

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tanaman Kratom

2.1.1 Daun kratom

Kratom (*Mitragyna speciosa* Korth) merupakan salah satu tanaman endemic di Asia Tenggara seperti Thailand, Malaysia dan Indonesia yang telah di gunakan untuk mengobati berbagai penyakit. Kandungan utama dari daun Kratom ini adalah alkaloid indol, yaitu mitraginin (66,2%) dan 7-hidroksimitraginin bekerja pada ujung saraf dan menghambat pelepasan neurotransmitter selain alkaloid ada juga terdapat flavonoid, saponin, dan derivat glikosida juga terdapat pada daun kratom (Novindriani, 2013).

Daun kratom mengandung flavonoid, kratom memiliki nama genus *Mitragyna* dan tergolong familia Rubiceae. Tumbuhan ini memiliki beberapa manfaat daun kratom bagi kesehatan yaitu mengatasi kecanduan narkoba, mengatasi diare, meningkatkan daya tahan tubuh, menurunkan tekanan darah tinggi, meningkatkan energy, mengatasi depresi, mengontrol kadar gula darah (Borneoisi, 2013).

Kratom (*Mitragyna speciosa* Korth) merupakan salah satu tanaman herbal yang berasal dari Asia Tenggara salah satunya dari Indonesia, Malaysia, dan Thailand (Hassan, 2013). Di Indonesia, Kratom merupakan tanaman khas dari daerah Putusibau, Kalimantan Barat (Novindriana D. 2013). Bagian yang banyak dimanfaatkan dari tanaman ini adalah daunnya. Masyarakat sekitar mengenal daun kratom dengan sebutan daun purik. Umumnya Kratom dikonsumsi dengan cara dikunyah, dirokok, dan diseduh seperti teh. Daun kratom memiliki beberapa khasiat sebagai obat herbal, diantaranya sebagai tapal pada luka, obat demam, meringankan nyeri otot, mengurangi nafsu makan,

dan mengobati diare (Jansen KLR & Prast CJ. 1988, Hassan Z et al. 2013). Selain itu, efek antinociceptive dan antidepresan dari kratom telah dilaporkan oleh Cheaha et al. (2015). Efek antinociceptive ini dimanfaatkan masyarakat Malaysia untuk pemulihan pasca melahirkan dengan mengkonsumsinya dalam bentuk jus (Sanagi et al, 2013).

2.1.2 Klasifikasi Tanaman Kratom

Kerajaan : Plantae
Order : Gentianales
Famili : Rubiaceae
Subfamili : Cinchonoideae
Tribus : Naucleaeae
Genus : Mitragyna
Spesies : M. Speciosa

2.1.3 Kegunaan Daun Kratom

Salah satu tanaman obat yang telah digunakan untuk terapi berbagai penyakit yaitu kratom (*Mitragyna speciosa* Korth.). Secara teoritis, tanaman kratom memiliki kandungan yaitu alkaloid, triterpenoid, saponin, dan flavonoid. Komponen utama dari daun kratom adalah alkaloid indol. Senyawa alkaloid yang dimaksud adalah mitragynine, dan 7-hydroxymitragynine. Senyawa 7-hydroxymitragynine memiliki efek analgesik dan afinitas yang tinggi pada reseptor opioid. Peneliti telah menemukan bahwa alkaloid 7-hydroxymitragynine ini lebih efektif daripada morfin, bahkan setelah aplikasi oral. Efek yang dihasilkan 13 kali lebih kuat daripada morfin. Mastumoto dkk (2004) menguji efek dari 7-hydroxymitragynine dengan ileum (usus halus distal) guinea-pig, ditemukan bahwa 7-hydroxymitragynine bekerja pada ujung saraf dan menghambat pelepasan neurotransmitter (Matsumoto., et al, 2004).

2.1.4 Spesifikasi Tanaman

Pokok-pokok *Mitragyna speciosa* biasanya tumbuh dengan ketinggian 12-30 kaki (3,7-9,1 m) tinggi dan 15 kaki (4.6 m) lebar, walaupun sesetengah spesies boleh mencapai 40-70 kaki (12-21 m) tinggi. *Mitragyna Speciosa* boleh sama ada malar hijau atau daun luruh bergantung kepada iklim dan persekitaran di mana ia ditanam. Batang tegak dan bercabang. Daun pokok ketum adalah warna hijau gelap dan boleh berkembang kepada lebih 7 inci (180 mm) panjang dan 4 inci (100 mm) lebar, adalah ovate-acuminate dalam bentuk, dan bertentangan dalam corak pertumbuhan. Bunga yang berwarna kuning dan bulat dan cenderung untuk berkembang dalam kelompok pada akhir cawangan. Daun *M. speciosa* adalah elips dan lebih kecil pada akhir daripada ranting dan menunjuk ke arah hujung. Daun mempunyai pusingan dan hati-bentuk di pangkalan dengan petiole antara 2-4 sentimeter (0,79-1,57) panjang. Mempunyai bunga yang sesak dalam perbungaan terminal pusingan yang 3-5 sentimeter panjang. Kelopak tiub pendek dan berbentuk cawan, dengan pusingan lobus. Corolla tiub adalah 5 milimeter (0.20 in) panjang dengan 3 milimeter (0.12 in) cuping panjang dan licin dan volut di antara (Matsumoto., *et al*, 2004).

2.2 Simplisia

Simplisia adalah bahan alam yang telah dikeringkan yang digunakan untuk pengobatan dan belum mengalami pengolahan, kecuali dinyatakan lain suhu pengeringan tidak lebih dari 60°C (DepKesRI, 2008).

Dasar pembuatan simplisia meliputi beberapa tahapan. Adapun tahapan tersebut di mulai dari pengumpulan bahan baku, sortasi basah, pencucian perubahan bentuk, pengeringan, sortasi kering, pengepakan, dan penyimpanan (Gunawan, 2004).

2.3 Ekstrak

Ekstraksi adalah suatu proses pemisahan substansi dari campurannya dengan menggunakan pelarut yang sesuai (Kristanti *et al.*, 2008).

Berdasarkan bentuk campuran yang diekstraksi, dapat dibedakan dua macam ekstraksi yaitu sebagai berikut:

2.3.1 Ekstraksi padat-cair jika substansi yang diekstraksi terdapat di dalam campurannya berbentuk padat.

2.3.2 Ekstraksi cair-cair jika substansi yang diekstraksi terdapat di dalam campurannya yang berbentuk cair.

Berdasarkan proses pelaksanaannya, ekstraksi dapat dibedakan sebagai berikut:

2.3.1 Ekstraksi yang berkesinambungan (*continous extraction*)

Dalam ekstraksi ini pelarut yang sama dipakai berulang-ulang sampai proses ekstraksi selesai.

2.3.2 Ekstraksi bertahap (*bath exstraction*)

Dalam ekstraksi ini pada tiap tahap selalu dipakai pelarut baru sampai proses ekstraksi selesai.

2.4 Metode Ekstraksi

2.4.1 Cara dingin

2.4.1.1 Maserasi

Maserasi adalah salah satu jenis metoda ekstraksi dengan sistem tanpa pemanasan atau dikenal dengan istilah ekstraksi dingin, jadi pada metoda ini pelarut dan sampel tidak mengalami pemanasan sama sekali. Sehingga maserasi merupakan teknik ekstraksi yang dapat digunakan untuk senyawa yang tidak tahan panas ataupun tahan panas (Hamdani, 2014)

2.4.1.2 Perkolasi

Perkolasi adalah suatu metode yang dilakukan dengan jalan melewati pelarut secara perlahan-lahan sehingga pelarut tersebut dapat menembus sampel bahan yang biasanya ditampung

dalam suatu bahan kertas yang agak tebal dan berpori dan berbentuk seperti kantong atau sampel ditampung dalam kantong yang terbuat dari kertas saring (Kristanti *et al.*, 2008).

2.4.2 Metode panas

2.4.2.1 Soxhletasi

Soxhletasi adalah metode pemisahan komponen yang terdapat dalam suatu contoh berbentuk padatan dengan cara penyarian berulang, menggunakan pelarut tertentu dengan memakai alat soxhletasi (Marjoni, 2016).

2.5 Mencit

Hewan uji dalam eksperimen farmakologi. Hewan percobaan tidak ternilai harganya dalam merintis jalan untuk memperbaiki kesehatan manusia. Dalam praktikum farmakologi ini, percobaan dilakukan terhadap hewan hidup, Karena itu harus digarap dengan penuh kemanusiaan. Perlakuan yang tidak wajar terhadap hewan percobaan dapat menimbulkan penyimpangan-penyimpangan (Singagerda, 2009).

Mencit adalah binatang asli Asia, India, dan Eropa Barat. Jenis ini sekarang ditemukan di seluruh dunia karena pengenalan oleh manusia. Mencit peliharaan memiliki periode kegiatan selama siang dan malam. Tikus memakan makanan manusia dan barang-barang rumah tangga. Mencit (*Mus musculus*) adalah anggot(tikus-tikusan) yang berukuran kecil. Mencit mudah dijumpai di rumah-rumah dan dikenal sebagai hewan pengganggu karena kebiasaannya menggigiti dan barang-barang kecil lainnya, serta bersarang di sudut-sudut lemari. Hewan ini diduga sebagai terbanyak kedua di dunia. Mencit sangat mudah menyesuaikan diri dengan perubahan yang dibuat manusia, bahkan jumlahnya yang hidup liar di hutan barangkali lebih sedikit daripada yang tinggal di perkotaan. Mencit kadang-kadang disimpan sebagai hewan peliharaan dan mewah. Namun, sebagian besar tikus diperoleh dari peternak hewan

laboratorium untuk digunakan dalam penelitian biomedis, pengujian, dan pendidikan. Bahkan, tujuh puluh persen dari semua hewan yang digunakan dalam kegiatan biomedis tikus. Melebihi dari 1000 saham dan strain tikus telah dikembangkan, serta ratusan mutan saham yang digunakan sebagai model penyakit manusia. Dalam hal genetika, mouse adalah mamalia dicirikan paling lengkap (Anonim, 2011)

Struktur dan fungsi gena pada mencit dan manusia biasanya serupa, dan penelitian-penelitian pada mencit dapat memberikan pemahaman mengenai penyakit pada manusia. Karakteristik utama mencit adalah dalam laboratorium mudah ditangani, ia bersifat penakut, fotofobik, cenderung berkumpul sesamanya, mempunyai kecenderungan untuk bersembunyi dan lebih aktif pada malam hari, kehadiran manusia akan menghambat mencit, suhu tubuh normal ($37,8^{\circ}\text{C}$). Laju respirasi normal 163 tiap menit (Singagerda, 2009).

Cara memperlakukan mencit adalah sebagai berikut, Mencit diangkat dengan memegangnya pada ujung ekornya dengan tangan kanan, dan dibiarkan menjangkau kawat kandang dengan kaki depannya. Dengan tangan kiri, kulit, tengkuknya dijepit diantara telunjuk dan ibu jari. Kemudian ekornya dipindahkan dari tangan kanan ke antara jari manis dan jari kelingking tangan kiri, hingga mencit cukup erat dipegang. Pemberian obat dapat dimulai (Singagerda, 2009).

Faktor-faktor lingkungan yang dapat mempengaruhi hasil percobaan adalah faktor internal dan faktor eksternal. Adapun faktor internal yang dapat mempengaruhi hasil percobaan meliputi variasi biologic (usia dan jenis kelamin) pada usia hewan semakin muda maka semakin cepat reaksi yang ditimbulkan, ras dan sifat genetik, status kesehatan dan nutrisi, bobot tubuh dan luas permukaan tubuh. Factor eksternal yang dapat mempengaruhi hasil percobaan meliputi suplai oksigen, pemeliharaan lingkungan fisiologik (keadaan kandang, suasana asing atau baru, pengalaman hewan dalam

pemberian obat, keadaan rangan tempat hidup seperti suhu, kelembaban, ventilasi, cahaya, kebisingan serta penempatan hewan), pemeliharaan keutuhan struktur ketika menyiapkan jaringan atau organ untuk percobaan (Adnan, 2013).

2.6 Nyeri

Nyeri adalah 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 rangsangan nyeri. Nyeri merupakan suatu perasaan subjektif pribadi dan ambang toleransi nyeri berbeda-beda bagi setiap orang. Batas nyeri untuk suhu adalah konstan, yaitu pada 44-45°C (Gunawan *et al.*, 2009).

Rasa nyeri dalam kebanyakan hal hanya merupakan suatu gejala yang berfungsi sebagai isyarat bahaya tentang adanya gangguan jaringan, seperti peradangan (rema, encok), infeksi jasad renik atau kejang otot. Nyeri yang disebabkan oleh rangsangan mekanis, kimia atau fisis (kalor, listrik) dapat menimbulkan kerusakan pada jaringan. Rangsangan tersebut memicu pelepasan zat-zat tertentu yang disebut mediator nyeri, antara lain histamine, bradikinin, leukotriene dan prostaglandin (Gunawan *et al.*, 2009).

2.6.1 Mekanisme Terjadinya Nyeri

Berdasarkan durasinya, nyeri dapat diklasifikasikan sebagai nyeri akut (Nosiseptif) dan nyeri kronis (Neuropatik) (Hartwig, et al. 2006).

Nyeri akut (Nosiseptif) merupakan nyeri somatik (sumber nyeri berasal dari kulit, tulang, sendi otot atau jaringan penghubung) atau visceral (berasal dari organ dalam seperti usus besar atau pankreas), yang berlangsung kurang dari 6 bulan perangsangan pada ujung saraf bebas

yang dikenal dengan nosiseptor merupakan tahap pertama yang mengawali timbulnya rasa nyeri (Sukandar.,*et al*, 2009).

2.6.2 Ambang Dan Toleransi Nyeri

Ambang nyeri adalah tingkat stimulus yang pertama kali dipersepsikan sebagai nyeri. Secara umum, manusia memiliki ambang nyeri yang sama. Ambang nyeri individu sedikit bervariasi sepanjang waktu (Corwin, 2009).

Toleransi nyeri adalah kemampuan individu untuk menahan stimulus nyeri tanpa memperlihatkan tanda fisik nyeri. Toleransi nyeri bergantung pada pengalaman sebelumnya, harapan budaya, keluarga dan peran serta keadaan emosi dan fisik individu saat ini. Faktor yang menurunkan toleransi nyeri antara lain adalah paparan berulang kali, kelelahan, kekurangan tidur, rasa cemas dan ketakutan. Keadaan hangat, dingin, konsumsi alkohol dan hipnosis meningkatkan toleransi nyeri (Corwin, 2009; Hartwing & Wilson, 2006).

2.7 Pengobatan Nyeri

Analgetik adalah senyawa yang dalam dosis terapeutik meringankan atau menekan rasa nyeri, tanpa memiliki kerja anestesi umum. Berdasarkan mekanisme kerja analgetika dibedakan dalam dua kelompok yaitu :

2.7.1 Analgesik Non Opioid/perifer

Obat analgetik antipiretik serta obat antiinflamasi nonsteroid (AINS) merupakan analgesik nonopioid yang mampu meredakan atau menghilangkan rasa nyeri tidak menyebabkan adiksi. Obat-obat ini merupakan suatu kelompok obat yang heterogen secara kimia. Walaupun demikian, obat-obat ini memiliki banyak persamaan dalam efek terapi maupun efek samping. Prototip obat golongan ini adalah aspirin, karena itu obat golongan ini sering disebut sebagai obat mirip aspirin (Wilma & Gan, 2007).

2.7.2 Analgesik Opioid/Analgesik Narkotika

Kelompok obat yang memiliki sifat analgesik dan seperti opium disebut analgesik opioid. Opium berasal dari getah muda *Papaver somniferum* L. mengandung sekitar 20 jenis alkaloid diantaranya morfin, kodein, tebain dan papaverin. Analgesik opioid terutama digunakan untuk meredakan atau menghilangkan rasa nyeri, tetapi dapat menimbulkan adiksi. Selain itu juga memperlihatkan berbagai efek farmakodinamik yang lain. Golongan opioid meliputi alkaloid opium, derivat semisintetik alkaloid opium, senyawa sintetik dengan sifat farmakologi menyerupai opium (Dewoto, 2007).

2.8 Paracetamol

Parasetamol (Asetaminofen) merupakan obat analgesik antipiretik non AINS yang sering dipakai sebagai terapi awal untuk nyeri ringan sampai sedang dan dipertimbangkan sebagai lini pertama dalam mengobati beberapa rasa nyeri, seperti nyeri punggung dan osteoarthritis. Asetaminofen dapat menghambat sintesis prostaglandin di sistem saraf pusat dan menghalangi impuls nyeri di perifer hambatan biosintesis prostaglandin oleh asetaminofen hanya terjadi pada lingkungan yang rendah kadar peroksid yaitu di hipotalamus. Lokasi inflamasi biasanya mengandung banyak peroksid yang dihasilkan oleh leukosit. Dengan demikian, efek antiinflamasi asetaminofen praktis tidak ada. Dalam dosis berlebihan, asetaminofen dapat menyebabkan hepatotoksik (Wilmana & Gan, 2007).

2.9 Metode Pengujian Analgesik

2.9.1 Metode injeksi cara kimia (metode Sigmund)

2.9.1.1 Metode geliat

Penilaian obat dilakukan berdasarkan kemampuannya dalam menekan atau menghilangkan rasa nyeri yang di induksi secara kimia pada hewan percobaan mencit. Zat kimia yang digunakan pertama kali adalah fenil p-benzokuinon, digunakan juga zat lain

seperti asetilkolon, asam asetat, adrenalin, dll (Le bars *et al.*, 2001). Beberapa bahan kimia dapat dilaporkan dapat menghasilkan efek geliat tetapi hanya asam asetat dan fenil p-benzokuinon yang sering digunakan sebagai iritan (Parmar & Prakash, 2006).

2.9.1.2 Metode randal-selito

Prinsip pada metode ini adalah bahwa inflamasi dapat meningkatkan sensitivitas nyeri yang dapat dikurangi oleh obat analgesik. Bahan kimia yang digunakan untuk menghasilkan inflamasi yaitu *Brewer's yeast* yang di injeksikan secara subkutan pada permukaan kaki atau tangan tikus. Inflamasi yang diukur dengan suatu alat yang menggambarkan adanya peningkatan ambang nyeri (Parmar & Prakash, 2006).

2.9.1.3 Metode formalin

Metode ini digunakan untuk mengetahui efek analgesic suatu obat terhadap nyeri kronis. Formalin digunakan sebagai penginduksi yang diinjeksikan secara subkutan pada permukaan tangan/kaki tikus yang akan menimbulkan respon tikus seperti menjinjit atau menjilat kaki. Respon ini dinilai dengan skala 0-3 (Parmar & Prakash, 2006).

2.9.1.4 Metode listrik

Rangsang nyeri dapat juga ditimbulkan dengan menggunakan alat yang dapat menghasilkan arus listrik sesuai dengan yang diperlukan (Inayati, 2010). Sebagai respon terhadap nyeri, hewan akan menunjukkan gerakan atau cicitan. Arus listrik dapat ditingkatkan sesuai dengan kekuatan analgesik yang diberikan. Metode ini dapat dilakukan terhadap kera, anjing, kucing, kelinci, tikus dan mencit (Manihuruk, 2000).

2.9.1.5 Metode induksi termal

Metode ini cocok untuk evaluasi analgesik sentral (Gupta *et al.*, 2003). Pada metode ini hewan percobaan diletakkan dalam beaker

glass diatas plat panas (*Hot-plate*) ($56 \pm 1^{\circ}\text{C}$) sebagai stimulus nyeri. Hewan percobaan akan memberikan respon terhadap nyeri dengan menggunakan atau menjilat kaki depan. Peningkatan waktu reaksi yaitu waktu antara pemberian stimulus nyeri dan terjadinya respon dapat dijadikan parameter

2.9.1.6 Metode mekanik

Metode ini menggunakan tekanan sebagai penginduksi nyeri. Tekanan diberikan pada ekor atau kaki hewan percobaan. Pengamatan dilakukan terhadap jumlah tekanan yang diperlukan untuk menimbulkan nyeri sebelum dan sesudah diberi obat. Metode ini dapat dilakukan terhadap anjing, tikus, dan mencit (Manihuruk, 2000).

2.10 Kerangka Konsep



