

## UJI EFEK ANALGESIK EKSTRAK ETANOL DAUN SUKUN (*Artocarpus altilis*) PADA TIKUS PUTIH GALUR WISTAR (*Rattus norvegicus*)

Winda H.A. Bakarbessy<sup>1)</sup>, Adeanne C. Wullur<sup>1)</sup>, Widya Astuty Lolo<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Program Studi Farmasi FMIPA Universitas Sam Ratulangi

### ABSTRACT

*Traditionally, breadfruit leaves are used to treat arthritis as a disease that attacks the joints and limbs, especially the bones, joints, muscles and spine that cause pain and stiffness. The purpose of this study was to test the analgesic effects of ethanol extract of leaves of breadfruit on male rats wistar strain (*Rattusnorvegicus*). A total of 15 male rats wistar strain were divided into 5 groups, namely the negative control group, positive control group, the group of ethanol extract of leaves of breadfruit dose of 0.19g / 200g of body weight (BW), the dose of 0.38g / 200g of BW and 0.76g / 200g of BW. Number of responses of mice against the pain stimuli was evaluated before administrations of the test solution to observe the comparison before and after the administration of the test solution. Response changes in mice can be observed from minutes of 30, 60, 90 and 120, respectively, and after administration of an ethanol extract of leaves of breadfruit which prepared in each treatment group. Data were analyzed statistically with one-way ANOVA followed by LSD test to see the significant difference between treatments. The results showed that ethanol extracts of leaves of breadfruit with a dose of 0.19g / 200g BW, the dose of 0.38g / 200g BW and 0.76g / 200g BW has analgesic effects on male rats wistar strain.*

**Keywords:** Analgesic, breadfruit leaves, *Rattusnorvegicus*

### ABSTRAK

Secara tradisional daun sukun digunakan untuk mengobati rematik yang merupakan penyakit yang menyerang persendian dan anggota gerak terutama tulang, sendi, otot dan tulang belakang yang menimbulkan rasa nyeri dan kaku. Tujuan penelitian ini ialah untuk menguji efek analgesik ekstrak etanol daun Sukun pada tikus putih jantan galur wistar (*Rattus norvegicus*). Sebanyak 15 ekor tikus putih jantan galur wistar dibagi dalam 5 kelompok perlakuan yaitu kelompok kontrol negatif, kelompok kontrol positif, kelompok ekstrak etanol daun sukun dosis 0,19 g/Kg BB, dosis 0,38 g/2Kg BB dan 0,76 g/Kg BB. Jumlah respon tikus terhadap rangsangan nyeri diamati sebelum pemberian larutan uji, agar dapat dilihat perbandingan antara sebelum dan setelah pemberian larutan uji. Perubahan respon pada tikus dapat dilihat mulai dari menit ke 30, 60, 90, dan 120 setelah pemberian sediaan ekstrak etanol daun sukun pada masing-masing kelompok perlakuan. Data dianalisis secara statistika dengan Oneway ANOVA dan dilanjutkan dengan uji LSD untuk melihat beda nyata antar perlakuan. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun sukun dengan dosis 0,19 g/Kg BB, 0,38 g/Kg BB, dan 0,76 g/Kg BB memiliki efek analgesik terhadap tikus putih jantan galur wistar.

**Kata kunci:** Analgesik, Daun Sukun, *Rattus norvegicus*

## **PENDAHULUAN**

Nyeri adalah perasaan sensoris dan emosional yang tidak nyaman, berkaitan dengan kerusakan jaringan. Nyeri yang disebabkan oleh rangsangan mekanis, kimiawi atau fisis dapat menimbulkan kerusakan pada jaringan. Rangsangan tersebut memicu pelepasan zat-zat tertentu yang disebut mediator nyeri, antara lain histamin, bradikin, leukotrien dan prostaglandin. Semua mediator nyeri itu merangsang reseptor nyeri di ujung-ujung saraf bebas di kulit, mukosa serta jaringan lain dan demikian menimbulkan reaksi radang dan kejang-kejang (Tjay, 2007). Rasa nyeri dalam kebanyakan hal hanya merupakan suatu gejala, yang berfungsi melindungi tubuh. Nyeri dapat diklasifikasikan menjadi nyeri akut dan nyeri kronik berdasarkan lamanya nyeri. Nyeri dengan durasi sampai 7 hari yang biasanya terjadi secara mendadak disebut nyeri akut. Nyeri kronis adalah nyeri dengan durasi lebih dari 7 hari, bisa berbulan-bulan bahkan bertahun-tahun (Ikawati, 2011).

Analgesik ialah zat-zat yang mengurangi atau menghalau rasa nyeri tanpa menghilangkan kesadaran. Analgesik dibagi menjadi dua kelompok yaitu analgesik opioid dan analgesik non-opioid (Tjay, 2007). Analgesik opioid merupakan kelompok obat yang selain memiliki efek analgesik, juga memiliki efek seperti opium (Gunawan, 2008). Analgesik non-opioid merupakan analgesik pilihan pertama yang diberikan untuk penatalaksanaan nyeri ringan sampai sedang. Contoh obat analgesik non-opioid yaitu parasetamol, aspirin, ibuprofen, piroksikam dan lain-lain (Ikawati, 2011).

Indonesia kaya akan tanaman obat yang telah digunakan oleh masyarakat secara turun temurun. Salah satu tanaman obat yang sering digunakan sebagai obat tradisional yaitu daun sukun (Putra, 2013). Secara tradisional daun sukun telah dimanfaatkan sebagai obat penyembuh sariawan, sakit gigi, gatal-gatal, rasa nyeri pada tulang sendi, infeksi telinga dan penyakit lainnya (Mardiana, 2013). Kandungan kimia pada daun sukun berupa saponin, tanin, flavanoid, polifenol, asam hidrosianat, asetilkolin, riboflavin (Wardany, 2012). Daun sukun diketahui mengandung flavanoid. Flavanoid berperan sebagai analgesik yang mekanisme kerjanya menghambat kerja enzim siklooksigenase (Suryanto, 2012). Dengan demikian akan mengurangi produksi prostaglandin oleh asam arakidonat sehingga mengurangi rasa nyeri (Gunawan, 2008). Penelitian yang pernah dilakukan menggunakan daun sukun (*Artocarpus altilis*) ialah aktivitas penangkap radikal bebas dari ekstrak fenolik daun sukun (*Artocarpus altilis*) (Edi S dan Frenly W, 2009). Sampai saat ini belum ada pengujian ilmiah tentang ekstrak etanol daun sukun sebagai obat analgesik. Berdasarkan hal diatas maka, penulis ingin meneliti uji efek analgesik ekstrak etanol daun sukun (*Artocarpus altilis*) pada tikus putih jantan galur wistar (*Rattus norvegicus*).

## **METODE PENELITIAN**

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini antarlain: pisau, alat-alat gelas (*pyrex*), *waterbath*, oven, cawan petri, *stopwatch*, timbangan analitik, kertas saring *whatmanno. 1*, *disposble syringe 3 mL*,

NGT (*nasogastric tube*) no. 3,5, *rotary evaporator* dan ayakan mesh 65.

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini yaitu aquades, CMC, daun sukun, tablet ibuprofen 400 mg, dan etanol 70 %.

#### **Pembuatan Simplisia dan Ekstrak**

Sampel berupa daun sukun (*Artocarpus altilis*) dibersihkan dan dirajang menghasilkan 1500 g sampel daun sukun basah, kemudian dikeringkan dengan menggunakan oven pada suhu 40<sup>0</sup>C, lalu ditimbang menghasilkan berat kering 532,72 g. Sampel yang telah kering diblender lalu diayak dengan ayakan mesh 65. Serbuk daun sukun ditimbang sebanyak 250g, kemudian direndam dengan pelarut etanol 70% sebanyak 2000 mL selama 5 hari terlindung dari cahaya. Selama perendaman tiap hari dilakukan pengadukan. Setelah 5 hari dilakukan penyaringan diperoleh filtrat dan debris. Selanjutnya diremaserasi menggunakan pelarut etanol 70% sebanyak 1500 mL selama 2 hari. Filtrat hasil maserasi dan remaserasi dicampurkan kemudian disaring kembali untuk menghilangkan sisa kotoran yang masih terbawa. Selanjutnya ekstrak cair yang telah disaring dimasukkan ke dalam *rotary evaporator* pada suhu 40<sup>0</sup>C untuk menguapkan pelarut etanol yang terdapat dalam filtrat. Hasil penguapan dengan menggunakan *rotary evaporator* dikentalkan diatas *waterbath* pada suhu 50<sup>0</sup>C. Dari hasil ekstrak kental yang dibuat didapat sebanyak 29,47 g.

#### **Pembuatan larutan CMC 1%**

Larutan CMC dibuat dengan melarutkan CMC 1 g ke dalam 10 mL

aquades, aduk sampai mengembang kemudian dihaluskan sampai homogen. Setelah itu ditambahkan dengan aquades sampai volume 100 mL.

#### **Penentuan Dosis**

##### **Ekstrak etanol daun sukun**

Konversi dosis untuk manusia dengan berat badan 70 kg pada tikus dengan berat badan 200 g adalah 0,018. Rata-rata orang Indonesia beratnya 50 kg. Dosis daun sukun yang biasa digunakan dalam masyarakat adalah 15 g, maka untuk dosis tikus:

$$\begin{aligned} &= (70/50 \times 15) \times 0,018 \\ &= 0,38 \text{ g}/200 \text{ g BB} \end{aligned}$$

Dalam percobaan digunakan dosis daun sukun yang bertingkat:

$$\text{Kel P1} = 0,5 \times 0,38 \text{ g} = 0,19 \text{ g}/200 \text{ gBB}$$

$$\text{Kel P2} = 1 \times 0,38 \text{ g} = 0,38 \text{ g}/200 \text{ gBB}$$

$$\text{Kel P3} = 2 \times 0,38 \text{ g} = 0,76 \text{ g}/200 \text{ gBB}$$

#### **Kontrol positif**

Sebagai kontrol positif digunakan obat analgesik ibuprofen. Dosis ibuprofen pada manusia dewasa ialah 200-400 mg, maka dosis untuk tikus ialah  $400 \text{ mg} \times 0,018 = 7,2 \text{ mg}/200 \text{ g BB}$ .

#### **Metode Induksi Nyeri**

Uji efek analgesik ini menggunakan metode induksi nyeri cara termik yaitu dengan cara memasukan tikus ke dalam beker gelas yang dipanaskan diatas *hot plate* dengan suhu 55<sup>0</sup>C sebagai stimulus nyeri dan tikus akan memberikan respon dalam bentuk menjilat kaki atau meloncat. Selang waktu antara pemberian stimulus nyeri dan terjadinya respon disebut waktu reaksi. Waktu reaksi ini dapat diperpanjang oleh obat-obat analgesik. Perpanjangan waktu reaksi ini selanjutnya dapat dijadikan sebagai ukuran

mengevaluasi aktivitas analgetik (Turner, 1965).

**Pengujian Efektifitas Analgesik**

Bahan uji diberikan secara oral menggunakan *disposable syringe* 3 mL dan NGT (*nasogastric tube*) no. 3,5. Pengamatan dilakukan pada tikus putih jantan dengan

melihat jumlah geliat yang timbul langsung setelah pemberian ekstrak dan larutan pembanding selama 30 menit dengan selang waktu 5 menit.

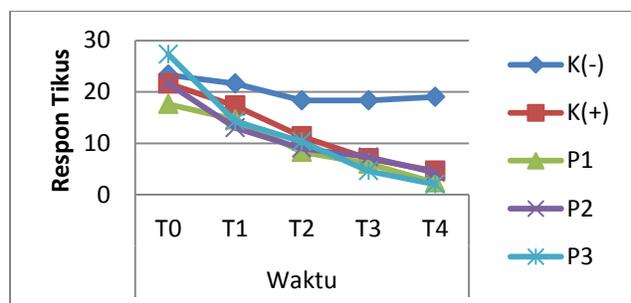
**HASIL DAN PEMBAHASAN**

Tabel 1. Hasil Rata-Rata Penurunan Respon Tikus

Kelompok perlakuan	Waktu (Menit)				
	Respon Tikus Sebelum perlakuan	Respon Tikus Setelah Perlakuan			
		30	60	90	120
K (-)	23	22	18	18	19
K (+)	22	17	11	7	5
P1	18	15	8	6	2
P2	22	13	9	7	4
P3	27	14	10	5	2

Keterangan:

- K (-) : Kelompok kontrol negatif
- K (+) : Kelompok kontrol positif
- P1 : Kelompok ekstrak etanol daun Sukun dosis 0,19 g/200g BB
- P2 : Kelompok ekstrak etanol daun Sukun dosis 0,38 g/200g BB
- P3 : Kelompok ekstrak etanol daun Sukun dosis 0,76 g/200g BB



Gambar 1. Grafik Rata-rata penurunan respon tikus

Pada penelitian ini menggunakan daun sukun sebagai sampel yang digunakan kelompok perlakuan. Sampel berupa daun sukun (*Artocarpus altilis*) dibersihkan dan dirajang menghasilkan 1500 g sampel daun sukun basah, kemudian dikeringkan dengan menggunakan oven pada suhu 40<sup>0</sup>C, lalu ditimbang menghasilkan berat kering 532,72

Keterangan :

- T0 : Waktu sebelum perlakuan
- T1 : Waktu pemberian pada menit ke 30 dari T0
- T2 : Waktu pemberian pada menit ke 60 dari T0
- T3 : Waktu pemberian pada menit ke 90 dari T0
- T4 : Waktu pemberian pada menit ke 120 dari T0

g. Sampel yang telah kering diblender lalu diayak dengan ayakan mesh 65. Serbuk daun sukun ditimbang sebanyak 250g, kemudian dimaserasi selama 5 hari dengan menggunakan pelarut etanol 70 %. Selama perendaman tiap hari dilakukan pengadukan. Maserasi adalah proses pengekstraksimplisia dengan menggunakan

pelarut dengan beberapa kali pengadukan pada temperatur ruangan (Anonim, 2000). Teknik maserasi sangat menguntungkan dalam isolasi senyawa bahan alam karena dengan perendaman terjadi pemecahan dinding dan membran sel akibat perbedaan tekanan di dalam dan di luar sel sehingga metabolit sekunder yang ada di dalam sitoplasma akan terlarut dalam pelarut (Harbone, 1987).

Setelah 5 hari dilakukan penyaringan diperoleh filtrat dan debris. Selanjutnya diremaserasi menggunakan pelarut etanol 70% sebanyak 1500 mL selama 2 hari. Filtrat hasil maserasi dan remaserasi dicampurkan kemudian disaring kembali untuk menghilangkan sisa kotoran yang masih terbawa. Selanjutnya ekstrak cair yang telah disaring dimasukkan ke dalam *rotory evaporator* pada suhu  $40^{\circ}\text{C}$  untuk menguapkan pelarut etanol yang terdapat dalam filtrat. Hasil penguapan dengan menggunakan *rotary evaporator* dikentalkan diatas *waterbath* pada suhu  $50^{\circ}\text{C}$ . Dari hasil ekstrak kental yang dibuat didapat sebanyak 29,47 g.

Hewan uji yang digunakan yaitu tikus putih jantan galur wistar karena kondisi biologisnya lebih stabil dibandingkan dengan tikus betina. Penelitian ini dilakukan untuk melihat ada tidaknya efek analgesik dari suatu bahan alam terhadap hewan uji yang diberikan rangsang nyeri. Rasa nyeri disebabkan oleh rangsangan mekanik atau kimiawi, panas atau listrik yang dapat menimbulkan kerusakan jaringan dan melepaskan zat yang disebut mediator nyeri (Tjay, 2007). Pada suhu  $45^{\circ}\text{C}$  seseorang mulai merasakan sakit dan reseptor panas mempunyai respon terhadap

suhu  $30-45^{\circ}\text{C}$  dan suhu diatas  $45^{\circ}\text{C}$  mulai terjadi kerusakan jaringan akibat panas dan sensasinya berubah menjadi nyeri. Nyeri ini disebabkan oleh stimulus panas yang merangsang reseptor nyeri yang sensitif terhadap suhu panas atau dingin yang ekstrim yaitu reseptor termosensitif (Guyton, 1994).

Rangsang nyeri yang diberikan pada penelitian ini menggunakan metode induksi nyeri cara termik dengan cara memasukan tikus ke dalam beker gelas yang dipanaskan diatas *waterbath* dengan suhu  $55^{\circ}\text{C}$  dan tikus akan memberikan respon dalam bentuk menjilat kaki atau meloncat. Efek analgesik dapat ditunjukkan dengan berkurangnya jumlah respon tikus dalam bentuk menjilat kaki atau meloncat. Selang waktu antara pemberian stimulus nyeri dan terjadinya respon disebut waktu reaksi. Waktu reaksi ini dapat diperpanjang oleh obat-obat analgesik. Perpanjangan waktu reaksi ini selanjutnya dapat dijadikan sebagai ukuran mengevaluasi aktivitas analgesik (Turner, 1965). Analgesik ialah zat-zat yang mengurangi atau menghalau rasa nyeri tanpa menghilangkan kesadaran (Tjay, 2007).

Tikus putih jantan yang digunakan dalam penelitian ini sebanyak 15 ekor dan dibagi menjadi 5 kelompok. Masing-masing kelompok terdiri dari 3 ekor tikus putih jantan. Sebelum dilakukan perlakuan, hewan uji dipuaskan terlebih dahulu selama 8 jam, dengan hanya diberi minum dengan tujuan agar kondisi hewan uji sama dan mengurangi pengaruh makanan yang dikonsumsi. Jumlah respon tikus terhadap rangsangan nyeri diamati sebelum pemberian zat uji, agar dapat dilihat perbandingan antara sebelum dan setelah

pemberian zat uji. Pemberian zat uji dilakukan per oral menggunakan *disposable syringe* 3 mL dan NGT pediatrik no. 3,5.

Ekstrak daun sukun dan ibuprofen dalam pengujian efek analgesik pada hewan uji tikus ini menggunakan suspensi CMC untuk mensuspensikan ekstrak daun sukun dan mempermudah pemberian ekstrak pada hewan uji agar konsentrasi sesuai dengan dosis yang diberikan. Perlakuan kontrol negatif dalam pengujian menggunakan larutan CMC sebagai pembanding. Larutan CMC dibuat dengan melarutkan CMC 1 g ke dalam 10 mL aquades, aduk sampai mengembang kemudian dihaluskan sampai homogen. Setelah itu ditambahkan dengan aquades sampai volume 100 mL.

Diperoleh hasil perhitungan respon tikus setiap 30 menit menjelaskan bahwa penurunan respon tikus paling kecil yaitu terlihat pada perlakuan kontrol negatif, sedangkan pada perlakuan ekstrak 0,19 g/200g BB, 0,38 g/200 g BB dan 0,76 g/200 g BB hampir sama dengan kontrol positif. Hal ini menunjukkan bahwa ibuprofen sebagai pembanding mampu menurunkan respon tikus begitu juga dengan kontrol perlakuan ekstrak.

Pada kelompok positif yang diberikan ibuprofen, menunjukkan terjadi penurunan respon rata-rata hewan uji terhadap rangsangan nyeri. Efek analgesik dari kontrol positif tetap terlihat sampai akhir pengujian pada menit ke-120. Efek analgesik ibuprofen pada penelitian ini mencapai puncaknya pada menit ke-120.

Pada kelompok kontrol negatif yang diberikan CMC menunjukkan tidak adanya penurunan respon tikus. Hal ini mengindikasikan bahwa kontrol negatif yang

digunakan tidak terkandung zat aktif yang dapat mengurangi nyeri.

Hasil pengujian pada kelompok perlakuan yang diberi dosis berbeda, menunjukkan adanya efek analgesik ekstrak etanol daun sukun pada hewan uji. Hal ini terlihat dari penurunan rata-rata respon nyeri dari hewan uji sebelum perlakuan. Kelompok perlakuan 1 diberi ekstrak daun sukun dengan dosis 0,19 g/200gBB dan hasil menunjukkan adanya penurunan respon tikus pada menit ke-30 dan terus mengalami penurunan hingga menit ke-90 dan pada menit ke-120 efek analgesik mulai hilang. Ini menunjukkan dosis daun sukun 0,19 g/200gBB memiliki efek analgesik. Kelompok perlakuan 2 diberi ekstrak daun sukun dengan dosis 0,38 g/200gBB dan hasil menunjukkan adanya penurunan respon tikus dari menit ke-30 hingga menit yang ke-120. Ini menunjukkan bahwa dosis daun sukun 0,38 g/200gBB memiliki efek analgesik. Kelompok perlakuan 3 diberi ekstrak daun sukun dengan dosis 0,76 g/200gBB dan hasil menunjukkan adanya penurunan respon tikus dibandingkan sebelum pemberian ekstrak. Perubahan mulai terlihat pada menit ke 30 hingga menit ke 120.

Tanpa melihat perbedaan dosis ekstrak etanol daun sukun yang diberikan, penelitian ini membuktikan bahwa secara farmakologis tumbuhan ini memiliki efek analgesik. Ekstrak etanol daun sukun yang diberikan memiliki efek analgesik karena kandungan flavanoid. Flavanoid berperan sebagai analgesik yang mekanisme kerjanya menghambat kerja enzim siklogenase (Suryanto, 2012). Pada penelitian yang dilakukan oleh Nurdiana (2000)

menggunakan ekstrak kasar dan ekstrak flavanoid daun wungu pada tikus yang menyatakan bahwa salah satu kandungan daun wungu yang diduga mempunyai efek analgesik adalah flavanoidnya.

Hasil pengamatan yang dilakukan pada tikus yang diinduksi secara termik, terlihat bahwa tidak semua tikus menunjukkan respon yang sama. Ketidaksamaan tersebut antara lain, ada yang memberikan respon lompatan atau hanya berupa jilatan atau keduanya dan jumlah respon tikus yang berbeda-beda sebelum perlakuan. Hal ini disebabkan karena nyeri bersifat subjektif, sehingga respon setiap individu tidak sama saat merasakan nyeri (Guyton, 1994). Respon tikus terhadap pemberian obat dan ekstrak berbeda-beda, hal ini disebabkan oleh faktor yang mempengaruhi metabolisme obat atau ekstrak yang diberikan pada tikus, antara lain yaitu genetik keturunan, perbedaan umur, makanan dan penyakit (Coleman, 2010).

Untuk memperoleh data yang lebih spesifik mengenai efek analgesik efek ekstrak etanol daun sukun, maka dilakukan analisis statik dengan uji *One Way Anova* dan dilanjutkan dengan uji LSD (Least significant different). Hasil pengujian *One Way Anova* dan LSD dapat dilihat pada lampiran 9. Data yang telah diperoleh dari uji Anova, didapatkan nilai signifikan = 0,00 (sig < 0,05) yang berarti terdapat perbedaan yang bermakna antara kelima kelompok. Hasil dari analisis data yang dilakukan menunjukkan F hitung lebih besar dari F tabel ( $4,63 > 3,48$ ) dan dapat disimpulkan ekstrak etanol daun sukun memiliki efek analgesik yang dapat mengurangi respon nyeri pada hewan uji. Karena hasil Anova

menyatakan  $H_1$  diterima, maka dilanjutkan dengan uji LSD untuk melihat adanya perbedaan nilai rata-rata penurunan respon tikus. Hasil pengujian LSD menunjukkan kelompok kontrol negatif berbeda dengan kelompok ekstrak dan kelompok positif, sedangkan kelompok ekstrak sama dengan kelompok positif. Ini menunjukkan bahwa pemberian ekstrak daun sukun memiliki efek untuk mengurangi respon tikus.

### **KESIMPULAN**

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan, dapat disimpulkan bahwa pemberian ekstrak etanol daun sukun (*Artocarpus altilis*) dengan dosis 0,19 g/Kg BB, dosis 0,38 g/Kg BB dan dosis 0,76 g/Kg BB memiliki efek analgesik pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*).

### **DAFTAR PUSTAKA**

- Anief, Moh. 2008. *Ilmu Meracik Obat*. Gadjah Mada University PRESS. Yogyakarta
- Anonim. 1979. *Farmakope Indonesia*. Edisi III. Departemen Kesehatan Republik Indonesia: Jakarta.
- Anonim. 2000. *Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat*. Departemen Kesehatan: Jakarta
- Coleman M. D. 2010. *Factor Affecting Drug Metabolism*. UK, Wiley-Blackwell.
- Gunawan, S.G., Setiabudy, R., Nafrialdi, Elysbeth, editor. 2008. *Farmakologi dan Terapi Edisi 5*. Departemen Farmakologi dan Terapeutik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Jakarta.

- Guyton, A. C. 1994. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*. Terjemahan K. A. Tengadi. EGC, Jakarta.
- Harbone, JB 1987. *Metode Fitokimia: Penuntun Cara Modern Menganalisis Tumbuhan*, diterjemahkan oleh Kokasih Padmawinata. ITB :Bandung.
- Hermanto, Ning. 2012. *Daun Sukun Si Daun Ajaib Penakluk Aneka Penyakit*. PT.AgroMedia Pustaka: Jakarta
- Ikawati, Z. 2011. *Farmakoterapi Penyakit Sistem Saraf Pusat*. Bursa Ilmu, Yogyakarta.
- Mardiana, L. 2013. *Daun Ajaib Tumpas Penyakit*. Penebar Swadaya. Jakarta
- Mutschler. 1991. *Dinamika Obat*. Diterjemahkan oleh Mathilda B. W., dan Anna S. R., Penerbit ITB Bandung.
- Nurdiana, dkk. 2000. *Uji Efek Analgesik Ekstrak Kasar dan Ekstrak Flavanoid Daun Wungu (Graftophyllum pictum) Pada Tikus*. Jurnal Kedokteran.
- Putra, R. Siatatava. 2013. *Ajaibnya Daun Sukun Berantas Berbagai Penyakit*. Jember
- Smith, J.B., Mangkoewidjojo, S. 1988. *Pemeliharaan, Pembiakan dan penggunaan Hewan Percobaan di Daerah Tropis*. Tikus Laboratorium (*Rattusnorvegicus*): Penerbit Universitas Indonesia
- Sukandar, Ellin Yulinah, Retnosari, Joseph I Sigit, I ketut Adnyana. 2009. *ISO Farmakoterapi*. PT.ISFI, Jakarta
- Suryanto, Edi. 2012. *Fitokimia Antioksidasi*. PMN, Surabaya.
- Suryanto, E dan Wehantaw, F. 2009. *Aktivasi Penangkap Radikal Bebas Dari Ekstrak Fenolik Daun Sukun (Artocarpus altilis L.)*. *Chem. Prog.* Vol 2. No 1