

Aktivitas Analgesik Topikal Gel Ekstrak Etanol 70% Daun Mint (*Mentha piperita*) pada Mencit Putih (*Mus musculus*) dengan Metode Hot Plate

Topical Analgesic Activity of 70% Ethanol Extract Gel of Mint Leaves (*Mentha piperita*) on White Mice (*Mus musculus*) with Hot Plate Method

Sirilus Deodatus Sawu^{1*}, Wibowo¹, Fransisca Elsia One Irawan¹

¹Program Studi S1 Farmasi,
STIKes Panti Waluya Malang,
Jalan Yulius Usman No. 62,
Klojen, Kota Malang, 65111,
Indonesia

Diajukan: 18-09-2024

Direview: 16-03-2025

Disetujui: 21-04-2025

Kata Kunci: analgesik,
daun mint, *hot plate*,
nyeri.

Keywords: analgesic, hot
plate, mint leaves, pain.

Korespondensi:

Sirilus Deodatus Sawu

sirilussawu@gmail.com



Lisensi: CC BY-NC-ND 4.0

Copyright ©2025 Penulis

Abstrak

Nyeri merupakan salah satu masalah kesehatan yang dialami oleh sepertiga populasi dunia. Penanganan nyeri umumnya dilakukan dengan pemberian obat analgesik yang terbagi menjadi dua kelompok utama, yaitu analgesik opioid dan non-opioid. Namun, penggunaan obat tersebut dapat menimbulkan efek samping yang tidak diinginkan serta risiko ketergantungan. Salah satu alternatif yang berpotensi dikembangkan adalah analgesik berbasis bahan alam, seperti daun mint (*Mentha piperita*). Hingga saat ini, belum terdapat penelitian mengenai efektivitas ekstrak etanol daun mint sebagai analgesik topikal. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi aktivitas analgesik topikal ekstrak etanol daun mint dalam bentuk sediaan gel. Uji aktivitas dilakukan melalui model induksi nyeri menggunakan metode *hot plate* pada mencit putih jantan. Gel dengan konsentrasi ekstrak 5%, 10%, dan 15% diuji serta dibandingkan dengan kontrol negatif (basis gel) dan kontrol positif (Voltaren® gel). Pengamatan setelah 30 menit menunjukkan bahwa rerata waktu latensi antara kelompok kontrol positif, konsentrasi 10%, dan 15% berbeda secara signifikan dibandingkan dengan kontrol negatif (p -value < 0,05). Selisih persentase efek maksimal yang mungkin tercapai (*maximal possible effect*-%MEP) antara kelompok 10% dan 15% relatif kecil, sehingga konsentrasi 10% dinilai sudah mampu menghasilkan efek analgesik yang optimal. Dengan demikian, gel ekstrak etanol daun mint konsentrasi 10% menunjukkan aktivitas sebagai analgesik topikal dan berpotensi untuk dikembangkan sebagai sediaan gel analgesik.

Abstract

Pain is one of the most common health problems, affecting approximately one-third of the global population. Pain management is generally carried out through the administration of analgesic drugs, which are classified into two major groups: opioid and non-opioid analgesics. However, the use of these drugs is associated with adverse side effects and a risk of dependence. One potential alternative is the development of natural-based analgesics, such as mint (*Mentha piperita*) leaves. To date, there have been no studies evaluating the effectiveness of ethanol extract of mint leaves as a topical analgesic. This study aimed to assess the topical analgesic activity of ethanol extract of mint leaves formulated into a gel dosage form. Analgesic activity was evaluated using a hot plate-induced pain model in male white mice. Gels containing 5%, 10%, and 15% concentrations of the extract were tested and compared with a negative control (gel base) and a positive control (Voltaren® gel). Observations at 30 minutes post-application revealed that the mean latency times of the 10% and 15% extract groups, as well as the positive control group, were significantly different from the negative control group (p -value < 0.05). The difference in the percentage of maximal possible effect (%MPE) between the 10% and 15% extract groups was relatively small, suggesting that the 10% concentration was sufficient to produce an optimal analgesic effect. In conclusion, the 10% ethanol extract of mint leaves in gel form exhibited topical analgesic activity and holds potential for development as a topical analgesic gel formulation.

Cara mensitasi artikel (citation style: AMA 11th Ed.):

Sawu, SD, Wibowo, W, Irawan, FEO. Aktivitas Analgesik Topikal Gel Ekstrak Etanol 70% Daun Mint (*Mentha piperita*) pada Mencit Putih (*Mus musculus*) dengan Metode Hot Plate. *J. Ilm. Medicam.*, 2025;11(1), 48-57, DOI: [10.36733/medicamento.v11i1.9900](https://doi.org/10.36733/medicamento.v11i1.9900)

PENDAHULUAN

Rasa nyeri menunjukkan bahwa tubuh mengalami peradangan, kerusakan jaringan, atau gangguan berat seperti gangguan sistem saraf. Maka nyeri sering dijuluki sebagai tanda bahaya yang membantu melindungi tubuh dari cedera yang lebih serius. Sensasi nyeri bisa menimbulkan ketidaknyamanan seperti sensasi tusukan, sensasi terbakar, sensasi kesetrum, dan lainnya yang mengganggu kualitas hidup pasien atau individu yang merasakan nyeri.^{1,2} Secara global, prevalensi kejadian nyeri mencapai 34,1% atau sepertiga dari penduduk dunia pada tahun 2022.³ Di Indonesia jumlah prevalensi nyeri belum pernah dilakukan penelitian secara pasti, namun data yang ada menunjukkan kejadian nyeri punggung bawah (*low back pain*) mencapai 40%, nyeri rematik mencapai 23,6%-31,3% dan nyeri kanker mencapai 5%.⁴ Studi lain secara konsisten menunjukkan bahwa wanita lebih sering merasakan nyeri daripada pria. Kejadian nyeri meningkat seiring bertambahnya usia, dan kecenderungan nyeri lebih tinggi terjadi pada masyarakat di perdesaan dibandingkan perkotaan.⁵

Nyeri dapat dibagi menjadi dua jenis berdasarkan jenisnya, yaitu nyeri nosiseptif dan nyeri neuropati. Nosisepsi merupakan sinyal saraf yang memungkinkan otak untuk mengidentifikasi rangsangan yang membahayakan dan dapat menyebabkan kerusakan pada jaringan. Nosiseptor merupakan bagian ujung saraf yang bisa merasakan rangsangan yang berbahaya. Nyeri neuropati atau nyeri saraf disebabkan oleh kerusakan pada sistem saraf somatosensorik, baik pada serat perifer (A β , A δ , dan C) maupun pada neuron sentral, yang mengakibatkan perubahan struktur dan fungsi sehingga menimbulkan nyeri spontan dan peningkatan respons saraf terhadap stimulus berbahaya secara abnormal.^{6,7} Nyeri juga dapat dikelompokkan berdasarkan durasi berlangsungnya nyeri menjadi nyeri akut (kurang dari 3 bulan) dan nyeri kronik (lebih dari 3 bulan).⁸

Penanganan terapi nyeri biasanya melibatkan penggunaan obat penghilang rasa sakit atau biasa disebut analgesik. Analgesik adalah jenis obat yang dimanfaatkan untuk mengurangi atau menghindari rasa sakit tanpa menyebabkan kehilangan kesadaran.¹ Secara umum, obat penghilang rasa sakit dibagi menjadi dua kategori yaitu analgesik non-opioid dan analgesik opioid. Contoh obat-obatan seperti parasetamol dan golongan NSAID termasuk dalam kategori analgesik non-opioid. Sedangkan untuk analgesik opioid memiliki karakteristik yang mirip dengan opium atau morfin. Analgesik opioid dipergunakan untuk mengurangi atau menghilangkan rasa sakit yang tidak teratasi dengan analgesik non opioid, seperti pada kasus patah tulang dan kanker. Contoh analgesik opioid yang sering digunakan adalah kodein dan morfin. Pemilihan terapi analgesik umumnya mengikuti panduan WHO *step ladder*.^{1,9} Perlu diingat dalam penggunaan obat-obatan analgesik seringkali menimbulkan efek samping dan ketergantungan, sehingga penggunaan obat-obatan herbal menjadi salah satu alternatif dalam penanganan nyeri.¹⁰

Tanaman mint (*Mentha piperita*) memiliki potensi sebagai analgesik. Daun mint telah digunakan secara luas dalam pengobatan alternatif untuk mengatasi masalah pencernaan dan sistem saraf, berkat sifat antitumor dan antimikroba, potensi kemopreventif, perlindungan ginjal, efek antialergi, serta kemampuannya meredakan kram, gangguan pencernaan, anoreksia, mual, dan diare.¹¹ Banyak studi telah menunjukkan bahwa minyak peppermint (*peppermint oil*) mengandung berbagai metabolit sekunder. Komponen utama kimia dalam daun mint termasuk *limonene*, *cineole*, *menthone*, *menthofuran*, *isomenthone*, *mentyl acetate*, *isopulegol*, *menthol*, *pulegone*, dan *carvone*. Minyak peppermint dinyatakan sebagai agen pereda nyeri yang efektif yang dapat dioleskan dan digunakan sebagai penyejuk bagi kulit. Minyak peppermint merangsang reseptor dingin pada kulit dan memperlebar pembuluh darah untuk menghasilkan sensasi dingin dan efek analgesik.¹²

Daun mint dipilih untuk penelitian ini dibandingkan tanaman lain yang memiliki potensi serupa terkait aktivitas analgesik karena tanaman ini memiliki sensasi dingin yang dapat membantu meredakan nyeri.¹³ Tanaman ini juga telah banyak digunakan dalam pengobatan tradisional sehingga sudah diketahui memiliki profil keamanan yang baik. Selain itu, tanaman ini juga mudah dijumpai dan dibudidayakan sendiri sehingga lebih bernilai ekonomis. Ekstrak daun mint diketahui memiliki profil keamanan yang sangat baik, termasuk untuk penggunaan secara topikal. Penelitian yang sudah dilakukan menunjukkan penggunaan daun mint dalam bentuk *peppermint oil* maupun ekstrak air atau ekstrak etanol tidak menimbulkan efek iritasi kulit dan

potensi sensitisasi.^{14,15} Bentuk sediaan gel dipilih sebagai pembawa ekstrak etanol daun mint karena bentuk sediaan ini memiliki kandungan air yang tinggi, sehingga dapat meningkatkan solubilisasi dan difusi senyawa aktif dari ekstrak daun mint ke dalam kulit. Selain itu, sediaan gel juga dapat memberikan sensasi dingin tambahan sehingga dapat meningkatkan efikasi sebagai analgesik. Penggunaan gel sebagai pembawa juga memungkinkan untuk dilakukan variasi terhadap konsentrasi ekstrak etanol daun mint yang hendak diujikan khasiat sebagai analgesik topikal.¹⁶

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi terkait aktivitas analgesik topikal ekstrak etanol daun mint yang diformulasikan dalam bentuk sediaan gel. Penelitian ini berfokus pada aktivitas analgesik ekstrak etanol daun mint secara topikal di mana belum ditemukan pada penelitian-penelitian sebelumnya. Sehingga ekstrak etanol daun mint dapat dikembangkan sebagai salah satu alternatif pengobatan analgesik dengan pemberian secara topikal apabila ditemukan adanya aktivitas analgesik berdasarkan pengujian yang dilakukan yaitu dengan metode *hot plate*.

METODE PENELITIAN

Rancangan Penelitian

Penelitian ini berupa eksperimental laboratorium dengan rancangan penelitian *posttest-only control group* yang menggunakan hewan coba yaitu mencit putih (*Mus musculus*) sebagai obyek penelitian. Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Maret hingga Agustus 2024 di Laboratorium Farmakologi STIKes Panti Waluya Malang.

Ethical Clearance

Penelitian ini telah mendapat persetujuan etik penelitian dari Komite Etik Institusi Universitas Surabaya dengan No. 403/KE/VII/2024.

Alat dan Bahan Penelitian

Alat

Peralatan yang digunakan untuk penelitian ini adalah timbangan analitik (Ohaus)[®], blender (Phillips)[®], oven (Memmert)[®], hot plate (Thermo Scientific)[®], vaccum rotatory evaporator (IKA RV[®]), waterbath (Memmert[®]), kertas saring, sendok tanduk, kertas perkamen, spidol, gunting, stopwatch dan alat-alat gelas untuk laboratorium.

Bahan

Daun mint (*Mentha piperita*), etanol 70%, CMC Na, Gliserin, Propilenglikol, Aquades, dan gel voltaren[®]. Hewan coba mencit putih (*Mus musculus*) dengan kriteria berjenis kelamin jantan, berusia 30-60 hari, berat badan 20-30 gram sebanyak 25 ekor.

Prosedur Penelitian

Pembuatan Ekstrak Daun Mint

Daun mint yang digunakan adalah yang masih dalam keadaan segar. Daun mint yang sudah dipilah kemudian dikeringkan dengan oven pada suhu 50°C selama 20 jam. Daun mint kering dihaluskan dengan menggunakan blender pada kecepatan 1 selama 2 menit. Selanjutnya daun mint diayak menggunakan ayakan No. 60. Diambil 100 g serbuk daun mint dan dicampur dengan 1 L etanol 70% (1:10 mL). Campuran direndam selama tiga hari atau 72 jam pada suhu ruangan (26-28°C). Setelah itu, campuran disaring menggunakan corong Buchner dengan kertas saring Whatman No. 4. Larutan campuran yang telah disaring diuapkan menggunakan *rotary evaporator* pada suhu 50°C untuk menghilangkan pelarut etanol. Selanjutnya, ekstrak pekat diperoleh dengan cara diuapkan menggunakan waterbath pada suhu 50°C selama 180 menit.^{17,18}

Pembuatan Gel Ekstrak Etanol Daun Mint

Penelitian ini akan dibuat sediaan gel analgesik dengan tiga variasi konsentrasi ekstrak etanol daun mint, yaitu 5%, 10%, dan 15%. Formulasi standar menggunakan basis gel *Carboxy Methyl Cellulose Sodium* (CMC Na). Formulasi gel analgesik ekstrak etanol daun mint dapat dilihat pada **Tabel 1**.¹⁹

Tabel 1. Formula Gel Ekstrak Etanol Daun Mint

No	Bahan	Kontrol Negatif	Konsentrasi Ekstrak dalam Gel Formula		
			F1 (5%)	F2 (10%)	F3 (15%)
1	Ekstrak daun mint	-	2,5 g	5 g	7,5 g
2	CMC Na	2,5 g	2,5 g	2,5 g	2,5 g
3	Gliserin	5 mL	5 mL	5 mL	5 mL
4	Propilenglikol	2,5 mL	2,5 mL	2,5 mL	2,5 mL
5	Aquades ad	50 mL	50 mL	50 mL	50 mL

Pembuatan gel dimulai dengan menimbang semua bahan yang akan digunakan sesuai dengan formulasi yang telah ditentukan. CMC dilarutkan dalam beaker glass yang berisi air yang telah dihangatkan di atas *hot plate* pada suhu 50°C sambil diaduk menggunakan *magnetic stirrer* hingga terbentuk massa gel, kemudian ditambahkan ekstrak etanol daun mint sejumlah konsentrasi yang akan dibuat dan tetap dilakukan pengadukan hingga homogen. Selanjutnya ditambahkan gliserin, propilenglikol dan air dengan pengadukan secara kontinyu hingga terbentuk gel yang homogen. Gel voltaren dengan kandungan Natrium Diklofenak 1% digunakan sebagai kontrol positif. Na Diklofenak merupakan obat dari golongan NSAID yang memiliki efek sebagai analgesik.

Penyiapan Mencit Putih (*Mus musculus*)

Penelitian ini menggunakan hewan coba mencit putih (*Mus musculus*) dengan kriteria inklusi mencit jantan putih yang sehat, tidak stres dan bergerak aktif, berumur antara 30-60 hari dengan berat badan 20-30 gram. Kriteria eksklusi yaitu mencit putih yang mati atau sakit sebelum penelitian. Mencit putih akan *drop-out* dari penelitian apabila mati, stress atau tampak sakit. Sebanyak 25 ekor mencit putih yang telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi disiapkan dan dibagi dalam 5 kelompok perlakuan. Sebelum diuji, hewan uji disesuaikan dengan lingkungan kandangnya selama 7 hari. Mencit yang akan diberikan pengujian terlebih dahulu ditimbang berat badan dan dilihat aktivitas mencit. Pada saat pengujian, setiap mencit akan menerima perlakuan sesuai dengan kelompok yang telah ditentukan.²⁰ Setiap mencit hanya diberikan 1 perlakuan sehingga jumlah mencit dalam penelitian ini dihitung menggunakan rumus Federer sebagai berikut :²¹

$$\begin{aligned}
 (n-1)(t-1) &\geq 15 \quad \dots\dots\dots(1) \\
 (n-1)(5-1) &\geq 15 \\
 (n-1)(4) &\geq 15 \\
 4n - 4 &\geq 15 \\
 4n &\geq 19 \\
 n &\geq 4,75 \text{ (dibulatkan 5 ekor mencit setiap kelompok)}
 \end{aligned}$$

Keterangan :

n = besar sampel

t = jumlah kelompok

Pengujian Aktivitas Analgesik

Mencit dibagi dalam 5 kelompok perlakuan dimana setiap kelompok perlakuan terdiri dari 5 ekor mencit yaitu:

1. Kelompok I: Dioleskan gel basis CMC Na ke telapak kaki mencit (kontrol negatif)
2. Kelompok II: Dioleskan gel voltaren ke telapak kaki mencit (kontrol positif)
3. Kelompok III: Dioleskan gel ekstrak daun mint dengan konsentrasi 5% ke telapak kaki mencit
4. Kelompok IV: Dioleskan gel ekstrak daun mint dengan konsentrasi 10% ke telapak kaki mencit
5. Kelompok V: Dioleskan gel ekstrak daun mint dengan konsentrasi 15% ke telapak kaki mencit

Setelah dioleskan sesuai dengan perlakuan setiap kelompok, mencit dipegang terlebih dahulu kurang lebih 1 menit untuk penyerapan gel. Mencit kemudian diletakkan diatas *hot plate* dengan suhu 50±5°C. Penundaan waktu antara penyentuhan mencit dengan permukaan panas dan munculnya rasa nyeri seperti perilaku menjilat kaki, gemetar, atau melompat, yang diukur dalam detik sebagai respons latensi. Pengukuran dilakukan

setiap periode waktu tertentu selama dua jam dengan batas waktu 15 detik untuk latensi *hot plate*.²⁰ Selanjutnya dilakukan perhitungan aktivitas analgesik menggunakan rumus berikut:

$$\% \text{Aktivitas Analgesik} = \frac{(T-K)}{(C-K)} \times 100\% \dots\dots\dots(2)$$

Keterangan :

T = Waktu latensi setelah dioleskan gel

K = Waktu latensi pada kelompok kontrol negatif

C = Waktu *cut off* (15 detik)

Analisa Data

Analisis data dilakukan dengan menggunakan aplikasi SPSS versi 26. Data % aktivitas analgesik diuji dengan *Kolmogorov-Smirnov* untuk menilai distribusi data. Setelah itu dilakukan pengujian *Levene* untuk mengetahui keseragaman data. Perbedaan diidentifikasi dengan menggunakan uji *Kruskal Wallis* dan kemudian dilanjutkan dengan uji *Mann Whitney* dengan taraf kepercayaan 95%.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini menggunakan daun mint (*Mentha piperita*) sebagai tumbuhan yang berkhasiat sebagai analgesik. Daun mint yang digunakan dalam penelitian ini telah terlebih dahulu dilakukan determinasi oleh UPT Laboratorium Herbal Materia Medica Batu dan hasilnya yaitu spesies yang digunakan adalah *Mentha piperita*. Sebelum diekstraksi serbuk kering daun mint terlebih dahulu dihaluskan dengan tujuan untuk mengecilkan ukuran simplisia sehingga dapat meningkatkan kontak serbuk dan pelarut.²² Ekstraksi dilakukan menggunakan etanol 70% dengan teknik maserasi selama 72 jam dan diperoleh nilai rendemen ekstrak daun mint sebesar 29,98%, memenuhi syarat untuk rendemen ekstrak kental yang ideal, yaitu nilainya tidak kurang dari 10%. Semakin besar nilai rendemen menunjukkan nilai ekstrak yang dihasilkan semakin banyak dikarenakan pelarut yang digunakan yaitu etanol 70% dapat melarutkan senyawa polar dan non polar.²³ Penggunaan pelarut etanol 70% karena lebih efektif dibandingkan pelarut lain seperti etanol 96% atau air saja dalam mengekstraksi komponen flavonoid, fenolik dan minyak atsiri seperti mentol yang terdapat pada daun mint.^{24,25} Etanol 70% juga mempunyai titik didih yang rendah dan memiliki keamanan yang baik dalam penggunaan.²⁶ Suhu yang digunakan pada pembuatan ekstrak baik pada pengeringan daun mint basah menjadi kering pada oven maupun pemekatan ekstrak etanol daun mint pada *rotary evaporator* adalah 50°C dikarenakan dalam daun mint juga mengandung minyak atsiri dimana dengan peningkatan suhu akan berpengaruh terhadap kandungan minyak atsiri. Selain itu, pemekatan ekstrak etanol daun mint pada *rotary evaporator* dan *waterbath* juga bertujuan untuk menghilangkan pelarut.^{18,27}

Setelah ekstrak kental diperoleh kemudian dibuat sediaan gel dengan menggunakan basis gel CMC-Na. CMC-Na dipilih karena beberapa kelebihan dibandingkan basis-basis yang lain, antara lain basis CMC-Na mudah mengembang dengan prosedur pembuatan yang benar, dapat bercampur dengan zat aktif dan gel yang dihasilkan tampilannya lebih jernih. Selain itu, sifat basis CMC-Na memberikan viskositas yang besar, sehingga gel yang menempel di kulit akan lebih lama. Sediaan gel yang diformulasikan antara lain yang mengandung ekstrak 5%, 10%, 15% dan hanya basis gel sebagai kontrol negatif.²⁸ Pemilihan konsentrasi ekstrak yang digunakan berkaitan dengan kandungan menthol yang terdapat dalam daun mint. Menthol diketahui untuk pemberian secara topikal dengan konsentrasi 2% sampai dengan 16% dapat mengurangi rasa nyeri.²⁹

Pengujian aktivitas analgesik topikal menggunakan mencit (*Mus musculus*). Mencit dibagi dalam 5 kelompok yang terdiri dari kelompok kontrol negatif (mendapatkan basis gel), kontrol positif (voltaren gel), kelompok uji 1 (mendapatkan gel ekstrak etanol daun mint 5%), kelompok uji 2 (mendapatkan gel ekstrak etanol daun mint 10%), dan kelompok uji 3 (mendapatkan gel ekstrak etanol daun mint 15%). Mencit jantan dipilih sebagai sampel penelitian ini karena mencit jantan tidak mengalami siklus estrus sehingga sampel

menjadi lebih seragam, mudah dikontrol dan harapannya akan memberikan hasil yang lebih akurat.³⁰ Metode induksi nyeri yang digunakan adalah *hot plate* dan pengamatan dilakukan pada saat sebelum diberikan perlakuan dan setelah diberikan perlakuan pada menit ke-30, 60, 90, 120 dan 150. Voltaren gel yang mengandung Diklofenak Na 1% digunakan sebagai kontrol positif obat ini merupakan golongan NSAID yang bekerja dengan menghambat aktivitas COX-1 dan COX-2 dengan menghambat sintesis prostaglandin-E₂ (PGE₂) yang berperan dalam patofisiologi nyeri.³¹ *Hot plate* dipilih sebagai metode induksi nyeri karena metode ini dapat memberikan hasil pengujian yang cepat, murah, andal, dan dapat direproduksi yang mengukur latensi reaksi nosiseptik yang ditimbulkan oleh rangsangan termal serta tidak menimbulkan peradangan berlebihan.³² Hasil perlakuan dapat dilihat pada **Tabel 2**.

Tabel 2. Hasil Aktivitas Analgesik Tiap Kelompok Perlakuan Berdasarkan Rerata Waktu Latensi Menggunakan Metode *Hot Plate*

No	Kelompok Perlakuan	Rerata Waktu Latensi (detik)					
		0 menit	Setelah 30 menit	Setelah 60 menit	Setelah 90 menit	Setelah 120 menit	Setelah 150 menit
1	KN	5,89 ± 0,08	6,86 ± 0,02	7,28 ± 0,03	7,91 ± 0,02	7,96 ± 0,04	7,82 ± 0,02
2	KP	6,25 ± 0,04	10,36 ± 0,11*	12,53 ± 0,29*	15,00 ± 0,00*	15,00 ± 0,00*	15,00 ± 0,00*
3	F1	5,98 ± 0,20	7,39 ± 0,19	10,70 ± 0,42*	10,70 ± 0,15*	10,01 ± 0,23*	10,49 ± 0,09*
4	F2	6,22 ± 0,16	10,35 ± 0,52*	12,42 ± 0,69*	12,08 ± 0,17*	13,25 ± 0,18*	10,66 ± 0,19*
5	F3	6,26 ± 0,04	11,52 ± 0,29*	12,74 ± 0,50*	13,17 ± 0,38*	13,76 ± 0,21*	10,92 ± 0,36*

Keterangan: KN = kontrol negatif; KP = kontrol positif; F1 = gel ekstrak daun mint dengan konsentrasi 5%; F2 = gel ekstrak daun mint dengan konsentrasi 10%; F3 = gel ekstrak daun mint dengan konsentrasi 15%.

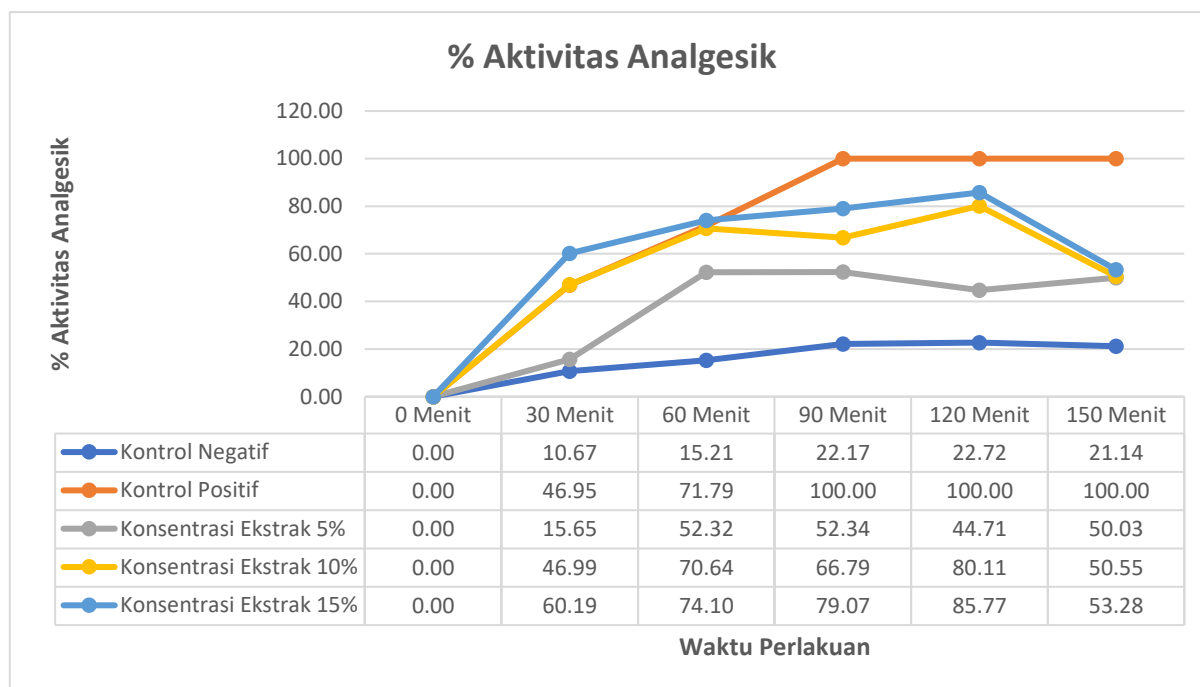
*berbeda secara signifikan dibandingkan dengan kontrol negatif ($p < 0,05$; *kruskal wallis* dilanjutkan *Mann Whitney*)

Analisa statistik menggunakan uji non parametrik yaitu Uji *Kruskal Wallis* dan dilanjutkan dengan Uji *Mann Whitney* karena data yang diperoleh tidak homogen dan tidak terdistribusi normal. Pada saat belum diberikan perlakuan (t_0), tidak terdapat perbedaan yang signifikan dari ke-5 kelompok terkait rerata waktu latensi ($p\text{-value} > 0,05$). Pada menit ke-0 semua kelompok belum mendapatkan perlakuan atau belum diberikan gel sehingga durasi mencit menunjukkan rasa nyeri berupa menjilat telapak kaki, melompat, atau bergetar pada semua kelompok tidak berbeda. Pengamatan setelah 30 menit menunjukkan bahwa rerata waktu latensi pada kelompok kontrol positif, konsentrasi ekstrak 10% dan konsentrasi ekstrak 15% berbeda secara signifikan dibandingkan dengan kontrol negatif ($p\text{-value} < 0,05$).

Rerata waktu latensi yang diperoleh setiap kelompok kemudian digunakan untuk menghitung nilai persen *maximal possible effect* (MPE) atau % aktivitas analgesik. Hasil yang diperoleh seperti yang dapat dilihat pada **Gambar 1** menunjukkan pada menit ke-30 dan 60 kelompok uji gel ekstrak etanol daun mint 15% memiliki nilai %MEP tertinggi yaitu sebesar 60,19% dan 74,10% berturut-turut. Pada menit ke-90 hingga 150, kontrol positif memiliki nilai %MEP tertinggi yaitu sebesar 100%. Grafik %MEP kontrol positif meningkat seiring waktu. Sedangkan untuk gel yang mengandung ekstrak daun mint %MEP tertinggi terjadi pada rentang 90-120 menit. Selisih %MEP pada kelompok yang diberikan gel ekstrak daun mint dengan konsentrasi 10% dan konsentrasi 15% relatif tidak terlalu berbeda sehingga gel ekstrak daun mint dengan konsentrasi 10% sudah dapat menghasilkan efek analgesik yang optimal.

Aktivitas analgesik ekstrak etanol daun mint ini juga didukung dari data penelitian yang ada, di mana hasil penelitian oleh Belemkar (2013) menunjukkan kandungan fitokimia dalam ekstrak daun mint antara lain alkaloid, polifenol, flavonoid, tanin, glikosida jantung dan diterpen. Alkaloid merupakan salah satu kelompok fitokimia terbesar dalam tanaman dan sangat efektif dalam pengobatan, hal ini menyebabkan pengembangan obat penghilang rasa sakit yang kuat.³³ Selain alkaloid, aktivitas daun mint sebagai analgesik disebabkan oleh kandungan mentol yang efektif meredakan nyeri dengan meningkatkan ambang rangsangan sel dan menurunkan rangsangan serta transmisi sinaptik.³⁴ Menthol dapat menghambat *voltage-gated calcium channels* yang berperan dalam pengaturan ambang nyeri serta mengaktifkan reseptor κ -opioid sentral yang meningkatkan ambang nyeri sentral.^{35,36} Ekstrak etanol daun mint merupakan analgesik yang baik untuk

dioleskan dan juga sebagai pendingin untuk kulit karena kandungan minyak peppermint merangsang reseptor dingin pada kulit dan melebarkan pembuluh darah sehingga menimbulkan sensasi dingin dan efek analgesik.^{11,37} Mentol juga telah dikenal sebagai aktivator reseptor *transient receptor potential melastatin-8* (TRPM8) jaringan epitel yang disebut juga sebagai reseptor dingin. Kandungan mentol pada ekstrak daun mint mempengaruhi reseptor TRPM8 sehingga menimbulkan efek penghilang rasa sakit dan sensasi dingin.¹³



Gambar 1. Hasil Perhitungan % Aktivitas Analgesik (MPE) Tiap Kelompok Perlakuan

Penelitian ini memberikan data awal bahwasanya ekstrak etanol daun mint memiliki potensi sebagai analgesik topikal sehingga dapat dikembangkan lagi dalam penelitian-penelitian selanjutnya terkait khasiat analgesik topikal tersebut. Konsentrasi ekstrak etanol daun mint sebesar 10% dalam sediaan gel sudah dapat menghasilkan efek analgesik yang optimal namun efek ini belum dapat dikatakan cukup signifikan untuk menjadi alternatif dibandingkan analgesik konvensional seperti NSAID karena masih terbatasnya data penelitian yang ada. Hasil penelitian ini dapat dijadikan dasar pengembangan menjadi produk farmasi, stabilitas sediaan, atau uji toksisitas lebih lanjut.

Penelitian ini telah mempertimbangkan adanya kemungkinan faktor bias yang dapat disebabkan oleh beberapa faktor seperti kondisi lingkungan dan variabilitas mencit. Kondisi lingkungan dapat menyebabkan mencit menjadi stres. Stres memicu efek modulasi pada persepsi nyeri pada hewan. Nyeri yang sering timbul akibat adanya stres yaitu nyeri visceral.^{38,39} Sehingga dalam penelitian mencit harus dipastikan terbebas dari kondisi stress akibat kondisi lingkungan. Adanya variabilitas mencit misalnya berat badan juga dapat mempengaruhi hasil penelitian. Berat badan yang berlebih atau obesitas diketahui dapat meningkatkan resiko kejadian nyeri kronis.⁴⁰ Mencit yang digunakan dalam penelitian telah dilakukan penimbangan secara berkala untuk memastikan berat badan sesuai dengan yang ditentukan yaitu 20-30 gram.

Keterbatasan dalam penelitian ini yaitu metode induksi nyeri yang digunakan hanya *hot plate* sehingga perlu dilakukan pengujian analgesik tambahan lainnya untuk dapat memastikan dan memperkuat data penelitian ini terkait efek analgesik topikal yang dimiliki oleh daun mint seperti uji *tail-flick* atau uji *writhing test*. Sediaan gel yang digunakan sebagai pembawa juga belum dilakukan optimasi karena tujuan utama penelitian ini adalah untuk mengetahui aktivitas analgesik topikal dari ekstrak etanol daun mint sehingga penelitian selanjutnya dapat dilakukan optimasi formula.

SIMPULAN

Ekstrak etanol daun *Mentha piperita* menunjukkan aktivitas analgesik topikal yang signifikan berdasarkan nilai persentase aktivitas analgesik. Analisis statistik menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara gel ekstrak daun mint konsentrasi 10% dan 15% dibandingkan dengan kontrol positif (Voltaren® gel). Hal ini menunjukkan bahwa konsentrasi 10% telah mampu memberikan efek analgesik yang optimal. Dengan demikian, gel ekstrak *M. piperita* konsentrasi 10% berpotensi untuk dikembangkan lebih lanjut sebagai sediaan analgesik topikal berbahan dasar alami.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terimakasih kepada seluruh pihak yang telah memberikan dukungan dalam pelaksanaan penelitian ini, khususnya untuk Lembaga Penelitian dan Pengabdian kepada Masyarakat (LPPM) Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Panti Waluya Malang sebagai penyandang dana penelitian ini.

KONFLIK KEPENTINGAN

Para penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan antar penulis maupun dengan pihak manapun dalam penyusunan naskah ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Wardoyo AV, Oktarlina RZ. Tingkat Pengetahuan Masyarakat Terhadap Obat Analgesik Pada Swamedikasi Untuk Mengatasi Nyeri Akut. *J Ilm Kesehat Sandi Husada*. 2019;10(2):156-160. doi:10.35816/jiskh.v10i2.138
2. Sawu S, Wibowo, Irawan F. Pemberdayaan Anggota PKK dalam Penggunaan Obat Antinyeri dan Multivitamin pada Lansia di Kelurahan Kauman Kota Malang. *J Abdimas PHB*. 2024;7(3):733-740.
3. Macchia L, Delaney L, Daly M. Global pain levels before and during the COVID-19 pandemic. *Econ Hum Biol*. 2024;52(November 2023):101337. doi:10.1016/j.ehb.2023.101337
4. Setyaningsih R, Kusuma Astuti R. Studi Deskriptif Tingkat Pengetahuan Ibu Tentang Penanganan Nyeri. *Intan Husada J Ilm Keperawatan*. 2022;10(02):75-82. doi:10.52236/ih.v10i2.242
5. Zimmer Z, Fraser K, Grol-Prokopczyk H, Zajacova A. A global study of pain prevalence across 52 countries: Examining the role of country-level contextual factors. *HHS Public Access*. 2022;163(9):1740-1750. doi:10.1097/j.pain.0000000000002557
6. Yam MF, Loh YC, Tan CS, Adam SK, Manan NA, Basir R. General pathways of pain sensation and the major neurotransmitters involved in pain regulation. *Int J Mol Sci*. 2018;19(8). doi:10.3390/ijms19082164
7. Gunadi E, Istiana T. Effective pain management in patients. *Medula*. 2024;14(1). doi:10.7748/ns.2017.e10736
8. Huang YL, Tsay WI, Her SH, et al. Chronic pain and use of analgesics in the elderly: A nationwide population-based study. *Arch Med Sci*. 2020;16(2):627-634. doi:10.5114/aoms.2020.92894
9. Kepmenkes. Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tatalaksana Nyeri. Published online 2019.
10. Paul AK, Smith CM, Rahmatullah M, et al. Opioid Analgesia and Opioid-Induced Adverse Effects: A Review. *pharmaceuticals*. 2021;14:1-22.
11. Balakrishnan A. Therapeutic uses of peppermint –A review. *J Pharm Sci Res*. 2015;7(7):474-476.
12. Loolaie M, Moasefi N, Rasouli H, Adibi H. Peppermint and Its Functionality: A Review Loolaie. *Arch Clin Microbiol*. 2017;08(04):1-16. doi:10.4172/1989-8436.100053
13. Cheng H, An X. Cold stimuli, hot topic: An updated review on the biological activity of menthol in relation to inflammation. *Front Immunol*. 2022;13(November):1-15. doi:10.3389/fimmu.2022.1023746
14. Johnson W, Bergfeld WF, Belsito D V, et al. Amended Safety Assessment of Mentha piperita (Peppermint)–Derived Ingredients as Used in Cosmetics. *Int J Toxicol*. 2023;42(3_suppl):117S-143S. doi:10.1177/10915818231205837
15. Chumpitazi BP, Kearns GL, Shulman RJ. Review article: the physiological effects and safety of peppermint

- oil and its efficacy in irritable bowel syndrome and other functional disorders. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;47(6):738-752. doi:10.1111/apt.14519
16. Sukartiningsih YNNT, Edi HJ, Siampa JP. Formulasi Sediaan Gel Ekstrak Etanol Daun Kaliandra (*Calliandra surinamensis* Benth) Sebagai Antibakteri. *Pharmacon.* 2019;8(4):801. doi:10.35799/pha.8.2019.29356
 17. Maqsood S, Kittiphattanabawon P, Benjakul S, Sumpavapol P, Abushelaibi A. Antioxidant activity of date (*Phoenix dactylifera* var. Khalas) seed and its preventive effect on lipid oxidation in model systems. *Int Food Res J.* 2015;22:1180-1188.
 18. Indratmoko S, Agus Faizal I, Tri Kumala Swandari M. Metode Perbandingan Maserasi Dan Soxhletasi Ekstrak Daun Sirih Merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav) Terhadap Efektivitas Bakteri *Staphylococcus epidermidis*. *J Ilmu Kefarmasian.* 2023;4(1):64-72.
 19. Sangadji S, Wullur AC, Bodhi W. Formulasi Dan Uji Gel Ekstrak Etanol Herba Suruhan (*Peperomia Pellucida* [L.] Kunth) Terhadap Luka Bakar Pada Kelinci (*Oryctolagus Cuniculus*). *PharmaconJurnal Ilm Farm.* 2018;7(1):10-21.
 20. Jayantini NLPEP, Ayundita NPT, Mahaputra IPA, Fatturochman FD, Putra AAGRY. Uji Aktivitas Analgesik Gel Bulung Boni (*Caulerpa* Sp.) Terhadap Mencit Putih (*Mus musculus*). *J Ilm Medicam.* 2021;7(1):27-31. doi:10.36733/medicamento.v7i1.1502
 21. Indratama D, Yenita. Uji Efektivitas Antibiotik Ekstrak Daun Belimbing Wuluh (*Averrhoa Bilimbi* L.) Terhadap Pertumbuhan *Staphylococcus Aureus* Secara In Vitro. *J Pandu Husada.* 2019;1(1):61-65. doi:10.3917/cerpsy.087.0064
 22. Handoyo DLY. The Influence Of Maseration Time (Immeration) On The Vocity Of Birthleaf Extract (*Piper Betle*). *J Farm Tinctura.* 2020;2(1):34-41. doi:10.35316/tinctura.v2i1.1546
 23. Badriyah L, Fariyah D. Optimalisasi ekstraksi kulit bawang merah (*Allium cepa* L) menggunakan metode maserasi. *J Sint Penelit Sains, Terap dan Anal.* 2023;3(1):30-37. doi:10.56399/jst.v3i1.32
 24. Nurhasanah D, Ulvia R, Junita F. The Effect of Ethanol Concentration Variations on The Total Phenolic and Flavonoid Levels of *Bauhinia purpurea* L . Leaf Extract. *J Biotechnol Nat Sci.* 2024;4(2):79-87.
 25. Mirzaei A, Rezanejad MT, Mirzaei N. Phytochemical and antiradical properties of alcoholic and aqueous extracts of red capsicum and *Mentha Piperita*. *Res J Pharm Biol Chem Sci.* 2015;6(3):174-179.
 26. Maharani I, Kunarto B, Sani EY, Ery P. Pengaruh Rasio Daun Peppermint: Etanol dan Lama Ekstraksi Menggunakan UAE terhadap Aktivitas Antioksidan Ekstrak yang Dihasilkan. *J Teknol Has Pertan.* Published online 2019:1-10.
 27. Beigi M, Torki-Harchegani M, Pirbalouti AG. Quantity and chemical composition of essential oil of peppermint (*Mentha × piperita* L.) leaves under different drying methods. *Int J Food Prop.* 2018;21(1):267-276. doi:10.1080/10942912.2018.1453839
 28. Widyaningrum NR, Novitasari M, Puspitasary K. The Differences Of Cmc Na Basis Formula Variation On Physical Properties Of Ethanol Extract Gel Of Peanut Shells (*Arachis Hypogaea* L). *Avicenna J Heal Res.* 2019;2(2):121.
 29. Li Z, Zhang H, Wang Y, Li Y, Li Q, Zhang L. The distinctive role of menthol in pain and analgesia: Mechanisms, practices, and advances. *Front Mol Neurosci.* 2022;15(October):1-19. doi:10.3389/fnmol.2022.1006908
 30. Setiawan MI. Ekstrak Daun Kersen (*Muntingia calabura* L.) Mencegah Kerusakan Mukosa Duodenum Tikus Wistar Yang Dipapar Etanol 40%. *Herb-Medicine J.* 2020;3(2):27. doi:10.30595/hmj.v3i2.7050
 31. El-Mahmoudy A, Gheith I. The anti-nociceptive potential of tilmicosin against chemical-induced but not thermal-induced pain in mice. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2016;29(1):9-16. doi:10.1177/0394632015593232
 32. Modi AD, Parekh A, Pancholi YN. Evaluating pain behaviours: Widely used mechanical and thermal methods in rodents. *Behav Brain Res.* 2023;446:114417. doi:https://doi.org/10.1016/j.bbr.2023.114417
 33. Belemkar S, Thakre SA, Pata MK. Evaluation of Anti-inflammatory and Analgesic Activities of Methanolic Extract of *Adhatoda vasica* Nees and *Mentha*. *Inven Rapid Ethnopharmacol.* 2013;2013(2):2-7.
 34. Almatroodi SA, Alsahli MA, Almatroudi A, Khan AA, Rahmani AH. Peppermint, (*mentha × piperita*): Role in management of diseases through modulating various biological activities. *Pharmacogn J.*

2021;13(3):822-827. doi:10.5530/pj.2021.13.104

35. Prasanna X, Sarojini R, Thilagam T, Susila K. Evaluation Of Analgesic Activity Of Mentha Piperita (Aqueous Extract) In Swiss Male Albino Mice. *Int J Sci Res*. 2018;(10):68-69.
36. Mogosan C, Vostinaru O, Oprean R, et al. A comparative analysis of the chemical composition, anti-inflammatory, and antinociceptive effects of the essential oils from three species of Mentha cultivated in Romania. *Molecules*. 2017;22(2). doi:10.3390/molecules22020263
37. Santenna C, Kumar S, Balakrishnan S, Jhaj R, Ahmed SN. A comparative experimental study of analgesic activity of a novel non-steroidal anti-inflammatory molecule – zaltoprofen, and a standard drug – piroxicam, using murine models. *J Exp Pharmacol*. 2019;11:85-91. doi:10.2147/JEP.S212988
38. Moloney RD, O'Mahony SM, Dinan TG, Cryan JF. Stress-induced visceral pain: Toward animal models of irritable-bowel syndrome and associated comorbidities. *Front Psychiatry*. 2015;6(FEB):1-30. doi:10.3389/fpsy.2015.00015
39. Baker BI, Machin KL, Schween-Lardner K. When pain and stress interact: looking at stress-induced analgesia and hyperalgesia in birds. *World's Poult Sci J*. 2019;75(3):457–468. doi:10.1017/S0043933919000382
40. Marques Miranda C, de Lima Campos M, Leite-Almeida H. Diet, body weight and pain susceptibility – A systematic review of preclinical studies. *Neurobiol Pain*. 2021;10:100066. doi:https://doi.org/10.1016/j.ynpai.2021.100066