

## BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1 Tanaman Sungkai (*Peronema canescens* Jack)

#### 2.1.1 Klasifikasi

Klasifikasi tanaman sungkai (*Peronema canescens* Jack) menurut Plantamor (2008) adalah sebagai berikut :

Kingdom: Plantae

Subkingdom: Tracheobionta

Superdivisi: Spermatophyta

Divisi: Magnoliophyta

Kelas: Magnoliopsida

Subkelas: Asteridae

Ordo: Lamiales

Famili: Verbenaceae

Genus: *Peronema*

Spesies: *Peronema canescens* Jack.



Gambar 2.1 Pohon Sungkai (Dokumen Pribadi, November 2021).

#### 2.1.2 Sinonim

Nama lain tanaman sungkai adalah *Peronema canescens* Jack, di Indonesia tanaman ini memiliki nama umum sungkai, sekai, dan jati sabrang. Tanaman sungkai merupakan salah satu tumbuhan asli

Kalimantan. Meski asli kalimantan, tanaman ini bisa dijumpai di daerah Sumatra Barat, Bengkulu, Jambi, Sumatra Selatan dan Jawa Barat.

### 2.1.3 Morfologi Tanaman Sungkai

Sungkai banyak tumbuh di hutan sekunder pada berbagai jenis tanah. Tapi biasanya, sungkai tumbuh pada tanah yang cukup mengandung air, seperti di tepi sungai dan secara bermusiman tergenang air tawar.

Tumbuhan sungkai cocok tumbuh di daerah tropis bercurah hujan A hingga C, baik di tanah kering maupun sedikit basah pada ketinggian 0 mdpl hingga 600 mdpl. Tanaman itu merupakan jenis kayu-kayuan yang bisa mencapai tinggi 20-30 meter, dengan diameter batang mencapai 60 cm atau lebih. Tinggi batang bebas cabang bisa mencapai 15 meter.

Bentuk batang lurus dengan lekuk kecil. Kulitnya berwarna abu-abu atau sawo muda, beralur dangkal mengelupas kecil-kecil dan tipis. Penampang kulit luar berwarna coklat, kuning, atau merah muda. Kayunya berteras dengan warna sawo muda. Rantingnya penuh dengan bulu-bulu halus.



Gambar 2.2 Daun Sungkai (Dokumen Pribadi, November 2021)

Daun sungkai (*Peronema canescens* Jack) menyirip berhadapan, bentuk lanset dengan panjang 8- 12 cm, lebar 2-3,5 cm, ujung runcing, tepi rata, daun muda berwarna ungu, bagian bawah berbulu putih. Letak bunga berpasangan, kedudukan malai, warna putih kehijauan. Tanaman Sungkai berbuah sepanjang tahun, ukuran buah kecil-kecil (Ogata, 1995:

256). Tanaman Sungkai mulai berbuah setelah berumur 11 tahun, yaitu pada bulan Juni-September. Jumlah buah per kg sekitar 274.000 buah atau 141.000/l (Handoko Badiaraja, 2014).

#### **2.1.4 Kandungan Kimia**

Menurut Primair Yani (2013), hasil isolasi n-Heksan daun *Peronema canescens* Jack diperoleh satu senyawa, yaitu isolat B1, berdasarkan data pereaksi kimia isolat B1 positif golongan senyawa terpenoid dan memiliki aktivitas anti bakteri. Hasil penelitian identifikasi metabolit sekunder ekstrak *Peronema canescens* Jack diperoleh golongan senyawa alkaloid, terpenoid, steroid, flavanoid, dan tanin (Ibrahim dan Kuncoro, 2012). Daun muda sungkai juga mengandung zat Flavonoid, yang berperan besar sebagai pigmen merah, biru dan ungu yang terdapat pada sebagian besar tumbuhan tingkat tinggi (Winkel Shirley, 2001).

#### **2.1.5 Manfaat Daun Sungkai**

Tanaman sungkai (*Peronema canescens* Jack) menghasilkan kayu yang berkualitas tinggi, hampir sebanding dengan kayu jati. Kayu termasuk kelas awet III dan kelas kuat III, cocok untuk rangka atap, karena ringan dan cukup kuat. Selain itu, kayu Sungkai juga digunakan untuk tiang rumah, bangunan jembatan, serta mebel karena memiliki corak yang menarik berupa garis-garis indah (Tanubrata, 2019).

Selain sebagai bahan bangunan tanaman sungkai juga digunakan oleh masyarakat tertentu sebagai obat. Dari hasil penelitian identifikasi tanaman obat tradisional suku Lembak Delapan di Bengkulu, diketahui bahwa daun muda *Peronema canescens* Jack merupakan bahan baku obat herbal untuk menurunkan panas (antipiretik) (Yani, 2013). Dalam pengobatan suku serawai daun *Peronema canescens* Jack ditumbuk dan ditampal untuk sakit memar (Yusrin, 2008). Sadapan air batang *Peronema canescens* Jack diminum sebagai obat cacar (Sunarti, 2012). Di daerah Palembang, Sumatera Selatan, digunakan untuk obat sakit demam atau penurun panas (Yani, 2013). Dalam pengobatan suku Dayak

Tunjung di Kalimantan Timur, daun muda *Peronema canescens* Jack digunakan sebagai obat demam sedangkan akarnya sebagai obat diuretika dan pegal linu (Murti, 2010).

Suku Dayak di Kalimantan Timur masih tetap mempertahankan tradisi dengan memanfaatkan tumbuhan di sekitarnya untuk pengobatan ataupun perawatan kesehatan misalnya tanaman sungkai (*Peronema canescens* Jack) suku *verbenaceae* yang pada bagian daun muda digunakan sebagai obat pilek, demam, obat cacingan (*ringworms*), dijadikan campuran mandian wanita setelah bersalin dan sebagai obat kumur pencegah sakit gigi. Berdasarkan kebiasaan masyarakat suku Lembak untuk penggunaan daun muda *Peronema canescens* Jack sebagai obat penurun panas dan sakit kepala adalah segenggam tangan orang dewasa. Jika diasumsikan berat basah segenggam daun sungkai adalah 15 gram (Yani, 2013).

Daun Sungkai (*Peronema canescens* Jack) sudah banyak digunakan sebagai obat saat anak-anak demam dan sakit kepala serta sakit gigi, rebusan daun Sungkai dapat digunakan sebagai obat sakit gigi dan sariawan dengan merebus 3 sampai 5 helai daun muda sungkai yang direbus dengan 2 gelas air (Yuliani Dewi, 2021).

## 2.2 Deskripsi Mencit

Mencit termasuk dalam genus *Mus*, sub famili *murinae*, famili *muridae*, order *rodentia*. Mencit yang sudah dipelihara di laboratorium sebenarnya masih satu famili dengan mencit liar. Namun jenis mencit yang paling sering dipakai pada penelitian biomedis adalah *Mus musculus*. Berbeda dengan hewan-hewan lainnya, mencit tidak memiliki kelenjar keringat. Pada usia ke empat minggu berat badan mencit dapat mencapai 18-20 gram. Hewan ini memiliki karakter lebih aktif pada malam hari daripada siang hari. Diantara spesies-spesies hewan lainnya, mencit yang paling banyak digunakan untuk tujuan penelitian medis (60-80%) karena murah dan mudah berkembang biak (Kusumawati, 2016).

Mencit mempunyai ciri yaitu pada seluruh permukaan tubuhnya dipenuhi dengan rambut lembut dan berwarna putih, hidung berbentuk kerucut, bentuk

badan silinder, bisa tinggal di rumah dan sawah, bobot tubuh 8-35 g dan jumlah puting susunya 5 (3+2). Mencit adalah hewan yang sering dijadikan sebagai hewan percobaan untuk pengujian suatu pengaruh obat pada manusia dan tingkat toksisitas racun. Kemampuan fisik yang dimiliki mencit yaitu meloncat (jumping), Mencit mampu meloncat vertikal sampai 25 cm, dibandingkan dengan tikus memiliki kekuatan yang lebih besar. Mencit mampu berenang dan menyelam dengan kecepatan 11,67 m/mencit, dan tikus dengan kecepatan 23,33 m/menit (Darmawan, 2014).

### 2.2.1 Klasifikasi Mencit

Kingdom : Animalia

Filum : Chordata

Sub filum : Vertebrata

Class : Mamalia

Sub class : Theria

Ordo : Rodentia

Sub ordo : Myomorpha

Famili : Muridae

Genus : Mus

Spesies : *Mus musculus L*

(Arrington,1972).

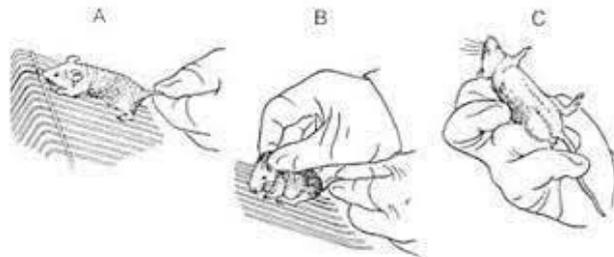
Hewan uji yang digunakan memiliki ciri-ciri berambut halus warna putih, ekor berwarna kemerahan. Syarat menjadi hewan percobaan yaitu harus bebas kuman patogen, supaya tidak mengganggu jalannya reaksi pada percobaan yang akan diujikan. Kelebihan mencit untuk penelitian memberikan reaksi yang baik dan kepekaan terhadap suatu penyakit. Mencit juga harus mencukupi nutrisi, kebersihan, pemeliharaan, dan kesehatan hewan uji selalu terjaga (Nugroho, 2018).

### 2.2.2 Teknik Memegang Mencit

Menurut Moriwaki (1994), cara ideal memegang mencit yaitu dengan memegang bagian tengah ekor mencit. Leher dipegang dengan tangan

kanan dan jangan terlalu ditekan, jari telunjuk dan ibu jari memegang kuduk dan jari kelingking mengempit ekor.

1. Dipegang ekor sampai pangkal ekor
2. Melalui bagian belakang tubuh , digenggam dengan telapak tangan dan dengan jari telunjuk dan jari jempol secara perlahan diletakkan disamping kiri dan kanan leher
3. Tangan yang lainnya digunakan untuk menyuntik



Gambar 2.3 Cara memegang mencit untuk pemberian obat baik injeksi maupun per oral (fk.uui.ac.id diakses pada 10 November 2021 14.32 WITA)

## 2.3 Simplisia

Pengertian simplisia menurut FI edisi III adalah bahan alam yang digunakan sebagai obat yang belum mengalami pengolahan apapun kecuali dinyatakan lain berupa bahan yang telah dikeringkan.

### 2.3.1 Penggolongan simplisia

#### 2.3.1.1 Simplisia Nabati

Simplisia yang berupa tanaman khusus, bagian tanaman atau eksudat tanaman. Yang dimaksud dengan eksudat tanaman adalah isi sel yang secara spontan keluar dari tanaman atau yang dengan cara tertentu dikeluarkan dari selnya, atau zat nabati lainnya yang dengan cara tertentu dipisahkan dari tanamannya.

#### 2.3.1.2 Simplisia Hewani

Simplisia yang berupa hewan utuh, bagian hewan utuh, bagian hewan atau zat-zat yang berguna yang dihasilkan oleh hewan.

### **2.3.1.3 Simplisia Mineral**

Simplisia mineral adalah simplisia yang berupa bahan pelian atau mineral yang belum diolah atau yang telah diolah dengan cara sederhana dan belum berupa zat kimia murni (Depkes RI, 1997).

## **2.3.2 Faktor yang Mempengaruhi Kualitas pada Simplisia**

Kualitas simplisia dipengaruhi oleh dua faktor antara lain sebagai berikut :

### **2.3.2.1 Bahan Baku Simplisia**

Berdasarkan bahan bakunya, simplisia bias diperoleh dari tanaman liar dan atau tanaman yang dibudidayakan. Tumbuhan liar umumnya kurang baik untuk dijadikan bahan simplisia jika dibandingkan dengan hasil budidaya, karena simplisia yang dihasilkan mutunya tidak seragam (Gunawan, 2010).

### **2.3.2.2 Proses Pembuatan Simplisia**

Cara pengolahan simplisia kering mempunyai beberapa tahap yaitu :

#### **1. Teknik Pengumpulan**

Setiap tanaman mempunyai waktu dan cara pemetikan yang berbeda. Pengambilan tanaman segar dapat dilakukan dengan tangan secara langsung (pemetikan) atau menggunakan alat (mesin) maka harus memperhatikan keterampilan, supaya diperoleh bagian tanaman yang dikehendaki, misalnya batang yang muda, maka batang yang tua jangan dipetik dan jangan merusak bagian tanaman lainnya (Prasetyo dan Inorihah, 2013).

#### **2. Waktu pengumpulan dan panen tanaman**

Waktu untuk panen dilakukan pagi hari karena tanaman masih segar. Kandungan yang terdapat didalam tumbuhan berupa zat aktif suatu simplisia salah satunya ditentukan pada waktu panen, umur tanaman, bagian tanaman yang diambil dan lingkungan tempat tumbuhnya. (Prasetyo dan Inorih,2013).

### 3. Penyortiran (Sortir Basah)

Proses ini dilakukan ketika selesai pemanenan untuk memisahkan dan membersihkan kotoran dan bahan asing, tujuannya untuk memisahkan antara yang busuk atau bahan yang muda dan yang tua serta untuk mengurangi jumlah pengotor yang ikut terbawa dalam bahan (Prasetyo dan Inorih, 2013).

### 4. Pencucian bahan

Proses ini dilakukan ketika selesai pemanenan untuk memisahkan dan membersihkan kotoran dan bahan asing, tujuannya untuk memisahkan antara yang busuk atau bahan yang muda dan yang tua serta untuk mengurangi jumlah pengotor yang ikut terbawa dalam bahan (Prasetyo dan Inorih, 2013).

### 5. Perajangan

Perajangan dilakukan pada bahan yang ukurannya agak besar dan tidak lunak seperti batang,rimpang, dan akar. Tujuannya untuk mempermudah proses pengeringan, pengemasan dan penyimpanan, ukuran perajangan disesuaikan dengan bahan yang akan digunakan (Prasetyo dan Inorih, 2013).

### 6. Pengeringan

Pengeringan yaitu proses cara pengawetan bahan yang berfungsi mengurangi kadar air, sehingga proses pembusukan dapat terhambat. Proses pengeringan yang perlu diperhatikan adalah kebersihan, kelembaban udara,

aliran udara dan tebal bahan (tidak saling menumpuk). Pengeringan dilakukan secara tradisional dengan menggunakan sinar matahari yang bertutup kain hitam ataupun secara modern dengan menggunakan alat pengering seperti oven (Prasetyo dan Inorih, 2013).

#### 7. Pengemasan

Pengemasan simplisia yang akan dipakai bisa berupa plastik, kertas, toples maupun karung goni. Syarat untuk kemasan simplisia yaitu dapat menjamin mutu produk yang dikemas, manfaat, mudah dipakai, dapat melindungi isi, serta tidak bereaksi dengan isi lainnya. Pemberikan label dikemasan harus yang jelas pada tiap kemasan simplisia agar memudahkan konsumen, untuk penulisan pada kemasan yaitu: nama bahan, tanggal pengemasan, nomor/kode produksi, berat bersih, metode penyimpanan (Prasetyo dan Inorih, 2013)

#### 8. Penyimpanan

Ruang penyimpanan memiliki syarat bersih, udaranya cukup kering, dan berventilasi. Ventilasi udara harus baik karena hama menyukai udara yang lembab dan panas. Prinsip penyimpanan dianjurkan dan diterapkan menggunakan sistem *first in – first out* (yaitu yang pertama masuk harus dikeluarkan lebih dahulu dibandingkan dengan yang masuk belakangan). Dalam jangka waktu tertentu simplisia kering harus dilakukan pengecekan dan pengujian mutu, apabila ada simplisia yang rusak harus dimusnahkan. Syarat dari kandungan kadar air simplisia kering yang paling baik adalah kurang dari 5% (Prasetyo dan Inorih, 2013)

## **2.4 Ekstraksi**

### **2.4.1 Definisi**

Ekstraksi merupakan salah satu proses penarikan senyawa kimia dan zat aktif yang terkandung berasal dari dalam sel dengan menggunakan pelarut yang tepat. Ekstrak yang dibuat merupakan bahan alam dengan mengekstraksi bahan baku (Mukhtarini,2011).

### **2.4.2 Tujuan Ekstraksi**

Ekstraksi bertujuan untuk menarik komponen-komponen kimia zat aktif serta proses ekstraksi dilakukan atas perpindahan massa, setelah pelarut menembus permukaan dinding sel, selanjutnya berdifusi sehingga akan terjadi perbedaan tekanan diluar dan didalam sel (Mukhtarini, 2011).

## **2.5 Metode Ekstraksi**

### **2.5.1 Ekstraksi Cara Dingin**

Metode cara dingin tujuannya untuk mrnghindari rusaknya senyawa. Jenis ekstraksi dingin adalah maserasi dan perkolasi.

#### **1. Metode Maserasi**

Maserasi ialah cara penyarian yang sederhana, caranya dengan merendam serbuk simplisia dalam cairan penyari. Cara kerja maserasi yaitu dengan menembus dinding sel dan masuk kedalam rongga sel yang mengandung zat aktif, zat aktif yang akan larut karena adanya perbedaan konsentrasi adalah dalam sel dengan yang diluar sel (Sola dan Sitepu, 2010).

#### **2. Metode Perkolasi**

Perkolasi merupakan bagian dari proses penyarian simplisia dengan melewati pelarut secara lambat kepada simplisia dengan tujuan agar zat berkhasiat tertarik seluruhnya. Kekuatan yang berperan pada perkolasi antara lain: gaya berat, kekentalan, daya larut, tegangan permukaan, daya kapiler dan gaya geseran (Sola dan Sitepu, 2010).

### **2.5.2 Ekstraksi Cara Panas**

Metode ekstraksi dengan cara panas menggunakan panas secara otomatis akan mempercepat proses penyarian dibandingkan cara dingin.

Metodenya yaitu refluks, ekstraksi dengan alat sokhlet, digesti, infundasi dan dekoktasi.

#### 1. Metode refluks

Metode refluks merupakan sintesis senyawa anorganik yang digunakan apabila ada didalam sintesis tersebut menggunakan pelarut yang volatil. Prinsip pelarut volatil akan menguap pada suhu tinggi, namun akan didinginkan dengan kondensor sehingga pelarut yang tadinya dalam bentuk uap akan mengembun pada kondensor (Susanty dan Bachmid, 2016).

#### 2. Metode sokhlet

Metode sokhletasi merupakan proses pemisahan suatu komponen yang terdapat didalam zat padat dengan cara penyaringan berulang-ulang dan 12 dengan menggunakan pelarut tertentu, semua yang terkandung didalam komponen yang diinginkan akan terisolasi. Pemanasan digunakan pada pelarut organik bertujuan supaya uap yang timbul setelah dingin secara kontinyu akan membasahi sampel, dan membawa senyawa kimia yang akan diisolasi (Susanty dan Bachmid, 2016).

#### 3. Metode digesti

Metode dari digesti merupakan maserasi kinetik (dengan pengadukan kontinu) pada suhu yang lebih tinggi daripada suhu ruangan (kamar), yaitu menggunakan temperatur 40°C - 50°C (Susanty dan Bachmid, 2016).

#### 4. Metode infundasi

Infundasi merupakan metode ekstraksi dengan merebus simplisia kering dan menggunakan pelarut aquadest/air pada temperature penangas air (bejana infus) tercelup dalam penangas air mendidih, suhu yang digunakan (90°C) selama waktu tertentu (15-20 menit). Kekurangan dari metode ini sari yang diperoleh tidak boleh disimpan lebih dari 24 jam karena bisa menyebabkan kandungan dan efektivitas berkurang (Susanti dan Bachmid, 2016).

## 5. Metode dekoktasi

Dekoktasi merupakan infus yang memiliki proses lebih panjang yaitu menggunakan waktu yang lebih lama (>30 menit) dan suhu sampai titik didih air (Depkes RI, 2000).

## 2.6 Nyeri

Nyeri merupakan perasaan sensoris dan emosional yang tidak nyaman, berkaitan dengan (ancaman) kerusakan jaringan. Keadaan psikis sangat mempengaruhi nyeri, misalnya emosi dapat menimbulkan sakit (kepala) atau memperhebatnya, tetapi dapat pula menghindarkan sensasi ransangan nyeri. Nyeri merupakan suatu perasaan subyektif pribadi dan ambang toleransi nyeri berbeda-beda bagi setiap orang. Batas nyeri untuk suhu adalah konstan, yaitu pada 44-45°C (Bahrudin, 2018).

### 2.6.1 Jenis Nyeri

Beberapa jenis nyeri diantaranya :

#### 1. Nyeri Akut

Nyeri akut (noniseptif) merupakan kondisi sakit dan tidak nyaman yang biasanya muncul tiba-tiba dan hanya terjadi sebentar umumnya terjadi akibat ada cedera di jaringan tubuh seperti tulang, otot, maupun organ dalam. Nyeri diartikan peringatan fisiologis individu dari adanya penyakit dan situasi berbahaya.

#### 2. Nyeri Kronik

Nyeri kronik kronis adalah kondisi yang terjadi dalam kurun waktu lama, misalnya berlangsung dari 6 bulan atau 1 tahun. Dengan terus merasa nyeri setiap hari, hal ini bisa berdampak buruk terhadap kesehatan fisik maupun mental.

Proses penghantaran nyeri terdiri atas 4 tahap stimulasi, transmisi, persepsi nyeri dan modulasi.

#### a) Stimulasi

Sensasi nyeri terjadinya rangsangan tersebut (noxious stimuli) akan menyebabkan lepasnya mediator seperti bradikinin, prostaglandin,

histamin, leukotrien, serotonin. Reseptor menimbulkan aksi potensial yang ditransmisikan sepanjang serabut saraf aferen menuju sumsum tulang belakang mengakibatkan rangsangan mekanis, panas dan kimia. (Dipiro J et al. 2015)

b) Transmisi

Transmisi terjadinya rangsang nyeri pada serabut yang merangsang serabut nyeri di berbagai lamina melepaskan neurotransmitter termasuk glutamat, substansi dan kalsitonin (Dipiro J et al. 2015).

c) Persepsi nyeri

Persepsi nyeri terjadi dititik utama transmisi impuls nyeri artinya sinyal nyeri dengan batas tertentu, akan memodifikasi nyeri sehingga tidak lebih parah (Dipiro J et al. 2015).

d) Modulasi

Modulasi adalah proses amplifikasi sinyal neural terkait nyeri (pain related neural signals). Proses ini terutama terjadi di kornu dorsalis medula spinalis, dan mungkin juga terjadi di level lainnya (Dipiro J et al. 2015).

## 2.7 Analgetik

Analgesik adalah zat-zat yang pada dosis terapeutik menghilangkan dan menekan rasa nyeri (senyawa yang terkandung didalam dosis terapeutik menekan rasa nyeri (Schmitz, Heidrich, *et al*, 2009). Mekanisme kerja AINS didasarkan atas penghambatan isoenzim COX-1 (cyclooxygenase-1) dan COX-2 (cyclooxygenase-2). Enzim cyclooxygenase ini berperan dalam memacu pembentukan prostaglandin dan tromboksan dari arachidonic acid. Prostaglandin merupakan molekul pembawa pesan pada proses inflamasi (radang).

### 2.7.1 Mekanisme Kerja Analgetik

Obat analgesik bekerja di dua tempat utama, yaitu perifer dan sentral. Golongan obat NSAID bekerja diperifer dengan menghambat pelepasan mediator sehingga aktifitas enzim siklooksigenase terhambat dan sintesa prostaglandin tidak terjadi. Sedangkan analgesik opioid bekerja di sentral

dengan cara menempati reseptor di kornu dorsalis medulla spinalis sehingga terjadi penghambatan pelepasan transmitter dan perangsangan ke 18 saraf spinal tidak terjadi (Naharuddin, 2013:11). Prostaglandin merupakan hasil bentukan dari asam arakhidonat yang mengalami metabolisme melalui enzim siklooksigenase. Prostaglandin yang lepas ini akan menimbulkan gangguan dan berperan dalam proses inflamasi, edema, rasa nyeri lokal dan kemerahan (eritema lokal). Selain itu juga prostaglandin meningkatkan kepekaan ujung-ujung saraf terhadap suatu rangsangan nyeri (Naharuddin, 2013:11-12).

Enzim siklooksigenase (COX) adalah suatu enzim yang mengkatalisis sintesis prostaglandin dari asam arakhidonat. Obat NSAID memblok aksi dari enzim COX yang menurunkan produksi mediator prostaglandin, dimana hal ini menghasilkan kedua efek yakni baik yang positif (analgesia, antiinflamasi) maupun yang negatif (ulkus lambung, penurunan perfusi renal dan perdarahan). Aktifitas COX dihubungkan dengan dua isoenzim, yaitu ubiquitously dan constitutive yang diekspresikan sebagai COX-1 dan yang diinduksikan inflamasi COX-2. COX-1 terutama terdapat pada mukosa lambung, perenkim ginjal dan platelet. Enzim ini penting dalam proses hemeostatik seperti agregasi platelet, keutuhan mukosa gastrointestinal dan fungsi ginjal. Sebaliknya, COX-2 bersifat *inducible* dan diekspresikan terutama terdapat pada tempat trauma (otak dan ginjal) dan menimbulkan inflamasi, demam, nyeri dan kardiogenesis (Naharuddin, 2013:12).

### 2.7.2 Penggolongan Analgetik

Berdasarkan kerja farmakologisnya, analgesik dapat dibagi menjadi 2 golongan, yaitu :

1. Analgesik non narkotik (perifer)

Analgesik non-narkotik (perifer) yaitu merupakan obat tidak bersifat narkotik dan tidak bekerja sentral. Analgesik ini bersifat anti radang dan anti nyeri termasuk ke dalam kelompok ini. Yang termasuk jenis ini adalah analgesik antipiretik dan obat AINS (*Anti Inflamasi*

*nonsteroid*) dimana obat jenis ini banyak diresepkan oleh dokter maupun dijual bebas tanpa resep dokter (Mita dan Husni, 2017).

Analgetika perifer (non-narkotik), yang terdiri dari obat-obat yang tidak bersifat narkotik dan tidak bekerja sentral. Penggunaan Obat Analgetik Non-Narkotik atau Obat Analgesik Perifer ini cenderung mampu menghilangkan atau meringankan rasa sakit tanpa berpengaruh pada sistem susunan saraf pusat atau bahkan hingga efek menurunkan tingkat kesadaran. Obat Analgetik Non-Narkotik /Obat Analgesik Perifer ini juga tidak mengakibatkan efek adiksi pada penggunaannya.

Beberapa contoh obat analgesik non narkotik yang sering digunakan antara lain : parasetamol, aspirin, ibuprofen, dan masih banyak lainnya. analgesik non-narkotik bekerja sangat baik dalam menangani nyeri. Obat NSAID yang bekerja dengan menghambat siklooksigenase yang mensintesis mediator nyeri seperti prostaglandin, tromboksan, dan prostasiklin, digunakan sebagai obat pilihan utama dalam mengatasi nyeri akibat inflamasi (Basuki, 2019).

## 2. Analgesik Narkotik

Analgesik narkotik bekerja pada sistem saraf pusat untuk meredakan nyeri sedang hingga berat. Analgesic narkotik juga digunakan untuk menekan batuk dengan bekerja pada pusat pernafasan dan batuk di medula batang otak. Analgesik opioid atau narkotik (misalnya Tramadol) dapat menghambat nyeri lebih kuat daripada NSAID dengan mengaktifkan reseptor  $\mu$  yang tersebar di berbagai tempat di otak, sehingga sinyal nosiseptif dihambat secara sentral (Basuki, 2019).

Analgesik opioid bekerja pada reseptor yang disebarluaskan di seluruh otak dan medulla spinalis. Analgesik opioid bekerja di sentral dengan cara menempati reseptor di kornu dorsalis medulla spinalis sehingga terjadi penghambatan pelepasan transmitter dan perangsangan ke saraf spinal tidak terjadi (Basuki, 2019). Analgesik

opioid merupakan kelompok obat yang memiliki sifat seperti opium. Analgesik opioid terutama digunakan untuk meredakan atau menghilangkan rasa nyeri, meskipun juga memperlihatkan berbagai efek farmakodinamik yang lain.

Alkaloid opioid menimbulkan analgesia melalui kerjanya di daerah otak yang mengandung peptide yang memiliki sifat farmakologik menyerupai opioid. Terdapat 3 jenis utama reseptor opioid yaitu mu ( $\mu$ ), delta ( $\delta$ ), dan kappa ( $\kappa$ ). Reseptor  $\mu$  memperantarai efek analgesik mirip morfin, euphoria, depresi nafas, miosis, berkurangnya motilitas saluran cerna. Reseptor  $\kappa$  diduga memperantarai analgesia seperti yang ditimbulkan pentazosin, sedasi serta miosis dan depresi nafas yang tidak sekuat agonis  $\mu$ . Selain itu disusunan saraf pusat juga didapatkan reseptor  $\delta$  yang selektif terhadap enkefalin dan reseptor epsilon yang sangat selektif terhadap beta-endorfin tetapi tidak mempunyai afinitas seperti enkefalin (Farmakologi dan Terapi, 2016:214-215).

Klasifikasi Obat Golongan Opioid. Berdasarkan kerjanya pada reseptor, obat golongan opioid dibagi menjadi :

- (1) Agonis penuh (kuat),
- (2) Agonis parsial (agonis lemah sampai sedang),
- (3) Campuran agonis dan antagonis, dan
- (4) Antagonis.

Opioid golongan agonis kuat hanya mempunyai efek agonis, sedangkan agonis parsial dapat menimbulkan efek agonis, atau sebagai antagonis dengan menggeser agonis kuat dari ikatannya pada reseptor opioid dan mengurangi efeknya. Opioid yang merupakan campuran agonis dan antagonis adalah opioid yang memiliki efek agonis pada subtype reseptor opioid dan sebagai suatu parsial agonis atau antagonis pada subtype reseptor opioid lainnya. Berdasarkan rumus bangunnya obat golongan opioid dibagi menjadi derivat

fenantren, fenilheptilamin, fenilpiperidin, morfinan, dan benzomorfan (Farmakologi dan Terapi, 2016:215).

Analgesik narkotik merupakan menghalau rasa nyeri hebat seperti *fractura* (patah tulang) dan kanker. Cara kerjanya obat ini dibagi dalam 3 kelompok yaitu:

- a. Agonis opiat : Yaitu cara kerja sama dengan morfin hanya berlainan mengenai potensi dan lama kerjanya, efek samping dan resiko akan ketergantungan fisik.
- b. Antagonis opiat : Sebagai analgesik obat yang berkhasiat dapat menduduki salah satu reseptor.
- c. Campuran : Berkerja dengan cara campuran juga yaitu dengan mengikat reseptor opioid, supaya sedikit mengaktivasi daya kerjanya (Tjay dan Raharja, 2007).

## **2.8 Metode Pengujian Efek Analgetik**

Metode pengujian aktivitas analgetik dilakukan dengan menilai kemampuan zat uji untuk menekan atau menghilangkan rasa nyeri yang diinduksi pada hewan percobaan (Mencit, tikus, marmut), Pada umumnya daya kerja analgetika dinilai pada hewan dengan mengukur besarnya peningkatan stimulus nyeri yang harus diberikan sampai ada respon nyeri atau jangka waktu ketahanan hewan terhadap stimulasi nyeri atau juga peranan frekuensi respon nyeri (Evacasiani, 2010). Metode pengujian berdasarkan jenis analgetik terbagi menjadi dua (Turner, 1965) yaitu :

### **2.8.1 Golongan Analgetik Non Narkotik**

#### **a. Metode Induksi Kimia**

Penilaian obat dilakukan berdasarkan kemampuannya dalam menekan atau menghilangkan rasa nyeri yang diinduksi secara kimia pada hewan percobaan. Zat kimia yang digunakan pertama kali adalah fenil p-benzokuinon, digunakan juga zat lain seperti asetilkolon, asam asetat, adrenalin dll (Le Bars dan Cadden, 2001). Beberapa bahan kimia dapat dilaporkan menghasilkan efek geliat tetapi hanya asam asetat dan fenil p-

benzikuinon yang sering digunakan sebagai iritan. Metode ini tidak hanya sederhana dan dapat dipercaya tetapi juga memberikan evaluasi yang cepat terhadap jenis analgesik perifer (Gupta *et al.*, 2003).

Obat uji dinilai kemampuannya dalam menekan atau menghilangkan rasa nyeri yang diinduksi secara intraperitoneal pada hewan percobaan mencit. Manifestasi nyeri akibat pemberian perangsang nyeri asam asetat intraperitoneum akan menimbulkan refleks respon geliat (*Writhing*) yang berupa tarikan kaki kebelakang, penarikan kembali abdomen(retraksi) dan kejang tetani dengan membengkokkan kepala dan kaki belakang. Metode ini dikenal dengan *Writhing reflex Test* atau *Abdominal Constriction Test* (Wuryaningsih, 1996). Frekuensi gerakan ini dalam waktu tertentu menyatakan derajat nyeri yang dirasakan.

Pemberian zat tersebut dilakukan secara intraperitoneal pada hewan uji mencit. Rasa nyeri pada mencit diperlihatkan dalam bentuk respon geliat. Geliat dapat berupa lompatan, kontraksi otot perut hingga perut menekan lantai, tarikan kaki kebelakang. Frekuensi gerakan ini dalam waktu tertentu menyatakan derajat nyeri yang dirasakan. Metode pengujian analgetik secara *in vivo* ini berfungsi untuk merangsang hewan uji menggunakan zat kimia yang diinjeksikan secara intraperitoneal. Aktivitas analgetika dilakukan secara *in vivo* bertujuan untuk menghilangkan rasa nyeri pada hewan uji seperti (mencit, tikus, marmot). Beberapa dari zat kimia yang biasanya digunakan untuk pengujian efek analgetik adalah asam asetat dan fenil kuinon. Efek analgesik dapat dievaluasi menggunakan persen daya geliat (Nurwandani, 2019).

$$\% \text{ Daya analgetik} = (100 - [(P/K) \times 100])\%$$

Keterangan :

P : Jumlah geliat mencit yang diberi perlakuan

K : Jumlah geliat mencit kelompok kontrol sakit

### **b. Metode Pedolorimeter**

Hewan uji yang sudah diberikan senyawa uji ditempatkan pada wadah yang sudah diberikan arus listrik dengan tegangan 20 volt. Respon yang dilihat dari hewan uji atau mencit berupa suara mencicit. Bahan uji yang memiliki daya analgetik dapat menaikkan tegangan untuk dapat menimbulkan teriakan mencit.

### **c. Metode Rektodolometer**

Hewan uji diletakkan dalam kandang yang dibuat khusus dengan alas tembaga yang terhubung dengan alat yang berfungsi sebagai penginduksi. Alat tersebut terdapat suatu konduktor yang terhubung dengan suatu voltmeter yang sensitif untuk dapat mengubah 0,1 volt. Respon yang dilihat berupa teriakan tikus yang dapat memberikan tegangan sebesar 1 sampai 2 volt.

## **2.8.2 Golongan Analgetik Narkotik**

### **a. Metode Jepitan Ekor**

Hewan uji yang diberi bahan uji dengan dosis yang telah ditentukan secara subkutan atau intravena 30 menit sebelumnya pada jepitan arteri yang dilapisi karet tipis selama 30 detik. Mencit yang tidak diberi analgetik akan berusaha untuk melepaskan diri.

### **b. Metode Rangsang Panas**

Digunakan alat berupa sebuah piringan panas (*hot plate*) yang bersuhu antara 50°C-55°, dilengkapi dengan penangas yang berisi aseton dan etil formiat dengan perbandingan 1:1. Hewan uji yang telah diberikan larutan uji secara subkutan atau peroral diletakkan pada *hot plate* kemudian diamati reaksi berupa menjilat kaki kebelakang dan melompat.

### **c. Metode Pengukuran Tekanan**

Alat yang digunakan adalah dua buah *syringe* yang dihubungkan pada kedua ujungnya, bersifat elastis, fleksibel, dan terdapat pipa plastik yang diisi dengan cairan. Sisi dari pipa dihubungkan dengan monometer. Ekor tikus diletakkan dibawah penghisap *syringe* dimana akan menimbulkan respon berupa rontaan dan mengeluarkan cicitan yang akan terbaca di manometer.

#### **d. Metode Potensi Petidin**

Dibutuhkan hewan uji yang cukup banyak dimana tiap kelompok terdiri dari 20 ekor, setengah kelompok dibagi menjadi 3 bagian yang diberi petidin dengan dosis 2,4 dan 8 mg/kg. Setengah kelompoknya diberi senyawa uji dengan dosis 20% dari LD<sub>50</sub>.

#### **e. Metode antagonis nalorfin**

Diberikan senyawa uji dengan dosis toksik yang kemudian diberikan nalorfin dengan dosis 0,5-19,0 mg/kgBB secara intravena pada hewan uji, setelah itu efek puncak dapat diamati. Nalorfin dapat menggantikan ikatan morfin dengan reseptornya sehingga meniadakan efek analgetik morfin dan obat analgetik lain yang mempunyai mekanisme kerja yang sama.

#### **f. Metode Kejang Oksitosin**

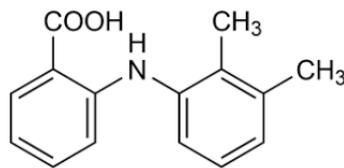
Pada metode ini yang dilihat adalah respon kontraksi abdominal, sehingga menarik pinggang dan kaki kebelakang. Oksitosin merupakan hormon yang dihasilkan oleh kelenjar pituitari posterior yang dapat menyebabkan kontraksi uterus sehingga menimbulkan kejang pada tikus. Penurunan jumlah kejang diamati dan ED<sub>50</sub> dapat diperkirakan.

#### **g. Metode Pencelupan pada Air Panas**

Pada metode ini ekor mencit dicelupkan pada air dengan temperatur 58°C, dimulai 15 menit setelah diinjeksikan substansi yang diuji secara intraperitoneal. Pencelupan diulang setiap 30 menit, respon dapat dilihat pada sentakan ekornya yang digunakan untuk menghindari panas.

## **2.9 Asam Mefenamat**

Asam mefenamat merupakan dari asam N-2,3-xiliantranilat (C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>), yang memiliki ciri-ciri berbentuk hablur berwarna putih dapat larut dalam larutan alkali hidroksida, agak larut dalam kloroform, sukar larut dalam etanol dan metanol serta praktis tidak larut dalam air. Asam mefenamat adalah golongan obat NSAID yang efektif untuk pereda nyeri ringan hingga sedang, seperti sakit kepala, sakit gigi, nyeri haid, nyeri setelah operasi dan melahirkan (Supardi dan Wewengkang, 2017).



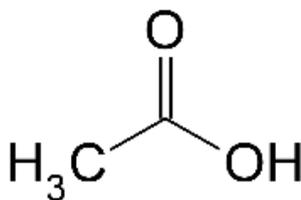
Gambar 2.4 Struktur Kimia Asam N-2,3-xiliantranilat (C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>)  
(USP29-NF24, 2006)

Pada penelitian ini, asam mefenamat digunakan sebagai kontrol positif karena uji daya analgesik dengan metode rangsang kimia ini termasuk dalam uji golongan analgesik non-narkotika, sehingga kontrol positif yang digunakan juga harus mempunyai daya analgesik dan termasuk dalam golongan obat analgesik non-narkotika. Kontrol positif berfungsi sebagai pembandingan terhadap kelompok perlakuan dengan zat uji sehingga dapat diketahui pada dosis berapa zat uji memiliki efek analgesik yang setara dengan asam mefenamat biasa digunakan sebagai standar dalam menilai efek obat sejenis. Kontrol pembandingan yang digunakan adalah obat asam mefenamat 500 mg karena berkhasiat analgetik digunakan sebagai anti nyeri dengan cara menghambat sintesa prostaglandin dalam jaringan tubuh dengan menghambat enzim siklooksigenase sehingga mempunyai efek analgetik dan karena obat ini sudah umum dikalangan masyarakat, tersebar luas cukup dipercayai dan memiliki efek samping yang ditimbulkan oleh asam mefenamat terbilang rendah jika dibandingkan dengan aspirin (Tjay dan Raharja, 2007).

Mekanisme kerja asam mefenamat yaitu dengan cara menghalangi efek enzim yang disebut cyclooxygenase (COX). Enzim ini membantu tubuh untuk memproduksi bahan kimia yang disebut prostaglandin. Prostaglandin ini yang menyebabkan rasa sakit dan peradangan. Senyawa yang terkandung didalamnya obat asam mefenamat secara non selektif menghambat siklooksigenase (COX1 dan COX-2) dan mencegah metabolisme selular asam arakidonat (AA) dan peningkatan regulasi pembentukan dari prostaglandin sehingga dengan mekanisme tersebut serta dapat menunjukkan aktifitas sebagai analgetik (Glover et al. 2011).

### 2.10 Asam Asetat

Asam asetat digunakan sebagai induksi yang juga bernama latin asetum, “vinegar” yaitu berbentuk murni asam asetat glasial. Asam asetat glasial tidak memiliki warna, mudah terbakar dengan bau tidak enak seperti pedas menggigit/menyengat, dapat bercampur dengan air dan pelarut organik dan cairan sangat korosif terhadap kulit dan jaringan. Asam asetat sebagai induksi dan dapat menyebabkan peradangan pada dinding rongga perut sehingga menimbulkan respon geliat berupa kontraksi otot perut. Respon geliat akan muncul dari menit ke 5-30 setelah pemberian asam asetat dan biasanya geliat akan berkurang setelah 1 jam (Macaranga dan Scheffe, 2011).



Gambar 2.5 Struktur Asam Asetat (Macaranga dan Scheffe, 2011).

### 2.11 Kerangka Konsep

