

Perbandingan Aktivitas Analgesik Ekstrak Daun Sirih Hijau dan Daun Sirih Merah serta Kombinasinya pada Mencit yang Diinduksi Asam Asetat

Amaq Fadholly¹

¹Divisi Farmakologi dan Toksikologi, Universitas Pertanian Bogor, Bogor, Indonesia

Article Info	ABSTRAK
Article history: Received Juni 28, 2026 Revised Juni 28, 2026 Accepted Juni 29, 2026 Kata Kunci: Analgesik, Asam Asetat, Sirih Hijau, Sirih Merah Keywords: <i>Analgesic, Acetic Acid, Green Betel, Red Betel</i>	Nyeri merupakan respons fisiologis yang dapat menurunkan kualitas hidup sehingga diperlukan pengembangan analgesik berbahan alam yang lebih aman. Penelitian ini bertujuan mengevaluasi aktivitas analgesik ekstrak daun sirih hijau (<i>Piper betle</i> L.), daun sirih merah (<i>Piper crocatum</i> Ruiz & Pav.), dan kombinasinya pada mencit yang diinduksi asam asetat. Pengujian dilakukan menggunakan metode geliat dengan lima kelompok perlakuan, yaitu kontrol negatif, kontrol positif (ibuprofen), ekstrak daun sirih hijau, ekstrak daun sirih merah, dan kombinasi ekstrak. Jumlah geliat diamati selama 90 menit dan digunakan untuk menghitung persentase inhibisi analgesik. Hasil penelitian menunjukkan bahwa seluruh kelompok perlakuan mampu menurunkan jumlah geliat dibandingkan kontrol negatif. Persentase inhibisi analgesik pada kelompok ibuprofen, ekstrak daun sirih hijau, ekstrak daun sirih merah, dan kombinasi ekstrak berturut-turut sebesar 62,16%, 32,43%, 29,39%, dan 30,07%. Ekstrak daun sirih hijau menunjukkan aktivitas analgesik tertinggi di antara kelompok ekstrak yang diuji. Dapat disimpulkan bahwa ekstrak daun sirih hijau, daun sirih merah, dan kombinasinya memiliki aktivitas analgesik pada mencit yang diinduksi asam asetat, dengan ekstrak daun sirih hijau memberikan efek paling baik. ABSTRACT <i>Pain is a physiological response that can reduce the quality of life, so it is necessary to develop safer natural analgesics. This study aims to determine the analgesic activity of green betel leaf extract (Piper betle L.), red betel leaf extract (Piper crocatum Ruiz & Pav.), and their combination in mice induced by acetic acid. The test was conducted using the writhing method with five treatment groups, namely negative control, positive control (ibuprofen), green betel leaf extract, red betel leaf extract, and a combination of extracts. The number of writhing was observed for 90 minutes and used to calculate the percentage of analgesic inhibition. The results showed that all treatment groups were able to reduce the number of writhing compared to the negative control. The percentage of analgesic inhibition in the ibuprofen, green betel leaf extract, red betel leaf extract, and the combination of extracts was 62.16%, 32.43%, 29.39%, and 30.07%, respectively. Green betel leaf extract showed the highest analgesic activity among the extract groups tested. It can be concluded that green betel leaf extract, red betel leaf extract, and their combination have analgesic activity in mice induced by acetic acid, with green betel leaf extract providing the best effect.</i>

This is an open access article under the [CC BY](#) license



Corresponding Author:

Amaq Fadholly
Divisi Farmakologi dan Toksikologi, Universitas Pertanian Bogor,
Bogor, Indonesia
Email: amaqfadholly@apps.ipb.ac.id

1. PENDAHULUAN

Nyeri merupakan suatu pengalaman sensorik dan emosional yang tidak menyenangkan akibat kerusakan jaringan aktual maupun potensial. Nyeri berfungsi sebagai mekanisme pertahanan tubuh, namun apabila berlangsung berkepanjangan dapat menurunkan kualitas hidup dan mengganggu aktivitas sehari-hari (Raja et al., 2020). Penatalaksanaan nyeri umumnya menggunakan obat antiinflamasi nonsteroid (OAINS) dan analgesik lainnya [1]. Meskipun efektif, penggunaan obat-obatan tersebut dalam jangka panjang dapat menimbulkan berbagai efek samping, seperti gangguan saluran pencernaan, kerusakan ginjal, dan gangguan kardiovaskular. Oleh karena itu, diperlukan alternatif analgesik yang lebih aman dan mudah diperoleh dari bahan alam [2].

Tanaman obat secara tradisional banyak digunakan untuk mengatasi berbagai penyakit, termasuk nyeri dan peradangan [3]. Salah satu tanaman yang berpotensi sebagai analgesik adalah sirih hijau (*Piper betle* L.) [4]. Daun sirih hijau diketahui mengandung berbagai senyawa bioaktif seperti flavonoid, tanin, alkaloid, saponin, dan minyak atsiri yang memiliki aktivitas antiinflamasi, antioksidan, dan *antinociceptive*. Senyawa-senyawa tersebut dilaporkan mampu menghambat pembentukan mediator inflamasi yang berperan dalam proses timbulnya nyeri [5]. Tanaman lain yang juga banyak dimanfaatkan sebagai obat tradisional adalah sirih merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav.) [6]. Daun sirih merah mengandung flavonoid, polifenol, alkaloid, dan tanin yang berpotensi memberikan efek farmakologis, termasuk sebagai antiinflamasi dan analgesik. Kandungan metabolit sekundernya diduga mampu menekan pelepasan mediator nyeri sehingga dapat mengurangi respons nyeri pada hewan uji. Selain penggunaan ekstrak tunggal, kombinasi dua tanaman obat berpotensi menghasilkan efek terapeutik yang lebih baik melalui interaksi senyawa aktif yang dimilikinya [7].

Meskipun berbagai penelitian telah melaporkan aktivitas farmakologis sirih hijau maupun sirih merah, informasi mengenai perbandingan aktivitas analgesik kedua tanaman tersebut serta efek kombinasinya masih terbatas. Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan untuk mengevaluasi aktivitas analgesik ekstrak daun sirih hijau, ekstrak daun sirih merah, dan kombinasinya pada mencit yang diinduksi asam asetat menggunakan metode geliat. Hasil penelitian diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah mengenai potensi kedua tanaman tersebut sebagai sumber analgesik alami.

2. METODE

2.1 Pembuatan Ekstrak

Serbuk sirih hijau dan sirih merah diekstraksi secara terpisah menggunakan metode maserasi dengan pelarut etanol 70%. Simplisia dimaserasi menggunakan perbandingan bahan dan pelarut 1:10 (b/v) selama 3×24 jam pada suhu ruang dengan pengadukan sesekali dan penggantian pelarut setiap 24 jam. Filtrat hasil maserasi disaring menggunakan kertas saring, kemudian diuapkan menggunakan *rotary evaporator* pada suhu 40–45°C hingga diperoleh ekstrak kental. Ekstrak disimpan dalam wadah tertutup pada suhu 4°C sampai digunakan untuk pengujian.

2.2 Penggunaan Hewan Uji

Prosedur penelitian telah memperoleh persetujuan dari Komisi Etik Hewan, Sekolah Kedokteran Hewan dan Biomedis, IPB University dengan Nomor 054/KEH/SKE/III/ 2026. Penelitian menggunakan 25 ekor mencit jantan galur ddY berumur 8–10 minggu dengan bobot badan 20–30 g. Hewan dipelihara dalam kandang polipropilena pada suhu 22–25°C dengan kelembaban relatif 50–60% dan siklus terang–gelap 12 jam. Mencit diberi pakan standar dan air minum *ad libitum*. Sebelum perlakuan, hewan diaklimatisasi selama tujuh hari dan dipuasakan selama delapan jam dengan tetap diberikan air minum. Penelitian terdiri lima kelompok perlakuan, masing-masing terdiri atas lima ekor mencit. Kelompok P1 (kontrol negatif, Na-CMC 0,5%), P2 (kontrol positif, ibuprofen dosis 100 mg/kgBB), P3 (ekstrak sirih hijau 100 mg/kgBB), P4 (ekstrak sirih merah 100 mg/kgBB), P5 (kombinasi ekstrak sirih hijau dan sirih merah, 50:50) Seluruh perlakuan diberikan secara oral menggunakan sonde dengan volume pemberian 10 mL/kgBB.

2.3 Uji Aktivitas Analgesik

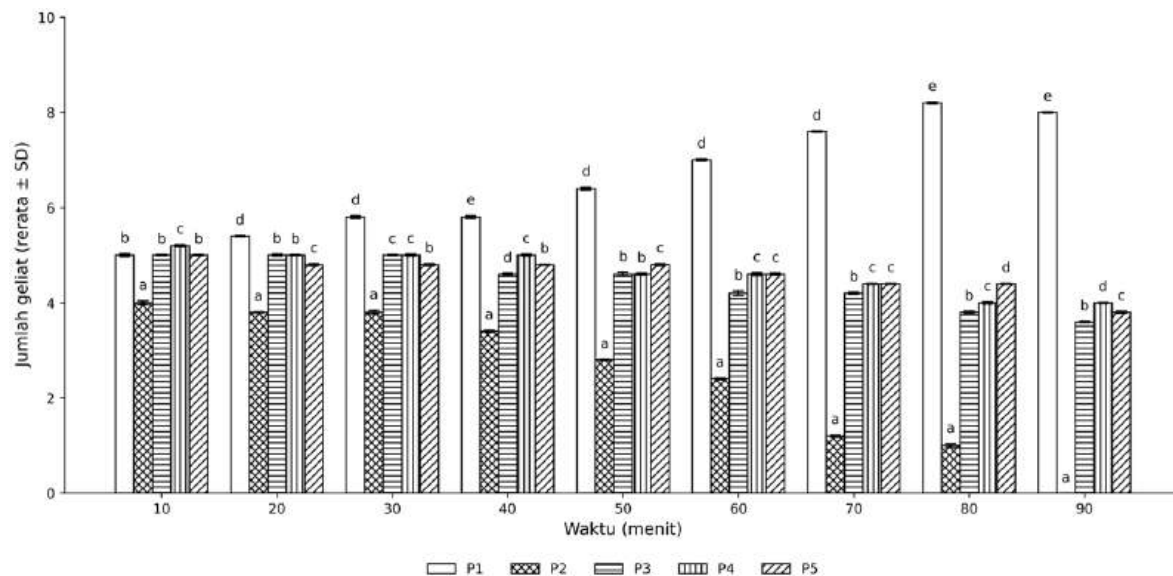
Aktivitas analgesik dievaluasi menggunakan metode *writhing test*. Tiga puluh menit setelah pemberian perlakuan, seluruh mencit diinduksi secara intraperitoneal menggunakan larutan asam asetat 1% dengan volume 10 mL/kgBB. Jumlah geliat (*writhing response*) diamati setiap 10 menit selama 90 menit. Respons geliat ditandai dengan kontraksi otot abdomen yang disertai peregangan kedua tungkai belakang. Jumlah geliat pada setiap interval pengamatan dicatat sebagai parameter aktivitas analgesik. Efektivitas analgesik dievaluasi berdasarkan persentase inhibisi respons geliat [8].

2.4 Analisis Data

Data antar kelompok dianalisis menggunakan uji *One-way Analysis of Variance* (ANOVA), dilanjutkan dengan uji Duncan. Analisis statistik dilakukan menggunakan IBM SPSS Statistics versi 26

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil pengamatan jumlah geliat mencit yang diinduksi asam asetat disajikan pada Gambar 1. Kelompok kontrol negatif (P1) menunjukkan peningkatan jumlah geliat secara bertahap selama periode pengamatan, dari $5,0 \pm 0,03$ kali pada menit ke-10 menjadi $8,0 \pm 0,01$ kali pada menit ke-90. Peningkatan tersebut menunjukkan bahwa induksi asam asetat berhasil menimbulkan respons nyeri yang ditandai dengan kontraksi otot abdomen dan peregangan tungkai belakang pada mencit [10]. Sebaliknya, kelompok kontrol positif (P2) yang diberi ibuprofen mengalami penurunan jumlah geliat secara konsisten hingga mencapai $0,00 \pm 0,00$ kali pada menit ke-90, menunjukkan efektivitas ibuprofen dalam menekan respons nyeri yang diinduksi asam asetat. Pada kelompok perlakuan, baik ekstrak daun sirih hijau (P3), ekstrak daun sirih merah (P4), maupun kombinasi kedua ekstrak (P5) menunjukkan jumlah geliat yang lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol negatif. Ekstrak daun sirih hijau menghasilkan penurunan geliat yang relatif lebih besar dibandingkan perlakuan lainnya. Pada akhir pengamatan, jumlah geliat kelompok P3, P4, dan P5 masing-masing sebesar $3,6 \pm 0,01$, $4,0 \pm 0,01$, dan $3,8 \pm 0,02$ kali, sedangkan kelompok kontrol negatif masih menunjukkan rata-rata $8,0 \pm 0,01$ kali geliat. Hasil ini menunjukkan bahwa seluruh ekstrak yang diuji memiliki kemampuan mengurangi respons nyeri pada mencit, meskipun efektivitasnya masih lebih rendah dibandingkan ibuprofen [9].



Gambar 1. Respon geliat mencit selama 90 menit yang telah diberikan ekstrak daun sirih hijau dan daun sirih merah

Gambaran yang lebih komprehensif mengenai aktivitas analgesik, jumlah geliat kumulatif kemudian dikonversi menjadi persentase inhibisi analgesik disajikan pada Tabel 1. Hasil perhitungan menunjukkan bahwa kelompok kontrol positif memiliki persentase inhibisi tertinggi sebesar 62,16%, diikuti oleh ekstrak daun sirih hijau sebesar 32,43%, kombinasi ekstrak sebesar 30,07%, dan ekstrak daun sirih merah sebesar 29,39%. Data tersebut mengindikasikan bahwa ekstrak daun sirih hijau memiliki kemampuan paling baik dalam menghambat nyeri yang diinduksi asam asetat dibandingkan perlakuan herbal lainnya.

Tabel 1. Persentase inhibisi respon geliat mencit selama 90 menit

Kelompok	Total jumlah geliat (kali)	Inhibisi respon geliat (%)
P1	59,2	0,00
P2	22,4	62,16
P3	40,0	32,43
P4	41,8	29,39
P5	41,4	30,07

Tingginya aktivitas analgesik ekstrak daun sirih hijau diduga berkaitan dengan kandungan senyawa bioaktif seperti flavonoid, tanin, fenol, dan minyak atsiri [11]. Flavonoid diketahui mampu menghambat aktivitas enzim siklooksigenase (COX) dan lipoksigenase sehingga pembentukan prostaglandin sebagai mediator nyeri menjadi berkurang [12]. Penurunan kadar prostaglandin menyebabkan berkurangnya stimulasi nosiseptor perifer yang pada akhirnya menurunkan frekuensi geliat pada hewan uji [13]. Hal ini sejalan dengan hasil yang menunjukkan penurunan jumlah geliat secara bertahap selama periode pengamatan serta didukung oleh nilai inhibisi analgesik tertinggi. Ekstrak daun sirih merah juga menunjukkan aktivitas analgesik yang cukup baik dengan nilai inhibisi sebesar 29,39%. Efek tersebut diduga berasal dari kandungan flavonoid, alkaloid, polifenol, dan tanin

yang berperan sebagai antiinflamasi dan antioksidan [14]. Senyawa-senyawa tersebut dapat menghambat pelepasan mediator inflamasi yang berkontribusi terhadap timbulnya nyeri [15] Meskipun demikian, kemampuan ekstrak sirih merah dalam menurunkan jumlah geliat masih sedikit lebih rendah dibandingkan ekstrak sirih hijau, sehingga menghasilkan nilai inhibisi yang lebih kecil. Kombinasi ekstrak daun sirih hijau dan daun sirih merah menghasilkan persentase inhibisi sebesar 30,07%. Nilai tersebut lebih tinggi dibandingkan ekstrak sirih merah tunggal, namun masih lebih rendah dibandingkan ekstrak sirih hijau. Hasil ini menunjukkan bahwa kombinasi kedua ekstrak belum menghasilkan efek sinergis yang optimal. Kemungkinan terdapat interaksi antara senyawa aktif yang mempengaruhi bioavailabilitas atau mekanisme kerja masing-masing komponen sehingga efek analgesik yang dihasilkan tidak melebihi ekstrak sirih hijau tunggal [16] [17].

4. KESIMPULAN

Pemberian ekstrak daun sirih hijau (*Piper betle* L.), daun sirih merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav.), dan kombinasinya mampu menurunkan respons nyeri pada mencit yang diinduksi asam asetat. Ekstrak daun sirih hijau menunjukkan aktivitas analgesik terbaik dengan persentase inhibisi sebesar 32,43%, sedangkan ekstrak daun sirih merah dan kombinasi ekstrak menghasilkan inhibisi masing-masing sebesar 29,39% dan 30,07%. Hasil ini menunjukkan bahwa ekstrak daun sirih hijau berpotensi dikembangkan sebagai kandidat analgesik berbahan alam. Namun, penelitian lanjutan diperlukan untuk mengidentifikasi senyawa aktif yang berperan serta mengevaluasi mekanisme kerja dan efektivitasnya pada berbagai tingkat dosis

REFERENSI

- [1] Y. Jain, R. Lanjewar, Y. Lamture, and D. Bawiskar, "Evaluation of different approaches for pain management in postoperative general surgery patients: A comprehensive review," *Cureus*, vol. 15, no. 11, p. e48573, 2023.
- [2] N. M. Alorfi, "Pharmacological methods of pain management: Narrative review of medication used," *Int. J. Gen. Med.*, vol. 16, pp. 3247–3256, 2023.
- [3] A. O. Aremu and S. C. Pendota, "Medicinal plants for mitigating pain and inflammatory-related conditions: An appraisal of ethnobotanical uses and patterns in South Africa," *Front. Pharmacol.*, vol. 12, p. 758583, 2021.
- [4] P. Biswas *et al.*, "Betelvine (*Piper betle* L.): A comprehensive insight into its ethnopharmacology, phytochemistry, and pharmacological, biomedical and therapeutic attributes," *J. Cell. Mol. Med.*, vol. 26, no. 11, pp. 3083–3119, 2022.
- [5] B. Alam *et al.*, "Antioxidant, analgesic and anti-inflammatory activities of the methanolic extract of *Piper betle* leaves," *Avicenna J. Phytomed.*, vol. 3, no. 2, pp. 112–125, 2013.
- [6] I. N. E. Lister, C. N. Ginting, E. Girsang, E. D. Nataya, A. M. Azizah, and W. Widowati, "Hepatoprotective properties of red betel (*Piper crocatum* Ruiz and Pav) leaves extract towards SH_2O_2-induced HepG2 cells via anti-inflammatory, antinecrotic, antioxidant potency," *Saudi Pharm. J.*, vol. 28, no. 10, pp. 1182–1189, 2020.
- [7] A. Setyawati *et al.*, "*Piper crocatum* Ruiz & Pav. Ameliorates wound healing through p53, E-cadherin and SOD1 pathways on wounded hyperglycemia fibroblasts," *Saudi J. Biol. Sci.*, vol. 28, no. 12, pp. 7257–7268, 2021.
- [8] O. K. Yemitan and O. O. Adeyemi, "Mechanistic assessment of the analgesic, anti-inflammatory and antipyretic actions of *Dalbergia saxatilis* in animal models," *Pharm. Biol.*, vol. 55, no. 1, pp. 898–905, 2017.
- [9] D. G. Demsie, E. M. Yimer, A. H. Berhe, B. M. Altaye, and D. F. Berhe, "Anti-nociceptive and anti-inflammatory activities of crude root extract and solvent fractions of *Cucumis ficifolius* in mice model," *J. Pain Res.*, vol. 12, pp. 1399–1409, 2019.

- [10] T. Yimer, E. M. Birru, M. Adugna, M. Geta, and Y. K. Emiru, "Evaluation of analgesic and anti-inflammatory activities of 80% methanol root extract of *Echinops kebericho* M. (Asteraceae)," *J. Inflamm. Res.*, vol. 13, pp. 647–658, 2020.
- [11] S. Das, A. Ray, N. Nasim, S. Nayak, and S. Mohanty, "Effect of different extraction techniques on total phenolic and flavonoid contents, and antioxidant activity of betelvine and quantification of its phenolic constituents by validated HPTLC method," *3 Biotech*, vol. 9, no. 1, p. 37, 2019.
- [12] Y. Ysrafil *et al.*, "Anti-inflammatory activities of flavonoid derivatives," *ADMET DMPK*, vol. 11, no. 3, pp. 331–359, 2023.
- [13] J. M. Al-Khayri *et al.*, "Flavonoids as potential anti-inflammatory molecules: A review," *Molecules*, vol. 27, no. 9, p. 2901, 2022.
- [14] L. Heliawati, S. Lestari, U. Hasanah, D. Ajiati, and D. Kurnia, "Phytochemical profile of antibacterial agents from red betel leaf (*Piper crocatum* Ruiz and Pav) against bacteria in dental caries," *Molecules*, vol. 27, no. 9, p. 2861, 2022.
- [15] S. I. Maslikah, H. Prayitno, M. Rifa'i, W. Warsito, and M. S. Djati, "Liposomes from red betel (*Piper crocatum*) extract: A new approach in the delivery of anti-inflammatory drugs," *Open Vet. J.*, vol. 15, no. 11, pp. 5760–5771, 2025.
- [16] K. Kesarwani, R. Gupta, and A. Mukerjee, "Bioavailability enhancers of herbal origin: An overview," *Asian Pac. J. Trop. Biomed.*, vol. 3, no. 4, pp. 253–266, 2013.
- [17] B. Ebrahimi *et al.*, "Combination of marine bioactive compounds and extracts for the prevention and treatment of chronic diseases," *Front. Nutr.*, vol. 9, p. 1047026, 2023