

---

## STUDI *IN VIVO* : EFEK ANALGESIK EKSTRAK DAN FRAKSI AIR AKAR PAKIS TANGKUR (*Polypodium feei* METT)

Nurul Nurul<sup>1</sup>, Dani Sujana<sup>1</sup>, Yogi Rahman Nugraha<sup>1</sup>, Zahara Farhan<sup>2</sup>, Dadang Muhammad Hasyim<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Program Studi Diploma III Farmasi, STIKes Karsa Husada Garut, Indonesia.

<sup>2</sup> Program Studi Diploma III Keperawatan, STIKes Karsa Husada Garut, Indonesia

<sup>3</sup> Program Studi Diploma III Analisis Kesehatan, STIKes Karsa Husada Garut, Indonesia

Email: [nurullagustina@gmail.com](mailto:nurullagustina@gmail.com)

Received: 6-Dec-2021; Revised: 17-Dec-2021; Accepted: 28-Dec-2021 ; Available online: 31-Dec-2021

---

### ABSTRACT

*Pain is a medical condition that is a top priority in therapy. Natural products are still in great demand as traditional medicines because they have minimal side effects. Tangkur fern (Polypodium feei METT) has been widely used as traditional medicine. From various studies, it has been reported pharmacological activity, including as analgesic-anti-inflammatory, antioxidant and antihyperisemic agent. In this study, the analgesic effect was tested using the wriggling method in mice with 0.7% acetic acid induction. The results confirmed that the ethanol extract and aqueous fraction had a significant analgesic effect ( $p < 0.05$ ) against the control group. Pakis Tangkur root aqueous fraction 100 mg/kg is the dose that has the best analgesic effect, where the total amount of stretching is  $71.5 \pm 1.28$  with a decrease abdominal writhing percentage of 81.18%.*

**Keywords:** analgesic effect, pakis tangkur root, ethanol extract, water fraction.

### ABSTRAK

Nyeri adalah suatu kondisi medis yang menjadi prioritas utama dalam terapi. Produk alami masih banyak diminati sebagai obat tradisional dengan anggapan tidak memiliki efek samping. Konsumsi rebusan akar pakis tangkur (*Polypodium feei* METT) dipercaya manjur dalam mengobati berbagai masalah kesehatan. Dari berbagai penelitian telah dilaporkan memiliki aktivitas farmakologi, diantaranya sebagai analgesik-antiinflamasi, antioksidan dan antihiperisemia. Dalam penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi pengujian efek analgesik menggunakan metode geliat pada mencit yang induksi asam asetat 0,7%. Hasil penelitian mengkonfirmasi bahwa ekstrak etanol dan fraksi air memiliki efek analgesik secara nyata ( $p < 0,05$ ) terhadap kontrol negatif. Fraksi air akar pakis tangkur 100 mg/kg merupakan dosis yang memiliki efek analgesik yang paling baik dengan jumlah total geliat  $71,5 \pm 1,28$  dan persentase penurunan geliat 81,18%.

**Kata kunci:** efek analgesik, akar pakis tangkur, ekstrak etanol, fraksi air.

### PENDAHULUAN

Nyeri adalah efek akibat dari cedera jaringan aktual atau potensial sehingga menimbulkan keadaan yang tidak menyenangkan, sensorik dan emosional (Paliwal et al., 2017). Secara klinis, nyeri dapat diklasifikasikan sebagai akut atau kronis. Nyeri akut mengacu pada nyeri yang terus-menerus disertai dengan respons sistem saraf emosional dan otonom. Jenis nyeri ini biasanya diakibatkan oleh rangsangan berupa cedera, kerusakan jaringan atau pembedahan. Di sisi lain, nyeri kronis mengacu pada nyeri terjadi lebih lama proses penyembuhannya yaitu 3-6 bulan (Doody & Bailey, 2019). Setelah terjadi rangsangan, asam arakidonat dan leukotrien kemudian dimetabolisme oleh siklooksigenase (COX) dan 5-lipoxygenase menghasilkan sintesis prostaglandin dan leukotrien sebagai pembawa pesan (Litalien & Beaulieu, 2011). Siklooksigenase 2 (COX-2) merupakan faktor penting penyebab nyeri pada manusia serta regulasi intraseluler ini memainkan peran penting dalam regulasi pelepasan sinyal yang berhubungan pada nyeri dan respon inflamasi (Hung et al., 2020).

Nyeri, peradangan serta demam dapat diatasi dengan obat anti-inflamasi non steroid (OAINS). Mekanisme kerja OAINS melalui penghambatan COX dan penghambatan yang dihasilkan dari prostaglandin dan sintesis eikosanoid lainnya sehingga mengurangi rasa sakit, demam, dan peradangan (Osafo, 2017; Attiq et al, 2018). Obat ini dirasa cukup efektif oleh sebagian penggunaannya, namun jika dikonsumsi jangka panjang perlu diwaspadai timbulnya berbagai efek samping (Grösch et al., 2017). Penggunaan OAINS meningkatkan risiko perdarahan dan penyakit kardiovaskular. Inhibitor selektif COX-2 lebih cenderung menyebabkan kejadian kardiovaskular, sedangkan OAINS yang tidak selektif lebih cenderung menyebabkan perdarahan gastrointestinal. Risiko perdarahan dan kejadian kardiovaskular jauh lebih tinggi pada orang tua. *World Health Organization* (WHO) mengestimasi 80% masyarakat masih bergantung pada obat tradisional sebagai alternatif pengobatan (Sujana et al., 2018). Oleh karenanya, saat ini ada kebutuhan akan strategi penemuan obat baru yang inovatif untuk meminimalkan efek merugikan penggunaan obat sintetik. Munculnya paradigma “kembali ke alam” sebagai alasan keberhasilan penemuan obat di masa lalu (Thomford et al., 2018).

Pakis tangkur (*Polypodium feei* METT) telah banyak digunakan sebagai obat, terutama bagian akarnya. Serangkaian penelitian membuktikan bahwa bagian akar dari tumbuhan ini memiliki aktivitas farmakologi, diantaranya sebagai analgesik & anti-inflamasi (Subarnas & Wagner, 2000), antioksidan (Muchtari et al., 2006) dan antihiperurisemia (Kristiani et al., 2013). Senyawa marker yang terdapat dalam akar pakis tangkur yaitu Proantosianidin *Shellegueain A*. Pada studi uji toksisitas akut melaporkan bahwa ekstrak termasuk kedalam kategori praktis tidak toksik (Sujana et al., 2020); (Suwandi et al., 2021), serta toksisitas subkronis juga telah dilaporkan (Suwandi et al., 2021). Penelitian terbaru tentang aktivitas analgesik dengan metode *siegmund* dan *hot plate* dari ekstrak dan fraksinya membuktikan bahwa aktivitas analgesik terbaik ditunjukkan oleh fraksi etil asetat pada dosis 200 mg/kgbb (Suwandi et al., 2021).

Tujuan penelitian ini yaitu untuk mengevaluasi efek analgesik dari ekstrak etanol 96% dan fraksi air. Pelarut etanol 96% merupakan pelarut alkohol berair yang memiliki afinitas tinggi terhadap gugus hidroksil fenolik pada flavonoid (Luna et al., 2020). Senyawa Proantosianidin merupakan hasil akhir jalur biosintesis flavonoid (Huo et al., 2016). Selain itu, Proantosianidin mengandung katekin monomer, dimer, dan trimer yang mengandung hidroksi fenolik larut air (Kosseva, 2013).

## METODE PENELITIAN

### Alat

Alat yang digunakan diantaranya neraca analitik (Mettler Toledo, AL204®), mortar dan stamper, stopwatch (Casio®), *rotary evaporator* (IKA Rotavapor 10®), freeze dryer (TEFIC TF-10C®), penangas air (Memmert®), blender (Miyako®), maserator modifikasi botol kaca gelap, cawan porselen (haldenwanger®), batang pengaduk (Iwaki®), corong pisah 500 ml (Pyrex®), sonde, spuit 1 ml (onemed®).

### Bahan

Bahan yang digunakan yaitu akar pakis tangkur yang dipanen di sekitar kawah gunung Talaga Bodas, Wanaraja, Kabupaten Garut, Provinsi Jawa Barat. Determinasi telah dilakukan penelitian sebelumnya (Sujana et al., 2020). Bahan lain diantaranya etanol 96% (Brataco®), *n*-heksan (Brataco®), aquadest, Pulvis gummosus (PGS), asam asetat (Merck®), tablet Aspirin (Bayer®).

### Pengolahan Simplisia, Ekstraksi dan Fraksinasi

Sebanyak 20 kg akar pakis tangkur segar dicuci dan dibersihkan, selanjutnya diiris secara melintang dengan ukuran 2-3 mm. Setelah diiris, selanjutnya dikeringkan dalam lemari pengering modifikasi berbahan kayu dengan penyinaran lampu pijar yang dapat diatur suhunya konstan pada suhu 50°C-60°C hingga diperoleh simplisia kering 10,6 kg. Simplisia kering selanjutnya dibuat serbuk menggunakan blender kemudian diayak mesh 40 hingga didapat 10 kg serbuk. Sebanyak 10 kg serbuk simplisia dimaserasi dengan etanol 96% tiga kali berturut-turut (3 x 24 jam), sambil diaduk dua kali dalam sehari pada waktu yang sama. Maserat disaring, kemudian residu dimaserasi kembali menggunakan pelarut baru. Maserat dikumpulkan, selanjutnya diuapkan dengan vakum putar (60°C) hingga ekstrak menjadi kental. Ekstrak kental selanjutnya diuapkan kembali di atas *water bath* (60°C) hingga terbentuk ekstrak etanol akar pakis tangkur (EEAPT). Ekstrak selanjutnya di fraksinasi mengikuti prosedur Suwandi et al (2021) dengan modifikasi menggunakan campuran pelarut *n*-heksan-

air (3 : 1) hingga terbentuk lapisan *n*-heksan dan air. Selanjutnya, lapisan air dipisahkan dan dikeringkan dengan *freeze drier* hingga diperoleh fraksi air akar pakis tangkur (FAAPT).

### Pengujian Efek Analgesik Ekstrak Etanol dan Fraksi Air

Protokol penelitian telah disetujui sesuai dengan ajuan pada penelitian sebelumnya (Sujana et al., 2020) oleh Komite Etik Penelitian Kesehatan, Riset Teknologi dan Pendidikan Tinggi Universitas Padjadjaran. Hewan uji yang dipakai yaitu mencit *Swiss Webster* kelamin jantan. Hewan uji dipelihara pada suhu ruang dengan pengaturan cahaya terang 12 jam dan gelap 12 jam. Kemudian, mencit diaklimatisasi selama 7 hari dan dibagi ke dalam 6 kelompok secara acak, tiap kelompok berjumlah 4 ekor mencit. Pengujian efek analgesik ekstrak dan fraksi air mengikuti prosedur Suwandi et al (2021). Semua hewan uji diberikan perlakuan secara oral dengan volume 0,2 ml/20 g bobot mencit sesuai kelompoknya. Kelompok kontrol diberi suspensi PGS 1% dan kelompok asetosal 50 mg/kgBB. Kelompok ekstrak etanol akar pakis tangkur (EEAPT) dan fraksi air akar pakis tangkur (FAAPT) masing-masing diberikan dengan dosis 50 mg/kgBB dan 100 mg/kgBB secara oral. Satu jam kemudian, mencit dibuat nyeri dengan induksi asam asetat 0,7% intraperitoneal 0,2 ml/20 g mencit. Bila rasa nyeri timbul, hewan akan menunjukkan gerakan geliat sebagai respon terhadap rasa nyeri, selanjutnya diamati dan dihitung respon geliat hewan setiap 5 menit selama 60 menit. Menurut Hijazi et al (2017), persentase penurunan jumlah geliat dapat dihitung menggunakan rumus : Persentase penurunan geliat =  $\frac{N \text{ kontrol} - N \text{ uji}}{N \text{ kontrol}} \times 100$ , dimana *N* adalah rerata total jumlah geliat.

### Analisis Data

Data efek analgesik berupa rerata total jumlah geliat. Selanjutnya data dianalisis secara statistik menggunakan software SPSS 21.0 dengan *One-way Anova*. Uji lanjutan menggunakan uji statistik *LSD (Least Significance Different)* ( $p < 0,05$ ).

### HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil rendemen simplisia, ekstrak dan fraksi air dari akar pakis tangkur disajikan pada tabel 1 berikut ini :

**Tabel 1.** Hasil rendemen simplisia, ekstrak dan fraksi air akar pakis tangkur

| Bobot Sampel          | Metode                       | Bobot akhir | Rendemen |
|-----------------------|------------------------------|-------------|----------|
| 20 kg simplisia segar | Pemanasan dengan lampu pijar | 10,600 kg   | 53%      |
| 10 kg serbuk kering   | <i>Rotari evaporator</i>     | 1,960 kg    | 19,6 %   |
| 1 kg ekstrak pekat    | <i>Freeze drier</i>          | 0,238 kg    | 14 %     |

Dalam penelitian ini, rendemen ekstrak yang diperoleh sebesar 19,6%, hasil tersebut tidak berbeda jauh dengan rendemen yang diperoleh Suwandi et al (2021) yaitu sebesar 20,25%. Hasil rendemen fraksi air yang didapat sebesar 14%.

Skrining fitokimia yang dilakukan terhadap ketiga sampel yaitu simplisia, ekstrak dan fraksi air, menunjukkan hasil yang relatif sama yaitu positif untuk flavonoid, saponin, tanin, dan kuinon (Tabel 2).

**Tabel 2.** Hasil skrining fitokimia simplisia, ekstrak dan fraksi air akar pakis tangkur

| Metabolit sekunder | Hasil skrining kandungan metabolit sekunder |         |            |
|--------------------|---|---------|------------|
|                    | Simplisia                                   | Ekstrak | Fraksi Air |
| Alkaloid           | -   | -       | -          |
| Flavonoid          | +   | +       | +          |
| Saponin            | +   | +       | +          |
| Tanin              | +   | +       | +          |
| Steroid            | -   | -       | -          |
| Kuinon             | +   | +       | +          |

Keterangan :

(+) = terdeteksi ; (-) = tidak terdeteksi

Hasil penelitian Subarnas & Wagner (2000) melaporkan bahwa proantosianidin adalah senyawa yang berperan penting sebagai analgesik. Proantosianidin merupakan senyawa tanin terkondensasi yang diturunkan dari oligomerisasi unit *flavan-3-ol* (*catechin*, *epicatechin* dan *epigallocatechin*). Senyawa tersebut mewakili kelas senyawa fenolik alami yang paling melimpah, terutama pada senyawa flavonoid (Ky et al., 2015). Studi tentang efek flavonoid terus berkembang, khususnya lebih fokus terkait inflamasi dan nyeri karena beberapa kelompok senyawa fenolik ini sebagai molekul antiinflamasi, analgesik, dan antioksidannya yang potensial (Ferraz et al., 2020). Selain itu, saponin telah banyak dilaporkan memiliki efek analgesik, antiinflamasi, dan antipiretik (Rahman et al., 2017). Pencarian obat terapeutik baru dengan sedikit atau tanpa efek samping adalah alasan utama sehingga terjadi peningkatan minat penggunaan produk alami untuk mengobati inflamasi dan nyeri (Yeshi et al., 2020). Hampir semua obat baru yang diperoleh dari produk alam yaitu berasal dari metabolit sekunder dan atau dari senyawa turunannya (Sujana et al., 2019).

Pengamatan efek analgesik dilakukan dengan cara menghitung jumlah geliat mencit setelah diinduksi asam asetat 0,7% terhadap semua kelompok setiap selang waktu 5 menit selama selama 60 menit. Respon nyeri yang ditimbulkan oleh injeksi asam asetat ke dalam rongga peritoneum mengakibatkan pergerakan geliat yang khas. Geliatan tersebut disebabkan karena peningkatan konsentrasi prostaglandin dan sitokin dalam cairan peritoneal (Neto et al., 2016). Aspirin (asam asetilsalisilat) adalah obat penghilang rasa nyeri yang digunakan secara klinis, terutama untuk menghambat COX-2 untuk mencapai efek analgesik. Pada penelitian ini, efek analgesik aspirin 50 mg/kgBB ditunjukkan dengan terjadinya penurunan rerata jumlah total geliat  $119,25 \pm 2,16$  setelah diinduksi asam asetat 0,7% dengan persen penurunan jumlah geliat 68,62% yang berbeda secara nyata terhadap kontrol  $p < 0,05$  (Tabel 3).

**Tabel 3.** Pengaruh ekstrak etanol dan fraksi air akar pakis tangkur terhadap rerata total jumlah geliat mencit yang diinduksi asam asetat selama pengamatan selang waktu 5 menit sampai 60 menit

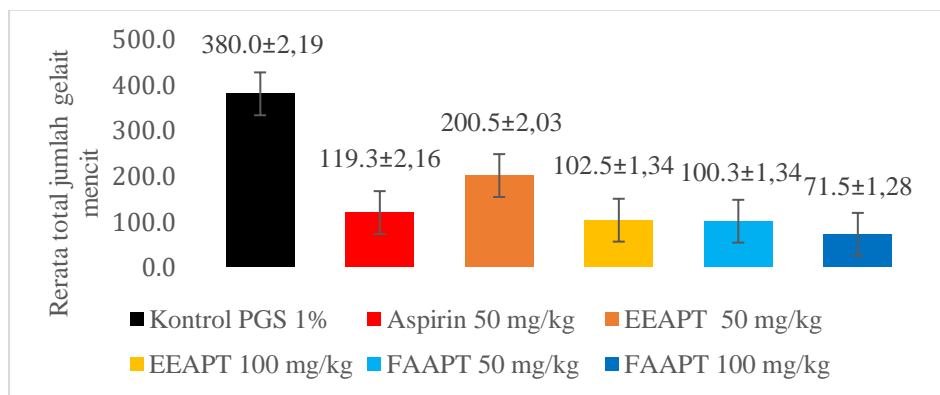
| Kelompok           | Jumlah total geliat mencit pada menit ke- (Rerata ±SD) |            |            |            |            |            |            |            |            |            |           |           |
|--------------------|--|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|-----------|-----------|
|                    | 5  | 10         | 15         | 20         | 25         | 30         | 35         | 40         | 45         | 50         | 55        | 60        |
| PGS 1% (negative)  | 33,5±2,38  | 45,5±4,20  | 50,2±2,06  | 53,2±1,26  | 52,0±2,94  | 37,5±3,11  | 22,7±2,22  | 23,0±1,63  | 19,0±1,83  | 16,2±2,75  | 15,2±1,26 | 11,7±1,71 |
| Aspirin 50 mg/kgBB | 6,7±1,26*  | 24,0±1,41* | 15,5±3,11* | 17,7±1,71* | 14,7±2,06* | 6,2±2,22*  | 7,7±3,20*  | 3,7±1,50*  | 5,0±2,16*  | 6,5±1,73*  | 5,5±2,65* | 5,7±2,87* |
| EEAPT 50 mg/kgBB   | 17,5±1,91*   | 27,5±2,08* | 26,2±0,96* | 27,0±1,63* | 18,5±2,65* | 19,5±1,91* | 10,0±1,41* | 13,7±2,06* | 15,7±2,63* | 11,5±2,38* | 7,0±1,83* | 5,7±3,86* |
| EEAPT 100 mg/kgBB  | 1,7±0,06*  | 22,7±0,96* | 16,0±1,41* | 16,5±1,29* | 13,0±0,82* | 9,2±0,96*  | 7,0±1,41*  | 3,7±1,50*  | 4,7±1,71*  | 2,0±0,82*  | 4,2±1,26* | 1,5±1,91* |
| FAAPT 50 mg/kgBB   | 3,5±1,29*  | 22,0±1,63* | 15,7±1,50* | 13,2±0,96* | 10,7±1,26* | 8,5±1,29*  | 8,2±2,63*  | 5,0±1,83*  | 5,0±1,83*  | 3,5±1,29*  | 3,0±1,63* | 1,7±1,26* |
| FAAPT 100 mg/kgBB  | 0,5±0,00*  | 15,2±1,26* | 13,5±1,00* | 11,5±1,00* | 9,5±1,91*  | 8,0±1,41*  | 4,7±1,26*  | 3,5±2,08*  | 2,0±1,63*  | 1,5±1,00*  | 1,2±1,26* | 0,2±0,00* |

Keterangan :

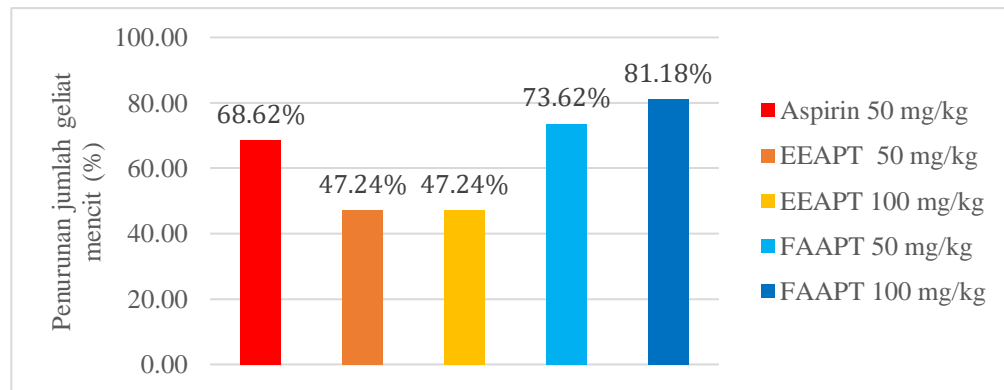
EEAPT = Ekstrak etanol akar pakis tangkur

FAAPT = Fraksi air akar pakis tangkur

\* = Berbeda bermakna dibandingkan dengan kelompok kontrol negative P<0,05 (n=4)



**Gambar 1.** Pengaruh ekstrak etanol dan fraksi air akar pakis tangkur dengan berbagai dosis terhadap rerata total jumlah geliat mencit yang diinduksi asam asetat selama 60 menit pengamatan



**Gambar 2.** Persentase penurunan gelait mencit yang diinduksi asam asetat pada berbagai dosis ekstrak etanol dan fraksi air akar pakis tangkur

Efek analgesik juga ditunjukkan EEAPT dosis 50, 100 mg/kg dan FAAPT dosis 50, 100 mg/kg berbeda secara nyata terhadap kontrol negatif ( $p < 0,05$ ) selama pengamatan setiap selang waktu 5 menit selama selama 60 menit. Rerata jumlah total geliat EEAPT dosis 50 dan 100 mg/kg masing-masing  $200,5 \pm 2,03$  dan  $102,5 \pm 1,34$  (Gambar 1) dengan persen penurunan jumlah geliat yang sama yaitu 47,24% (Gambar 2). Sedangkan rerata jumlah total geliat FAAPT dosis 50, 100 mg/kg masing-masing  $100,25 \pm 1,53$  dan  $71,5 \pm 1,28$  dengan persen penurunan jumlah geliat masing-masing 73,62% dan 81,18%. Dengan demikian, FAAPT 100 mg/kg merupakan dosis yang memiliki efek analgesik paling baik diantara yang lainnya. Secara keseluruhan, dapat dikatakan bahwa ekstrak etanol dan fraksi air akar pakis tangkur memiliki efek analgetik karena kemampuannya dalam menurunkan jumlah frekuensi geliat mencit. Penelitian ini memperkuat penelitian sebelumnya, sebagaimana Subarnas & Wagner (2000) melaporkan bahwa akar pakis tangkur memiliki aktivitas analgesik dan antiinflamasi secara *in vitro* dan *in vivo*. Senyawa proantosianidin hasil isolasi dari fraksi etil asetat merupakan komponen utama yang mampu menghambat aktivitas siklooksigenase (COX). Aktivitas terhadap COX tersebut dianalisis secara *in silico*, Hasanah et al (2011) mengasumsikan bahwa Afzelechin merupakan metabolit dan monomer dari *shellegueain A* yang berinteraksi dengan COX-1 dan COX-2 dengan membentuk ikatan hidrogen dengan Met522.

Flavonoid termasuk dalam kelas metabolit sekunder. Struktur polifenol dari flavonoid memiliki berbagai aktivitas biologis, salah satunya sebagai antioksidan (Panche et al 2016); (Sujana et al., 2021). Terdapat efek fisiologis yang beragam dari antioksidan terhadap tubuh, diantaranya dengan cara menunda atau menghambat kerusakan oksidatif yang dapat mengakibatkan cedera jaringan (Sujana et al., 2020). Telah dilaporkan juga bahwa flavonoid sebagai inhibitor poten untuk beberapa enzim, salah satunya siklooksigenase (Paun et al., 2018). Proantosianidin dari akar pakis tangkur telah dilaporkan memberikan aktivitas antioksidan yang berarti, dimana aktivitasnya lebih kuat dibandingkan alfa-tokoferol (Muchtari et al., 2006). Pada penelitian sebelumnya, akar pakis tangkur (*Polypodium feii* METT) diekstraksi menggunakan pelarut metanol (Subarnas & Wagner, 2000), namun dalam penelitian ini menggunakan etanol 96% mengikuti prosedur Suwandi et al (2021) dengan tujuan flavonoid yang terdapat dalam simplisia akar pakis tangkur dapat terekstrak dengan optimal. Peningkatan konsentrasi etanol sebagai pelarut berkorelasi dengan kandungan flavonoid total yang didapat pada saat proses ekstraksi (Maulana et al., 2019), sehingga akan diperoleh komponen fenolik yang lebih banyak, terutama flavonoid dengan kadar tinggi. Selain itu, pelarut etanol dapat mengekstraksi beberapa senyawa aktif dengan polaritas yang luas, dimana pelarut ini dapat mengekstraksi senyawa polar, semi polar dan non polar (Sun et al., 2015). Fraksinasi pada penelitian ini dilakukan dengan cara ekstraksi cair-cair menggunakan pelarut *n*-heksan-air (3:1) dengan tujuan untuk memisahkan secara langsung senyawa polar dan non polar. Berbeda dengan penelitian sebelumnya, fraksi yang didapat Suwandi et al (2021) merupakan hasil fraksinasi bertingkat dengan pelarut *n*-heksan, etil asetat dan air. Fraksi air yang dipilih pada pengujian ini karena sifat dari pelarut air sangat polar sehingga dapat menarik senyawa Proantosianidin dalam ekstrak, sebagaimana Kosseva (2013) melaporkan bahwa Proantosianidin yang mengandung hidroksil fenolik menjadikannya larut air. Penelitian lain membuktikan bahwa flavan-3-ol dari Proantosianidin yang tidak terpolimerisasi dan turunannya memiliki berbagai aktivitas farmakologi secara *in vitro* yaitu dapat menghambat COX-2 dikatalisasi biosintesis prostaglandin (Dixon et al., 2005).

## KESIMPULAN

Pemberian EEAPT dosis 50, 100 mg/kg dan FAAPT dosis 50, 100 mg/kg memiliki efek analgesik dengan dibuktikan terjadinya penurunan jumlah total geliat mencit yang diinduksi asam asetat. Berdasarkan hasil penelitian kali ini telah dikonfirmasi bahwa FAAPT dosis 100 mg/kg memiliki efek analgesik yang paling baik. Perlu eksplorasi lebih lanjut terkait aktivitas lainnya yang berhubungan dengan inhibisi COX, termasuk aktivitas antiinflamasi dan antipiretik baik secara *in vitro* maupun *in vivo* dari fraksi air.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada LP4M STIKes Karsa Husada Garut untuk memfasilitasi studi ini dengan program penelitian hibah internal dan mendanai biaya publikasi.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Attiq A, Jalil J, Husain K & Ahmad W. (2018). Raging the war against inflammation with natural products, *Frontiers in Pharmacology*, 9(976): 1–27,
2. Davis A & 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): 172–173,
3. Dixon RA, Xie DY & Sharma SB. (2005). Proanthocyanidins - A final frontier in flavonoid research? *New Phytologist*, 165(1):9–28,
4. Doody O & Bailey ME. (2019). Understanding pain physiology and its application to person with intellectual disability, *Journal of Intellectual Disabilities*, 23(1): 5–18,
5. Ferraz CR, Carvalho TT, Manchope MF, Artero NA, Rasquel-Oliveira FS, Fattori V, Casagrande R & Verri WA. (2020). Therapeutic potential of flavonoids in pain and inflammation: Mechanisms of action, pre-clinical and clinical data, and pharmaceutical development, *In Molecules*, 5( 3) : 2-35,
6. Grösch S, Niederberger E & Geisslinger G. (2017). Investigational drugs targeting the prostaglandin E2 signaling pathway for the treatment of inflammatory pain, *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 26(1): 51–61,
7. Hasanah AN, Levita J, Natapoera ED & Subarnas A. (2011). Analyzing the interaction of shellegueain A: A bioactive compound of pakis tangkur (*Selliguea feei* or *Polypodium feei*) to cyclooxygenase enzyme by molecular docking, *Asian Journal of Chemistry*, 23(7): 3093–3096,
8. Hijazi MA, El-Mallah A, Aboul-Ela M & Ellakany A (2017). Evaluation of Analgesic Activity of *Papaver libanoticum* Extract in Mice: Involvement of Opioids Receptors, *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2017 (8935085): 1-13,
9. Hung PH, Lin CM, Tsai JC, Hsu TH, Chang SL, Chen YI & Tzeng CY. (2020). Acetylsalicylic acid-like analgesic effects of *Trametes versicolor* in Wistar rats, *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 129 (110328): 1-6,
10. Huo Q, Kong X, Yang X, Wang Y, Ma L, Luo M & Xu D. (2016). Molecular modification of proanthocyanidins, *Bioengineered*, 7(4): 274–281,
11. Kosseva MR. (2013). Chapter 6 - Functional Food and Nutraceuticals Derived from Food Industry Wastes, *Food Industry Wastes* (pp, 103–120), Academic Press,
12. Kristiani RD, Rahayu D & Subarnas A (2013). Aktivitas antihiperurisemia ekstrak etanol akar pakis tangkur (*polypodium feei*) pada mencit jantan, *Bionatura-Jurnal Ilmu-Ilmu Hayati Dan Fisik*, 15(3) :156–159,
13. Kumar PS, Sati B, Faujdar S & Sharma S (2017). Studies on analgesic, anti-inflammatory activities of stem and roots of *Inula cuspidata* CB Clarke, *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, 7(4): 532–537,
14. Ky I, Le FA, Zeng L, Pechamat L, Jourdes M & Teissedre PL. (2015). Tannins, *Encyclopedia of Food and Health*: 247–255,
15. Litalien C & Beaulieu P. (2011). Chapter 117 - Molecular Mechanisms of Drug Actions: From Receptors to Effectors; *Mosby* pp, 1553–1568
16. Maulana TI, Falah S & Andrianto D. (2019). Total phenolic content, total flavonoid content, and antioxidant activity of water and ethanol extract from Surian (*Toona sinensis*) leaves, The 5th International Seminar on Sciences, January 20-2019 *Department of Biochemistry, IPB University*, Bogor Indonesia, 299(1): 1-9,
17. Muchtaridi M, Subarnas A & Indrayati N. (2006). Aktivitas Antioksidan Proantosianidin Dari Tangkur (*Polypodium feei* METT) Secara In Vitro, *Arthocarpus Media Pharmaceutical*, 5(2): 1–6,
18. Mustarichie R, Sulistyaningsih S & Runadi D. (2020). Antibacterial Activity Test of Extracts and Fractions of Cassava Leaves (*Manihot esculenta Crantz*) against Clinical Isolates of *Staphylococcus epidermidis* and *Propionibacterium acnes* Causing Acne, *International Journal of Microbiology* (1975904): 1-9,
19. Osafo N, Agyare C, Obiri DD & Antwi AO. (2017). Mechanism of Action of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs, *IntechOpen*, ( 2) : 6-15
20. Panche AN, Diwan AD & Chandra SR. (2016). Flavonoids: an overview, *Journal of Nutritional Science*, 5, (e47): 1-15,

21. Paun G, Neagu E, Moroeanu V, Albu C, Ursu TM, Zanzfirescu A, Negres S, Chirita C & Radu GL (2018). Anti-inflammatory and antioxidant activities of the *Impatiens noli-tangere* and *Stachys officinalis* polyphenolic-rich extracts, *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 28(1): 57–64,
22. Rodríguez De Luna SL, Ramírez-Garza RE & Serna SSO. (2020). Environmentally Friendly Methods for Flavonoid Extraction from Plant Material: Impact of Their Operating Conditions on Yield and Antioxidant Properties, *Scientific World Journal*, 2020 (6792069): 1-38,
23. Sarmiento-Neto JF, Do NLG, Felipe CF & De SDP. (2016). Analgesic Potential of Essential Oils, *In Molecules* 21(1): 1-29,
24. Subarnas A & Wagner H. (2000). Analgesic and anti-inflammatory activity of the proanthocyanidin shelleagueain A from *Polypodium feei* METT, *Phytomedicine*, 7(5): 401–405,
25. Sujana D, Lesmana R & Subarnas A. (2018). Review: Pharmacological activity, natural active compound and mechanism action of jarak kepyar (*Ricinus Communis* L.), *Farmaka*, 16: 213–221.
26. Sujana D, Nurul N & Ramdani HT (2019). Aktivitas Antidiabetes dan Kandungan Senyawa Kimia dari Berbagai Bagian Tanaman Alpukat (*Persea americana*) “Jurnal Review,” *Jurnal Medika Cendikia*, 6(1): 76–81,
27. Sujana D, Suwandi DW, Rusdiana T, Subarnas A. (2020). Acute Toxicity Test of Ethanol Extract of Pakis Tangkur (*Polypodium Feei* MEET) Root From Talaga Bodas Mountain On Swiss Webster Mice, *Jurnal Ilmiah Farmako Bahari*, 1(2): 167–179,
28. Sujana D, Wardani D & Nurul N. (2020). Review Artikel: Potensi Likopen Dari Buah Tomat (*Solanum lycopersicum* L) Sebagai Antiaging Topikal, *Jurnal Insan Farmasi Indonesia*, 3(1): 56–65,
29. Sujana D, Saptarini, NM, Sumiwi SA & Levita, J. (2021). Nephroprotective activity of medicinal plants: A review on in-silico, in-vitro & in-vivo based studies. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 11(10), 113–127.
30. Sun C, Wu Z, Wang Z & Zhang H. (2015). Effect of ethanol/water solvents on phenolic profiles and antioxidant properties of Beijing propolis extracts, *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* (595393): 1-10,
31. Suwandi DW, Rostinawati T, Muchtaridi M & Subarnas A. (2021). Aktivitas Analgetik Ekstrak dan Fraksi-fraksi Akar Pakis Tangkur (*Polypodium feei* METT) Dari Gunung Talaga Bodas Secara In Vivo, *Kartika: Jurnal Ilmiah Farmasi*, 8(1): 52-65,
32. Suwandi DW, Rostinawati T, Muchtaridi M & Subarnas A. (2021). Safety assessment of the *Polypodium feei* root extract: Acute and subchronic studies, *Toxicology Reports*, (8): 696–704,
33. Thomford NE, Senthebane DA, Rowe A, Munro D, Seele P, Maroyi A & Dzobo K. (2018). Natural Products for Drug Discovery in the 21st Century: Innovations for Novel Drug Discovery, *International Journal of Molecular Sciences*, 19(6), 1578,
34. Ur RS, Ismail M, Khurram M, Ullah I, Rabbi F & Iriti M. (2017). Bioactive Steroids and Saponins of the Genus *Trillium*, *In Molecules*, 22 (12): 1-15,
35. Yeshe K, Ruscher R, Hunter L, Daly NL, Loukas A & Wangchuk P. (2020). Revisiting Inflammatory Bowel Disease: Pathology, Treatments, Challenges and Emerging Therapeutics Including Drug Leads from Natural Products, *Journal of Clinical Medicine*, 9(5): 1273,