

## PENGARUH PEMBERIAN JAMU X TERHADAP NYERI PADA MENCIT DENGAN INDUKSI ASAM ASETAT

Fatya Kamila Putri<sup>1\*</sup>, Baiq Dian Apriliani<sup>2</sup>, Suwen Qoffa Haya'nurwanda<sup>3</sup>, Mutia Novisma<sup>4</sup>, Rifki Mahesa Putra<sup>5</sup>, Karmila<sup>6</sup>, Kurnia Solehah<sup>7</sup>, Raisya Hasina<sup>8</sup>

Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Mataram

\*Corresponding Author : fatyaputri14@gmail.com

### ABSTRAK

Uji efektivitas analgesik dari Jamu X dengan kandungan beberapa ekstrak yang diklaim dapat mengurangi rasa nyeri akibat dismenore telah dilakukan. Tujuan dilakukannya penelitian yaitu dapat menentukan efektivitas analgesik dan dosis efektif dari Jamu X dalam mengatasi nyeri pada mencit betina galur Swiss Webster yang diinduksi larutan asam asetat 0,6% v/v. Mencit sebanyak 12 ekor dibagi ke dalam 4 kelompok secara acak yang dimana masing – masing kelompok terdiri dari 3 ekor mencit dengan kelompok kontrol negatif Na-CMC 1% b/v , kelompok kontrol positif asam mefenamat, dan dua kelompok perlakuan Jamu X dosis 78 mg/kgBB dan 156 mg/kgBB. Penelitian ini dilakukan dengan metode induksi kimia *writhing reflex test*. Hasil uji ANOVA respon nyeri pada mencit menunjukkan bahwa kelompok Jamu X dosis 156 mg/kgBB tidak mempunyai perbedaan signifikan dengan kelompok asam mefenamat ( $p>0,05$ ) sedangkan Jamu X dosis 78 mg/kgBB berbeda signifikan dengan asam mefenamat ( $p<0,05$ ). Jamu X dosis 156 mg/kgBB menunjukkan efek analgetik yang efektif pada mencit sedangkan Jamu X dosis 78 mg/kgBB memiliki efek yang kurang dalam menghambat rasa nyeri.

**Kata kunci** : Analgetik, Jamu, Mencit, dan *Whiting test*

### ABSTRACT

*Test the effectiveness of analgesics from Herb X with the content of several extracts claimed to reduce pain due to dysmenorrhea has been carried out. The purpose of the study was to determine the effectiveness of analgesics and effective doses of Herb X in overcoming pain in female mice of the Swiss Webster strain induced by 0.6% v/v acetic acid solution. 12 mice were divided into 4 groups randomly where each group consisted of 3 mice with a negative control group of Na-CMC 1% b/v, a positive control group of mefenamic acid, and two treatment groups of Herb X doses of 78 mg/kgBB and 156 mg/kgBB. This research was conducted by chemical induction method writhing reflex test. The results of the ANOVA test of pain response in mice showed that the Herb X group dose of 156 mg/kgBB did not have a significant difference with the mefenamic acid group ( $p>0.05$ ) while Herb X dose 78 mg/kg BB was significantly different from mefenamic acid ( $p<0.05$ ). Herb X dose 156 mg/kgBB showed an effective analgetic effect on mice while Herb X dose 78 mg/kgBB had less effect in inhibiting pain.*

**Keywords** : Analgesic, Herb, Mice, and *Writhing test*

### PENDAHULUAN

Dismenore merupakan kondisi nyeri pada wanita ketika haid dan umumnya terjadinya kram pada bagian bawah perut. Nyeri haid yang dialami dapat menunjukkan keluhan ringan hingga berat sesuai durasi lama dan jumlah darah haid yang keluar (Sarwono, 2011). Dismenore tidak hanya terjadi saat haid, namun juga sebelum haid untuk menandai bahwa akan memasuki siklus haid (Rustam, 2015). Sehubungan dengan patofisiologinya, dismenore terbagi ke dalam dua jenis utama yakni dismenore primer dan sekunder (Sánchez, 2020). Dismenore jenis primer tidak terkait dengan penyebab ginekologi organik yang diketahui akan tetapi lebih terkait dengan penyebab biokimia, terutama kelebihan prostaglandin dan vasopressin. Dinding rahim yang mengalami kontraksi kuat dalam jangka waktu lama dapat menimbulkan rasa nyeri dan iskemia pada bagian bawah perut saat mengeluarkan darah haid.

Pada hari pertama haid, kadar prostaglandin sangat tinggi, sehingga saat pendarahan berlanjut dan lapisan rahim luruh, level nyerinya akan turun. Hal tersebut yang mengakibatkan menurunnya rasa nyeri haid setelah beberapa hari siklus haid berlangsung. Dismenore primer tidak memiliki dampak negatif terhadap kehidupan wanita, akan tetapi dapat menyebabkan terganggunya aktivitas serta produktivitas harian wanita.

Dalam kasus dismenore sekunder, nyeri haid terjadi karena adanya kelainan ginekologi di rongga panggul. Penyebab umum dismenore sekunder antara lain endometriosis dan adenomiosis. Kedua pemicu tersebut merupakan penyebab tersering dismenore sekunder pada wanita (Nagy, 2021). Rasa nyeri yang ditimbulkan pada dismenore sekunder cenderung akan memburuk dari waktu ke waktu dan seringkali berlangsung lebih lama dari dismenore primer. Misalnya, rasa sakit mungkin dimulai beberapa hari sebelum menstruasi dimulai. Rasa sakit bisa bertambah buruk seiring dengan berlanjutnya periode dan mungkin tidak hilang setelah periode haid berakhir.

Proverawati dan Misaroh (2012) dalam Syafriani (2021) menyatakan bahwa dismenore primer dan sekunder memiliki angka kasus sebesar 72,89% dan 21,11% di Indonesia. Angka kasus penyakit ini berkisar antara 45-95% di kalangan perempuan produktif. Dismenore dapat menjadi penyebab utama morbiditas ginekologis (Bernardi, 2017). Ginekologis dapat terjadi karena hormon progesteron yang tidak seimbang dalam darah sehingga menimbulkan rasa nyeri pada wanita produktif dan sebagai penyebab utama nyeri panggul kronis (Lestari, 2013). Selain nyeri pada panggul bawah, gejala lain seperti sakit kepala, diare dan muntah dapat ditunjukkan pada penderita dismenore (Tsamara, 2020).

Dismenore dapat berdampak pada kualitas hidup wanita muda seperti dapat menyebabkan ketidakhadiran di sekolah dan tempat kerja (Itani, 2022). Dismenore dapat mengakibatkan wanita tidak dapat melakukan aktivitas seperti biasa serta perlu mengonsumsi obat pereda nyeri (Prawirohardjo, 2005). Dismenore primer dialami sekitar 30-60% dan 7-15% wanita tidak dapat pergi ke sekolah atau bekerja (Nanthan, 2005). Hal ini juga didukung oleh penelitian Laszlo *et al* (2008) dari 30-90% penderita dismenore terdapat sebesar 10-20% yang tidak mampu bersekolah atau bekerja akibat merasakan nyeri berat.

Obat golongan AINS seperti asam mefenamat, ibuprofen, selekoksib dan naproksen adalah lini pertama pengobatan dismenore (Osayande dan Mehulic, 2014). Obat golongan AINS mampu mengurangi rasa nyeri akibat menstruasi, namun pada 18% penderita dismenore tidak menimbulkan respon dengan pemberian OAINS tersebut (Oladosu, 2018). Selain itu, dalam penggunaan obat golongan AINS memiliki beberapa efek samping diantaranya dapat meningkatkan risiko gangguan fungsi ginjal, pendarahan di saluran gastrointestinal, infark miokardial dan stroke (Davis, 2016). Gangguan fungsi ginjal dapat disebabkan karena AINS mampu meningkatkan retensi natrium pasien sehat dan penurunan filtrasi glomerulus akibat dari terhambatnya COX-1 dan COX-2. (Bacchi, 2012). AINS memiliki mekanisme kerja dengan menghambat sintesis prostaglandin pada COX-1 dan COX-2. Hormon tersebut berperan dalam memediasi timbulnya rasa sakit (Ramadhan, 2015).

Jamu X diklaim dapat meredakan nyeri yang dialami penderita dismenore. Kandungan jamu ini diantaranya *Nigellae sativae semen*, *Achillea millefolium folia*, *Blumea balsamifera folia*, *Zingiberis officinale rhizoma* dan *Curcuma domestica rhizoma*. Studi *in vivo* yang dilakukan oleh Zakaria (2018) membuktikan bahwa ekstrak air dari biji *Nigella sativa* sebagai komponen Jamu X memiliki efek analgesik, ditandai pada jumlah geliat mencit BALB/c jantan yang hampir sama dengan aspirin ( $p < 0,05$ ). *Achillea millefolium* juga mempunyai efek mengurangi rasa sakit. Mengacu dari penelitian yang dilakukan Nouredдини dan Rasta (2008), memaparkan adanya pengurangan skor nyeri pada tikus setelah pemberian ekstrak air *Achillea millefolium* dengan 3 tingkatan dosis yang berbeda. Penelusuran lebih lanjut mengenai studi yang mendukung klaim efek analgesik Jamu X belum ditemukan. Oleh karena itu, tujuan dari dilakukan studi untuk dapat menentukan efektivitas analgesik dan dosis efektif dari Jamu X

dalam mengatasi nyeri pada mencit betina galur Swiss Webster yang diinduksi larutan asam asetat 0,6% v/v.

## METODE

Mencit putih galur *Swiss Webster* betina sebanyak 12 ekor dibagi ke dalam 4 kelompok secara acak. Berat badan mencit memiliki selisih  $\leq 20\%$  dalam satu kelompok. Setiap kelompok terdiri dari tiga ekor mencit pada rentang bobot antara 20-25 gram. Mencit sebelum diberikan perlakuan, diaklimatisasi selama 5 hari di kandang hewan agar dapat beradaptasi dengan lingkungan baru, serta diberi makanan dan minuman yang cukup dan teratur. Selama proses aklimatisasi dilakukan pengamatan berat badan serta keadaan fisik dari mencit. Sehari sebelum proses pengujian, mencit dipuasakan selama 18 jam. K1 sebagai kontrol negatif diberi larutan CMC Na 1% b/v, K2 sebagai kontrol positif diberi suspensi asam mefenamat, K3 dan K4 sebagai kelompok perlakuan diberi suspensi Jamu X dosis 78 mg/kgBB dan 156 mg/kgBB. Setiap mencit dalam kelompok ditimbang bobotnya dan ditandai untuk identifikasi. Dosis tiap kelompok ditentukan dengan menghitung dosis obat untuk volume suspensi yang akan diberikan secara oral. Seluruh kelompok mencit pada menit ke-30 setelah pemberian perlakuan diberi rangsang kimia asam asetat 0,6% v/v secara intraperitoneal. Selanjutnya, diamati respon geliat pada mencit dengan interval waktu 5 menit selama 60 menit atau 1 jam (Praditapuspa, Kresnamurti & Faizah, 2020).

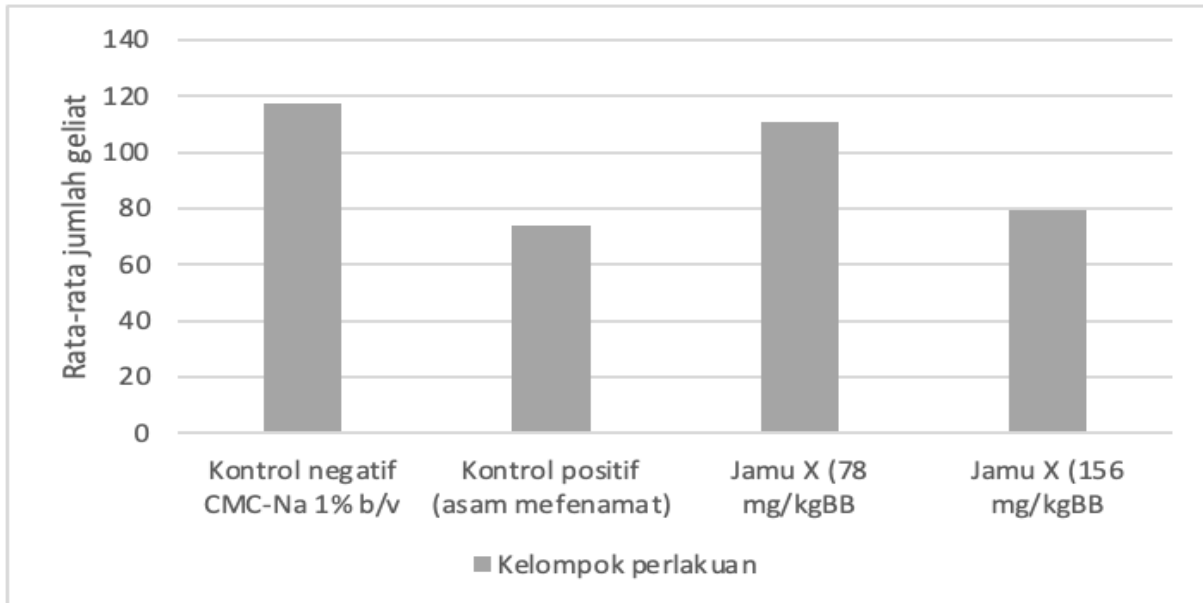
Respon geliat dari pengamatan dicatat untuk setiap hewan yang ditandai, respon geliat yang diidentifikasi adalah peregang perut dengan simultan peregang setidaknya satu kaki belakang dan gerakan menggaruk pada bagian perut. Analisa data dilakukan dengan mengukur jumlah geliat yang dihasilkan mencit pada menit awal, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, dan 60 dari tiap kelompok setelah hewan uji diberikan injeksi asam asetat 0,6% v/v dengan metode Analisa ANOVA *one way* menggunakan *software SPSS 25*. Parameter yang digunakan dalam pengujian menggunakan %proteksi dan % efektivitas analgetic yang dijabarkan oleh Handerson dan Forsaith (Winarti & Wantiyah, 2011).

## HASIL

**Tabel 1. Tabulasi Jumlah Geliat Mencit selama 1 Jam Pengamatan pada Pemberian Jamu X pada Mencit Swiss Webster**

| Kelompok                         | Replikasi | Perlakuan                  | Jumlah Geliat |
|----------------------------------|-----------|----------------------------|---------------|
| Kontrol Negatif                  | I         | Kontrol Na-CMC 1% b/v      | 115           |
|                                  | II        | Kontrol Na-CMC 1% b/v      | 118           |
|                                  | III       | Kontrol Na-CMC 1% b/v      | 119           |
| Kontrol Positif (Asam Mefenamat) | I         | Asam Mefenamat 65 mg/kgBB  | 71            |
|                                  | II        | Asam Mefenamat 65 mg/kgBB  | 73            |
|                                  | III       | Asam Mefenamat 65 mg/ KgBB | 78            |
| Jamu X                           | I         | Jamu X 78 mg/kgBB          | 105           |
|                                  | II        | Jamu X 78 mg/kgBB          | 109           |
|                                  | III       | Jamu X 78 mg/kgBB          | 119           |
| Jamu X                           | I         | Jamu X 156 mg/kgBB         | 81            |
|                                  | II        | Jamu X 156 mg/kgBB         | 87            |
|                                  | III       | Jamu X 156 mg/kgBB         | 71            |

Berdasarkan tabel 1 diperoleh hasil pengamatan dari geliat mencit selama 1 jam yang dicatat tiap 5 menit dan dijumlahkan untuk mendapatkan total geliat mencit yang diinduksi asam asetat. Tiap kelompok dilakukan pengulangan sebanyak 3 kali sehingga diperoleh 3 data yang berbeda.



**Gambar 1. Grafik Jumlah Geliat Mencit selama 1 Jam Pengamatan**

Grafik jumlah geliat mencit tersebut menunjukkan rata-rata jumlah geliat yang didapatkan pada kelompok kontrol negative CMC-Na 1% b/v lebih banyak dibandingkan dengan kelompok lain. Sedangkan rata-rata jumlah geliat pada kelompok kontrol positif asam mefenamat lebih sedikit.

**Tabel 2. Hasil Pengujian LSD Test Jumlah Geliat selama 1 Jam pengamatan**

| Kelompok                         | Kelompok                         | Signifikansi |
|----------------------------------|----------------------------------|--------------|
| Kontrol Negatif (Na-CMC)         | Kontrol Positif (Asam Mefenamat) | 0,000        |
|                                  | Jamu 78 mg/kgBB                  | 0,218*       |
|                                  | Jamu 156 mg/kgBB                 | 0,000        |
| Kontrol Positif (Asam Mefenamat) | Kontrol Negatif (Na-CMC 1% b/v)  | 0,000        |
|                                  | Jamu 78 g/kgBB                   | 0,000        |
|                                  | Jamu 156 mg/kgBB                 | 0,266*       |
| Jamu X (78 mg/kgBB)              | Kontrol Negatif (Na-CMC 1% b/v)  | 0,218*       |
|                                  | Kontrol Positif (Asam Mefenamat) | 0,000        |
|                                  | Jamu 156 mg/kgBB                 | 0,000        |
| Jamu X (156 mg/kgBB)             | Kontrol Negatif (Na-CMC 1% b/v)  | 0,000        |
|                                  | Jamu 78 mg/kgBB                  | 0,000        |
|                                  | Kontrol Positif (Asam Mefenamat) | 0,266*       |

Keterangan : (\*)Tidak terdapat perbedaan bermakna dengan kelompok pembandingan

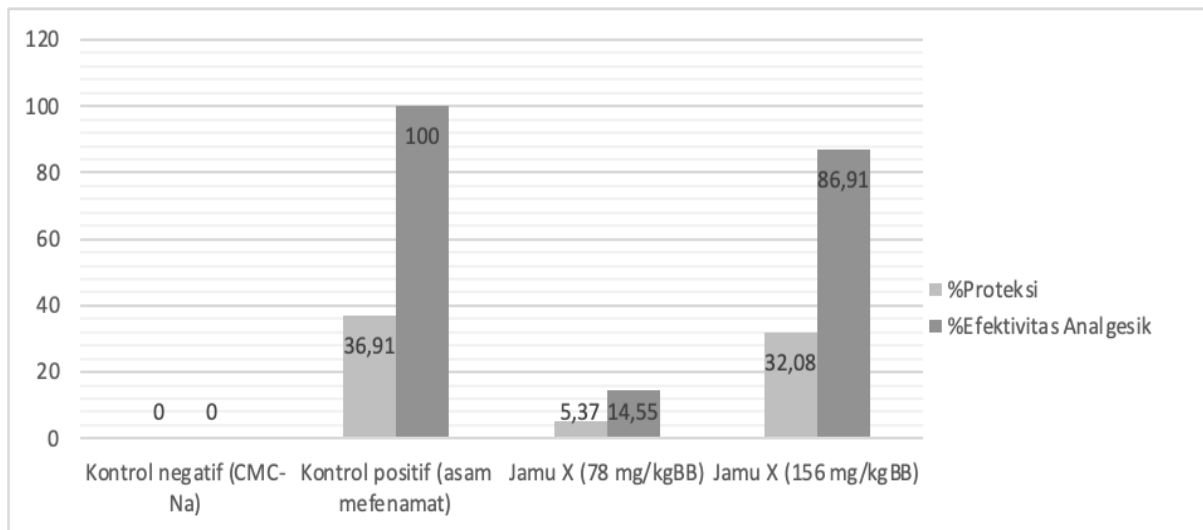
Berdasarkan tabel didapatkan hasil uji statistic dengan *one way ANOVA* yang dilanjutkan dengan menggunakan LSD menunjukkan hasil pengujian kelompok perlakuan CMC-Na 1% tidak memiliki perbedaan yang signifikan dengan kelompok Jamu X dosis 78 mg/kgBB. Sedangkan kelompok kontrol positif asam mefenamat memiliki perbedaan yang bermakna dengan kelompok uji tersebut dan tidak memiliki perbedaan yang bermakna dengan kelompok Jamu X dosis 156 mg/kgBB.

**Tabel 3. Hubungan Antara Rata-rata Jumlah Geliat, %Proteksi dan %Efektivitas.**

| Kelompok                         | Rata-rata ± SD Jumlah geliat | % proteksi | % efektivitas analgesik |
|----------------------------------|------------------------------|------------|-------------------------|
| Kontrol Negatif (Na-CMC)         | 117,3±2,08                   | 0          | 0                       |
| Kontrol Positif (Asam Mefenamat) | 74±3.6                       | 36,91      | 100                     |
| Jamu X (78 mg/kgBB)              | 111±7,211                    | 5,37       | 14,55                   |
| Jamu X (156 mg/kgBB)             | 79,67±8,08                   | 32,08      | 86,91                   |

Tabel 3 menunjukkan nilai persen proteksi dan persen efektivitas analgesik dari tiap kelompok yang dikalkulasi berdasarkan rata-rata jumlah geliat mencit yang diperoleh. Persen

proteksi dari kelompok Jamu X dosis 156 mg/kgBB lebih tinggi dibandingkan dengan dosis 78 mg/kgBB. Begitupun pada persen efektivitas analgesik dosis 156 mg/kgBB jauh lebih besar dibandingkan pada kelompok dosis 78 mg/kgBB.



**Gambar 3. Grafik %Proteksi Geliat dan %Efektivitas Analgesik**

Berdasarkan grafik dapat dilihat bahwa nilai persen proteksi dan persen efektivitas pada kelompok Jamu X dengan dosis 156 mg/KgBB jauh lebih besar jika dibandingkan dengan dosis 78 mg/kgBB.

## PEMBAHASAN

Pada pengujian ini digunakan dua kontrol yaitu kontrol negatif dan positif. Dimana kontrol negatif merupakan suatu bahan inert yang tidak terbukti memiliki khasiat analgetik sedangkan kontrol positif zat yang sudah terbukti memiliki khasiat analgetik. Kelompok kontrol yang digunakan pada penelitian ini yaitu larutan CMC-Na 1% sebagai kontrol negatif. Hal ini karena larutan CMC-Na 1% digunakan untuk mensuspensikan asam mefenamat dan Jamu X yang memiliki kelarutan rendah dalam air. Kelompok tersebut berfungsi untuk memastikan pelarut yang digunakan tidak memiliki efek analgetik atau bersifat netral serta tidak mengganggu kelompok uji. Untuk kontrol positif yang digunakan yaitu asam mefenamat 500 mg hal ini karena peneliti mempertimbangkan bahwa asam mefenamat merupakan obat analgesik kategori obat AINS yang termasuk lini pertama dalam pengobatan analgesik (Muqsith, 2015). Selain itu, fenamat (asam mefenamat) dapat mengobati dismenore lebih baik dari turunan asam fenil propionat seperti ibuprofen dan naproxen, hal ini karena asam mefenamat memiliki aksi ganda dalam menghambat produksi prostaglandin (Nagy, 2021). Sehingga obat ini dipilih sebagai kontrol positif dalam penelitian yang telah dilakukan.

Uji aktivitas analgetik dapat dilakukan dengan metode lain seperti metode panas, mekanik, listrik dan induksi kimia. Pada penelitian ini kami menggunakan metode induksi kimia (*Siegmund test*) sebagai uji aktivitas analgetik pada mencit. Metode ini memiliki keuntungan dan kerugian jika dilakukan. Adapun keuntungannya antara lain mudah dilakukan, efisien waktu, lebih mudah diamati dan proses pengerjaannya cepat dikarenakan hanya menyuntikkan larutan asam asetat untuk merangsang nyeri. Sedangkan kerugian pada metode ini hanya cocok dilakukan untuk pengujian aktivitas analgetik perifer. Mencit pada metode induksi kimia diberikan induksi nyeri larutan asam asetat 0,6% v/v dengan diinjeksikan secara intraperitoneal sehingga mencit menunjukkan respon nyeri seperti geliat. Geliat yang muncul yaitu tarikan

pada kaki mencit bagian depan ke arah depan dan kaki bagian belakang ke arah belakang serta kontraksi pada bagian perut (Muqsith, 2015).

Pada pengujian ini digunakan dua macam dosis Jamu X yakni 78 mg/kgBB dan 156 mg/kgBB karena dalam penggunaan Jamu tersebut dianjurkan untuk mengonsumsi dua kaplet jika nyeri yang dirasakan tidak berkurang. Jumlah geliat pada mencit untuk setiap kelompok didapatkan dari pengujian yang telah dilakukan. Pada dosis 156 mg/kgBB yang setara dengan mengonsumsi dua kaplet Jamu X pada manusia mengalami pengurangan jumlah kumulatif rata-rata geliat mencit jika dibandingkan dengan 78 mg/kgBB setara dengan satu kaplet Jamu X. Hal ini ditunjukkan pada gambar 1 yang mengalami penurunan jumlah geliat pada mencit pada dosis 156 mg/kgBB. Analisis normalitas dan homogenitas memiliki nilai signifikansi ( $p > 0,05$ ) yang dapat menyimpulkan bahwa data yang diperoleh terdistribusi secara normal dan homogen hasil analisis statistik dengan *LSD test* menunjukkan kelompok pemberian CMC-Na dengan kelompok Jamu X 78 mg/kgBB tidak memiliki efek penurunan geliat mencit.

## KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa Jamu X dosis 156 mg/kgBB menunjukkan efek analgetik yang efektif pada mencit sedangkan Jamu X dosis 78 mg/kgBB memiliki efek yang kurang dalam menghambat rasa nyeri pada mencit dengan induksi larutan asam asetat 0,6% v/v.

## UCAPAN TERIMAKASIH

Pada penelitian ini kami mengucapkan terimakasih kepada Allah SWT yang telah memberikan kami nikmat kesehatan untuk dapat menyelesaikan penelitian ini, serta kepada orang tua kami yang telah mendanai kami sehingga bisa mendanai proyek ini. Serta kepada semua pihak yang telah terlibat langsung maupun tidak langsung dalam penelitian ini.

## DAFTAR PUSTAKA

- Afrianti, R., Yenti, R. and Meustika, D. (2014) 'Uji Aktivitas Analgetik Ekstrak Etanol Daun Pepaya (*Carica papaya L.*) pada Mencit Putih Jantan yang diInduksi Asam Asetat 1 %', *Jurnal Sains Dan Farmasi Klinis*.
- Armansyah, R. T. and Putra, I. A. (2017) 'Fraksi metanol daun sernai (*Wedelia biflora*) sebagai analgesik pada mencit putih (*Mus musculus*) yang diinduksi asam asetat glasial', *Jimvet*, 1(1), pp. 34-39.
- Bacchi, S., Palumbo, P., Sponta, A. and Coppolino, M. F. (2012) 'Clinical pharmacology of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a review. Anti-inflammatory & anti-allergy agents in medicinal chemistry', 11(1), pp. 52-64.
- Bajuber, Q., Indiasuti, D. N. and Kusuma, E. (2020) 'Efek Analgesik Ekstrak Etanol Zingiber cassumunar Roxb. pada Mencit dengan Metode Writhing Test', *Jurnal Medik Veteriner*, 3(1), pp. 45-50.
- Bernardi, M., Lazzeri, L., Perelli, F., Reis, F. M. and Petraglia, F. (2017) 'Dysmenorrhea and related disorders', *Research* 6, 1645.
- Davis, A. and Robson, J. (2016) 'The dangers of NSAIDs: look both ways', *The British journal of general practice : the journal of the Royal College of General Practitioners*, 66(645), pp. 172-173.

- Deng, J., Han, J., Chen, J., Zhang, Y., Huang, Q., Wang, Y., Qi, X., Liu, Z., Leung, E. L. H., Wang, D., Feng, Q. and Lu, L. (2021) 'Comparison of analgesic activities of aconitine in different mice pain models', *PLoS ONE*, 16(4), pp. 1-10.
- Hijazi, M. A., Mallah, M. E., Ela, M. A. and Ellakany, A. (2017) 'Evaluation of Analgesic Activity of Papaver libanoticum Extract in Mice : Involvement of Opioids Receptors', *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*.
- Itani, R., Soubra, L., Karout, S., Rahme, D., Karout, L. and Khojah, H. M. J. (2022) 'Primary Dysmenorrhea : Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment Updates', *Korean journal of family medicine*, 43(2), pp. 101–108.
- Laszlo, K. D., Gyorffy, Z., Adam, S., Csoboth, C. and Kopp, M. S. (2008) 'Work-related stress factors and menstrual pain : A nation-wide representative survey', *Journal of Psychosomatic Obstetrics & Gynecology*, 29 (2), pp. 133–138.
- Lestari, N. M. S. D. (2013) 'Pengaruh Dismenore Pada Remaja', pp. 323–29.
- Lyngstad, G., Skjelbred, P., Swanson, D. M. and Skoglund, L. A. (2021) 'Analgesic effect of oral ibuprofen 400, 600, and 800 mg; paracetamol 500 and 1000 mg; and paracetamol 1000 mg plus 60 mg codeine in acute postoperative pain: a single-dose, randomized, placebo-controlled, and double-blind study', *European Journal of Clinical Pharmacology*, pp. 1843–1852.
- Mulyani, A., Zahara, E. and Rahmi. (2021) 'Literature review: Perbandingan tingkat nyeri menstruasi (dismenore) sebelum dan sesudah dilakukan hipnoterapi pada remaja putri', *Jurnal SAGO: Gizi dan Kesehatan*, 3(1), pp. 28-34.
- Muqsith, A. I. (2015) 'Uji Daya Analgetik Infusa Daun Kelor ( Moringae Folium ) Pada Mencit ( Mus Musculus ) Betina', *Lentera*, 15(14), pp.59–63.
- Nagy, H. and Khan, M. A. B. (2021) 'Dysmenorrhea', *StatPearls : StatPearls Publishing, Treasure Island (FL)*.
- Nanthan, A. (2005) 'Primary dysmenorrhoea', *Practice Nurse*, 30 (6), pp. 49.
- Nielma A., Aprianto A. L. and Muthmainnah T. (2019) 'Uji efek analgetik ekstrak etanol daun nangka (*artocarpus heterophyllus lam.*) Terhadap mencit (*mus musculus*) yang diinduksi asam asetat', Makassar : *Jurnal Riset Kefarmasian Indonesia*.
- Noureddini, M. and Rasta, V. R. (2008) 'Analgesic effect of aqueous extract of *Achillea millefolium* L. on Rat's formalin test', *Pharmacologyonline*, 3, pp. 659-64.
- Oktaviani. J. (2018)', Efek Analgesik Dari Infusa Bunga Telang (*Clitoria Ternatea*) Dengan Metode Rangsang Kimia Pada Mencit Betina', *Sereal*, 51(1), pp. 51.
- Oktavianto, E., Kurniati, F. D., Badi'ah, A. and Bengu, M. A. (2018) 'Nyeri dan kecemasan berhubungan dengan kualitas hidup remaja dismenore', *Health Sciences and Pharmacy Journal*, 2(1), pp. 22-29.
- Oladosu, F. A., Tu, F. F. and Hellman, K. M. (2018) 'Nonsteroidal antiinflammatory drug resistance in dysmenorrhea: epidemiology, causes, and treatment', *American journal of obstetrics and gynecology*, 218(4), pp. 390–400.
- Osayande, A. S. and Mehulic, S. (2014) 'Diagnosis and initial management of dysmenorrhea', *American family physician*, 89(5), pp. 341-346.
- Praditapuspa, E. N., Kresnamurti, A. and Faizah, A. K. (2020) 'Uji Aktivitas Analgesik Minyak Ikan Salmon pada Mencit Putih (*Mus musculus*) Jantan Galur Balb/C dengan Metode Hot Plate', *Jurnal Sains dan Kesehatan*, 2(4), pp. 259-264.
- Prawirohardjo, S. (2005) 'Ilmu kebidanan. Edisi Ketiga. Cetakan Keenam', Jakarta: *Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo*.
- Ramadhan, R. I. (2015) *Rasionalitas Penggunaan OAINS Pada Pasien Rematik Osteoarthritis Rawat Jalan Di RSUD Kabupaten Subang Tahun 2014 Ditinjau Dari (Tepat Diagnosis, Tepat Indikasi, Tepat Obat, Tepat Dosis, Tepat Cara Pemberian, Tepat Pasien)*. Skripsi.

Jakarta: Faculty of Medicine and Health Sciences Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah.

- Rustam, and Erlina. (2015) ‘Gambaran Pengetahuan Remaja Puteri Terhadap Nyeri Haid (Dismenore) Dan Cara Penanggulangannya’, *Jurnal Kesehatan Andalas* 4(1), pp. 286–90.
- Sánchez, A. A., Fernández, M. L. P., Zafra, M. D. O., Pichardo, J. D. R. and Martínez, E. F. (2020) ‘Type of Dysmenorrhea, Menstrual Characteristics and Symptoms in Nursing Students in Southern Spain’, *Healthcare*, 8(302), pp. 1-12.
- Sarwono Prawirohardjo. (2011) *Ilmu Kandungan Edisi Ketiga*. Jakarta : PT. Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo.
- Syafriani, Aprilia, N. and Zurrahmi, Z. R. (2021) ‘Hubungan Status Gizi Dan Umur Menarche Dengan Kejadian Dismenore Pada Remaja Putri Di Sman 2 Bangkinang Kota 2020’, *Jurnal Ners Universitas Pahlawan*, 5(1), pp. 32-37.
- Tsamara, G., Raharjo, W. and Putri, E. A. (2020) ‘Hubungan Gaya Hidup Dengan Kejadian Dismenore Primer Pada Mahasiswi Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura’, *Jurnal Nasional Ilmu Kesehatan*, 2(3), pp.130 – 140.
- Winarti, L. and Wantiyah. (2011) ‘Uji Efek Analgetika Ekstrak Rimpang Temu Kunci (Boesenbergia Pandurata (Roxb.) Schlechter Pada Mencit Jantan Galur Swiss’, *Majalah Obat Tradisional*, 16(1), pp. 26–33.
- Wantiyah, L. W. (2011) ‘Uji Efek Analgetika Ekstrak Rimpang Temu Kunci (Boesenbergia Pandurata (Roxb.) Schlechter Pada Mencit Jantan Galur Swiss’, *Majalah Obat Tradisional*, pp. 26 – 33.
- Wayan Chitra Septiana, M. A. (2016). ‘Efek Pemberian Seduhan Kulit Buah Naga Merah (Hylocereus Polyrhizus) Terhadap Kadar Malondialdehyde (Mda) Tikus Sprague Dawley Dislipidemia’, *Journal of Nutrition College*, 5, pp. 344-352 .
- Zakaria, A., Jais, M. R. and Ishak, R. (2018) ‘Analgesic Properties of Nigella Sativa and Eucheuma Cottonii Extracts’, *Journal of natural science, biology, and medicine*, 9(1), pp. 23–26.
- Zegeye, D. T., Megabiaw, B. and Mulu, A. (2009) ‘Age at menarche and the menstrual pattern of secondary school adolescents in northwest Ethiopia’, *BMC women's health*, 9(1), pp. 1-8.