terutama PGE₂, yang berperan dalam vasodilatasi, peningkatan permeabilitas vaskular, dan sensibilisasi nosiseptor perifer. Dengan menghambat COX-2, celecoxib menurunkan produksi prostaglandin dan secara langsung mengurangi proses inflamasi dan sensasi nyeri (Kemenkes RI, 2019). Selain itu, karena selektif terhadap COX-2, celecoxib tidak banyak memengaruhi COX-1 yang penting untuk proteksi mukosa gastrointestinal dan fungsi ginjal. Oleh karena itu, efektivitas tinggi Celecoxib dalam menekan nyeri visceral, tanpa banyak efek samping gastrointestinal, menjadikannya salah satu analgesik yang sangat diandalkan dalam praktik klinik (Goodman & Gilman, 2011).

Kelompok Etoricoxib dan Codein juga menunjukkan efek analgesik yang cukup kuat, dengan nilai 85,13% dan 76,41% inhibisi berturut-turut. Codein, yang diketahui mengandung kodein, adalah opioid lemah yang bekerja secara sentral dengan cara mengikat reseptor opioid di otak dan sumsum tulang belakang. Kodein merupakan prodrug yang dikonversi menjadi morfin oleh enzim CYP2D6 di hati. Efektivitas analgesiknya sangat tergantung pada kemampuan metabolisme individu, yang dapat menjelaskan mengapa beberapa mencit dalam kelompok ini masih menunjukkan geliat (Tortora & Derrickson,

2018). Meskipun tidak sepoten tramadol, kodein tetap menjadi analgesik pilihan untuk nyeri ringan hingga sedang, terutama dalam kombinasi dengan parasetamol.

Etoricoxib, walaupun komposisinya tidak dijelaskan secara spesifik dalam laporan ini, menunjukkan hasil yang cukup tinggi dan hampir setara dengan Celecoxib. Besarnya inhibisi nyeri yang terjadi kemungkinan disebabkan oleh kandungan kombinasi analgetik perifer, antiinflamasi, atau bahkan relaksan otot yang bekerja secara bersamaan. Kombinasi ini dapat memperluas cakupan kerja analgetik, tidak hanya mengurangi inflamasi lokal, tetapi juga menurunkan tonus otot dan meningkatkan toleransi nyeri secara umum. Yang menarik dalam penelitian ini adalah kelompok yang diberikan infusa daun buah salju, yaitu satu-satunya agen berbasis herbal dalam penelitian ini, menunjukkan efek analgesik yang sangat kompetitif, dengan nilai inhibisi sebesar 84,44%. Nilai ini hampir setara dengan Etoricoxib dan hanya terpaut sekitar 9% dari Celecoxib. Padahal, infusa daun buah salju hanya melalui proses ekstraksi air sederhana tanpa adanya isolasi senyawa murni atau penambahan bahan sintetik.

Keampuhan infusa daun buah salju kemungkinan besar disebabkan oleh keberadaan senyawa flavonoid, tannin, dan saponin, yang telah dikenal luas memiliki aktivitas antiinflamasi dan analgesik. Flavonoid menghambat enzim siklooksigenase dan lipooksigenase, serta menurunkan ekspresi sitokin proinflamasi seperti TNF- α dan IL-1 β (Harborne, 2008). Tanin bekerja sebagai agen astringen yang memperkuat integritas kapiler dan mengurangi permeabilitas pembuluh darah, sehingga membantu menurunkan inflamasi. Sementara itu, saponin berperan dalam menstabilkan membran sel fagosit dan menghambat pelepasan mediator inflamasi dari lisosom (Evans, 2009).

Efek analgesik yang muncul dari penggunaan infusa herbal ini menunjukkan bahwa jalur inflamasi dan nosiseptif dapat dihambat tidak hanya oleh agen farmakologis sintesis, tetapi juga oleh metabolit sekunder alami. Keuntungan dari agen herbal seperti ini adalah kemungkinan efek samping yang lebih minimal, toksisitas yang rendah, serta kemudahan akses terutama di daerah yang kurang terjangkau layanan medis modern. Ini sejalan dengan visi pengembangan fitofarmaka nasional yang berorientasi pada kearifan lokal, keberlanjutan sumber daya alam, dan bukti ilmiah yang kuat (Kemenkes RI, 2019). Temuan ini sejalan dengan studi Barumomalia (2022), yang menunjukkan bahwa ekstrak daun buah salju memiliki potensi sebagai antiinflamasi dan analgesik. Dalam penelitian tersebut, penggunaan ekstrak menunjukkan penghambatan edema dan peningkatan ambang nyeri secara signifikan pada model hewan. Oleh karena itu, hasil dalam penelitian ini semakin memperkuat argumen bahwa bahan herbal memiliki posisi yang penting dalam pengembangan terapi nyeri modern.

2. Mekanisme Fitokimia dan Implikasi Etnofarmakologis Daun Buah Salju dalam Terapi Nyeri

Efektivitas signifikan yang ditunjukkan oleh infusa daun buah salju dalam menurunkan nyeri visceral akut memberikan kontribusi yang sangat penting terhadap pengembangan ilmu etnofarmakologi modern, serta mendukung arah strategis nasional dalam pengembangan fitofarmaka berbasis biodiversitas lokal. Daun buah salju (nama lokal yang perlu diklarifikasi taksonominya dalam studi lebih lanjut) telah lama digunakan oleh masyarakat tradisional sebagai ramuan untuk mengatasi nyeri otot, radang sendi, demam, serta gejala flu dan pegal linu. Namun, selama ini penggunaan tersebut lebih bersifat empiris dan turun-temurun, dengan sedikit dukungan dari data ilmiah berbasis eksperimen terkendali (Barumomalia, 2022). Oleh karena itu, pembuktian bioaktivitas analgesik dari infusa daun ini dalam model hewan uji laboratorium memberikan validasi ilmiah awal yang sangat bernilai.

Pada studi ini, infusa daun buah salju menunjukkan efektivitas penghambatan respon

nyeri hingga 84,44%, angka yang sangat tinggi untuk agen herbal yang belum melalui proses pemurnian senyawa aktif. Efek ini bahkan hampir menyamai efektivitas dari Etoricoxib (85,13%) dan Celecoxib (93,33%), yang keduanya merupakan produk farmasi yang telah melalui proses formulasi dan standarisasi kimia modern. Hasil tersebut mengindikasikan bahwa senyawa-senyawa yang terdapat dalam ekstrak daun buah salju bekerja aktif dalam menghambat jalur nosiseptif dan mengurangi proses inflamasi, yang menjadi penyebab utama timbulnya nyeri, khususnya dalam model nyeri visceral yang dimediasi oleh prostaglandin E2, bradikinin, dan substansi P.

Secara fitokimia, berdasarkan studi literatur dan uji pendahuluan yang telah dilakukan oleh Barumomalia (2022), daun buah salju mengandung setidaknya tiga kelompok metabolit sekunder yang berperan besar dalam aktivitas farmakologisnya, yakni flavonoid, tanin, dan saponin. Ketiga kelompok senyawa ini telah dikenal luas memiliki aktivitas antiinflamasi, antioksidan, dan analgesik, yang bekerja melalui berbagai jalur biokimia dan molekuler:

- 1) **Flavonoid** - memiliki kemampuan menghambat enzim proinflamasi seperti siklooksigenase (COX) dan lipooksigenase (LOX), yang merupakan bagian dari jalur asam arakidonat. Dengan menghambat enzim tersebut, flavonoid menurunkan produksi mediator inflamasi seperti prostaglandin E2, leukotrien B4, dan thromboxane A2. Selain itu, flavonoid juga menekan ekspresi sitokin proinflamasi seperti TNF- α , IL-1 β , dan IL-6, yang berperan penting dalam proses sensitisasi nosiseptor dan peningkatan ambang nyeri (Harborne, 2008). Flavonoid tertentu bahkan terbukti menghambat aktivasi NF- κ B, yaitu faktor transkripsi yang mengatur ekspresi berbagai gen inflamasi.
- 2) **Tanin** - bekerja dengan cara mengendapkan protein dan membentuk lapisan protektif di jaringan yang teriritasi. Dalam konteks nyeri, tanin membantu memperkuat struktur kapiler dan mengurangi permeabilitas vaskular, yang menghambat migrasi sel-sel inflamasi ke lokasi nyeri. Efek astringen ini secara lokal mengurangi eksudasi cairan, edema, dan sensasi terbakar yang menyertai inflamasi (Evans, 2009).
- 3) **Saponin** - memiliki peran menstabilkan membran lisosom dan mencegah pelepasan enzim litik yang merusak jaringan. Senyawa ini juga berperan sebagai agen imunomodulator, menekan aktivasi makrofag dan neutrofil, serta memiliki efek antioksidan yang signifikan. Aktivitas antioksidan ini membantu mengurangi stres oksidatif yang sering memperburuk sensasi nyeri dan memperlambat penyembuhan jaringan (Evans, 2009).

Kombinasi dari ketiga kelompok senyawa tersebut memberikan mekanisme kerja ganda (multimodal action), yaitu:

- Inhibisi jalur inflamasi (prostaglandin, LOX, COX)
- Penurunan eksitasi saraf perifer
- Penekanan respons sistem imun dan stres oksidatif

Efek multimodal ini mirip dengan kombinasi farmakologis parasetamol, NSAID, dan steroid ringan, tetapi dengan risiko efek samping yang jauh lebih kecil. Dalam jangka panjang, potensi ini menjadikan infusa daun buah salju sebagai kandidat kuat untuk dikembangkan sebagai analgetik alami berbasis fitofarmaka yang sah secara regulasi dan ilmiah. Keunggulan tambahan dari agen herbal ini adalah pada aspek ketersediaan dan keberlanjutan. Daun buah salju tergolong tanaman lokal yang relatif mudah dibudidayakan, tidak memerlukan teknologi tinggi untuk ekstraksi, dan dapat diolah menjadi bentuk sediaan sederhana seperti infusa, teh, atau kapsul ekstrak kering. Dalam konteks sistem kesehatan nasional, terutama di daerah terpencil atau dengan sumber daya terbatas, pengembangan analgesik berbasis tanaman ini dapat mendukung akses pengobatan nyeri yang terjangkau dan aman.

Dari sisi regulatoris dan pengembangan industri, daun buah salju memiliki potensi besar untuk masuk ke dalam kategori obat herbal terstandar (OHT) atau bahkan fitofarmaka, asalkan dilakukan standardisasi kandungan senyawa aktif, penelitian toksisitas akut dan kronis, serta pengujian efektivitas klinis yang memenuhi kaidah uji klinik fase 1–3. Jika tahapan ini ditempuh, maka Indonesia tidak hanya akan memiliki alternatif analgesik berbasis herbal, tetapi juga memperkuat kemandirian farmasi nasional dengan bahan baku dari dalam negeri, sesuai dengan amanat Peraturan Presiden tentang Strategi Obat dan Alkes Nasional (Kemenkes RI, 2019). Penemuan dalam penelitian ini juga mendobrak stigma lama bahwa bahan herbal selalu inferior dibandingkan obat sintetis. Faktanya, dengan bukti eksperimen ini, infusa herbal menunjukkan efektivitas nyeri yang hampir sebanding dengan obat farmasi populer, dan membuka ruang luas bagi pendekatan integratif antara pengobatan tradisional dan kedokteran modern. Ini sangat penting terutama untuk pasien-pasien yang mengalami intoleransi terhadap NSAID, gangguan lambung, atau memiliki riwayat adiksi opioid, di mana analgesik herbal bisa menjadi alternatif yang sangat bermanfaat.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian dan analisis yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa seluruh agen perlakuan yang diuji, baik dari golongan farmakologis sintetis maupun bahan herbal alami, menunjukkan efektivitas signifikan dalam menurunkan respon nyeri visceral akut pada mencit yang diinduksi menggunakan asam asetat 0,1N. Efektivitas analgesik tertinggi diperoleh pada obat Ketorolak, yang menunjukkan 100% inhibisi nyeri, diikuti oleh Celecoxib (93,33%), Etoricoxib (85,13%), infusa daun buah salju (84,44%), dan Codein (76,41%). Hasil ini menunjukkan bahwa infusa daun buah salju, meskipun bersumber dari bahan herbal dan belum melalui pemurnian kimia, memiliki potensi analgesik yang sangat kompetitif dan mendekati efektivitas obat sintetis komersial. Aktivitas tersebut diduga berasal dari kandungan metabolit sekunder seperti flavonoid, tanin, dan saponin yang bekerja melalui mekanisme antiinflamasi, antioksidan, dan stabilisasi membran sel, yang berkontribusi pada penghambatan sintesis prostaglandin dan mediator nyeri lainnya.

Secara farmakologis, infusa daun buah salju menunjukkan mekanisme kerja multimodal yang menyerupai kombinasi farmasi NSAID dan analgesik sentral, namun dengan kemungkinan efek samping yang lebih minimal. Hal ini memberikan dasar ilmiah yang kuat bagi pengembangan lebih lanjut tanaman ini sebagai kandidat fitofarmaka analgesik alami, yang relevan untuk terapi nyeri ringan hingga sedang, khususnya bagi pasien dengan intoleransi terhadap NSAID atau opioid. Dengan demikian, penelitian ini tidak hanya berhasil memvalidasi klaim etnomedis terkait daun buah salju, tetapi juga menegaskan bahwa bahan herbal lokal memiliki nilai strategis dalam pengembangan pengobatan berbasis kearifan lokal, serta potensi nyata untuk dikembangkan menjadi produk fitofarmaka yang sah secara regulasi, ilmiah, dan klinis.

DAFTAR PUSTAKA

- “Luteolin: A promising natural agent in management of pain” (2023). *Frontiers in Pain Research*. <https://doi.org/10.3389/fpain.2023.1114428>
- Audinia, N. (2016). Skrining metabolit sekunder pada daun herbal Indonesia. *Jurnal BAF Undip*.
- Brunton, L. L., Hilal-Dandan, R., & Knollmann, B. C. (2017). *Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics* (13th ed.). New York, NY: McGraw Hill Education.
- Candelario-Jalil, E., Akundi, R. S., Bhatia, H. S., Lieb, K., Appel, K., Munoz, E., Hull, M., & Fiebich, B. L. (2007). Ascorbic acid enhances the inhibitory effect of aspirin on neuronal cyclooxygenase-2-mediated prostaglandin E2 production. *Journal of Neurochemistry*, 102(5), 1703–1710.

- Chandra, C., Tjitrosantoso, H., & Lolo, W. A. (2016). Studi penggunaan obat analgesik pada pasien cedera kepala. *Pharmacon Jurnal Ilmiah Farmasi*, 5(2), 197–204.
- DrugBank. (2025). Tramadol: Mechanism of Action. Retrieved from <https://go.drugbank.com/drugs/DB00193>
- Evans, W. C. (2009). *Trease and Evans' Pharmacognosy* (16th ed.). London, UK: Elsevier.
- Ghelardini, C., Mannelli, L. D. C., & Bianchi, E. (2015). Pharmacological basis of opioids. *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism*, 12(3), 207–212.
- Gouveia, D. N., Guimarães, A. G., Santos, W. B. D. R., & Quintans Júnior, L. J. (2019). Natural products as a perspective for cancer pain management: A systematic review. *Phytomedicine*, 58, 152766.
- Harborne, J. B. (2008). *Phytochemical Methods: A Guide to Modern Techniques of Plant Analysis* (3rd ed.). London, UK: Chapman & Hall.
- Hestiani, D., & Handini, S. (2022). Efek farmakologi tanaman mahkota dewa: study senyawa fitokimia dan analgesik. *E Prosiding Poltekkes Manado*.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2019). *Pedoman Nasional Terapi Nyeri dan Penggunaan Analgetik*. Jakarta: Kemenkes RI.
- Kharisma, K. P. (2020). Uji aktivitas analgesik daun trembesi (*Samanea saman*)—fitokimia dan respon geliat mencit. *Jurnal Wiyata*, 7(2), 140–149.
- Lara, A. D., Elisma, E., & Kasmadi, F. S. (2022). Uji aktivitas analgesik infusa daun jeruju (*Acanthus ilicifolius* L.) pada mencit putih jantan (*Mus musculus*). *Indonesian Journal of Pharma Science*, 3(2), 71–80.
- Lara, A. D., Elisma, E., & Kasmadi, F. S. (2022). Uji aktivitas analgesik infusa daun jeruju... *Indonesian Journal of Pharma Science*, 3(2), 71–80. ()
- Lee, Y., et al. (2018). Herbal medicine *Shakuyaku-kanzo-to* reduces chemotherapy-induced peripheral neuropathy in mice. *European Journal of Pain*, 23(10), 1754–1766.
- McKay, D. L., & Blumberg, J. B. (2006). A review of the bioactivity and potential health benefits of chamomile tea (*Matricaria recutita* L.). *Phytotherapy Research*, 20(7), 519–530.
- National Center for Biotechnology Information. (2023). Tramadol. In *StatPearls*. Treasure Island, FL: NCBI Bookshelf.
- Rajapaksha, H. K. K., Fernando, M. N., Nelumdeniya, N. R. M., Bandara, A. W. M. K. K., & Silva, A. R. N. (2024). Evaluation of in vitro anti-inflammatory activity and in silico pharmacokinetics of *Horsfieldia iryagedhi* extracts. *Journal of Ethnopharmacology*, 294, 115567.
- Raut, H. I., Lodhi, G. N., & Kalode, D. P. (2021). A review on analgesic herbal. *International Journal of Advanced Research*, 9(1), 1126–1132. <https://doi.org/10.21474/IJAR01/12400>
- Rintan Listiani, N. K. E. (2022). Pemanfaatan *Curcuma longa* dan *Piper betle* dalam Usada Tiwang untuk analgesia. *WSNF Udayana*.
- Santos, P. L., et al. (2018). Fos Protein as a Marker of Neuronal Activity: a Useful Tool in the Study of the Mechanism of Action of Natural Products with Analgesic Activity. *Molecular Neurobiology*, 55(6), 4560–4579.
- Sentat, A., & Pangestu, L. (2016). Aktivitas analgesik fraksi etanol daun senggani (*Clidemia hirta*). *Jurnal...*
- Shibata, T., Morimoto, T., Suzuki, A., Saito, H., & Yanaihara, T. (1996). Effect of *Shakuyaku-kanzo-to* on prostaglandin production in the uterus. *Nihon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi*, 48(4), 345–353.
- Streicher, J. M., & Bilsky, E. J. (2017). Peripherally acting μ opioid receptor antagonists for the treatment of opioid related side effects: Mechanism of action and clinical implications. *Journal of Pharmacy Practice*, 30(5), 545–553.
- Suteja, D., et al. (2016). Fitokimia ekstrak daun trembesi dan aktivitasnya. *Jurnal Wiyata*, 7(2).
- Thiels, C. A., Habermann, E. B., & Hooten, W. M. (2019). Chronic use of tramadol after acute pain episode: Cohort study. *BMJ*, 365, 1849.
- Tortora, G. J., & Derrickson, B. H. (2018). *Principles of Anatomy and Physiology* (15th ed.). Hoboken, NJ: John Wiley & Sons.
- Tortora, G. J., & Derrickson, B. H. (2018). *Principles of Anatomy and Physiology* (15th ed.).

- Hoboken, NJ: John Wiley & Sons.
- Turner, R. A. (1965). *Screening Methods in Pharmacology*. New York, NY: Academic Press.
- U.S. Department of Health & Human Services. (2019). *Pain Management Best Practices Inter-Agency Task Force Report*. Washington, DC: HHS.
- Vadivelu, N., Chang, D., Helander, E. M., & Kaye, A. D. (2017). Ketorolac, oxymorphone, tapentadol, and tramadol: A comprehensive review. *Anesthesiology Clinics*, 35(e1), e1–e10.
- Widjaja, A. (2020). Uji aktivitas analgesik ekstrak etanol daun sukun (*Artocarpus altilis*) pada mencit putih jantan. *Jurnal Pharmacon UNSRAT*, 2(3).
- Xiao, X., et al. (2016). Natural flavonoids as promising analgesic candidates: A systematic review. *Chemistry & Biodiversity*, 13(11), 1427–1440. <https://doi.org/10.1002/cbdv.201600060>
- Zouboulis-Prokop, N., Ruyter, H., & Schwaninger, M. (2020). Mechanisms of opioid-induced hyperalgesia and how to prevent it. *Current Opinion in Supportive and Palliative Care*, 14(2), 159–165.