

STUDI INTERAKSI FARMAKODINAMIK EFEK ANALGESIK KOMBINASI PERASAN BUAH MENGKUDU (*Morinda citrifolia*) DENGAN PARASETAMOL

Kajian terhadap waktu reaksi nyeri menggunakan metode *hot plate* pada
mencit (*Mus musculus*)

Firda Widasari¹, Mohammad Bakhriansyah², Istiana³

¹Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Lambung Mangkurat
Banjarmasin

²Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Lambung Mangkurat Banjarmasin

³Bagian Parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas Lambung Mangkurat Banjarmasin

Email korespondensi: firda.widasari@yahoo.com

ABSTRACT: Mengkudu (*Morinda citrifolia*) has been proven in possessing the analgesic effect. The similarity of analgesic activity of mengkudu and paracetamol enable the existence of analgesic effect interaction synergistically when they are both combined. The objective of this research is to find out the pharmacodynamic interaction between the juice of mengkudu and paracetamol. The research was an experimental research with posttest-only with control group design. The control group consists of 6 groups, and each group had 5 mice. The 1st group was given aquadest 0.5 ml; the 2nd group was given the juice of mengkudu 0.042 mg/g BB; the 3rd group was given paracetamol 0.065 mg/g BB; while the 4th, 5th, 6th groups were given the combination of mengkudu juice 0.042 mg/g BB and paracetamol with the dosages 0.01625 mg/g BB; 0.0325 mg/g BB; 0.065 mg/g BB, respectively. Treatments were given 10 minutes before mice were painly induced by using hot plate. The average of onset of pain for group I, II, III, IV, V, VI were 5.36; 8.28; 8.02; 9.67; 10.5 and 11.74 seconds, respectively. Statistical anaysis using Kruskal Wallis showed that there was significance difference among groups ($p = 0.000$) while the very potential effect was in group with paracetamol dosage on 0,065 mg/g BB. Based on this research, it can be concluded that there is sinergycal interaction between the combination of mengkudu juice with paracetamol on mice.

Keywords : analgesic effect, mengkudu, paracetamol, onset of pain, synergycal interaction

ABSTRAK: Mengkudu (*Morinda citrifolia*) telah terbukti memiliki efek analgesik. Kesamaan aktivitas analgesik buah mengkudu dan parasetamol memungkinkan adanya interaksi efek analgesik yang sinergis ketika keduanya dikombinasikan. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui interaksi farmakodinamik efek analgesik kombinasi perasan buah mengkudu dengan parasetamol. Penelitian ini bersifat eksperimental dengan pendekatan *posttest-only with control group design*, terdiri dari 6 kelompok. Setiap kelompok memiliki 5 ekor mencit. Kelompok I diberikan aquadest 0,5ml, kelompok II diberikan perasan buah mengkudu dengan dosis 0,042 mg/g BB, kelompok III diberikan parasetamol 0,065 mg/g BB sedangkan, kelompok IV, V, VI diberikan kombinasi perasan buah mengkudu 0,042 mg/g BB dan parasetamol dengan dosis masing-masing: 0,01625 mg/g BB; 0,0325 mg/g BB; 0,065 mg/g BB, diberikan 10 menit sebelum dilakukan induksi nyeri di atas *hot plate*. Rerata waktu reaksi nyeri mencit pada kelompok I, II, III,

IV, V, dan VI berturut-turut adalah 5,36; 8,28; 8,02; 9,67; 10,5 dan 11,74 detik. Hasil analisis statistik Kruskal-Wallis menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna antara berbagai kelompok dengan nilai $p = 0,000$, dengan dosis kelompok kombinasi yang paling potensial memberikan efek analgesik adalah kelompok dengan dosis parasetamol 0,065 mg/g BB. Berdasarkan penelitian ini dapat disimpulkan bahwa terdapat interaksi yang sinergis pada kombinasi perasan buah mengkudu dengan parasetamol pada mencit.

Kata-kata kunci: efek analgesik, buah mengkudu, parasetamol, waktu reaksi, interaksi.

PENDAHULUAN

Nyeri merupakan masalah kesehatan yang kompleks, dan salah satu alasan utama seseorang datang untuk mencari pertolongan medis. Rata-rata prevalensi nyeri kronis menurut *The International Association for the Study of Pain* (IASP) di negara-negara berkembang yang dilaporkan dalam 13 studi adalah 35,5% dengan rentang 10,5% - 55,2% (1,2).

Hasil penelitian Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia (PERDOSSI) tahun 2002 pada 14 rumah sakit pendidikan di Indonesia, menyebutkan jumlah penderita nyeri adalah sebanyak 4.456 orang dan merupakan 25% dari total kunjungan (1). Menurut Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) Provinsi Kalimantan Selatan tahun 2007 dilaporkan prevalensi nyeri pada penyakit persendian di provinsi Kalimantan Selatan adalah 35,8%. Prevalensi nyeri di kota Banjarmasin didapatkan sebanyak 30,0% (3).

Penanganan nyeri berbeda-beda di seluruh dunia. Menurut penelitian Breivik pada tahun 2006, sebanyak (55%) populasi penderita nyeri di 15 negara di Eropa mengatasi nyerinya dengan menggunakan obat *Non-Steroid Anti-Inflammation Drugs* (NSAID), parasetamol (43%), dan opioid lemah (13%). Presentase penanganan nyeri di Indonesia dengan menggunakan obat konvensional (NSAID) adalah 52,1% dan yang menggunakan bahan-bahan tradisional sebanyak 7,4% (1,4). Saat ini sebagian masyarakat juga menggunakan tanaman obat sebagai alternatif penghilang rasa nyeri. Beberapa faktor diyakini berkontribusi dalam meningkatnya penggunaan tanaman

obat tersebut yaitu kemudahan aksesibilitas, keinginan untuk pengobatan sendiri, dan persepsi bahwa obat herbal lebih aman serta lebih murah dibandingkan dengan obat konvensional (5,6).

Salah satu tanaman yang kaya analgesik adalah mengkudu (*Morinda citrifolia*). Mengkudu digunakan oleh 80% penduduk Asia, Amerika Latin, dan Afrika sebagai pengobatan berbagai nyeri. Menurut hasil analisis Riskesdas tahun 2010, presentase penggunaan mengkudu sebagai tanaman obat di Indonesia adalah sebanyak 11,17% dan di provinsi Kalimantan Selatan adalah sebanyak 3,72% (7,8,9). Penelitian yang dilakukan Ulfah pada tahun 2004, membuktikan adanya efek analgesik perasan buah mengkudu pada mencit. Beberapa senyawa yang terkandung dalam mengkudu yang diduga bersifat analgesik antara lain *scopoletin*, flavonoid, *proxeronine*, dan *xeronine* (10).

Nyeri bisa terjadi setiap saat dan tidak hanya sekali dialami oleh individu. Terutama nyeri kronis dibutuhkan waktu yang cukup lama untuk pengobatannya, sehingga selain penggunaan obat herbal dan obat konvensional secara tunggal, tidak sedikit masyarakat yang mengkombinasikan keduanya dengan harapan dapat mengurangi konsumsi obat konvensional. Meskipun dianggap alami, secara umum banyak terapi herbal bisa berinteraksi dengan obat. Interaksi ini dapat sinergis, yaitu produk herbal dapat meningkatkan aksi obat tersebut dan dapat pula tidak sinergis ketika herbal dapat mengantagonis aksi obat tersebut (6,11). Penelitian Bharti pada tahun 2011, menunjukkan kombinasi ekstrak buah mengkudu dengan parasetamol

dapat meningkatkan efek antiinflamasi yang muncul. Ekstrak buah mengkudu diduga menghambat reseptor histamin dan prostaglandin sehingga memunculkan efek antiinflamasi (12).

Mengacu pada penelitian di atas, ketika prostaglandin dihambat, diduga tidak hanya efek antiinflamasi yang muncul tetapi juga efek analgesiknya. Kemungkinan dapat terjadi efek analgesik yang lebih kuat jika keduanya dikombinasikan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui interaksi farmakodinamik efek analgesik kombinasi perasan buah mengkudu dengan parasetamol pada mencit yang diinduksi nyeri. Diharapkan pada penelitian ini dosis parasetamol yang lebih rendah setelah dikombinasikan dengan perasan buah mengkudu, efek analgesik yang dimunculkan akan lebih baik dibandingkan dengan parasetamol dosis standar yang diberikan secara tunggal.

METODE PENELITIAN

Subjek penelitian ini adalah studi eksperimental dengan pendekatan *posttest-only with control group design*. Bahan penelitian yang digunakan terdiri dari mencit, air perasan buah mengkudu, parasetamol, pelarut Na-CMC, dan aquadest. Alat yang digunakan adalah blender, neraca analitik, *hot plate*, *stopwatch*, gelas ukur, gelas beker, mortir, stamper, pisau, corong, sonde oral, kandang mencit, tempat minum mencit, kertas saring, kain sifon, sarung tangan, dan masker.

Penelitian ini terdiri dari 6 kelompok perlakuan, dan setiap kelompok terdiri dari 5 ekor mencit. Mencit yang dipilih adalah

berkelamin jantan, berumur sekitar 1,5 - 3 bulan dengan berat badan $\pm$ 30 gram. Mencit diperoleh dari peternakan mencit di Samarinda, dan dilakukan masa adaptasi selama 1 minggu. Saat masa adaptasi, mencit mendapat makanan dan minuman yang diberi secara *ad libitum* dan sesuai standar peternakan mencit.

Variabel bebas penelitian ini adalah kombinasi perasan buah mengkudu dengan dosis 0,042 mg/g BB mencit dan parasetamol dengan 3 dosis berbeda yaitu 0,065 mg/g BB mencit, 0,0325 mg/g BB mencit, dan 0,01625 mg/g BB mencit. Variabel terikat pada penelitian ini adalah waktu timbulnya respon nyeri pada mencit.

Penelitian dilaksanakan di Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Lambung Mangkurat, Banjarbaru. Mekanisme penelitian dimulai dengan pembuatan perasan buah mengkudu yang matang dan segar, kemudian dihaluskan menggunakan *blender*. Setelah itu hasilnya akan diperas dan disaring dengan menggunakan kain sifon dan kertas saring. Parasetamol yang digunakan terlebih dahulu ditimbang kemudian dilarutkan menggunakan pelarut Na-CMC.

Sebelum percobaan dilakukan, mencit sudah mulai diberikan perasan buah mengkudu per oral sesuai dengan dosis yang ditentukan selama 1 minggu.

Masing-masing kelompok diberi perlakuan sebagai berikut:

- I : Aquadest 0,5 ml (kontrol negatif)
- II : Mengkudu 0,042 mg/g BB (kontrol positif)
- III : Parasetamol 0,065 mg/g BB (kontrol positif)
- IV : Parasetamol (0,01625 mg/g BB) + Perasan buah

- mengkudu (0,042 mg/g BB)
- V : Parasetamol (0,0325 mg/g BB) + Perasan buah mengkudu (0,042 mg/g BB)
- VI : Parasetamol (0,065 mg/g BB) + Perasan buah mengkudu (0,042 mg/g BB)

Mencit didiamkan 10 menit untuk memberi kesempatan obat dan bahan diabsorpsi, kemudian diletakkan di atas *hot plate* bersuhu 50°C sampai mencit melakukan gerakan-gerakan yang menunjukkan terjadinya rangsang nyeri, yaitu respon *paw lick* (mengangkat dan menjilat kaki depan). Waktu reaksi nyeri dicatat dari awal mencit diletakkan di atas *hot plate* sampai mencit memperlihatkan respon nyeri.

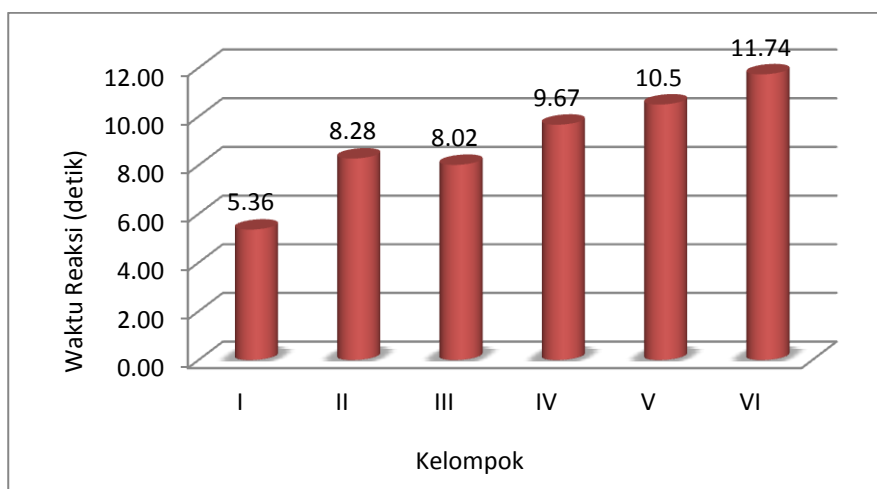
Data hasil pengukuran waktu reaksi nyeri diuji normalitas menggunakan uji Shapiro-Wilk dan uji homogenitas menggunakan uji varians (*Levene's test of varians*). Hasil uji normalitas menunjukkan bahwa data waktu reaksi nyeri terdistribusi normal ($p > 0,05$). Hasil uji homogenitas didapatkan bahwa data tidak homogen ($p < 0,05$),

sehingga dilakukan upaya transformasi data. Hasil transformasi kuadrat menunjukkan bahwa data tetap tidak homogen, maka pada penelitian kali ini dipilih alternatif menggunakan analisis statistik non parametrik Kruskal-Wallis dengan tingkat kepercayaan 95%.

Nilai hasil analisis Kruskal-Wallis menunjukkan bahwa pada rata-rata waktu reaksi nyeri dari salah satu atau lebih kelompok perlakuan terdapat perbedaan yang bermakna secara signifikan dengan kelompok perlakuan yang lain ($p < 0,05$). Analisis selanjutnya, dilakukan analisis Post-hoc dengan menggunakan uji Mann-Whitney untuk mengetahui kelompok yang mempunyai perbedaan.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan terhadap berbagai dosis kombinasi perasan buah mengkudu dengan parasetamol sebagai analgesik pada mencit, diperoleh data rata-rata waktu reaksi nyeri mencit dalam 5 kali pengulangan seperti pada gambar 1.



Gambar 1 Rerata Waktu Reaksi Nyeri (Detik) Untuk Masing-Masing

Kelompok Perlakuan Pada Mencit (*Mus musculus*)

Hasil perhitungan pada gambar 1 menunjukkan bahwa rata-rata waktu reaksi nyeri yang paling lama adalah kelompok perlakuan VI yaitu 11,74 detik, dan yang memiliki rata-rata waktu reaksi nyeri paling singkat adalah kelompok perlakuan I yaitu 5,36 detik. Pada kelompok perlakuan II rerata waktu reaksi nyeri lebih lama dibandingkan dengan kelompok perlakuan I (8,02 detik > 5,28 detik). Hal ini menunjukkan bahwa pemberian perasan buah mengkudu secara tunggal memiliki efek analgesik pada mencit. Kemudian dapat dilihat pada Gambar 1 bahwa rerata waktu reaksi nyeri pada kelompok perlakuan III lebih lama dibandingkan dengan kelompok I (8,28 detik > 5,28 detik). Hal ini juga menunjukkan bahwa pemberian parasetamol secara tunggal memiliki efek analgesik pada mencit.

Perbandingan antara kelompok perlakuan kombinasi parasetamol dengan perasan buah mengkudu (IV, V, IV) dengan kelompok perlakuan aquadest sebagai kontrol negatif (I) menunjukkan bahwa rerata waktu reaksi nyeri pada kelompok perlakuan IV, V, VI lebih lama dari

kelompok I. Hal ini menunjukkan bahwa kombinasi antara berbagai parasetamol dengan perasan buah mengkudu memiliki efek analgesik.

Pada Gambar 1 terlihat bahwa pada kelompok perlakuan IV, V, VI, semakin tinggi dosis parasetamol dalam kombinasi tersebut, maka efek yang ditimbulkan akan semakin besar, yaitu berturut-turut 9,67 detik, 10,5 detik, dan 11,74 detik.

Perbandingan antara kelompok perlakuan IV, V, IV dengan kelompok perlakuan perasan buah mengkudu tunggal sebagai kontrol positif yaitu kelompok II, didapatkan bahwa rerata waktu reaksi nyeri kelompok IV, V, VI lebih lama dibanding dengan kelompok perlakuan II. Hasil tersebut menunjukkan bahwa kombinasi antara berbagai parasetamol dengan perasan buah mengkudu memiliki efek analgesik yang lebih baik dibanding perlakuan perasan buah mengkudu secara tunggal pada mencit.

Pada Gambar 1 juga menunjukkan bahwa pada kelompok perlakuan IV, V, VI memiliki waktu reaksi nyeri yang lebih lama dibandingkan dengan kelompok perlakuan parasetamol tunggal sebagai kontrol positif (III). Hal ini menunjukkan bahwa kombinasi antara berbagai dosis parasetamol dengan perasan buah mengkudu memiliki efek analgesik yang lebih baik dibanding pemberian parasetamol secara tunggal pada mencit.

Tabel 1. Hasil Analisa Statistik Perbedaan Rata-Rata Waktu Reaksi Nyeri Mencit (detik) Masing-Masing Kelompok Perlakuan dengan menggunakan uji Mann-Whitney

Kelompok	I	II	III	IV	V	VI
I		0,009	0,009	0,009	0,009	0,009
II	0,009		0,347*	0,009	0,009	0,009
III	0,009	0,347*		0,009	0,009	0,009
IV	0,009	0,009	0,009		0,009	0,009

V	0,009	0,009	0,009	0,009		0,047
VI	0,009	0,009	0,009	0,009	0,047	

Keterangan:

* Tidak terdapat perbedaan bermakna ($p > 0,05$).

Menurut hasil analisis pada tabel 1 sebagian besar perbandingan antar kelompok perlakuan memiliki perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$). Terdapat dua kelompok perlakuan yang tidak memiliki perbedaan secara bermakna yaitu kelompok perlakuan II dan III ($p > 0,05$).

Hasil perhitungan rata-rata waktu reaksi nyeri yang terdapat pada gambar 5.1 menunjukkan bahwa terdapat perpanjangan waktu reaksi nyeri pada kelompok perlakuan II, III, IV, V, dan VI dibanding dengan kelompok kontrol yaitu kelompok perlakuan I. Perpanjangan waktu reaksi nyeri pada kelompok perlakuan II menunjukkan bahwa pemberian perasan buah mengkudu secara tunggal dengan dosis 0,042 mg/g BB memberikan efek analgesik.

Sesuai dengan penelitian sebelumnya oleh Ulfah pada tahun 2004 bahwa pemberian perasan buah mengkudu pada mencit memiliki efek analgesik. Menurut Basar *et al*,

efek analgesik buah mengkudu terjadi karena kemampuannya dalam menghambat enzim siklooksigenase. Di dalam buah mengkudu terdapat beberapa senyawa polifenol seperti golongan kumarin, flavonoid dan asam fenolat, dan dua iridoid. Senyawa-senyawa tersebut terbukti secara langsung menghambat menghambat produksi nitrit oksida (NO), aktivitas enzim siklooksigenase terutama COX-1 dan COX-2, dan prostaglandin E2 (PGE2), sehingga memunculkan efek anti inflamasi pada uji coba terhadap

tikus. Penghambatan enzim siklooksigenase dan prostaglandin oleh buah mengkudu tentunya juga akan memunculkan efek analgesik (10,13,14).

Peningkatan rata-rata waktu reaksi nyeri pada kelompok III menunjukkan bahwa pemberian parasetamol secara tunggal dengan dosis 0,065 mg/g BB mencit menimbulkan efek analgesik. Rasa nyeri terjadi akibat adanya kerusakan jaringan atau sel yang menyebabkan terlepasnya asam arakidonat. Metabolisme asam arakidonat melalui jalur siklooksigenase akan membebaskan prostaglandin yang akan meningkatkan sensitivitas ujung-ujung serabut nyeri dan mensensitisasi reseptor nyeri. Parasetamol bekerja dengan menghambat enzim siklooksigenase tersebut, terutama pada COX-3. Penghambatan COX-3 oleh parasetamol menyebabkan konversi asam arakidonat menjadi prostaglandin tidak terjadi sehingga memunculkan efek analgesik (15,16,17).

Meskipun hasil perhitungan secara angka waktu reaksi nyeri pada kelompok II (8,28 detik) lebih tinggi dari pada kelompok perlakuan III (8,02 detik), namun secara statistik tidak terdapat perbedaan bermakna ($p = 0,347$). Hal ini menunjukkan bahwa pemberian parasetamol secara tunggal tidak lebih baik dibandingkan dengan pemberian perasan buah mengkudu secara tunggal.

Hasil perhitungan rata-rata waktu reaksi nyeri yang terdapat pada gambar 1 menunjukkan bahwa

terdapat perpanjangan waktu reaksi nyeri pada kelompok perlakuan kombinasi perasan buah mengkudu dengan parasetamol yaitu kelompok IV, V, dan VI. Perpanjangan waktu reaksi berbanding lurus dengan penambahan dosis yang diberikan, dimulai dari kelompok IV yang diberikan dosis $\frac{1}{4}$ parasetamol, kelompok V dengan dosis $\frac{1}{2}$ parasetamol, sampai pemberian dosis tunggal parasetamol pada kelompok VI, yang dikombinasikan dengan perasan buah mengkudu. Hal ini menunjukkan terdapat hubungan antara dosis dan efek, di mana lebih banyak zat atau lebih besar dosis menimbulkan efek yang lebih besar. Menurut Katzung juga dijelaskan bahwa semakin besar dosis atau konsentrasi agonis maka pemakaian tempat atau penggabungan dengan reseptor makin banyak sehingga menyebabkan derajat efek obat semakin tinggi. Kemaksimalan obat tercapai bila interaksi obat dengan reseptor dalam kondisi kejenuhan (18,19).

Penelitian sebelumnya yang mendukung penelitian kali ini yaitu penelitian Bharti pada tahun 2011, dimana dibuktikan bahwa kombinasi parasetamol dan ekstrak buah mengkudu dapat meningkatkan aktivitas antiinflamasi dari parasetamol. Menurut Bharti buah mengkudu dapat memblok reseptor histamin (H_1 , H_2) dan menghambat prostaglandin sehingga menekan inflamasi. Dibuktikan pada penelitian kali ini ketika prostaglandin dihambat maka selain efek antiinflamasi, efek analgesiknya juga timbul. Efek analgesik ini didukung dengan senyawa-senyawa seperti flavonoid, *xeronine*, dan *scopoletin* dengan mekanisme yang berbeda-beda, serta dari cara kerja

parasetamol itu sendiri yaitu menghambat menghambat enzim siklooksigenase, sehingga prostaglandin tidak terbentuk (12,13,14,17,20,21).

Keterbatasan pada penelitian ini yaitu belum dilakukan identifikasi terhadap senyawa-senyawa aktif yang terkandung di dalam buah mengkudu, yang diduga berperan menimbulkan efek analgesik. Selain itu, hewan coba yang digunakan masih berupa mencit, sehingga hasil penelitian ini belum dapat diaplikasikan langsung ke manusia.

PENUTUP

Berdasarkan hasil penelitian ini secara umum dapat disimpulkan bahwa terdapat interaksi analgesik yang sinergis antara kombinasi perasan buah mengkudu dengan parasetamol, terdapat perbedaan yang bermakna secara statistik antara berbagai kelompok kombinasi perasan buah mengkudu dengan parasetamol saja, perasan buah mengkudu saja, dan aquadest yaitu dengan nilai $p = 0,000$ ($p = < 0,05$). Adapun kelompok kombinasi yang terbaik memberikan efek analgesik adalah kelompok dengan dosis parasetamol 0,065 mg/g BB mencit.

Saran untuk penelitian lanjutan yaitu dapat mengidentifikasi senyawa-senyawa aktif yang terkandung di dalam buah mengkudu yang menimbulkan efek analgesik, serta penelitian dengan menggunakan hewan coba yang tingkatnya lebih tinggi dibandingkan mencit.

DAFTAR PUSTAKA

1. Meliala L. Nyeri: Keluhan yang terabaikan, konsep dahulu, sekarang, dan yang akan datang. Diajukan pada Rapat Terbuka Majelis Guru Besar Universitas Gadjah Mada, 6 Desember 2004, Yogyakarta. Yogyakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada, 2004.
2. Carr MD. How prevalent is chronic pain?. Clinical Updates International Association for the Study of Pain 2003; 11: 1-4.
3. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Laporan hasil Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) Provinsi Kalimantan Selatan tahun 2007. Jakarta: Departemen Kesehatan RI, 2009.
4. Breivik H, Cohen, Collett B, Ventafridda V, *et al.* Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. European Journal of Pain 2006; 10: 287–333.
5. Ebadi M. Pharmacodynamic basis of herbal medicine. 2nd ed. New York: CRC Pres, 2007.
6. Abebe W. Herbal medication: potential for adverse interactions with analgesic drugs. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics 2002; 27: 391–401.
7. Kumar M, Shete A and Akbar Z. A review on analgesic: from natural sources. International Journal of Pharmaceutical & Biological Archives 2010; 1(2): 95–100.
8. Nandhasri P, Punjanon T, Thamaree S, *et al.* Bio-extract concentrated of Thai “Yor” morinda citrifolia effects in analgesic, acute toxicity and human peripheral blood mononuclear cells. Thammasat Medical Journal 2011; 11(1): 8-15.
9. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI. Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) 2010. Jakarta: Departemen Kesehatan RI, 2010.
10. Ulfah A. Efek analgesik perasan buah mengkudu (*Morinda citrifolia* L) pada mencit (*Mus domesticus-domesticus*) dengan metode rangsang peritoneal, Karya Tulis Ilmiah, Program Sarjana Fakultas Kedokteran Universitas Lambung Mangkurat, Banjarbaru, 2004.
11. Sarah SS. Herbal medicines: adverse effects and drug-herb interactions. Journal of the Malta College of Pharmacy Practice 2011; 17: 38-42.
12. Jethani B, Sharma RK, Sharma V, *et al.* Role of inflammatory activity of noni (*Morinda citrifolia*) on acute inflammatory process in rats. Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research 2011; 4(4): 55-59.
13. Basar S, Uhlenhut K, Hogger P, *et al.* Analgesic and antiinflammatory activity of Morimda Citrifolia L (noni) fruit. Institute of Experimental and Clinical Pharmacology and

- Toxicology University Clinic
Hamburg Germany. PubMed
2010; 24(1): 38-42.
14. Dussossoy E, Brat P, Bony E, *et al.* Characterization, anti-oxidative, and anti-inflammatory effects of Costa Rican noni juice (*Morinda Citrifolia* L). *Journal of Ethnopharmacology*. Elsevier 2011; 133: 108-115.
 15. Mansjoer Soewarni. Mekanisme kerja obat anti radang. *Bagian Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara*, 2003.
 16. Ardinata Dedi. Multidimensional nyeri. *Jurnal Keperawatan Rufaidah Sumatera Utara* 2007; 2(2): 77-81.
 17. Sulistia GG, Rianto S, Frans DS, dkk. *Farmakologi dan terapi*. 5th ed. Jakarta: Departement Farmakologi dan Terapeutik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, 2007.
 18. Dzulkarnain B, Sundari D, dan Chozim A. Tanaman bersifat antibakteri di indonesia. *Cermin Dunia Kedokteran* 1989; 110: 35-48.
 19. Katzung and Bertram G. *Basic and clinical pharmacology*. 4th ed. London: Practice-Hall International Inc, 1989.
 20. Dewi N. Budidaya, khasiat dan cara olah mengkudu untuk mengobati berbagai penyakit. Jakarta: Pustaka baru press, 2012.
 21. Chang T, Chang Y, Deng J, *et al.* Ameliorative effects of scopoletin from *crossostephium chinensis* against inflammation pain and its mechanisms in mice. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2012; 2012: 1-9.