

Uji Aktivitas Analgetik Fraksi Aktif Ekstrak Metanol Daun Dewa (*Gynura pseudochina* (L.) DC.) Terhadap Mencit Jantan (*Mus musculus*)

Roby Pahala Januario Gultom^{1*}, Hartika Samgryce Siagian¹

¹Farmasi, Universitas Imelda, Medan, Indonesia

²Universitas Imelda, Medan, Indonesia

*E-mail: hartikasiagian@gmail.com

Abstrak

Daun dewa merupakan herbal yang berkhasiat sebagai analgetik. Tujuan dari penelitian ini adalah mengetahui pengaruh pemberian Fraksi Aktif Ekstrak Metanol Daun Dewa (FAEMDD) sebagai analgetik. Ekstrak methanol daun dewa diperoleh melalui maserasi dengan pelarut metanol. Esktrak metanol yang diperoleh dipekatkan dengan *rotary evaporator* sehingga diperoleh ekstrak pekat. Ekstrak dilakukan skrining fitokimia untuk melihat potensial metabolit sekundernya, selanjutnya dilakukan pemisahan menggunakan Kromatografi Cair Vakum (KCV) dengan menggunakan kepolaran meningkat dari fraksi nonpolar sampai fraksi polar. FAEMDD diperoleh sebesar 1,2 g. Pengujian aktivitas analgetik FAEMDD dilakukan dengan cara membagi kelompok perlakuan sebanyak 5, yaitu KI (Kontrol (+) aspirin 1,3 mg/ 20 gBB), dan KII (kontrol (-) CMC 0,5%), KIII (FAEMDD 1 mg/20 gBB), KIV (FAEMDD 2 mg/20 gBB), KV (FAEMDD 4 mg/20 gBB). Semua mencit dilakukan adaptasi selama 2 minggu. Setelah diadaptasikan mencit diinduksi asam asetat 1% secara intraperitoneal (i.p), kemudian diberi perlakuan sesuai kelompoknya secara peroral. Setelah 20 menit dilakukan pengamatan respon geliat pada menit ke 5, 10, 15. Data dianalisis menggunakan Anova taraf kepercayaan 95%. Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa KIV dan KV memiliki aktivitas sebagai analgetik karena memberikan pengaruh yang nyata sebagai analgetika terhadap kelompok kontrol negatif (CMC 0,5%) ($p < 0,05$), dengan persentase efektivitas analgetik yaitu 65,6% dan 75,7%.

Kata kunci: daun dewa (*Gynura pseudochina* (L.)DC.); aktivitas analgetik; respon geliat

Abstract

Gynura pseudochina leaf are herbal that are efficacious as a analgesic. The purpose of this study was to determine the effect of giving the active fraction of the methanol extract of dewa leaf (AFMEDL) as a analgesic. Methanolic extract of dewa leaf was obtained through maceration with methanol solvent. The extract obtained was concentrated using a rotary evaporator to obtain a concentrated extract. The extract was screened for phytochemicals to see the potential of its secondary metabolites for further separation using Vacuum Liquid Chromatography (VLC) using increased polarity starting from the nonpolar fraction to the polar fraction. The selected active fraction was obtained 1.2 g, then divided into 3 (three) groups of test doses for analgesic testing, namely group I (1 mg/20 g BW), group II (2 mg/20 g BW) and group III (4 mg/20 g BW) then made into 2 (two) groups for control, namely the positive control group (aspirin) and the negative control group (CMC 0.5%). The analgesic test used the 1% acetic acid induction method intraperitoneally (i.p) on 3 male mice for each group. Based on the results of the study, it can be concluded that the extract of the Dewa Leaf plant has bioactivity as an analgesic (pain reliever). The active fraction of methanol extract at a dose of 2 mg/20 g BW and 4 mg/20 g BW had a significant effect as an analgesic to the negative control group (CMC 0.5%) ($p < 0.05$), with a percentage of effectiveness of 65.6 % and 75.7%. Aspirin still provided the best analgesic bioactivity against all test groups performed.

Keywords: *Gynura pseudochina* (L.)DC.; analgetics; stretch method

PENDAHULUAN

Respon tubuh terhadap adanya penyakit dapat ditunjukkan kedalam rasa nyeri yang membuat keadaan penderita merasa tidak nyaman. Adanya respon tubuh terhadap nyeri dapat diartikan sebagai tanda adanya gangguan jaringan pada tubuh.

Upaya untuk meringankan dan menghilangkan rasa nyeri yang memberikan efek ketidaknyamanan pada penderita dapat digunakan obat-obat analgetika Harrizul (2011). Tanaman daun dewa (*Gynura pseudochina* (L.) DC.) merupakan salah satu jenis tanaman yang sudah lama dimanfaatkan oleh masyarakat sebagai tanaman herbal

(obat) untuk digunakan didalam mengatasi berbagai macam penyakit. Salah satu khasiat yang diberikan oleh tanaman ini adalah sebagai pereda atau mengurangi rasa nyeri (analgetika) (Badan Pengawasan Obat dan Makanan, 2001), dimana bagian daun dan umbi dari tanaman inilah yang sering dimanfaatkan oleh masyarakat dengan cara merebus daun dan umbi tanaman ini untuk diminumkan.

Berdasarkan hasil penelitian Herwindriandita (2006); Nirwan dan Aziz (2006); Zaini (2006) bahwa kandungan metabolit sekunder yang terdapat di dalam daun dan umbi pada tanaman daun dewa sudah dilaporkan antara lain senyawa flavonoid, terpenoid, steroid, tanin, fenol, minyak atsiri dan alkaloid. Uji farmakologi aktivitas analgesik tanaman daun dewa masih terbatas dilaporkan. Hasil penelitian Putri *et al* (2009) menemukan bahwa bioaktivitas analgesik dari tanaman daun dewa dengan menggunakan infusa (rebusan air) dari daun menunjukkan konsentrasi sebesar 20% merupakan dosis yang efektif setara dengan obat analgesik jenis metampiron untuk menekan nyeri. Penelitian Rahmawati (2010) melaporkan bahwa dengan pemberian ekstrak air tanaman daun dewa dikombinasikan dengan temulawak (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb) menunjukkan dosis 36 mg/Kg BB memberikan efek analgesik yang lebih tinggi dibandingkan dengan larutan asetosal dengan dosis 80 mg/kg BB.

Selain itu dari penelitian Xiaojun *et al* (2015) menjelaskan bahwa tanaman *Gynura* dapat sebagai pereda nyeri (analgetika) dan didukung dengan pemanfaatan tanaman daun Dewa secara tradisional yang bermanfaat sebagai pereda nyeri. Dengan demikian perlu dilakukan penelitian efek farmakologi ekstrak tanaman daun dewa sebagai pereda rasa nyeri (analgetika) dengan menggunakan metode geliat pada mencit.

METODE

Alat dan bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini antara lain daun dewa, mencit jantan (*Mus musculus*) pelarut metanol, n-heksana, etil asetat, kloroform, aseton, aquadest, silika gel 60 GF₂₅₄, silika gel 60G, plat KLT, asam asetat glasial p.a, aspirin, karboksimetil selulosa (CMC), aqua pro-injeksi Otsuka, kapas, alkohol 70%, dan penampak noda (serium sulfat). Sementara itu, alat yang digunakan dalam penelitian ini antara lain seperangkat alat destilasi, *rotary evaporator*, *chamber*, timbangan, KCV (Kromatografi Cair Vakum), lampu UV, peralatan gelas, spidol, spatula, sarung tangan plastik, *syringe* jarum suntik injeksi, *timer*, wadah mencit (kandang), *hot plate*, kamera *digital*, dan oral sonde tikus, lumpang.

Prosedur kerja

Prosedur kerja penelitian ini meliputi ekstraksi senyawa metabolit sekunder, skrining fitokimia metabolit sekunder, fraksinasi senyawa metabolit sekunder, pelaksanaan uji aktivitas analgetika dan analisis data.

Ekstraksi Senyawa Metabolit Sekunder

Serbuk kering tanaman daun dewa sebanyak 1 kg dilakukan ekstraksi menggunakan pelarut metanol sebanyak 3 liter selama 3 hari menggunakan metode maserasi. Hasil maserasi disaring kemudian dipekatkan menggunakan *rotary evaporator* dan disimpan di dalam wadah tertutup.

Skrining Fitokimia Metabolit Sekunder

Uji alkaloid

Sejumlah ekstrak pekat metanol dilarutkan dengan kloroform, selanjutnya ditambahkan larutan amoniak 5% dalam kloroform, kemudian diteteskan asam sulfat 2 N, campuran dikocok selama 1 menit. Setelah itu akan terbentuk dua lapisan, untuk selanjutnya dipisahkan lapisan atas dan lapisan bawahnya. Terhadap lapisan atas untuk selanjutnya diteteskan ke dalam beberapa tabung reaksi untuk diuji dengan

pereaksi meyer, pereaksi wagner dan pereaksi dragendorff. Positif adanya alkaloid dari masing-masing perekasi ditunjukkan dengan adanya endapan (Asteya, 2010).

Uji terpenoid/steroid

Lapisan bawah dari ekstrak kloroform pada uji alkaloid selanjutnya diuji menggunakan pereaksi Liebermann-Burchard dengan cara menambahkan 2 tetes asam asetat anhidrat pada lapisan bawah dari ekstrak kloroform tersebut, kemudian dibiarkan hingga kering. Selanjutnya ditambahkan 2 tetes asam sulfat pekat, perubahan warna yang terjadi diamati. Adanya triterpenoid ditunjukkan dengan terjadinya warna merah. Sedangkan adanya steroid ditunjukkan dengan terbentuknya warna biru kehijauan.

Fraksinasi Senyawa Metabolit Sekunder

Ekstrak pekat metanol total dilakukan pemisahan (fraksinasi) menggunakan Kromatografi Cair Vakum (KCV) dengan sistem kepolaran pelarut yang bertingkat, dimulai dari fraksi nonpolar sampai fraksi polar. Fraksi polar dengan perbandingan pelarut sebagai berikut *n*-heksan:etil asetat (10:0 sampai 0:10); etil asetat:metanol (9:1 dan 8:2) dan metanol 100 %. Hasil pemisahan (eluat) setiap pelarut ditampung dan dianalisis pola nodanya menggunakan Kromatografi Lapis Tipis (KLT). Eluat yang memiliki pola noda yang sama digabungkan menjadi satu fraksi lalu dipekatkan kembali menggunakan *rotary evaporator* sehingga diperoleh sejumlah fraksi pekat pelarut (Zaini, 2006).

Pelaksanaan Uji Aktivitas Analgetika

Persiapan hewan uji

Hewan uji yang digunakan pada penelitian ini adalah mencit putih berjenis kelamin jantan (*Mus musculus*) berusia 28 – 30 hari dengan berat badan kurang lebih 20 – 30 gram sebanyak 20 ekor (setiap kelompok 4 tikus: 3 untuk percobaan, 1 untuk cadangan). Sebelum dilakukan pengujian terlebih

dahulu mencit diadaptasikan di dalam laboratorium selama 2 minggu. Pemeliharaan mencit dilakukan di dalam kandang baki plastik berukuran 30 x 24 x 10 cm³ dimana setiap kandang masing-masing ditempatkan 5 ekor mencit. Pemberian makan dan minum serta kebersihan dilakukan secara berkala dan diganti setiap hari selama 2 minggu.

Uji aktivitas analgetika

Kelompok percobaan ada lima (5) kelompok yaitu kelompok I (fraksi aktif dosis 1 mg/20 g BB, kelompok II (fraksi aktif 2 mg/20 g BB dan kelompok III (fraksi aktif 4 mg/20 g BB, kelompok 4 (Kontrol positif aspirin 1,3 mg/ 20 g BB) dan kelompok 5 (kontrol negatif CMC 0,5 %). Setiap mencit dalam masing-masing kelompok disuntik dengan larutan asam asetat 1% secara intraperitoneal (i.p). Semua kelompok pemberian diberikan dosisnya secara peroral (p.o). Setelah 20 menit pemberian, Respon geliat pada mencit diamati pada menit ke 5, 10, dan 15. selanjutnya dicatat frekuensi geliat untuk semua kelompok perlakuan. Aktivitas hambatan nyeri ditentukan dengan cara mengamati penurunan frekuensi geliatnya dan data frekuensi geliat pada tiap kelompok tersebut dirata-ratakan (Asetya, D.M, 2010).

Analisis Data

a. Penentuan frekuensi respon nyeri (Geliatan)

Respon nyeri (geliatan) mencit masing-masing kelompok 5 menit pertama sampai 5 menit ketiga dijumlahkan kemudian dirata-ratakan. Dari data hasil penelitian selanjutnya dianalisis dengan menggunakan metoda ANOVA serta untuk melihat pengaruh beda nyata terkecil respon geliat dari setiap kelompok perlakuan menggunakan uji BNT.

Penentuan hambatan nyeri

Dari data frekuensi geliat pada mencit dalam masing-masing kelompok kecuali kelompok kontrol negatif, dihitung persentase (%) hambatan nyeri untuk mengetahui daya analgesiknya menggunakan rumus sebagai berikut :

$$\% \text{ Hambatan Nyeri} = 100\% - \left(\frac{\sum \text{respon kelompok perlakuan obat (P)}}{\sum \text{respon kelompok kontrol negatif (K)}} \right) \times 100\%$$

Penentuan Efektivitas Analgetik

Dari data frekuensi gelat pada mencit dalam masing-masing kelompok kecuali kelompok kontrol negatif, dihitung persentase (%)

$$\% \text{ Efesiensi} = \frac{\% \text{daya analgetik kelompok kontrol perlakuan}}{\% \text{daya analgetik kelompok kontrol positif}} \times 100\%$$

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini terdiri dari dua bentuk perlakuan yaitu melakukan ekstraksi tanaman daun dewa dan melakukan uji aktivitas analgetika dari fraksi aktif ekstrak metanol daun dewa. Sebanyak 1 kg serbuk kering daun dari tanaman daun dewa dilakukan ekstraksi dengan cara maserasi menggunakan pelarut metanol. Hasil maserasi diperoleh ekstrak pekat metanol sebanyak 30,57 g. Selanjutnya ekstrak dilakukan skrining fitokimia. Hasil skrining menunjukkan ekstrak daun dewa positif alkaloid, terpenoid dan steroid.

Hasil Uji terpenoid/steroid dengan menggunakan pereaksi Liebermann-Burchard menunjukkan positif terpenoid dengan munculnya warna merah dan menunjukkan positif steroid dengan munculnya warna hijau kebiruan. Uji alkaloid dengan menggunakan pereaksi Mayer, pereaksi Wagner dan pereaksi Dragendorff masing-masing menunjukkan positif alkaloid dengan adanya endapan pada masing-masing pereaksi.

Sebanyak 15 gram ekstrak pekat metanol dipisahkan menggunakan kromatografi Cair Vakum (KCV). Hasil kromatografi cair vakum diperoleh 22 vial dan dikelompokkan menjadi sejumlah fraksi sesuai dengan pola noda yang sama dari hasil kromatografi lapis tipis. Hasil pengelompokan diperoleh 6 fraksi utama (A – F) dimana fraksi yang berpotensial dipilih fraksi D karena sesuai hasil KLT yang menunjukkan pola pemisahan noda (*Rf*) yang sama dan besar dari seluruh eluat vial 12 – 16.

Pemilihan hewan uji mencit jantan (*Mus musculus*) dengan alasan kondisi biologisnya stabil bila dibandingkan dengan mencit betina yang dipengaruhi masa siklus

Efektivitas Analgetik untuk mengetahui kemampuan analgesiknya menggunakan rumus sebagai berikut :

estrus (Ayurini, 2010; Sari, 2010). Selain itu mencit secara umum memiliki kesamaan anatomi saluran nafas, proses metabolisme, dan kesamaan sistem reproduksi dengan manusia dan mencit mudah beradaptasi dengan lingkungan, perawatannya yang tidak sulit serta sensitif terhadap zat racun (Noer *et al.*, 2003). Pemberian asam asetat 1% menimbulkan gelitan pada hewan mencit dengan menunjukkan kontraksi mulai dari dinding perut, kepala, dan kaki ditarik kebelakang sehingga seluruh abdomen menyentuh dasar yang ditempatinya. Sebelum pemberian asam asetat dilakukan, terlebih dahulu dilakukan pemberian obat aspirin. Tujuan pemberian aspirin 20 menit sebelum pemberian asam asetat 1% karena pada waktu 20 menit merupakan waktu optimum dimana obat telah terabsorpsi dengan baik dan dapat menghasilkan efek (Asteya, 2010).

Berdasarkan hasil pengamatan statistik uji aktivitas analgetik dengan menggunakan *One Way Anova* dan dilanjutkan dengan Uji BNT. Dimana terdapat perbedaan nyata ($p<0,05$) antar kelompok uji IV dan V pada menit ke 5, 10 dan ke 15 terhadap KI Kontrol (-) hal ini menunjukkan kelompok II dan III sudah memberikan pengaruh analgetika yang baik dibandingkan dengan kelompok III, namun terhadap KII Kontrol (+) sangat berbeda nyata terhadap seluruh kelompok uji (III, IV, V) yang menunjukkan bahwa pemberian aspirin pada penelitian ini tetap memberikan pengaruh analgetika terbaik dari setiap waktu perlakuan jika dibandingkan dengan seluruh kelompok uji, akan tetapi kelompok uji IV dan V sudah menunjukkan efektivitas sebagai analgetik yang baik.

Dari hasil penelitian dapat dilihat pada

kelompok III, IV dan V sudah memberikan respon geliat dimulai pada waktu 5 menit setelah pemberian asam asetat 1%. Hal ini menunjukkan bahwa ke tiga dosis belum menunjukkan pengaruh analgetika yang signifikan. Hal ini berbeda dengan kelompok aspirin dimana pada waktu 5 menit, mencit tidak menunjukkan reaksi geliatan yang berarti aspirin sudah memberikan pengaruh analgetika yang cepat. Pada tabel III dapat dilihat bahwa total respon atau rerata geliatan dari kelompok III, IV, dan V berbeda-beda dimana semakin besar dosis yang diberikan maka pengaruh geliatannya semakin

berkurang.

Suatu obat dapat dikatakan mempunyai aktivitas sebagai analgetika apabila mampu menurunkan jumlah geliatan mencit $\geq 50\%$ (Sirait *et al*, 1993). Berdasarkan tabel IV menunjukkan bahwa kelompok III memiliki persentase hambatan nyeri kurang dari 50% sehingga disimpulkan belum memberikan aktivitas analgetika. Pada kelompok IV dan V memiliki persentase hambatan nyeri lebih dari 50% sehingga dapat dikatakan kelompok IV dan V mempunyai aktivitas analgetika (tabel 1).

Tabel 1. Data Respon GELIAT dari Setiap Kelompok pada Uji Aktivitas Analgetik FAEMDD

Kelompok Perlakuan	Pengulangan	BB mencit (g)	Geliatan waktu 5 menit			Jumlah
			1	2	3	
KI (kontrol (-)) CMC 0,5%	1	23,762	58	42	30	122
	2	27,681	28	29	34	91
	3	30,234	50	38	33	121
	Total	128	120	97	334	
		Rata-rata	42,66	36,33	32,333	111,33
KII (kontrol (+)) Aspirin 1,3 mg/20 gBB	1	34,148	0	0	0	0
	2	29,789	0	1	0	1
	3	20,881	0	0	0	0
	Total	0	1	0	0	1
		Rata-rata	0	0,333	0	0,333
KIII (FAEMDD 1 mg/20 gBB)	1	29,008	22	25	20	67
	2	26,321	42	35	20	97
	3	26,232	40	28	25	93
	Total	104	91	65	257	
		Rata-rata	34,66	30,33	21,66	85,66
KIV (FAEMDD 2 mg/20 gBB)	1	27,432	15	10	8	33
	2	30,768	17	15	13	45
	3	27,771	20	10	12	42
	Total	52	35	33	117	
		Rata-rata	17,33	11,66	11	39
KV (FAEMDD 4 mg/20 gBB)	1	32,385	7	12	13	32
	2	21,016	9	11	14	34
	3	24,129	4	6	9	19
	Total	20	29	36	85	
		Rata-rata	6,66	9,66	12	28,33

Tujuan menghitung persentase efektivitas analgetika untuk mengetahui sejauh mana keefektifan analgetika kelompok uji dalam berbagai dosis yang diberikan terhadap aspirin karena aspirin sudah terbukti sebagai obat analgetika yang paling efektif dalam mengurangi rasa nyeri. Dari hasil penelitian yang terlihat pada tabel 2 menunjukkan kelompok IV memberikan persentase efektivitas analgetika sebesar 65,6 % dan kelompok V memberikan persentase efektivitas analgetika sebesar 75,7 %. Berdasarkan hasil penelitian

menunjukkan bahwa tanaman daun dewa berpotensi sebagai pereda rasa nyeri (analgetik), dimana kemampuan tanaman daun dewa memberikan efek farmakologis berdasarkan hasil skrining fitokimia memiliki kandungan senyawa steroid. Menurut Dhara *et al.*, (2000) senyawa steroid dapat menimbulkan aktivitas analgetik dengan cara menekan enzim fosfolipase sehingga pembentukan mediator-mediator inflamasi dapat dihambat dan ditunjukkan dengan penurunan jumlah geliatan mencit.

Tabel 2. Persentase Hambatan Nyeri dan Persentase Efektivitas Analgetik pada Uji Aktivitas Analgetik FAEMDD

Kelompok Perlakuan	Dosis	Rerata Respon Geliat	% Hambatan Nyeri	% Efektivitas Analgetika
I	CMC 0,5 %	111,33 ± 17,61	0%	0%
II	Aspirin 1,3 mg/20 g BB	0,333 ± 0,57	99%	100%
III	FAEMDD 1 mg/20 g BB	85,66 ± 16,28	23 %	23,2%
IV	FAEMDD 2 mg/20g BB	39,00 ± 6,24	65%	65,6%
V	FAEMDD 4 mg/20 g BB	28,33 ± 8,14	75%	75,7%

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa kelompok IV dan kelompok V memiliki aktivitas sebagai analgetik karena

memberikan pengaruh yang nyata sebagai analgetika terhadap kelompok kontrol negatif (CMC 0,5%) ($p < 0,05$), dengan persentase efektivitas analgetik yaitu 65,6% dan 75,7%.

DAFTAR RUJUKAN

- Asteaya, D.M, 2010, Sintesis Asam 2-(2'Klorobenzoiloksi) Benzoat dan Uji Aktivitas Analgesik pada Mencit (*Mus musculus*), Skripsi, Departemen Kimia Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga, Surabaya.
- Ayurini, B.D, 2010, Pengaruh Ekstrak Etanol Rimpang Kunyit (*Curcuma domestica* Val) Terhadap Jumlah Geliatan Mencit BALB/C yang Diinjeksi Asam Asetat 0,1%, Skripsi, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro, Semarang.

- Badan Pengawasan Obat dan Makanan, 2001, *Kebijakan Obat Alam/Herbal Medicine Indonesia*, Jakarta : Badan POM.
- Dhara, AK. Suba V, Sen T, Pal S and Chaudhuri AK, 2000, Preliminary studies on the antiinflamatory and analgesic activity of methanolic fraction of the root of *Tragia involucrata*. *J. Ethnopharmacol.*, (72), 265-8.
- Harrizul, R, 2011, Karakteristik Ekstrak Daun dewa (*Gynura pseudochina* (L) DC) dengan Kromatografi Cair Kinerja Tinggi, *Jurnal Farmasi Indonesia*, Vol 5 (3): 134-141.

- Herwindriandita., Siti, K dan As'ari, N, 2006, Telaah Fitokimia Daun dewa (*Gynura pseudochina* (L.) DC.), Skripsi, Departemen Farmasi, ITB, Bandung.
- Nirwan dan Aziz, S.A, 2006, Multiplikasi dan Pigmentasi Antosianin Daun dewa (*Gynura pseudochina* (L.) DC.) *In Vitro*, *Buletin Agronomi*, Vol 34 (2): 112-118.
- Noer, L.S., Kusumo, J., Anugrahwati, P.R.T dan Ramlan. A, 2003, Toksisitas Beberapa tumbuhan Apocynaceae pada Hati dan Ginjal Mencit Swiss Webster, *Jurnal Ilmu Biologi Biotika* 2, Jakarta.
- Putri, C.A.R., Setjari, W dan Hendrik, 2009, Daun dewa Dapat Menghambat Respon Rasa Nyeri, *Oral Biology Dental Journal*, Vol (1), 28-31.
- Rahmawati, J, 2010. Efek Analgesik Kombinasi Ekstrak Air Seduhan Daun Dewa (*Gynura pseudochina* (L) dan Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb.) Pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Dengan Metode Paw Pressure Test, *Skripsi*, Surabaya. Universitas Surabaya.
- Sari, S.A, 2010, Pengaruh Ekstrak Etanol Biji Pala (*Myristica fragan* Houtt) Terhadap Jumlah Geliatan Mencit BALB/C yang Diinjeksikan Asam Asetat 0,1%, *Skripsi*, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro, Semarang.
- Sirait, M.D., Hargono., Wattimena., Husin., Sumadilaga dan Santoso, 1993, *Pedoman Pengujian dan Pengembangan Fitofarmaka, Penapisan Farmakologi, Pengujian Fitokimia dan Pengujian Klinik Pengembangan dan Pemanfaatan Obat Bahan Alam*, Yayasan Pengembangan Obat Bahan Alam Phytomedic, Jakarta.
- Xiaojun, Li., Huan, Qi., Huan., Liu, 2015, Ethnic Medical and Edible Value of *Gynura Cass.* *Journal of South-Central University for Nationalities (Natural Science Edition)*, Vol 15.
- Zaini, R, 2006, *Isolasi Komponen Bioaktif Flavonoid dari Tanaman Daun dewa (*Gynura pseudochina* (L.) DC.)*, *Tesis*, Sekolah Pascasarjana IPB, Bogor.