



Artikel Penelitian

Uji Aktivitas Antinosiseptif Biji Melinjo (*Gnetum gnemon* L.) Terhadap Mencit yang Diinduksi Formalin

Antinociceptive Activity of Melinjo Seeds (*Gnetum gnemon* L.) Against Formalin-Induced Mice

Loly Subhiaty Idrus*, Muhammad Hajrul Malaka, Adryan Fristiohady, Idin Sahidin

Fakultas Farmasi, Universitas Halu Oleo, Kampus Hijau Bumi Tridharma Anduonohu, Jl. H.E.A. Mokodompit, Kendari, 93232, Indonesia

Info Artikel	Abstrak
Submitted : 07/04/ 2024 Revised : 24/04/ 2024 Accepted : 27/04/ 2024 Published : 30/04/ 2024 Corresponding author*): lolyubhiaty@uho.ac.id	<p>Nyeri adalah respons alami yang melindungi terhadap cedera jaringan yang disebabkan oleh trauma fisik, bahan kimia berbahaya, dan agen mikrobiologis. Penggunaan obat-obatan kimia adalah cara konvensional untuk mengatasi nyeri, namun efek sampingnya menyebabkan peningkatan minat terhadap penggunaan obat-obatan herbal di kalangan masyarakat. Tumbuhan yang diduga memiliki aktivitas antinosiseptif adalah biji melinjo (<i>Gnetum gnemon</i> L.). Tujuan penelitian ini untuk mengetahui bagaimana aktivitas antinosiseptif dari ekstrak metanol biji melinjo (EMBM). Penelitian ini menggunakan metode induksi kimia pada 5 kelompok uji yaitu kontrol positif (natrium diklofenak 50 mg), kontrol negatif (NaCMC 0,5%), kontrol sediaan uji 1 (dosis 25 mg/kgBB), kontrol sediaan uji 2 (dosis 50 mg/kgBB), dan kontrol sediaan uji 3 (dosis 100 mg/kgBB). Setiap kelompok diberikan perlakuan secara oral, tiga puluh menit kemudian diinduksi formalin secara intraplantar pada kaki kiri belakang, setelah itu diamati respon menjilat, menggeliat dan menggigit kaki pada hewan. Data yang diperoleh dianalisa menggunakan <i>One Way Anova</i> dan dihitung persen proteksinya. Hasil penelitian ini menunjukkan semua kelompok perlakuan memiliki perbedaan signifikan ($p < 0,05$) dengan kelompok kontrol negatif dengan nilai persen proteksi antinosiseptif tertinggi pada dosis 25 mg/kgBB (67,1%) pada fase awal dan (77,1%) pada fase akhir. Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa biji melinjo (<i>Gnetum gnemon</i> L.) berpotensi sebagai kandidat untuk pengembangan antinyeri yang berasal dari bahan alam.</p> <p>Kata Kunci: <i>Gnetum gnemon</i>, melinjo, nosiseptif, formalin</p>

1. PENDAHULUAN

Nyeri merupakan mekanisme alami perlindungan diri yang meningkatkan kesadaran terhadap adanya kerusakan atau potensi kerusakan jaringan, baik karena penyakit, pemeriksaan diagnostik, maupun pengobatan. Kondisi ini seringkali menjadi alasan utama pasien mencari perawatan medis (Amalia et al., 2016; Gauk Karim & Harlina, 2018; Yoon & Oh, 2018). Nyeri nosiseptif adalah nyeri yang terjadi karena aktivasi nosiseptor yang berada pada permukaan tubuh (kulit) atau pada bagian tubuh dalam (otot, tulang, sendi atau tendon). Secara klinis, nyeri nosiseptif terlihat pada rheumatoid arthritis, gout arthritis, osteoarthritis, artalgia, nyeri punggung, dan nyeri otot (Dayer et al., 2019; Sari et al., 2018; Sinda et al., 2018).

Dalam praktik klinis saat ini, tatalaksana nyeri melibatkan penggunaan opioid dan antiinflamasi nonsteroid (AINS) sebagai terapi farmakologis utama. Opioid, seperti morfin, kodein, dan oksikodon, bekerja dengan mengikat reseptor opioid di sistem saraf pusat untuk mengurangi persepsi nyeri. Meskipun efektif dalam mengurangi nyeri yang berat hingga sedang, penggunaan opioid seringkali terkait dengan risiko ketergantungan, toleransi, dan efek samping serius, termasuk depresi pernapasan dan penyalahgunaan (Edinoff et al., 2021). Di sisi lain, AINS seperti ibuprofen, naproksen, dan aspirin, bekerja dengan menghambat enzim siklooksigenase (COX) untuk mengurangi produksi prostaglandin, yang merupakan mediator utama nyeri dan inflamasi. Penggunaan AINS seringkali lebih aman dibandingkan dengan opioid dalam jangka pendek, tetapi dapat terkait dengan risiko efek samping gastrointestinal dan kardiovaskular yang serius dalam penggunaan jangka panjang (Amaechi et al., 2021; Firdhaus et al., 2022). Oleh karena itu, untuk mengurangi efek samping analgesik opioid atau NSAID digunakan bahan alam sebagai alternatif lain untuk pengobatan nyeri nosiseptif. Bahan alam yang dapat berpotensi sebagai pengobatan nyeri nosiseptif yaitu biji melinjo (*Gnetum gnenom* L).

Melinjo banyak dibudidayakan di Indonesia, namun penggunaannya sangat sedikit dan hanya digunakan sebagai bahan baku pembuatan sayuran dan keripik (emping). Selain sebagai sumber pangan, melinjo juga memiliki potensi sebagai sumber obat tradisional. Berbagai penelitian telah menunjukkan bahwa tanaman melinjo mengandung berbagai metabolit sekunder yang memiliki berbagai manfaat Kesehatan (Suryani & Zulkarnain, 2021). Senyawa-senyawa tersebut meliputi flavonoid, tanin, alkaloid, dan saponin, yang telah terbukti memiliki aktivitas farmakologis, seperti antioksidan, antiinflamasi, antidiabetes, dan antimikroba (Damayanti et al., 2021; Wilsya et al., 2018). Selain itu, beberapa kandungan yang terdapat pada ekstrak biji melinjo (MSE) antara lain trans-resveratrol, gnetin C (dimer resveratrol), gnemonoside A (gnetin C diglucoside), gnemonoside D (gnetin C monoglucoside) (Oniki et al., 2020).

Ekstrak biji melinjo juga telah dilaporkan menunjukkan aktivitas farmakologi seperti antibakteri, antioksidan, antitumor, penekanan angiogenesis, penghambatan enzim asetilkolinesterase, antiinflamasi, antihipertensi (Anisong et al., 2022; Rahmawati et al., 2023). Hingga saat ini penelitian terkait uji aktivitas antinoseptif biji melinjo masih belum banyak dieksplorasi sehingga penulis tertarik untuk mengidentifikasi uji aktivitas antinosiseptif biji melinjo (*Gnetum gnemon* L) pada mencit yang diinduksi formalin.

2. METODE

2.1 Penyiapan Sampel dan Ekstraksi

Sampel biji melinjo (*Gnetum gnemon* L.) diperoleh dari Kecamatan Kambu, Kabupaten Kendari, Provinsi Sulawesi Tenggara. Identifikasi tanaman dilakukan di Laboratorium Pendidikan Biologi FKIP UHO Kendari dengan nomor determinasi 03/BIO/PB/I/2023. Biji melinjo dipersiapkan, dikeringkan, dan dihancurkan menjadi serbuk kering. Serbuk simplisia kemudian diekstraksi dengan menggunakan pelarut metanol dengan perbandingan 1:8 (berat per volume) selama 3x24 jam dalam wadah tertutup. Maserasi dikumpulkan dan diperoleh ekstrak yang kemudian dipekatkan menggunakan *rotary vacuum evaporator* (IKA-Werke RV 05 Germany®) hingga diperoleh ekstrak kental.

2.2 Penyiapan Hewan Uji

Hewan uji yang digunakan adalah mencit (*Mus musculus*) dengan berat badan 20-30 gram, umur 2-3 bulan. Mencit diaklimatisasi selama 1 (satu) minggu ditempatkan pada suhu kamar dengan tujuan untuk mengadaptasikan mencit dengan kondisi lingkungan yang baru. Mencit yang dinyatakan sehat dikelompokkan menjadi 6 kelompok yang terdiri dari kelompok normal (tidak diinduksi dan tanpa perlakuan), kelompok kontrol negatif (NaCMC), kelompok kontrol positif (pemberian natrium diklofenak), kelompok uji (EMBM dosis 25 mg/kgBB, 50 mg/kgBB, dan 100 mg/kgBB).

2.3 Penyiapan Sediaan Uji dan Sediaan Pembanding

Sediaan uji berupa suspensi ekstrak uji sesuai dosis dalam NaCMC 0,5%. Sediaan pembanding yaitu natrium diklofenak. Dosis natrium diklofenak yang diberikan pada hewan merupakan dosis hasil konversi dosis manusia ke dosis mencit berdasarkan tabel konversi. Hasil konversi diperoleh yaitu 0.195 mg/20gBB. Natrium diklofenak selanjutnya disuspensikan pada larutan NaCMC 0.5%.

2.4 Desain Uji Antinosiseptif

Respon nosiseptif diinduksi dengan menginjeksikan 50 µl formalin 5% (*v/v*) secara subkutan di bawah permukaan plantar kaki belakang kiri. Lima kelompok hewan uji yang terdiri dari kelompok kontrol negatif, kelompok kontrol positif, kelompok sediaan

uji sebelumnya telah diberikan NaCMC, Natrium diklofenak dan ekstrak metanol biji melinjo 25 mg/kgBB, 50 mg/kgBB, dan 100 mg/kgBB. Enam puluh menit setelah perlakuan hewan-hewan uji tersebut diinjeksikan formalin secara intraplantar kemudian ditempatkan di ruang observasi dan diatur waktu menggunakan *stopwatch* untuk melihat respon menjilat, menggeliat dan menggigit kaki yang dianggap sebagai indikator nyeri nosiseptif. Fase awal (0-5 menit), yang mewakili respons nyeri neurogenik, dan fase akhir (10-30 menit) mewakili respons nyeri inflamasi nosiseptif. Semua data yang diperoleh dianalisa secara statistik dan dihitung persentase proteksi (1) serta persentase efektifitas antinosiseptif (2) (Abrahão Cunha et al., 2021)

$$\% \text{ Proteksi} = \frac{\text{Waktu respon (kontrol negatif-sediaan uji)}}{\text{Waktu respon (kontrol negatif)}} \times 100\% \dots (1)$$

$$\% \text{ Efektivitas} = \frac{\% \text{ Proteksi sediaan uji}}{\% \text{ Proteksi kontrol positif}} \times 100\% \dots (2)$$

2.5 Analisis Data

Data jumlah dan waktu respon menjilat kaki belakang mencit pada fase awal dan fase akhir diolah menggunakan *Analysis of Variance* (ANOVA) one-way pada aplikasi IBM SPSS® Statistik 24.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

3.1 Uji Aktivitas Antinosiseptif

Nyeri nosiseptif adalah jenis nyeri yang timbul sebagai respon terhadap kerusakan atau iritasi pada jaringan tubuh. Mekanisme terjadinya nyeri nosiseptif melibatkan aktivasi nosiseptor, yaitu ujung saraf bebas yang sensitif terhadap rangsangan mekanis, termal, atau kimia yang merusak. Ketika jaringan tubuh mengalami kerusakan atau iritasi, berbagai zat kimia yang disebut mediator nyeri dilepaskan, seperti prostaglandin, bradikinin, dan histamin. Mediator-mediator ini merangsang nosiseptor dan mengirimkan sinyal nyeri ke otak melalui serat saraf, sehingga menyebabkan sensasi nyeri. Selain itu, respons inflamasi tubuh terhadap kerusakan jaringan juga dapat meningkatkan sensitivitas nosiseptor, yang dapat memperkuat sensasi nyeri (Yasin et al., 2015)

Salah satu metode yang umum digunakan untuk memodelkan nyeri nosiseptif pada hewan percobaan adalah dengan menggunakan induksi formalin. Penggunaan formalin sebagai penginduksi bersifat nyeri akut yang menginduksi nosisepsi pada jaringan yang terluka dan menghasilkan respon nyeri sedang yang terus menerus dalam dua fase. Fase awal, yang berlangsung selama 5 menit (0-5 menit) setelah pemberian formalin, merupakan nyeri neurogenik akibat respon akut terhadap aksi langsung formalin pada

nosiseptor di daerah intraplantar. Sedangkan, fase akhir, yang muncul antara 15-30 menit dianggap sebagai nyeri yang dimediasi inflamasi akibat pelepasan mediator inflamasi dan aktivasi neuron di kornu dorsalis sumsum tulang belakang (Srebro et al., 2022).

Berdasarkan Tabel 1 kelompok kontrol negatif memiliki rata-rata waktu menjilat kaki pada fase awal (0-5 menit) dan fase akhir (15-30 menit) yang lebih tinggi dibandingkan kelompok lain yaitu rata-rata fase awal adalah 197,6 dan rata-rata fase akhir adalah 93,3, karena pada kontrol negatif hewan uji hanya diberikan Na-CMC 0,5% sehingga aktivitas antinosiseptif hanya berasal dari pereda nyeri alami dari hewan uji. Kontrol positif memiliki rata-rata waktu menjilat kaki yang paling sedikit dengan nilai rata-rata fase awal adalah 43,3 dan fase akhir adalah 18,3. K3 (ekstrak metanol biji melinjo 25 mg/kgBB) memiliki rata-rata yang paling sedikit dibandingkan dengan 2 variasi dosis lainnya. Rata-rata waktu respon menjilat kaki dari K3 pada fase awal adalah 65 dan fase akhir adalah 21,3 dimana nilai rata-rata dari K3 tidak berbeda jauh dari kontrol positif. Dari data tersebut dapat dilihat bahwa aktivitas antinosiseptif semakin meningkat seiring dengan penurunan dosis, kemungkinan hal ini disebabkan kandungan purin dalam biji melinjo semakin besar seiring dengan peningkatan dosis biji melinjo (Nuari et al., 2021). Apabila zat purin berlebihan didalam tubuh maka tubuh sulit untuk mengolah purin sehingga menimbulkan rasa nyeri (Nofia et al., 2021).

Tabel 1. Waktu respon menjilat fase awal dan fase akhir

Kelompok	Waktu respon menjilat fase awal (0-5 menit) (detik)	Waktu respon menjilat fase akhir (15-30 menit) (detik)
NaCMC	197,7 ± 14	93,9 ± 2,5
Natrium diklofenak	43,3 ± 7,6 ^a	18,3 ± 6,7 ^a
EMBM 100 mg/kgBB	132 ± 15,1 ^a	32 ± 4,6 ^a
EMBM 50 mg/kgBB	71,7 ± 14,7 ^{ab}	24 ± 6,2 ^{ab}
EMBM 25 mg/kgBB	65 ± 18 ^{ab}	21,3 ± 4,2 ^{ab}

Keterangan: a : berbeda signifikan dengan kelompok kontrol negatif (p<0,05)

b : tidak berbeda signifikan dengan kelompok kontrol positif (p>0,05)

Data dari masing-masing waktu respon menjilat kaki belakang mencit pada pengujian aktivitas antinosiseptif ekstrak metanol biji melinjo kemudian dihitung persen proteksi bahan uji, yaitu kemampuan bahan uji dalam mengurangi respon menjilat kaki yang disebabkan oleh induksi formalin. Persentase ini menggambarkan daya antinosiseptif bahan uji. Persentase proteksi diperoleh dengan membandingkan rata-rata jumlah waktu respon menjilat kaki tiap kelompok perlakuan terhadap kelompok perlakuan kontrol negatif. Hasil perhitungan persen proteksi pada fase awal dan fase akhir dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Persentase proteksi dan efektivitas antinosiseptif sediaan uji terhadap mencit yang

Kelompok	% Proteksi		%Efektivitas	
	Fase awal	Fase Akhir	Fase Awal	Fase Akhir
NaCMC	0	0	0	0
Natrium diklofenak	78	80,3	100	100
EMBM 100 mg/kgBB	33,1	65,7	42,4	81,8
EMBM 50 mg/kgBB	63,7	74,2	81,6	92,4
EMBM 25 mg/kgBB	67,1	77,1	86	96

Berdasarkan hasil perhitungan persen proteksi yang dapat dilihat pada Tabel 2 menunjukkan pada fase awal (0-5 menit), persen proteksi untuk ekstrak metanol biji melinjo dosis 100, 50, dan 25 mg/kgBB p.o secara signifikan lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol positif (natrium diklofenak 50 mg) dengan 78%, 33,1% (K1), 63,7% (K2), dan 67,1% (K3). Pada fase akhir (15-30 menit), K3 menunjukkan persen proteksi yang mendekati nilai natrium diklofenak dengan 77,1% (K3) dan 80,3% (kontrol positif). Hal ini menunjukkan adanya aktivitas antinosiseptif pada setiap dosis ekstrak metanol biji melinjo yang diuji dengan persen proteksi tertinggi yaitu pada K3. Berdasarkan hasil perhitungan persen proteksi masing-masing kelompok perlakuan, maka dilakukan perhitungan persentase efektivitas dengan cara membandingkan antara masing-masing kelompok perlakuan dengan persen proteksi kelompok kontrol positif. Hasil perhitungan persen efektivitas dapat dilihat pada Tabel 2 menunjukkan nilai persen efektivitas tertinggi terdapat pada kelompok kontrol positif (natrium diklofenak 50 mg) dengan 100%, 42,4% (K1), 81,6% (K2), dan 86% (K3). Pada fase akhir K3 menunjukkan persen efektivitas yang mendekati nilai natrium diklofenak dengan 96% (K3) dan 100% (kontrol positif). Hal ini menunjukkan nilai efektivitas pada setiap dosis ekstrak metanol biji melinjo yang diuji dengan persen proteksi tertinggi yaitu pada K3. Persen efektivitas fase akhir lebih tinggi dibandingkan fase awal hal ini dikarenakan nyeri pada fase awal disebabkan oleh aktivasi serat C, sedangkan pada fase akhir disebabkan karena adanya kombinasi dari reaksi inflamasi pada jaringan perifer dan perubahan fungsional tanduk dorsal sumsum tulang belakang. Obat yang bekerja secara sentral dapat menghambat kedua fase nyeri, sedangkan obat yang bekerja di perifer dapat menghambat fase kedua, hal tersebut yang menyebabkan persen proteksi pada fase akhir lebih besar dari fase awal (Regalado et al., 2017). Hasil ini menunjukkan bahwa aktivitas antinosiseptif ekstrak metanol biji melinjo dengan induksi formalin dapat dikaitkan dengan aksi mediator neurogenik dan antiinflamasi.

Aktivitas antinosiseptif yang dimiliki dari ekstrak metanol biji melinjo dikarenakan biji melinjo mengandung metabolit sekunder yang dapat menghambat nyeri nosiseptif. Metabolit sekunder yang terdapat pada biji melinjo adalah senyawa alkaloid, flavonoid,

saponin, tanin dan steroid (Ywih Ch'ng, 2022). Flavanoid merupakan senyawa yang dapat meredakan nyeri, mekanisme kerja pada senyawa flavonoid yaitu dengan cara menghambat enzim siklooksigenase (COX) pada jalur asam arakidonat sehingga menghambat pembentukan mediator nyeri, kemudian terjadi pengurangan produksi prostaglandin di jalur asam arakidonat yang akan mengakibatkan tidak terbentuknya radang sehingga dapat mengurangi timbulnya rasa nyeri, menstabilisasi reseptor nyeri, dan menjadi penentu lamanya nyeri (Sa'adah et al., 2022). Kandungan resveratrol biji melinjo juga berperan dalam menurunkan nyeri pada kedua fase dengan menurunkan produksi prostaglandin E2 (PGE2) dan menghambat siklooksigenase (COX-2) (Rojas-Aguilar et al., 2023; Takeda et al., 2016).

4. KESIMPULAN

Ekstrak metanol biji melinjo berpotensi sebagai kandidat untuk pengembangan antinyeri yang berasal dari bahan alam.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih penulis haturkan kepada Universitas Halu Oleo yang telah memberikan kesempatan dan fasilitas untuk terselesaikannya penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Abrahão Cunha, T. C., Gontijo Couto, A. C., Januzzi, E., Rosa Ferraz Gonçalves, R. T., Silva, G., & Silva, C. R. (2021). Analgesic potential of different available commercial brands of botulinum neurotoxin-A in formalin-induced orofacial pain in mice. *Toxicon: X*, 12(8), 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.toxcx.2021.100083>
- Amaechi, O., Huffman, M. M. C., & Featherstone, K. (2021). Pharmacologic Therapy for Acute Pain. *American Family Physician*, 104(1), 63-72.
- Amalia, A. F., Runtuwene, T., & Kembuan, M. A. H. N. (2016). Profil nyeri di poliklinik saraf RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado periode 1 Januari 2014 - 31 Desember 2014. *E-CliniC*, 4(2). <https://doi.org/10.35790/ecl.4.2.2016.14593>
- Anisong, N., Siripongvutikorn, S., Wichienchot, S., & Puttarak, P. (2022). A comprehensive review on nutritional contents and functional properties of *Gnetum gnemon* Linn. *Food Science and Technology (Brazil)*, 42. <https://doi.org/10.1590/fst.100121>
- Damayanti, E., Chaidir, C., & Rachmat, R. (2021). Uji Aktivitas Antinosiseptif Kombinasi Ekstrak Daun Dandang Gendis [*Clinacanthus nutans* (Burn F) Lindau] Dan Daun Bakung (*Crinum asiaticum* L.) secara In Vivo. *Jurnal Fitofarmaka Indonesia*, 8(2), 23-35. <https://doi.org/10.33096/jffi.v8i2.730>
- Dayer, C. F., Luthi, F., Le Carré, J., Vuistiner, P., Terrier, P., Benaim, C., Giacobino, J. P., & Léger, B. (2019). Differences in the miRNA signatures of chronic musculoskeletal

- pain patients from neuropathic or nociceptive origins. *PLoS ONE*, 14(7), 1-21. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0219311>
- Edinoff, A. N., Kaplan, L. A., Khan, S., Petersen, M., Sauce, E., Causey, C. D., Cornett, E. M., Imani, F., Moghadam, O. M., Kaye, A. M., & Kaye, A. D. (2021). Full opioid agonists and tramadol: Pharmacological and clinical considerations. *Anesthesiology and Pain Medicine*, 11(4). <https://doi.org/10.5812/aapm.119156>
- Firdhaus, R., Rosita Tantri, A., Kurniawan, T., Senja Agusta, L., Fadhila, F., Sukoco, G., & Putra Reza, H. (2022). Penggunaan Lidokain Intravena untuk Adjuvan Obat Analgesik pada Operasi Bedah Saraf. *Jurnal Neuroanestesi Indonesia*, 11(2), 121-126. <https://doi.org/10.24244/jni.v11i2.448>
- Gauk Karim, P., & Harlina. (2018). Berbagai kondisi nyeri orofasial: nyeri dan mukosa Orofacial pain conditions: pain and oral mucosa. *Makassar Dental Journal*, 7(2), 78-82. <https://doi.org/10.35856/mdj.v7i2.165>
- Nofia, V. R., Apriyeni, E., & Prigawuni, F. (2021). Pendidikan Kesehatan Tentang Arthritis Gout Di Puskesmas Dadok Tunggul Hitam Padang. *Jurnal Abdimas Saintika*, 3(1), 130. <https://doi.org/10.30633/jas.v3i1.1108>
- Nuari, D. A., Renggana, H., Yuniar, C. T., Novitasari, M., & Lulu, A. (2021). Aktivitas Antihiperurisemia Ekstrak Etanol Daun Afrika (*Vernonia amygdalina* Delile.) pada Mencit Putih Galur Swiss Webster yang Diinduksi Melinjo dan Hati Ayam. *Pharmacon: Jurnal Farmasi Indonesia*, 18(1), 89-96. <https://doi.org/10.23917/pharmacon.v18i01.12318>
- Oniki, K., Kawakami, T., Nakashima, A., Miyata, K., Watanabe, T., Fujikawa, H., Nakashima, R., Nasu, A., Eto, Y., Takahashi, N., Nohara, H., Suico, M. A., Kotani, S., Obata, Y., Sakamoto, Y., Seguchi, Y., Saruwatari, J., Imafuku, T., Watanabe, H., ... Shuto, T. (2020). Melinjo seed extract increases adiponectin multimerization in physiological and pathological conditions. *Scientific Reports*, 10(1), 1-13. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-61148-2>
- Rahmawati, D., Ningrum, D. W. C., Kenyori, I. K., Febriansah, R., Octavia, M. A., & Hermawansyah, A. (2023). Anticancer Activity of The Ethanol Fraction of *Gnetum gnemon* L. Seeds on HeLa Cell Lines. *Mutiara Medika: Jurnal Kedokteran Dan Kesehatan*, 23(2), 85-91. <https://doi.org/10.18196/mmjkk.v23i2.18421>
- Regalado, A. I., Mancebo, B., Paixão, A., López, Y., Merino, N., & Sánchez, L. M. (2017). Antinociceptive Activity of Methanol Extract of *Tabebuia hypoleuca* (C. Wright ex Sauvalle) Urb. Stems. *Medical Principles and Practice*, 26(4), 368-374. <https://doi.org/10.1159/000478015>
- Rojas-Aguilar, F. A., Briones-Aranda, A., Jaramillo-Morales, O. A., Romero-Nava, R., Esquinca-Avilés, H. A., & Espinosa-Juárez, J. V. (2023). The Additive Antinociceptive Effect of Resveratrol and Ketorolac in the Formalin Test in Mice. *Pharmaceuticals*, 16(8), 1-16. <https://doi.org/10.3390/ph16081078>

- Sa'adah, N., Chasanah, N., Pertami, S. D. I., Rohmaniar, P. D., Adriansyah, A. A., & Ulah, A. M. (2022). Efek analgesik ekstrak daun trembesi (*Samanea Saman* (jacq.) Merr.) terhadap mencit putih (*Mus musculus*). *Padjadjaran Journal of Dental Researchers and Students*, 6(2), 120. <https://doi.org/10.24198/pjdrs.v6i2.38880>
- Sari, Y. L., Wisudanti, D. D., & Shodikin, M. A. (2018). Uji Efektivitas Analgesik Ekstrak Kulit Kakao (*Theobroma cacao* L.) terhadap Licking Time Mencit yang Diinduksi Formalin. *Journal of Agromedicine and Medical Sciences*, 4(2), 83–89.
- Sinda, T. I., Kati, R. K., Pangemanan, D. M., & Sekeon, S. A. S. (2018). Mixed Pain. *Jurnal Sinaps*, 1(3), 59–69.
- Srebro, D., Rajković, K., Dožić, B., Vujović, K. S., Brkić, B. M., Milić, P., & Vučković, S. (2022). Investigation of the Antinociceptive Activity of the Hydroethanolic Extract of *Junglas nigra* Leaf by the Tail-Immersion and Formalin Pain Tests in Rats. *Dose-Response*, 20(3), 1–8. <https://doi.org/10.1177/15593258221119877>
- Suryani, E., & Zulkarnain. (2021). Inventarisasi dan Karakterisasi Melinjo (*Gnetum gnemon*) di Kota Solok. *Menara Ilmu*, 15(2), 29–36. <https://doi.org/10.31869/mi.v15i2.2594>
- Takeda, M., Takehana, S., Sekiguchi, K., Kubota, Y., & Shimazu, Y. (2016). Modulatory mechanism of nociceptive neuronal activity by dietary constituent resveratrol. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(10), 1–9. <https://doi.org/10.3390/ijms17101702>
- Wilsya, M. R., Agustin, Y., & Pratiwi, I. (2018). Uji Efektivitas Diuretik Ekstrak Etanol Biji Melinjo (*Gnetum gnemon* L.) Pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar (*Rattus norvegicus*). *Jurnal Kesehatan: Jurnal Ilmiah Multi Sciences*, 8(2), 104–108. <https://doi.org/10.52395/jkjims.v8i02.136>
- Yasin, Y., Bahrn, U., & Samad, I. A. (2015). Analisis Feritin dan Ast To Platelet Ratio Index Sebagai Petanda Derajat Fibrosis Penyakit Hati Kronis. *Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory*, 22(1), 72–76. <https://doi.org/10.24293/ijcpml.v22i1.1226>
- Yoon, S. Y., & Oh, J. (2018). Neuropathic cancer pain: Prevalence, pathophysiology, and management. *Korean Journal of Internal Medicine*, 33(6), 1058–1069. <https://doi.org/10.3904/kjim.2018.162>
- Ywih Ch'ng, H. (2022). Determination of Selected Phytochemicals and Nutritional Compositions in Melinjo (*Gnetum gnemon* L.) Fruit using Different Extraction Solvents. *Open Access Journal of Agricultural Research*, 7(2), 1–7. <https://doi.org/10.23880/oajar-16000290>