

Artikel Penelitian

## Potensi Antinyeri Neuropatik Perifer Ekstrak Etanol Batang Brotowali (*Tinospora crispa*) Pada Mencit Model *Thermal Induced Hyperalgesia-Allodynia*

### Anti-Peripheral Neuropathic Pain Potency of Ethanol Extract of Brotowali Stem (*Tinospora crispa*) in Mice Model of Thermal Induced Hyperalgesia-Allodynia

Helmi<sup>1,3\*</sup>, Noviyanty Indjar Gama<sup>2</sup>, Niken Indriyanti<sup>1</sup>, Viriyanata Wijaya<sup>1</sup>, Yurika Sastyarina<sup>1</sup>, Fauzan Afandi, Donna Tiara Manik<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Program Studi S1 Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Mulawarman, Samarinda, Indonesia

<sup>2</sup>Program Studi S1 Farmasi Klinis, Fakultas Farmasi, Universitas Mulawarman, Samarinda, Indonesia

<sup>3</sup>Laboratorium Pengujian Farmakodinamik, Fakultas Farmasi, Universitas Mulawarman, Samarinda, Indonesia

\*Email korespondensi: [helmi@farmasi.unmul.ac.id](mailto:helmi@farmasi.unmul.ac.id)

#### Abstrak

Nyeri neuropatik perifer (NNP) merupakan suatu kondisi klinis yang seringkali dialami oleh penderita penyakit kronis. Terbatasnya pilihan serta tingginya risiko efek samping obat yang ada menjadi alasan utama pentingnya upaya eksplorasi dan penemuan obat baru, salah satunya melalui obat herbal. Pengujian ini dilakukan sebagai investigasi awal untuk mengembangkan Brotowali (*Tinospora crispa*) sebagai obat herbal untuk menangani kondisi NNP yang dilakukan untuk melihat aktivitas ekstrak etanol batang brotowali (EEB) dalam menghambat terjadinya *hyperalgesia-allodynia* yang merupakan manifestasi klinis utama nyeri neuropatik perifer. Pengujian ini dilakukan secara *in vivo* dengan menggunakan model *thermal induced hyperalgesia-allodynia* dengan suhu konstan ( $43 \pm 0,1$  °C) terhadap 25 ekor mencit yang dibagi menjadi kelompok kontrol pembawa, kontrol obat dan kelompok uji EEB (125, 250, 500 mg/Kg BB). Hasil pengujian menunjukkan bahwa kelompok yang diberikan EEB memiliki kemampuan bertahan yang lebih baik dibanding kelompok kontrol yang tidak diberikan sampel uji. Hal ini teramati dari adanya penurunan yang signifikan ( $p < 0,05$ ;  $0,01$ ) pada parameter uji, yakni frekuensi terjadinya *jumping*, *grooming* dan *paw-licking*. Adapun persentase proteksi dan efektivitas terbaik ditunjukkan oleh dosis 500 mg/Kg BB mencapai 76,05% dan 94,74%. Berdasarkan kajian awal ini, maka Brotowali memiliki potensi yang baik untuk dikembangkan sebagai obat herbal untuk penanganan alternatif NNP.

**Kata kunci:** Brotowali, Hiperalgnesia-Alodinia, Nyeri Neuropatik Perifer, *Tinospora crispa*

#### Abstract

Peripheral neuropathic pain (PNP) is a common clinical condition frequently experienced by patients with chronic illnesses. The limited treatment options and high risk of side effects associated with existing medications. Thus, the discovery and

Diterima: 25 Mei 2025

Disetujui: 29 Mei 2025

Publikasi : 31 Mei 2025

**Copyright :** © 2025, Jurnal Sains dan Kesehatan (J. Sains.Kes.). Published by Faculty of Pharmacy, University of Mulawarman, Samarinda, Indonesia. This is an Open Access article under the CC-BY-NC License



development of new therapies still needed, including from herbal sources. This preliminary study investigates the potency of ethanol extract from Brotowali (*Tinospora crispa*) stem (EEB) as a herbal remedy for managing PNP. The study aims to evaluate the extract's efficacy in inhibiting hyperalgesia and allodynia, the main clinical manifestations of PNP. An *in vivo* assay was conducted using a thermal-induced hyperalgesia-allodynia model at a constant temperature ( $43 \pm 0.1$  °C) involving 25 mice divided into vehicle control, positive control, and EEB-treated groups (125, 250, and 500 mg/kg BW). The results showed that EEB-treated groups showed significantly greater tolerance than the control group, indicated by a frequency reduction ( $p < 0.05$ ;  $0.01$ ) in jumping, grooming, and paw-licking behaviors. The highest protection and effectiveness were observed at the 500 mg/kg BW dose, with 76.05% and 94.74%, respectively. These findings suggest that Brotowali holds promising potential as an herbal medicine for alternative treatment in PNP.

**Keywords:** Brotowali, Hyperalgesia-Allodynia, Peripheral Neuropathic Pain, *Tinospora crispa*

## 1 Pendahuluan

### 1. Introduction

Nyeri neuropatik perifer (NNP) merupakan suatu kondisi klinis yang ditandai dengan sensasi nyeri kronis akibat disfungsi sistem saraf pusat maupun perifer. Kondisi ini seringkali ditemui sebagai komplikasi dari penyakit kronis sistemik, seperti pada diabetes mellitus atau efek samping dari penggunaan agen kemoterapi pada kanker dengan gejala yang muncul dapat berupa rasa terbakar, kesemutan hingga nyeri. Kondisi hiperalgesia dan alodinia merupakan dua manifestasi klinis utama dari NNP [1 – 5]. Diperkirakan lebih dari 13 – 35% pasien yang mengalami NNP yang berdampak pada penurunan kualitas hidup secara signifikan, salah satunya seringkali ditemui pada penderita diabetes melitus [6]. Secara patofisiologis, NNP melibatkan proses sensitisasi perifer dan sentral. Aktivasi mikroglia dan astrosit di medula spinalis berperan penting dalam memicu pelepasan sitokin proinflamasi seperti TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , dan IL-6 yang memperkuat transmisi nosiseptif [7]. Di samping itu, stres oksidatif dan disfungsi mitokondria juga diketahui memperburuk kerusakan saraf, terutama pada neuropati diabetik [8].

Hingga saat ini penatalaksanaan NNP masih terbatas pada beberapa golongan terapi konvensional, seperti antidepresan trisiklik, antikonvulsan dan opioid yang bersifat *restricted* secara regulasi. Selain itu, penggunaan agen terapi yang ada seringkali dilaporkan menimbulkan kejadian efek samping yang tidak diinginkan [9]. Oleh karena itu, diperlukan suatu upaya untuk menemukan alternatif terapi yang efektif dan aman untuk penanganan NNP, yang salah satunya dapat melalui pemanfaatan tumbuhan berkhasiat obat, seperti Brotowali.

Brotowali (*Tinospora crispa*) (TC), tanaman obat tradisional yang telah lama digunakan dalam pengobatan herbal di berbagai negara Asia Tenggara, dikenal memiliki berbagai aktivitas farmakologis, termasuk antiinflamasi, antidiabetik, dan analgesik [10]. Sebuah studi yang telah dilakukan oleh Sulaiman *et al.* tahun 2008 menunjukkan bahwa ekstrak etanol dari batang TC pada dosis 300 mg/Kg BB dapat mengurangi nyeri pada tikus yang diinduksi asam asetat. Penelitian lain oleh Rakib *et al.* tahun 2020 melaporkan bahwa ekstrak metanol dan fraksi kloroform dari TC menunjukkan aktivitas analgesik yang signifikan pada dosis 200 dan 400 mg/Kg BB. Literatur ilmiah menyebutkan bahwa kandungan metabolit sekundernya, seperti alkaloid, diterpenoid, flavonoid dan senyawa fenolik diyakini berperan dalam mekanisme farmakologis tersebut [11]-[15] melalui modulasi inflamasi dan stres oksidatif yang penting dalam patofisiologi nyeri neuropatik.

Meskipun hasil-hasil pengujian sebelumnya menunjukkan adanya aktivitas TC dalam mengatasi nyeri, namun aktivitas tanaman ini sebagai antinyeri neuropatik perifer belum sepenuhnya dipahami dan dilakukan. Oleh karena itu, pengujian ini bertujuan untuk melakukan kajian awal terhadap potensi

tanaman ini sebagai terapi alternatif untuk nyeri neuropatik melalui pendekatan aktivitas antihiperalgnesia-alodinia secara *in vivo*, sehingga melalui penelitian ini diharapkan dapat memberikan dasar ilmiah bagi pengembangan brotowali (*Tinospora crispa*) sebagai terapi alternatif pada NNP dalam rangka meningkatkan nilai guna sekaligus nilai ekonomis dari sumberdaya lokal.

## 2. Metode Penelitian

### 2.1 Alat dan Bahan Penelitian

Pengujian ini menggunakan instrumen utama yaitu *hot cold plate thermal hyperalgesia-allodynia* (UGO BASILE®) untuk mengukur aktivitas antihiperalgnesia-alodinia secara *in vivo* serta oven dan *rotary evaporator* untuk kebutuhan pembuatan ekstrak sebagai sampel uji dalam pengujian ini. Adapun bahan dan reagen yang digunakan adalah natrium diklofenak (Kimia Farma), natrium karboksimetil selulosa (Sigma Aldrich), Aquadest, Alkohol 70%, Etanol 96% (Merck)

### 2.2 Pembuatan Simplisia Batang Brotowali

Bahan baku yang digunakan dalam pengujian ini adalah batang Brotowali (*Tinospora crispa*) yang diperoleh di daerah Samarinda – Kalimantan Timur dengan kriteria pemilihannya ialah batang yang sehat (tidak boleh ada luka atau busuk), batang yang sudah tua (usia 6 – 12 bulan) berkayu dan berwarna abu-abu. Selanjutnya, dilakukan determinasi di Laboratorium Ekologi dan Dendrologi Fakultas Kehutanan dan Ilmu Tropis Universitas Mulawarman untuk memastikan kebenaran bahan baku yang digunakan. Bahan baku yang telah diperoleh langsung diproses pasca panen untuk siap diolah menjadi simplisia.

Pembuatan simplisia dilakukan sesuai dengan prosedur pada umumnya, yakni melalui sortasi basah, pencucian, perajangan, pengeringan, sortasi kering hingga pengepakan dan penyimpanan. Pengeringan merupakan proses terpenting dalam pembuatan simplisia, terutama untuk bahan baku berupa batang, karena teksturnya yang cukup tebal. Sehingga pada penelitian ini, pengeringan akan dilakukan menggunakan oven dengan suhu maksimal 40 °C selama  $\pm 8 - 12$  jam hingga kadar air <10% untuk menjaga mutu simplisia selama penyimpanan. Simplisia yang telah diperoleh akan dihaluskan menggunakan *grinder* hingga diperoleh serbuk simplisia guna memaksimalkan proses ekstraksi.

### 2.3 Pembuatan Ekstrak Etanol Batang Brotowali

Proses ekstraksi pada pengujian ini menggunakan metode maserasi dengan pelarut etanol 96% yang dilakukan selama 3×24 jam pada suhu ruang. Selanjutnya, maserat dipekatkan menggunakan *rotary evaporator* pada suhu maksimal 40 °C hingga diperoleh ekstrak pekat dengan kadar air <10% yang siap untuk digunakan dalam pengujian serta dilakukan perhitungan nilai rendemen ekstrak yang diperoleh.

### 2.4 Penyiapan Hewan Coba

Sejumlah 25 ekor mencit (*Mus musculus*) Balb/c jantan dengan usia 7 – 8 minggu, berat badan  $\pm 20 - 30$  gram yang diperoleh dari rumah *breeding* hewan bersertifikasi. Selanjutnya, mencit ditempatkan dalam kandang berukuran 40×30×15 cm di Laboratorium Hewan Fakultas Farmasi dengan suhu ( $25 \pm 5$  °C), kelembaban ( $50 \pm 5\%$ ) dan intensitas cahaya yang sesuai untuk proses aklimatisasi selama 7 hari. Mencit diberikan pakan dan minum standar 2 × 1 hari serta dilakukan penggantian *bedding* setiap 3 hari sekali. Mencit yang telah siap ditimbang berat badannya, diberikan tanda dan dikelompokkan berdasarkan kelompok perlakuan (tiap kelompok berjumlah 5 ekor), yakni sebagai berikut:

Tabel 1. Kelompok Perlakuan

Kelompok	Perlakuan
Kontrol Pembawa	NaCMC 0,5%; 0,5 cc/20 g BB; p.o
Kontrol Obat	Natrium Diklofenak; 50 mg/Kg BB; p.o
Ekstrak dosis I (EEB1)	Ekstrak Brotowali 125 mg/Kg BB; p.o
Ekstrak dosis II (EEB2)	Ekstrak Brotowali 250 mg/Kg BB; p.o
Ekstrak dosis III (EEB3)	Ekstrak Brotowali 500 mg/Kg BB; p.o

Dimasukkan larutan ekstrak uji ke dalam tabung reaksi. Tabung I digunakan sebagai kontrol uji, tabung II ditambahkan pereaksi Meyer 3 tetes, tabung III ditambahkan pereaksi wagner 3 tetes dan

tabung IV ditambahkan pereaksi Dagendorff 3 tetes. Sampel yang mengandung senyawa alkaloid akan menunjukkan minimal dua hasil positif dari tiga pereaksi spesifik uji alkaloid. Hasil positif dari masing-masing pereaksi yang digunakan yaitu peraksi Meyer akan terbentuk endapan putih atau kuning. Pereaksi Dragendorf akan terbentuk perubahan endapan coklat jingga dan pereaksi Wagner akan terbentuk endapan coklat [6].

## 2.5 Pengujian Aktivitas Antihiperalgnesia-Alodinia

Pengujian aktivitas antihiperalgnesia-alodinia dilakukan dengan menggunakan instrumen *Hot/Cold Plate Hyperalgesia-allodynia* (UGO BASILE®), dimana prinsipnya hewan coba diinduksi rasa panas dan dingin pada suhu tertentu untuk kemudian diamati respon nyeri yang terjadi. Hewan coba diberikan bahan uji sesuai dengan kelompok perlakuan pada tabel 1. Kemudian, ditunggu selama 60 menit untuk kemudian dilakukan pengujian menggunakan instrumen di atas. Metode pengujian yang dilakukan mengacu pada penelitian Yalcin *et al* (2009) dilakukan dengan menggunakan panas konstan pada suhu  $43 \pm 0.1^\circ\text{C}$  dengan lama pengamatan adalah 300 detik. Diamati perilaku hewan coba selama pengujian dan dihitung frekuensi terjadinya *jumping*, *grooming* dan *paw-licking* sebagai respon terjadinya nyeri pada semua kelompok perlakuan [16]. Pengujian ini telah mendapatkan persetujuan keterangan layak etik dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Farmasi Universitas Mulawarman.

## 2.6. Analisis Data

Data hasil pengujian pada semua kelompok perlakuan dicatat untuk kemudian dianalisis secara statistik menggunakan uji *oneway*-ANOVA dengan level signifikansi ( $p < 0,05$  dan  $0,01$ ) serta dilanjutkan *post hoc* dengan menggunakan uji LSD hingga dapat ditarik kesimpulan mengenai aktivitas terbaik dari ekstrak brotowali dalam menghambat hiperalgnesia-alodinia pada hewan coba.

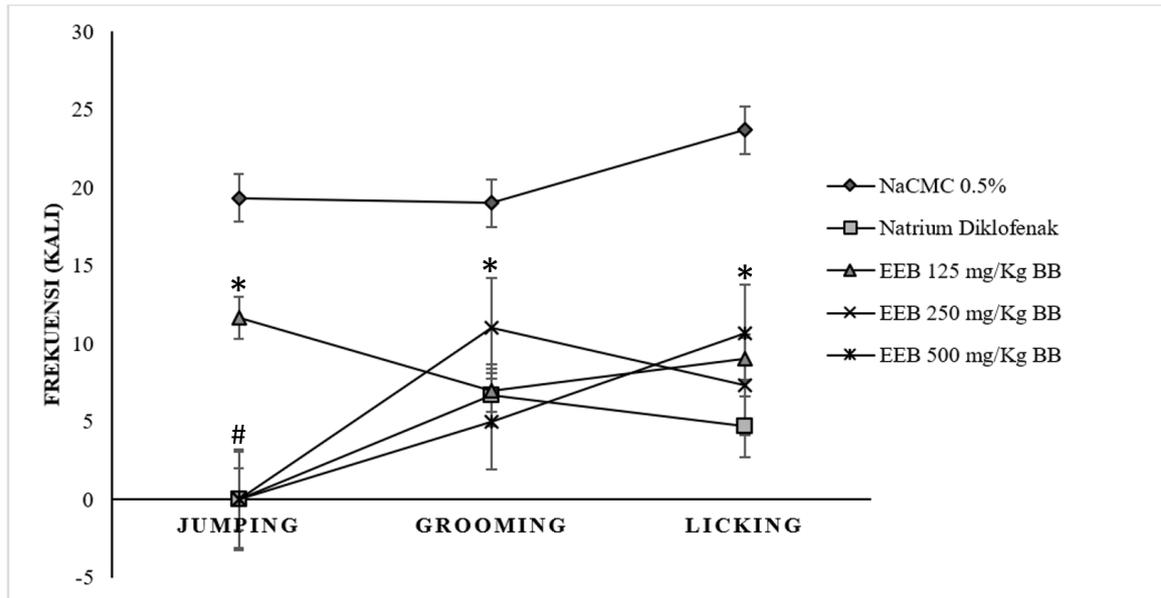
## 3. Hasil dan Pembahasan

Pengujian ini dilakukan sebagai langkah awal dalam pengembangan Brotowali (*Tinospora crispa*) sebagai obat herbal untuk terapi alternatif pada nyeri neuropatik perifer (NNP). NNP merupakan suatu kondisi nyeri yang tidak biasa, bersifat kronis dengan manifestasi klinis utama berupa hiperalgnesia-alodinia. Hiperalgnesia adalah kondisi meningkatnya sensitivitas terhadap stimulus yang secara normal menimbulkan nyeri ringan, sedangkan alodinia adalah kondisi nyeri yang timbul akibat stimulus yang biasanya tidak menimbulkan rasa sakit, seperti sentuhan ringan atau gesekan pakaian. Kedua gejala ini terjadi akibat adanya peningkatan eksitabilitas neuron nosiseptif karena inflamasi, perubahan ekspresi reseptor serta gangguan pada penghambatan sinyal nyeri di sistem saraf pusat [8],[9]. Pada penelitian ini digunakan ekstrak etanol batang Brotowali sebagai sampel uji. Penggunaan Brotowali sebagai sampel uji didasarkan pada beberapa penelitian yang telah dipublikasikan sebelumnya, dimana Brotowali memiliki aktivitas yang baik sebagai analgesik, antioksidan dan antiinflamasi [10]-[15].

Pengujian aktivitas dilakukan secara *in vivo* menggunakan 5 kelompok perlakuan, yang terdiri dari kontrol pembawa ekstrak (NaCMC), kontrol obat (natrium diklofenak) dan ekstrak uji dengan 3 level dosis, yaitu 125, 250 dan 500 mg/Kg BB. Penggunaan natrium diklofenak sebagai kontrol obat dalam pengujian ini didasarkan pada penggunaannya sebagai analgesik perifer non opioid yang banyak digunakan serta kemampuannya sebagai *non steroidal antiinflammatory drug* (NSAID) dalam menghambat siklooksigenase (COX), sehingga mediator inflamasi dapat dihambat. Selain itu, penelitian sebelumnya juga telah menyebutkan bahwa penggunaan NSAID, salah satunya natrium diklofenak mampu mengurangi terjadinya respon nyeri pada kondisi hiperalgnesia-alodinia akibat panas dan mekanis melalui inaktivasi *transient receptor potential vanilloid-1* (TRPV1), suatu reseptor yang berperan dalam merespon stimulus akibat suhu, mekanis dan asam serta bertanggungjawab dalam terjadinya nosisepsi, inflamasi dan respon imun di dalam tubuh [17].

Berdasarkan hasil pengujian diketahui bahwa semua hewan coba pada kelompok perlakuan yang diberikan ekstrak etanol batang Brotowali (EEB) dengan dosis 125, 250 dan 500 mg/Kg BB memiliki kemampuan bertahan yang lebih baik dibandingkan dengan kelompok kontrol pembawa (NaCMC) yang terlihat dari perilaku yang ditunjukkan oleh hewan pada saat diletakkan di dalam *hot cold plate hyperalgesia-allodynia* dengan suhu konstan pada  $43 \pm 0,1^\circ\text{C}$  selama 300 detik.

Penggunaan suhu ini didasarkan pada penelitian sebelumnya yang menyebutkan bahwa ambang batas nosiseptif terhadap panas pada mencit terjadi pada rentang di atas 39 – 40 °C, namun tetap dengan menghindari terjadinya kerusakan jaringan pada kaki mencit. Nosispesi termal diperantarai oleh serabut saraf C dan A $\delta$  yang berujung pada sensasi nyeri akibat hipereksitasi pada serabut saraf tersebut [16].



Gambar 1. Frekuensi perilaku respon nyeri semua kelompok perlakuan hewan coba menggunakan *hot cold plate hyperalgesia-allodnia* dengan suhu konstan pada  $43 \pm 0,1^{\circ}\text{C}$ . Data ditampilkan sebagai rata-rata  $\pm$  SD (n = 5). Analisis data menggunakan uji *oneway-ANOVA* dilanjutkan dengan *post hoc* uji LSD (#*p* = < 0,01; \**p* = < 0,05; signifikan berbeda dibanding kelompok kontrol pembawa (NaCMC)).

Gambar 1 menunjukkan adanya penurunan frekuensi *jumping*, *grooming* dan *paw-licking* yang signifikan (#*p* = < 0,01; \**p* = < 0,05) pada kelompok EEB dibanding kelompok kontrol NaCMC. Ketiga parameter perilaku ini menunjukkan respon terhadap adanya sensasi ketidaknyamanan yang dirasakan oleh hewan coba sehingga berusaha untuk melarikan diri dalam bentuk gerakan melompat (*jumping*) serta menjilat kedua lengan dan kakinya akibat adanya sensasi nyeri akibat panas yang ditimbulkan dalam bentuk gerakan menjilat lengan dan kaki (*grooming* dan *paw-licking*). Oleh karena itu, terjadinya penurunan frekuensi dari ketiga perilaku tersebut mengindikasikan terjadinya peningkatan kemampuan hewan dalam bertahan terhadap sensasi nyeri yang dirasakan melalui mekanisme proteksi oleh sampel uji yang telah diberikan sebelum induksi dilakukan, dimana teramati kelompok kontrol obat yang diberikan natrium diklofenak serta kelompok EEB 250 dan 500 mg/Kg BB menunjukkan tidak adanya perilaku *jumping* serta dengan jumlah *grooming* dan *paw-licking* yang sangat rendah dibanding kelompok kontrol NaCMC dengan nilai persentase proteksi nyeri dan efektivitas antinyeri dapat dilihat pada tabel 2 sebagai berikut:

Tabel 2. Kemampuan Proteksi Nyeri dan Efektivitas Antinyeri pada Semua Kelompok Perlakuan

Kelompok	Proteksi Nyeri (%)	Efektivitas Antinyeri (%)
NaCMC	0	0
Natrium Diklofenak	80,27	100
Ekstrak Brotowali 125 mg/Kg BB	61,98	77,21
Ekstrak Brotowali 250 mg/Kg BB	69,03	85,99
Ekstrak Brotowali 500 mg/Kg BB	76,05	94,74

Persentase proteksi nyeri menggambarkan seberapa besar kemampuan bahan uji dalam mencegah timbulnya rasa nyeri pada hewan coba yang dihitung dari perbandingan jumlah *paw-licking* pada semua kelompok uji dibandingkan dengan kelompok kontrol pembawa (NaCMC), dimana semakin besar persentasenya maka semakin baik pula aktivitasnya sebagai antinyeri. Data ini sejalan dengan persentase efektivitas antinyeri. Berdasarkan tabel 2, teramati bahwa ekstrak etanol batang Brotowali dengan dosis 125, 250 dan 500 mg/Kg BB memiliki kemampuan proteksi nyeri yang baik dengan persentase di atas 50%. Kemampuan proteksi nyeri tertinggi ditunjukkan oleh dosis 500 mg/Kg BB dengan persentase proteksi sebesar 76,05%, sehingga dapat dihitung efektivitas antinyerinya mencapai 94,74% hampir mendekati aktivitas natrium diklofenak yang digunakan sebagai kontrol obat dalam pengujian ini. Aktivitas farmakologis ini berasal dari kandungan senyawa metabolit sekunder di dalamnya. Berdasarkan hasil studi yang telah dilakukan oleh Donna dkk., 2025 (*unpublished report*) menunjukkan bahwa ekstrak etanol batang Brotowali yang digunakan dalam pengujian ini mengandung senyawa golongan alkaloid, flavonoid, tanin, saponin dan steroid.

Hingga saat ini belum diketahui secara pasti mengenai senyawa aktif yang bertanggungjawab untuk aktivitas ini. Dugaan sementara aktivitas antihiperalgnesia-alodinia diperantarai oleh golongan senyawa di atas, dimana hal ini sejalan dengan literatur ilmiah yang menyebutkan bahwa senyawa golongan alkaloid, diterpenoid, flavonoid dan fenolik telah teruji memiliki aktivitas yang baik sebagai analgesik dan antiinflamasi melalui mekanisme penghambatan produksi nitrit oksida (NO), prostaglandin E (PGE) dan *tumor necrosis factor alpha* (TNF $\alpha$ ) yang berperan dalam patofisiologi terjadinya nyeri dan inflamasi [12]-[15].

Temuan ini tentunya menjadi dasar untuk pengujian komprehensif di tahap selanjutnya, yakni dalam hal elusidasi senyawa marker farmakologis dan mekanisme aksinya secara mendalam serta kajian preformulasi dan formulasi bentuk sediaan yang sesuai dengan memperhatikan hasil evaluasi dalam aspek mutu, efektivitas dan keamanan produk. Evaluasi keamanan produk merupakan hal yang penting untuk dilakukan di tahap berikutnya, mengingat beberapa literatur telah melaporkan adanya potensi efek samping pada penggunaan kronis, seperti kasus hepatotoksitas akut yang bersifat reversibel pada penggunaan suplemen berbasis ekstrak Brotowali (1 gram, 3 $\times$ 1 hari, selama 6 bulan) yang ditandai dengan terjadinya peningkatan enzim hati, aspartat aminotransferase (AST) dan alanin aminotransferase (ALT), namun kondisi ini kembali membaik setelah penghentian penggunaan produk tersebut [18],[19]. Harapannya penelitian ini dapat berimplikasi nyata dalam praktik klinis untuk menambah opsi terapi alternatif berbasis herbal yang efektif dan aman pada penanganan NNP.

#### 4. Kesimpulan

Berdasarkan hasil pengujian dapat disimpulkan bahwa ekstrak etanol batang Brotowali (*Tinospora crispa*) (EEB) dengan dosis 125, 250 dan 500 mg/Kg BB memiliki aktivitas antinyeri pada mencit model *thermal induced hyperalgesia-allodynia* dengan kemampuan proteksi dan efektivitas terbaik ditunjukkan oleh dosis 500 mg/Kg BB sebesar 76,05% dan 94,74%, sehingga EEB berpotensi baik untuk dikembangkan menjadi bentuk sediaan farmasi yang sesuai dengan aspek mutu, efektivitas dan keamanan. Sehingga, dapat berimplikasi praktis dalam menambah modalitas terapi untuk kondisi nyeri neuropatik perifer.

#### 5. Deklarasi/Pernyataan

##### 5.1 Ucapan Terimakasih

Ucapan terima kasih disampaikan kepada Fakultas Farmasi Universitas Mulawarman, terutama Laboratorium Farmakologi atas bantuan alat dan bahan serta dukungan Laboran terkait dalam pelaksanaan penelitian ini.

##### 5.2 Kontribusi Penulis

Desain konsep ide penelitian (Helmi, Niken Indriyanti dan Noviyanti Indjar Gama), Penyiapan dan Pelaksanaan pengujian (Helmi), Analisis data dan *drafting* artikel ilmiah (Helmi dan Fauzan Afandi),

Supervisi dan review penulisan artikel ilmiah final (Yurika Sastyarina), Penyiapan bahan uji (Viriyana Wijaya dan Donna Tiara Manik)

### 5.3 Etik

Keterangan Layak Etik dari Komisi Etik Penelitian Fakultas Farmasi Universitas Mulawarman No.179/KEPK-FFUNMUL/EC/EXP/11/2023.

### 5.4 Konflik Kepentingan

Tidak ada konflik kepentingan dalam penelitian ini.

## 6. Daftar Pustaka

- [1]. Jensen, T. S., Baron, R., Haanpää, M. L., et al. (2011). A new definition of neuropathic pain. *Pain*, 152(3), 1-6.
- [2]. Baron, R. (2010). *Neuropathic pain: A clinical perspective*. In T. S. Jensen, P. R. Wilson, & R. Baron (Eds.), *Pain: Clinical updates* (Vol. 18, No. 7, pp. 1–6). International Association for the Study of Pain.
- [3]. Loeser, J. D., & Treede, R. D. (2008). The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology. *Pain*, 137(3), 473–477.
- [4]. Latremoliere, A., & Woolf, C. J. (2009). Central sensitization: A generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *The Journal of Pain*, 10(9), 895–926.
- [5]. Finnerup, N. B., Kuner, R., & Jensen, T. S. (2021). Neuropathic pain: From mechanisms to treatment. *Physiological Reviews*, 101(1), 259–301.
- [6]. Pop-Busui, R., Boulton, A. J. M., Feldman, E. L., Bril, V., Freeman, R., Malik, R. A., & Ziegler, D. (2017). Diabetic neuropathy: A position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*, 40(1), 136–154.
- [7]. Gritsch, S., Lu, J., & Thakur, M. (2022). Neuroinflammation in neuropathic pain: Cellular and molecular mechanisms. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 15, 1138798.
- [8]. Feldman, E. L., Nave, K. A., Jensen, T. S., & Bennett, D. L. (2019). New horizons in diabetic neuropathy: Mechanisms, bioenergetics, and pain. *Neuron*, 100(6), 1299–1313.
- [9]. Baron, R., Binder, A., & Wasner, G. (2017). Neuropathic pain: Diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *The Lancet Neurology*, 9(8), 807–819.
- [10]. Sajith, S., Muralidharan, P., & Kumar, V. (2017). Pharmacological properties of *Tinospora crispa* and its clinical applications. *Pharmacognosy Review*, 11(21), 35-42.
- [11]. Ali, M. S., Shikha, P., Rahman, M. M., & Alam, M. M. (2010). Phytochemical and pharmacological properties of *Tinospora crispa*. *Journal of Pharmacognosy and Phytotherapy*, 2(3), 41-46.
- [12]. Muthuraman, A., Chandran, R., & Kuppusamy, M. (2012). Antioxidant and anti-inflammatory activity of *Tinospora crispa* in experimental models. *International Journal of Green Pharmacy*, 6(1), 15-21.
- [13]. Zhang, Z., Sun, L., & Wu, Z. (2014). Effects of flavonoids in *Tinospora crispa* on inflammation and oxidative stress. *Journal of Pharmacological Sciences*, 124(2), 162-169.
- [14]. Sulaiman, M. R., Zakaria, Z. A., & Lihan, R. (2008). Antinociceptive and anti-inflammatory activities of *Tinospora crispa* in various animal models. *International Journal of Tropical Medicine*, 3(3), 66–69.
- [15]. Rakib, A., Ahmed, S., Islam, M. A., Uddin, M. M. N., Paul, A., Chy, M. N. U., Emran, T. B., & Seidel, V. (2020). Pharmacological studies on the antinociceptive, anxiolytic and antidepressant activity of *Tinospora crispa*. *Phytotherapy Research*, 34(11), 2978–2984 .
- [16]. Yalcin, I., Alexandre, C., Marie-Jose, F. M., Michel, B., & Pierrick, P. (2009). Differentiating thermal allodynia and hyperalgesia using dynamic hot and cold plate in rodents. *The Journal of Pain*, 10(7), 767 – 773.
- [17]. Nozadze, I., Nana, T., Gulnaz, G., & Merab, G. T. (2015). NSAIDs attenuate hyperalgesia induced by TRP channel activation. *Data in Brief*, 6, 668 – 673

- [18]. Kowitdamrong, E., Panichayupakaranant, P., & Kummee, S. (2023). *Tinospora crispa* Induced Liver Injury: A Case Report and Review of the Literature. *International Journal of Hepatology*. 1(2), 1 – 10.
- [19]. Chantharit, P., et al. (2023). Hepatotoxicity Induced by *Tinospora crispa* in Thai Herbal Medicine: A Case Series and Mechanistic Insight. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, 23, 85