

TESIS

UJI PRAKLINIK EFEK ANTI INFLAMASI DAN ANALGETIK EKSTRAK ETANOL DAUN GATAL (*Laportea decummana* (Roxb.) *Wedd.*) SECARA TOPIKAL PADA TIKUS (*Rattus novergicus*)

PRECLINICAL STUDY OF TOPICAL ANTI-INFLAMMATORY
AND ANALGESIC EFFECT OF (*Laportea decummana* (Roxb.)
Wedd. ETHANOL EXTRACT IN RATS (*Rattus novergicus*)

**DJULFIKRI MEWAR
N012211010**



**PROGRAM STUDI MAGISTER FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023**

**UJI PRAKLINIK EFEK ANTI INFLAMASI DAN ANALGETIK EKSTRAK
ETANOL DAUN GATAL (*Laportea decummana* (Roxb.) Wedd.) SECARA
TOPIKAL PADA TIKUS (*Rattus novergicus*)**

Tesis

sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar magister

Program Studi Ilmu Farmasi

Disusun dan diajukan oleh

DJULFIKRI MEWAR

N012211010

Kepada

PROGRAM MAGISTER ILMU FARMASI

FAKULTAS FARMASI

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2023

TESIS

**UJI PRAKLINIK EFEK ANTI INFLAMASI DAN ANALGETIK EKSTRAK
ETANOL DAUN GATAL (*Laportea decummana* (Roxb.) Wedd.) SECARA
TOPIKAL PADA TIKUS (*Rattus novergicus*)**

DJULFIKRI MEWAR

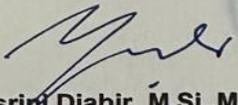
NIM: N012211010

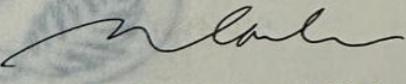
Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin pada tanggal 15 Februari 2023 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Pembimbing Utama

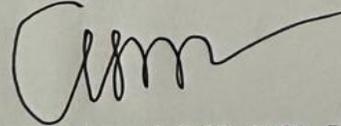
Pembimbing Pendamping

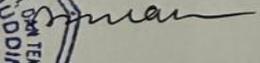

Yulia Yusrini Djabir, M.Si., MBM.Sc., Ph.D., Apt.
NIP. 19780728 200212 2 003


Prof. Dr. Gemini Alam, M.Si., Apt.
NIP. 19641231 199002 1 005

Ketua Program Studi
Magister Ilmu Farmasi

Dekan Fakultas Farmasi
Universitas Hasanuddin


Muhammad Aswad, S.Si., M.Si., Ph.D., Apt.
NIP. 19800101 200312 1 004


Prof. Dr. rer. nat. Marianti A. Manggau., Apt.
NIP. 19670319 199203 2 002



**PERNYATAAN KEASLIAN TESIS
DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA**

Dengan ini saya menyatakan bahwa, tesis berjudul 'UJI PRAKLINIK EFEK ANTI INFLAMASI DAN ANALGETIK EKSTRAK ETANOL DAUN GATAL (*Laportea decummana* (Roxb.) Wedd.) SECARA TOPIKAL PADA TIKUS (*Rattus novergicus*)' adalah benar karya saya dengan arahan dari komisi pembimbing (Yulia Yusrini Djahir, M.Si, MBM.Sc, Ph.D., Apt. sebagai Pembimbing Utama dan Prof. Dr. Gemini Alam, M.Si., Apt. sebagai Pembimbing Pendamping). Karya ilmiah ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apa pun kepada perguruan tinggi mana pun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka tesis ini.

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta dari karya tulis saya berupa tesis ini kepada Universitas Hasanuddin.

Makassar, 15 Februari 2023



DJULFIKRI MEWAR

N012211010

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur penulis panjatkan kepada Allah Subhanahu wa ta'ala atas berkat, rahmat, dan petunjuk-Nya, sehingga tesis ini dapat diselesaikan. Dalam pembuatan Tesis penulis tidak terlepas bantuan dan dukungan dari berbagai pihak. Untuk itu, penulis menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Ibu Yulia Yusrini Djabir, M.Si, MBM.Sc, Ph.D., Apt. selaku pembimbing utama dan dosen penasehat akademik yang telah membimbing, memberikan arahan dan motivasi, serta telah meluangkan waktu kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan masa studinya selama di Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin.
2. Bapak Prof. Dr. Gemini Alam, M.Si., Apt. selaku pembimbing pendamping yang telah membimbing, memberikan masukan serta saran dan telah meluangkan waktu kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan Tesis ini.
3. Ibu Dr. Aliyah MS., Apt, Bapak Abdul Rahim, M.Si.,Ph.D Apt, dan Bapak Firzan Nainu, S.Si., M.Biomed.Sc., Ph.D., Apt. selaku tim penguji yang telah meluangkan waktu untuk memberikan saran dan masukan yang membangun kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan Tesis ini.
4. Dekan, Wakil Dekan, seluruh staf dosen dan pegawai Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin atas ilmu, bantuan, dan fasilitas yang diberikan

kepada penulis selama menempuh studi hingga menyelesaikan Tesis ini.

5. Kedua orang tua tercinta Ibu Botiara Samal dan Almarhum Bapak Daud Mewar, serta saudara-saudari atas doa, perhatian, kasih sayang, dukungan baik secara moril maupun materil.
6. Teman-teman Lelaki Santuy Muh. Fadhil As'ad dan Dede Haryono yang telah banyak membantu secara moril dan memberikan banyak kenangan dan pengalaman yang tidak akan terlupakan selama berada di Makassar
7. Teman-teman pascasarjana angkatan 2021, yang telah memberikan banyak kenangan, dukungan, dan pengalaman yang tidak terlupakan selama menjadi mahasiswa Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin.
8. Semua pihak yang telah membantu dan tidak sempat disebutkan namanya satu persatu.

Penulis menyadari bahwa penyusunan Tesis masih jauh dari kata sempurna. Oleh karena itu, penulis sangat mengharapkan saran dan masukan yang membangun dari berbagai pihak. Semoga karya ini dapat bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan, khususnya ilmu farmasi. Aamiin.

Makassar, Februari 2023

Djulfikri Mewar

ABSTRAK

Djulfikri Mewar. Uji Praklinik Efek Anti Inflamasi dan Analgetik Ekstrak Etanol Daun Gatal (*Laportea Decummana* (Roxb.) Wedd.) secara Topikal pada Tikus (*Rattus Novergicus*) (dibimbing oleh Yulia Yusrini Djabir dan Gemini Alam)

L decumana adalah salah satu tanaman khas maluku yang secara tradisional digunakan dalam mengobati sakit kepala, sakit perut, nyeri sendi maupun meringankan penyakit asma. Tujuan penelitian ini adalah untuk menentukan aktivitas efek antiinflamasi dan analgetik krim L decumana (LD) yang diberikan secara topical pada tikus. Model inflamasi akut (edema) dilakukan dengan menginduksi karagen pada kaki belakang tikus untuk mengevaluasi efek anti-inflamasi dari krim LD yang diberikan secara topical dengan konsentrasi 0,5%, 1% dan 2%. Pengujian kadar Interleukin-6 diukur dengan menggunakan kit ELISA komersial dengan daya serap sampel diukur pada panjang gelombang 450 nm. Aktivitas analgetik krim LD (0,5-2%) dievaluasi dengan menggunakan test formalin. Induksi formalin 1% secara intraplantar sebanyak 50 μ L dilakukan untuk mengevaluasi efek analgetik dengan melihat parameter hentakan kaki dan menjilat kaki. Hentakan kaki diamati selama 60 menit dan jilatan kaki diamati selama 10 menit. Hasil penelitian menunjukkan bahwa krim LD konsentrasi 2% mengurangi edema kaki yang diinduksi karagen dan mengurangi perubahan tingkat IL-6 karena edema yang diinduksi karagen 1% ($p < 0,05$). Efek antiinflamasi krim LD 2% sebanding dengan krim hidrokortison 1%. Penurunan jumlah hentak kaki dan jilatan kaki secara signifikan terlihat pada pemberian krim LD 2% ($p < 0.05$). Efek analgetik krim LD 2% sebanding dengan krim metil salisilat 30% . Kesimpulan : Krim LD 2% memberikan efek antiinflamasi dan analgesic pada tikus (*Rattus novergicus*).

Kata Kunci: Daun Gatal, Antiinflamasi, Karagen, Analgetik, Formalin

ABSTRACT

Djulfikri Mewar. Preclinical Study Of Topical Anti-Inflammatory and Analgesic Effect Of *Laportea decummana* (Roxb.) Wedd. Ethanol Extract In Rats (*Rattus novergicus*) (supervised by Yulia Yusrini Djabir and Gemini Alam)

Laportea decummana is one of the typical Maluku plants traditionally used to treat pains. Objective: This study aimed to determine the anti-inflammatory and analgesic activity of *L. decummana* leaf extract (LD extract) prepared as a topical cream in rats. Carrageen-induced acute inflammation (edema) model on rat hind paw was developed to evaluate the anti-inflammatory effect of LD cream applied topically at concentrations of 0.5%, 1%, and 2%. Tissue levels of IL-6 were analyzed using a commercial Elisa kit with the absorbance of the sample measured at the wavelength of 450 nm. The analgesic activity of LD cream (0.5-2%) was evaluated using the formalin test. Induction of formalin 1% (50 μ L, i.p) was carried out to evaluate the analgesic effect using of foot-stamping and licking parameters. Foot-stamping and licking were observed for 60 and 10 minutes, respectively. The results showed that the LD cream 2% reduced the carrageenan-induced paw edema and reversed the changes in IL-6 level due to carrageenan induction ($p < 0.05$). The anti-inflammatory effect of LD cream 2% was comparable to hydrocortisone cream 1%. A significant decrease in the number of foot-stamping and licking was observed in the administration of 2% LD cream ($p < 0.05$). The analgesic effect of LD cream 2% was comparable to that of methyl salicylate cream 30%. Conclusion: LD cream 2% provides anti-inflammatory and analgesic effects in rats (*Rattus novergicus*).

Keywords: *Laportea decummana*, Anti-inflammatory, Carrageen, Analgesic, Formalin

DAFTAR ISI

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA

Error! Bookmark not defined.

UCAPAN TERIMA KASIH.....	v
ABSTRAK	vii
ABSTRACT	viii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang.....	1
B. Rumusan Masalah	3
C. Tujuan Penelitian	4
D. Manfaat Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
A. Uraian Tanaman	5
B. Metode Ekstraksi	6
C. Nyeri	9
E. Inflamasi	16
F. Metode Pengujian Analgetik	31

G. Metode Pengujian Antiinflamasi	33
H. Karagen	36
I. Uraian Hewan Uji	37
J. Kerangka Teori	39
K. Kerang Konsep	40
BAB III METODE PENELITIAN.....	41
A. Rancangan penelitian	41
B. Tempat/Lokasi dan Waktu Penelitian.....	41
C. Populasi dan Sampel	41
D. Alat dan Bahan.....	42
E. Prosedur Kerja	42
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....	49
A. Hasil Penelitian	49
B. Pembahasan.....	54
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	61
A. KESIMPULAN	61
B. SARAN.....	61
DAFTAR PUSTAKA.....	62
LAMPIRAN.....	69

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Klasifikasi Opioid Berdasarkan sumber sintetik	13
2. Klasifikasi NSAID	28
3. Formula Krim Ekstrak Daun Gatal.....	44
4. Pembagian kelompok perlakuan	46
5. % Radang kaki tikus yang diinduksi karagen 1%	49
6. Jumlah jilatan dan persen proteksi jilatan	52
7. Jumlah hentakan dan persen proteksi hentakan	53

DAFTAR GAMBAR

Tabel	Halaman
1. Mekanisme kerja analgetik opioid	15
2. Mekanisme kerja analgesic nonopioid.....	16
3. Mekanisme Inflmasi	24
4. Biosintesis prostanoid	31
5. Grafik edema pada kaki tikus yang diinduksi karagen 1%	50
6. Grafik Interleukin-6 (IL-6)	51
7. Grafik jilatan kaki	52
8. Grafik hentakan kaki	54

DAFTAR SINGKATAN

COX (Siklooksigenase)

CINC-1 (Cytokine Induced Neutrophil Chemoattractant-1)

G (Gram)

IL (Interleukin)

LD (Laportea Decumana)

mg (Miligram)

mL (Mililiter)

NSAID (Non Steroid Antiinflamatory Drugs)

NF κ B (Nuclear Factor Kappa B)

PGE (Prostaglandin)

PAF (Platelet Activating Factor)

PAMPs (Pathogen Assosiated Molecular Pattern)

ROS (Reactive Oksigen Species)

SSP (Sistem Saraf Pusat)

TRPA1 (Transient Reseptor Potensial Ankyrin 1)

TNF (Tumor Necrosis Factor)

μ L (Mikroliter)

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Peradangan dan nyeri adalah gejala yang paling umum dan utama dari banyak penyakit. Peradangan sebagai respons paling penting dari jaringan yang rusak karena induksi berbagai rangsangan seperti infeksi, bahan kimia beracun, dan kerusakan fisik yang mengakibatkan kemerahan, edema, panas, dan nyeri (Finch, 2005). Inflamasi atau peradangan secara prinsipnya merupakan respon protektif tubuh terhadap kerusakan jaringan (Kumar *et al.*, 2013). Saat inflamasi berlangsung, terjadi proses penghancuran jaringan yang melibatkan produk-produk darah seperti protein plasma, cairan, dan leukosit ke dalam jaringan terganggu (Ashley *et al.*, 2012). Peradangan jaringan dimediasi oleh infiltrasi dan aktivasi leukosit ke daerah yang rusak dan pelepasan mediator pro-inflamasi, termasuk nekrosis tumor faktor (TNF), interleukin 6 (IL-6), dan IL-1 β (Sanadgol *et al.*, 2011).

Peradangan sering timbul disertai nyeri. Rasa nyeri merupakan sensasi tidak menyenangkan yang berhubungan dengan kerusakan pada jaringan (Treede, 2018). Nyeri melibatkan perangsangan jaringan saraf di otak untuk menghasilkan respon yang kita kenal sebagai rasa sakit. Mekanisme timbulnya nyeri melibatkan berbagai sensor termasuk nosisepsi, sensitisasi perifer, perubahan fenotip, sensitisasi sentral dan eksitabilitas ektopik (Bahrudin, 2018).

Pemanfaatan obat tradisional sebagai pengobatan merupakan salah satu upaya pemanfaatan dan optimalisasi dari keanekaragaman hayati yang dimiliki Indonesia (Woerdenbag & Kayser, 2014). Dalam menunjang situasi tersebut peran obat bahan alam Indonesia berpeluang untuk dipakai dalam pencegahan, diagnosis, perbaikan, maupun pengobatan berbagai penyakit fisik dan mental (Che *et al.*, 2017).

Salah satu tumbuhan yang sering digunakan sebagai obat tradisional oleh masyarakat Maluku adalah daun gatal (*Laportea decumanum* (Roxb.) Wedd). Tanaman ini termasuk jenis tanaman perdu yang berasal dari family *Urticaceae*. Menurut penelitian Simaremare (2014), tanaman daun gatal mengandung senyawa golongan alkaloid, glikosida, steroid/triterpenoid, dan flavonoid, namun ditemukan tidak mengandung saponin, polifenol, dan tanin. Berdasarkan manfaat empiris, masyarakat Maluku menggunakan daun gatal untuk pengobatan penyakit stroke ringan, keseleo, malaria, anti nyeri dan pegal dimana jika dioleskan ke seluruh tubuh akan menimbulkan efek yang sangat gatal. Setelah sensasi gatalnya hilang maka efek antinyeri dan pegal akan bekerja dengan sangat efektif (Simaremare, 2014). Penggunaan daun gatal dipercaya mampu meredakan pegal-pegal, kelelahan, dan meredakan sakit perut, namun penggunaan obat tradisional tersebut belum dibuktikan secara ilmiah (Thalib *et al.*, 2021).

Walaupun saat ini sudah terdapat beberapa penelitian mengenai daun gatal, namun belum ada yang melakukan penelitian mengenai efek daun

gatal sebagai antiinflamasi sekaligus analgetik. Dari penelusuran literatur, terdapat satu penelitian yang hanya menguji efek analgetik daun gatal yang menunjukkan terjadinya penurunan respon menggeliat pada mencit (Simaremare *et al.*, 2022). Sebelumnya, daun gatal ditemukan bersifat antibakteri terhadap *E. coli* dan *S. aureus* (E. Simaremare *et al.*, 2020) dan memiliki aktivitas sebagai antihiperurisemia pada dosis 50 mg/kg BB (Simaremare & Souisa, 2021).

Berdasarkan latar belakang tersebut, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian dengan judul uji PRAKLINIK efek antiinflamsi dan analgetik ekstrak etanol daun gatal (*Laportea decummana* (Roxb.) Wedd.) yang diberikan secara topikal pada tikus (*Rattus novergicus*).

B. Rumusan Masalah

Dalam penelitian ini yang menjadi rumusan masalah antara lain adalah :

1. Apakah ekstrak etanol daun gatal (*Laportea decummana* (Roxb) Wedd) memiliki efek antiinflamasi ?
2. Apakah ekstrak etanol daun gatal (*Laportea decummana* (Roxb) Wedd) memiliki efek analgetik ?
3. Pada dosis berapakah ekstrak etanol daun gatal (*Laportea decummana* (Roxb) Wedd) efektif memberikan efek analgetik dan antiinflamasi?

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Untuk menentukan efek antiinflamasi dan analgetik ekstrak etanol daun gatal (*Laportea decummana* (Roxb) Wedd) secara topikal pada tikus (*Ratus novergicus*)

2. Tujuan Khusus

- a. menentukan efek antiinflamsi ekstrak etanol daun gatal (*Laportea decummana* (Roxb) Wedd) dengan melihat tingkat edema dan kadar Interleukin-6 (IL-6) pada jaringan intraplatar kaki tikus
- b. menentukan efek analgetik ekstrak etanol daun gatal (*Laportea decummana* (Roxb) Wedd) secara topikal dengan melihat parameter jumlah jilatan dan hentakan kaki pada tikus (*Ratus novergicus*)
- c. Menentukan dosis ekstrak etanol daun gatal (*Laportea decummana* (Roxb) Wedd) yang memberikan efek antiinflamsi dan analgetik secara topikal pada tikus (*Ratus novergicus*)

D. Manfaat Penelitian

1. Untuk menambah data ilmiah tentang efek antiinflamasi dan analgetik ekstrak etanol daun gatal (*Laportea decummana* (Roxb.) Wedd)
2. Sebagai sumber rujukan mengenai efek ekstrak etanol daun gatal (*Laportea decummana* (Roxb.) Wedd) sehingga penggunaannya dalam masyarakat dapat lebih dipertanggung jawabkan.

BAB II
TINJAUAN PUSTAKA

A. Uraian Tanaman

1. Klasifikasi Tanaman (Pacific, 2009)

Kingdom : Plantae
Division : Tracheophyta
Class : Magnoliopsida
Order : Rosales
Family : Urticaceae
Genus : *Laportea gaud*
Species : *Laportea decumana* (Roxb.) Wedd.

2. Nama Lokal (World Health Organization, 2009)

Beep Bangi (papua); Daun gatal (Maluku); Salat (pidgin); nik (Mendi, Shouthern Highlands); nondi (Ialibu, Shouthern Highlands); niki (Tari, Shouthern Highlands); youta (Wagawaga, Milne Bay); yagwata (Tawala, Milne Bay); gofe (Kabiufa, Eastern Highlands); pisi (Kenemote, Eastern Highlands); nunt (Mt. Hagen, Western Highlands); nakau (Wapenamanda, Enga).

3. Morfologi Tanaman

Laportea decumana (Roxb.) Wedd merupakan herbal berumah satu (monoecius) tahunan, semakan tinggi 2 meter, memiliki batang berkayu, lunak, rapuh, bercabang, penuh dengan bulu-bulu kaku dan panjang

yang jika disentuh akan memberikan rasa gatal, terutama dibagian ujung daun, tanpa rambut kelenjar, bekas luka penumpu (stipular) dan pangkal pelepah daun (petiole) cukup mencolok. Panjang helai daun 20-25 cm, lebar 6-18 cm, bulat telur, jarang berbebtuk elips, daun berkerut, padat dengan buluh panjang yang mengiritasi terdapat di kedua permukaan, lebih banyak dibagian bawah, berbentuk jantung (cordate), puncak panjang, runcing, tepi daun berbebtuk agak bergegrigi hingga bergerigi, panjang daun penumpuhingga 2 cm, berpori-pori (Pacific, 2009)

4. Kandungan Kimia

L. decumana mengandung senyawa golongan alkaloid, glikosida, steroid atau triterpenoid (Simaremare, 2014). Selain itu *L. decumana* juga mengandung triterpenoid, Flavanoid dan asam format (Prabawati *et al.*, 2021).

5. Kegunaan

L. decumana memiliki fungsi secara ilmiah sebagai antioksidan, antibakteri, sitotoksik dan analgesic. Selaian itu masyarakat khususnya di Indonesia timur secara empiris menggunakan daun gatal untuk meringankan asma, nyeri tubuh, kelelahan, sakit kepala, sakit perut, nyeri sendi dan otot serta memar (Thalib *et al.*, 2021)

B. Metode Ekstraksi

Ekstraksi adalah kegiatan penarikan kandungan kimia yang dapat larut sehingga terpisah dari bahan yang tidak dapat larut dengan pelarut

cair. Simplisia yang disari mengandung senyawa aktif yang dapat larut dan senyawa yang tidak dapat larut seperti serat, karbohidrat, protein. Senyawa aktif yang terdapat dalam berbagai simplisia dapat digolongkan ke dalam minyak atsiri, alkaloid, flavanoid dll. Dengan diketahuinya senyawa aktif yang dikandung simplisia akan mempermudah pemilihan pelarut dan ekstraksi yang cepat (Kristanti *et al.*, 2008).

Tujuan ekstraksi adalah untuk menarik komponen kimia yang terdapat dalam simplisia. Ekstraksi ini didasarkan pada perpindahan massa komponen zat padat ke dalam pelarut dimana perpindahan mulai terjadi pada lapisan antar muka, kemudian berdifusi masuk ke dalam pelarut (Tobo *et al.*, 2001)

Metode ekstraksi dengan menggunakan pelarut terdiri dari dua cara, yaitu cara dingin dan cara panas (Depkes RI, 2000).

1. Cara dingin

a. Maserasi

Maserasi adalah proses pengekstrakan simplisia dengan menggunakan pelarut dengan beberapa kali pengocokan atau pengadukan pada temperatur ruang (kamar). Maserasi kinetik berarti dilakukan pengadukan yang kontinu (terus-menerus), sedangkan remaserasi berarti dilakukan pengulangan penambahan pelarut setelah dilakukan penyaringan maserat pertama dan seterusnya.

b. Perkolasi

Perkolasi adalah ekstraksi dengan pelarut yang selalu baru sampai sempurna (*exhaustive extraction*) yang umumnya dilakukan pada temperatur ruang.

2. Cara panas

a. Refluks

Refluks adalah ekstraksi dengan pelarut sampai pada temperatur titik didihnya selama waktu tertentu dan jumlah pelarut terbatas yang relatif konstan dengan adanya pendingin balik. Umumnya dilakukan pengulangan proses pada residu pertama sampai 3-5 kali sehingga dapat termasuk proses ekstraksi sempurna.

b. Sokhletasi

Sokhletasi adalah ekstraksi menggunakan pelarut yang selalu baru yang umumnya dilakukan dengan alat khusus sehingga terjadi ekstraksi berkelanjutan dengan jumlah pelarut yang relatif konstan dengan adanya pendingin balik.

c. Digesti

Digesti adalah maserasi kinetik (dengan pengadukan kontinyu) pada temperatur yang lebih tinggi dari temperatur ruangan, secara umum dilakukan pada temperatur 40°C-50°C.

d. Infus

Infus adalah ekstraksi dengan pelarut air pada temperatur penangas air (bejana infus tercelup dalam penangas air mendidih), temperatur terukur 96°C – 98°C selama waktu tertentu (15-20 menit).

e. Dekok

Dekok adalah infus pada waktu yang lebih lama ($\geq 30^\circ\text{C}$) dan temperatur sampai titik didih air.

C. Nyeri

Nyeri merupakan perasaan sensoris dan emosional yang tidak nyaman dan berkaitan dengan adanya kerusakan jaringan (Susana *et al.*, 2018). Patofisiologi nyeri melibatkan suatu kompleks jaringan saraf di otak yang bertindak dengan rangsangan aferen untuk menghasilkan respon yang kita kenal sebagai rasa sakit. Pada nyeri akut, modulasi ini berumur pendek, tapi dalam beberapa situasi, perubahan dapat bertahan, dan sakit kronis berkembang (Dipiro & Talbert, 2009).

Berdasarkan letaknya nyeri dapat dibagi menjadi nyeri nosiseptif biasanya disebut juga sebagai nyeri somatik (yang timbul dari kulit, tulang, sendi, otot, atau jaringan ikat) atau visceral (yang timbul dari organ internal seperti usus besar atau pankreas). Nyeri somatik paling sering muncul pada tubuh kita, sedangkan nyeri viseral dapat bermanifestasi sebagai sakit yang

datang dari struktur lainnya atau sebagai fenomena yang lokal (Dipiro & Talbert, 2009).

Berdasarkan lamanya, nyeri dapat dibedakan antara nyeri akut dan kronis. Nyeri akut biasanya bersifat sementara sedangkan nyeri kronis kejadian akhirnya sering kali sukar diramalkan sehingga sering menimbulkan depresi. Oleh karena itu, pada nyeri kronis tidak cukup diatasi dengan obat yang bersifat analgetika saja akan tetapi perlu tambahan dari terapi non-farmakologis. Derajat nyeri perlu dibedakan atas nyeri ringan, sedang, dan berat. Ini penting dalam pilihan obat nyeri, misalnya pada nyeri ringan sampai nyeri sedang dapat diberikan obat analgetik non-narkotik, sedangkan nyeri yang berat diberikan obat analgetika narkotik (Suleman A, 2006).

Berdasarkan penyebabnya, jenis nyeri dibedakan sebagai nyeri pasca-operatif, nyeri karena spasme, nyeri karena infeksi, nyeri karena inflamasi, dan lain-lain. Jenis nyeri ini berkaitan dengan obat yang diberikan. Untuk nyeri pasca-operatif dapat diberikan obat nonsteroid antiinflamasi (NSAID), untuk nyeri rematik juga diberikan NSAID, untuk nyeri spasme diberikan mitamizol (dipiron), sedangkan nyeri yang disertai demam dapat diberikan parasetamol (Suleman A, 2006).

Mekanisme terdiri atas 4 proses utama, yaitu: (Guyton, 1995).

1. Transduksi adalah proses dimana stimulus nyeri merupakan aktivitas elektrik reseptor terkait.

2. Transmisi, dalam proses ini terlibat tiga komponen saraf yaitu saraf sensorik perifer yang meneruskan impuls ke medulla spinalis, kemudian jaringan saraf yang meneruskan impuls yang menuju ke atas (ascendens), dari medulla spinalis ke batang otak dan hipotalamus. Yang terakhir hubungan timbal balik antara hipotalamus dan cortex.
3. Modulasi yaitu aktivitas saraf untuk mengontrol transmisi nyeri. Suatu analgetik tubuh secara selektif menghambat transmisi nyeri di medulla spinalis. Analgetik ini diaktifkan oleh stress atau obat analgetika seperti morfin.
4. Persepsi yaitu proses impuls nyeri yang ditransmisikan hingga menimbulkan perasaan subyektif dari nyeri sama sekali belum jelas. bahkan struktur otak yang menimbulkan persepsi tersebut juga tidak jelas.

D. Analgetik

1. Defenisi analgetik

Analgetik atau obat penghilang nyeri adalah zat-zat yang mengurangi atau menghalau rasa nyeri tanpa menghilangkan kesadaran. (Tjay & Rahardja, 2007).

2. Penggolongan analgetik

a. Analgetik Narkotik

Analgetik narkotik adalah senyawa yang dapat menekan sistem saraf pusat secara selektif, digunakan untuk mengurangi rasa nyeri

yang disebabkan oleh penyakit kanker, serangan jantung akut, sesudah operasi dan kolik usus atau ginjal. Aktivitas analgetik narkotik jauh lebih besar dibandingkan aktivitas analgetik non narkotik sehingga disebut juga analgetik kuat. Golongan ini pada umumnya menimbulkan euforia sehingga banyak disalahgunakan (Siswandono & Soekardjo 2008)

Analgetik opioid (analgetik narkotik) adalah obat-obat yang daya kerjanya meniru opioid endogen dengan memperpanjang aktivitas dari reseptor opioid. Tubuh dapat mensintesis zat-zat opioidnya sendiri, yakni zat-zat endorphen, yang juga bekerja melalui reseptor opioid. Endorphen bekerja menduduki reseptor nyeri di sistem saraf pusat, hingga perasaan nyeri dapat diblokir. Apabila analgetika tersebut digunakan terus-menerus, pembentukan reseptor-reseptor baru distimulasi dan produksi endorphen di ujung saraf otak dikurangi, akibatnya terjadilah kebiasaan dan ketagihan (Tjay dan Rahardja, 2007).

Tabel 1. (Klasifikasi opioid berdasarkan sumber sintetik (Pathan & Williams, 2012))

Naturally occurring compounds	Semi-synthetic Compounds	Synthetic Compounds
Morphine	Diamorphine (heroin)	Pethidine
Codeine	Dihydromorphone	Fentanyl
Thebaine	Buprenorphine	Methadone
Papaverine	Oxycodone	Alfentanil
		Remifentanil
		Tapentadol

b. Analgetik Non Narkotik

Analgetik non narkotik lebih banyak digunakan daripada analgetik narkotik karena mudah didapat tanpa resep dari dokter dan pada umumnya 7 masyarakat menderita rasa nyeri yang ringan. Analgetik non narkotik sering disebut analgetik ringan karena digunakan untuk mengurangi rasa sakit yang ringan sampai sedang (Siswandono dan Soekardjo, 2008).

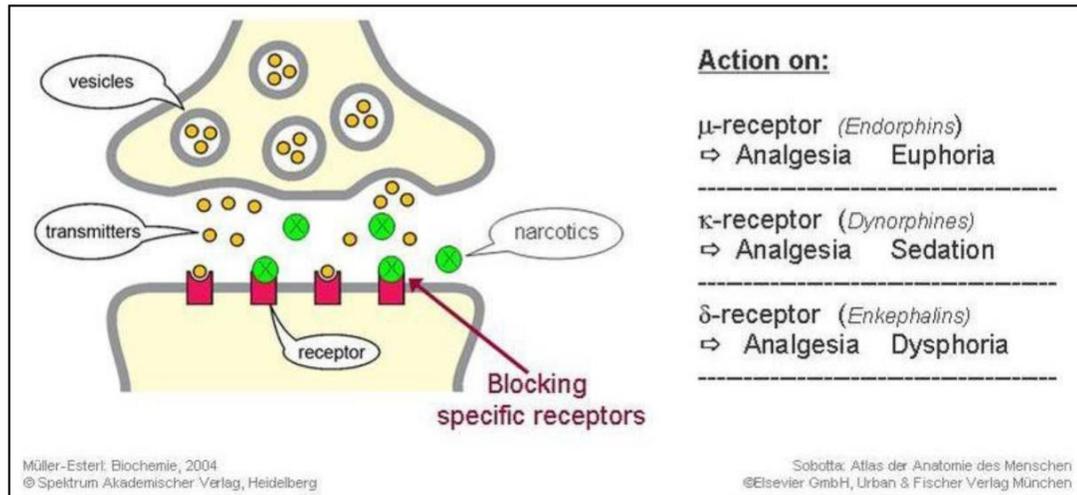
Analgetik non narkotik sebagai antipiretik berfungsi untuk meningkatkan eliminasi panas pada penderita dengan suhu badan tinggi, sedangkan analgetik non narkotik sebagai antiradang berfungsi untuk mengurangi peradangan. Analgetik non narkotik menimbulkan efek analgetik dengan cara menghambat secara langsung dan selektif enzim-enzim pada sistem saraf pusat yang mengkatalis biosintesis

prostaglandin, seperti siklooksigenase sehingga mencegah sensitisasi reseptor rasa sakit oleh mediator mediator rasa sakit, seperti bradikinin, histamin, serotonin, prostasiklin, ion-ion hidrogen dan kalium, yang dapat merangsang rasa sakit secara mekanis atau kimiawi (Siswandono & Soekardjo, 2008).

3. Mekanisme Analgetik

a. Analgetik narkotik

Analgetik opioid merupakan obat yang bekerja di reseptor opioid pada sistem saraf pusat (SSP). Obat ini diberikan untuk mengatasi nyeri sedang sampai nyeri berat sesuai dengan kekuatan dari nyeri yang dirasakan dan kekuatan dari obat tersebut (Ikawati, 2011). Obat ini bekerja pada SSP secara selektif sehingga dapat mempengaruhi kesadaran dan menimbulkan ketergantungan jika dikonsumsi dalam jangka panjang. Mekanisme obat ini yaitu mengaktivasi reseptor opioid pada SSP untuk mengurangi rasa nyeri. Aktivasi dari obat tersebut diperantarai oleh reseptor mu (μ) yang dapat menghasilkan efek analgetik di SSP dan perifer (Siswandono & Soekardjo, 2008).

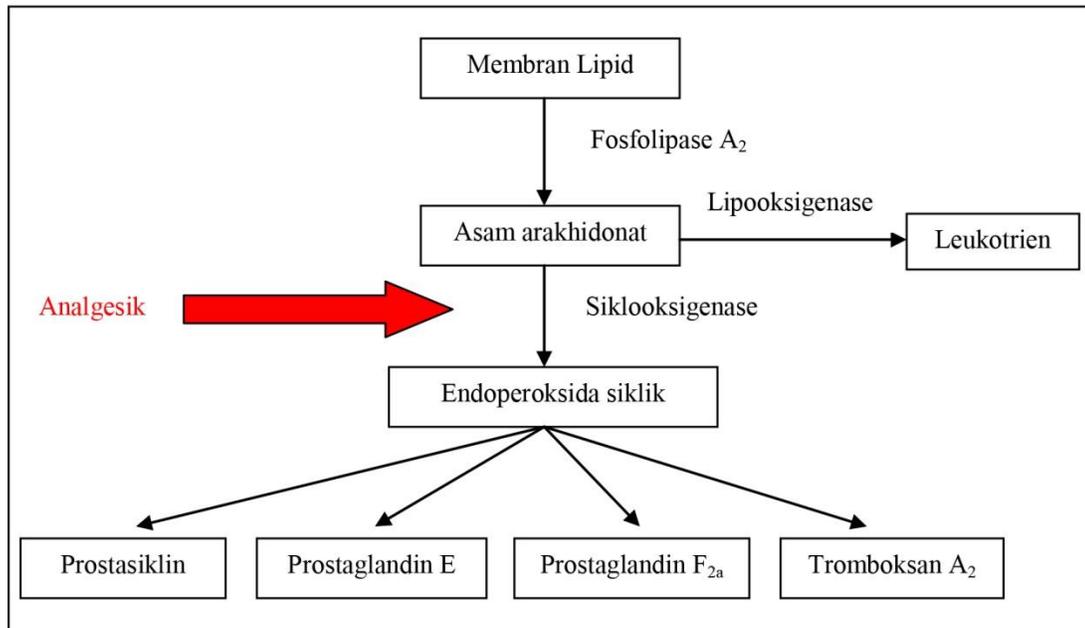


Gambar 1. Mekanisme kerja analgetik Opioid (Schofferman, 2012)

b. Analgetik non narkotik

Analgetik nonopioid merupakan obat yang dapat mengurangi rasa nyeri dan bekerja di perifer sehingga tidak mempengaruhi kesadaran serta tidak menimbulkan ketergantungan. Obat ini dapat mengurangi gejala nyeri ringan sampai nyeri sedang. Mekanisme aksi obat golongan ini adalah menghambat kerja enzim siklooksigenase (COX) sehingga proses pembentukan asam arakhidonat menjadi prostaglandin terhambat. Selain sebagai obat penghilang nyeri, obat ini juga dapat mengurangi peradangan (inflamasi) dan menurunkan demam (antipiretik). Biasanya obat yang bekerja sebagai analgetik, antiinflamasi, dan antipiretik digolongkan sebagai obat NSAID (*Non Steroid Antiinflammatory Drugs*). Contoh obat analgetik NSAID ini antara lain: ibuprofen, diklofenak, asam

mefenamat, indometasin, piroksikam, dan sebagainya (Tjay & Rahardja, 2007)



Gambar 2. Mekanisme kerja analgetik non opioid

E. Inflamasi

1. Uraian Inflamasi

Inflamasi berasal dari kata *inflammation* yang artinya radang. Sedangkan istilah inflamasi sendiri asalnya dari bahasa latin yaitu: *inflammare* yang artinya membakar (Sudoyo, 2006). Inflamasi merupakan respon perlindungan normal terhadap cedera jaringan yang disebabkan oleh trauma fisik, bahan kimia berbahaya, atau agen mikrobiologik. Tujuan inflamasi untuk menginaktivasi atau menghancurkan

mikroorganisme penginvansi, menghilangkan iritan, dan persiapan tahapan untuk perbaikan jaringan (Harvey & Champe, 2013).

Berdasarkan kriteria histologi, inflamasi dapat dibedakan sebagai berikut (Mitchell *et al.*, 2008,) :

a) Inflamasi akut

Respon inflamasi akut ditandai dengan pelebaran pembuluh darah (vasodilatasi) dan migrasi leukosit pada jaringan yang mengalami cedera. Gejala yang terjadi adalah kemerahan (eritema) dan rasa panas akibat vasodilatasi, bengkak (edema) akibat eksudasi ke dalam jaringan, nyeri akibat emigrasi dan akumulasi leukosit pada pembuluh darah. Inflamasi akut memiliki onset cepat setelah tubuh terpapar dengan agen pencedera, hanya beberapa detik hingga menit setelah mengalami cedera.

b) Inflamasi kronis

Inflamasi kronis ditandai dengan adanya perubahan vaskular, edema, dan infiltrasi neutrofil. Perubahan vaskular terjadi akibat penggantian jaringan ikat yang dilengkapi proliferasi vaskular (angiogenesis), destruksi jaringan akibat trauma menetap dan sel inflamatori, serta infiltrasi yang mengandung sel inflamasi mononuclear meliputi makrofag, limfosit, dan sel plasma. Inflamasi ini terjadi dalam durasi yang lebih lama (hitungan minggu hingga tahunan). Inflamasi

kronis disebabkan oleh infeksi menetap oleh mikroorganisme, paparan berkepanjangan terhadap zat toksik, dan reaksi autoimun.

Inflamasi disebabkan oleh mikroorganisme seperti bakteri, jamur, virus dan parasit, nekrosis jaringan, benda asing seperti serpihan kayu, reaksi imun atau dikenal sebagai reaksi hipersensitivitas. Tujuan akhir dari respon inflamasi adalah menarik protein plasma ketempat yang mengalami cedera atau terinfeksi agar dapat mengisolasi, menghancurkan, atau menginaktifkan agen yang masuk, dan mempersiapkan jaringan untuk proses penyembuhan (Kumar *et al.*, 2013)

2. Patofisiologi inflamasi

Inflamasi (radang) biasanya melewati proses inflamasi akut dan inflamasi kronik. Inflamasi akut merupakan respon awal terhadap kerusakan jaringan. Umumnya diawali oleh respon imun sebagai mekanisme pertahanan tubuh untuk merespon agen infeksius selama proses inflamasi. Inflamasi kronik melibatkan pelepasan mediator yang tidak menonjol dalam respon inflamasi akut. Inflamasi kronik dapat menyebabkan nyeri dan kerusakan tulang dan tulang rawan (Katzung, 2013).

Inflamasi berawal setelah cedera, infeksi, atau terpapar dengan zat toksik. Arteriol yang berada pada daerah cedera mengalami vasokonstriksi singkat. Konstriksi singkat ini bertujuan untuk menarik sel endotel yang

terpisah dengan dinding arteriol. Hal ini memungkinkan sel darah putih bergerak lebih cepat menuju area cedera. Pengaktifan sel mast dan pembentukan sitokin terjadi setelah antibodi berikatan dengan antigen. Sel mast yang terbentuk berifat vasokatif. Histamin, serotonin, dan bahan lain hasil sintesis sel mast akan menyebabkan pelebaran pembuluh darah (vasodilatasi) proses ini disebut degranulasi sel mast. Vasodilatasi pada pembuluh darah akan menyebabkan peningkatan tekanan cairan di kapiler. Bersamaan dengan vasodilatasi, histamin dan zat kimia lainnya menyebabkan permeabilitas kapiler meningkat. Peningkatan permeabilitas kapiler disertai dengan tingginya aliran darah, menyebabkan peningkatan perpindahan filtrat plasma ke ruang intertisiu. Hal ini menyebabkan edema dan peningkatan viskositas darah yang tersisa dalam kapiler (Corwin, 2009).

3. Etiologi Inflamasi

Inflamasi disebabkan oleh mikroorganisme seperti bakteri, jamur, virus dan parasit, nekrosis jaringan, benda asing seperti serpihan kayu, reaksi imun atau dikenal sebagai reaksi hipersensitivitas. Tujuan akhir dari respon inflamasi adalah menarik protein plasma ketempat yang mengalami cedera atau terinfeksi agar dapat mengisolasi, menghancurkan, atau menginaktifkan agen yang masuk, dan mempersiapkan jaringan untuk proses penyembuhan (Kumar *et al.*, 2013)

4. Gejala inflamasi

Reaksi inflamasi dapat diamati dari gejala-gejala klinis disekitar jaringan yang mengalami cedera, yaitu (Price & Wilson, 2005) :

- a) Kemerahan (*rubor*) merupakan hal yang pertama terlihat di daerah yang mengalami peradangan. Pada proses inflamasi, arteriol yang memasok darah berdilatasi sehingga memungkinkan lebih banyak darah kedalam ruang intersitium. Kapiler yang awalnya kosong akan terisi penuh dengan darah. Kedaan ini disebut *hiperemia* atau *kongesti*, menyebabkan kemerahan pada area cedera. Tubuh mengontrol hiperemia pada awal inflamasi, baik secara nurologis atau kimiawi melalui pelepasan zat-zat seperti histamin.
- b) Panas (*kalor*) terjadi bersamaan dengan kemerahan pada reaksi inflamasi. Ini disebabkan karena darah lebih banyak mengalir pada daerah cedera sehingga berakibat terasa hangat. Namun, rasa hangat pada peradangan yang terjadi di dalam tubuh bagian dalam tidak dirasakan. Karena suhu inti tubuh dengan suhu pada saat inflamasi hampir sama (37°C).
- c) Nyeri (*dolor*) ditimbulkan karena adanya perubahan pH atau konsentrasi ion-ion tertentu dapat merangsang ujung-ujung saraf. Pelepasan zat kimia seperti histamin atau zat bioaktif lainnya dapat merangsang saraf. Selan itu adanya pembengkakan juga

menyebabkan peningkatan tekanan pada area inflamasi yang dapat menimbulkan nyeri.

- d) Pembengkakan (*tumor*) muncul sebagai akibat dari perpindahan cairan dan sel-sel darah putih ke dalam ruang intersitium. Campuran cairan dan sel-sel ini disebut dengan eksudat. Pada awal reaksi inflamasi sebagian besar eksudat adalah cairan seperti pada lepuhan atau luka bakar. Namun, perpindahan sel-sel darah putih ke area inflamasi akan tertimbun sebagai eksudat.
- e) Perubahan fungsi (*function laesa*) merupakan bagian dari inflamasi. Pada area bengkak dan nyeri disebabkan karena adanya sirkulasi yang abnormal akibat penumpukan aliran darah dan sel-sel darah putih yang meningkat. Sehingga jaringan yang mengalami inflamasi tidak berfungsi secara normal.

5. Mediator inflamasi

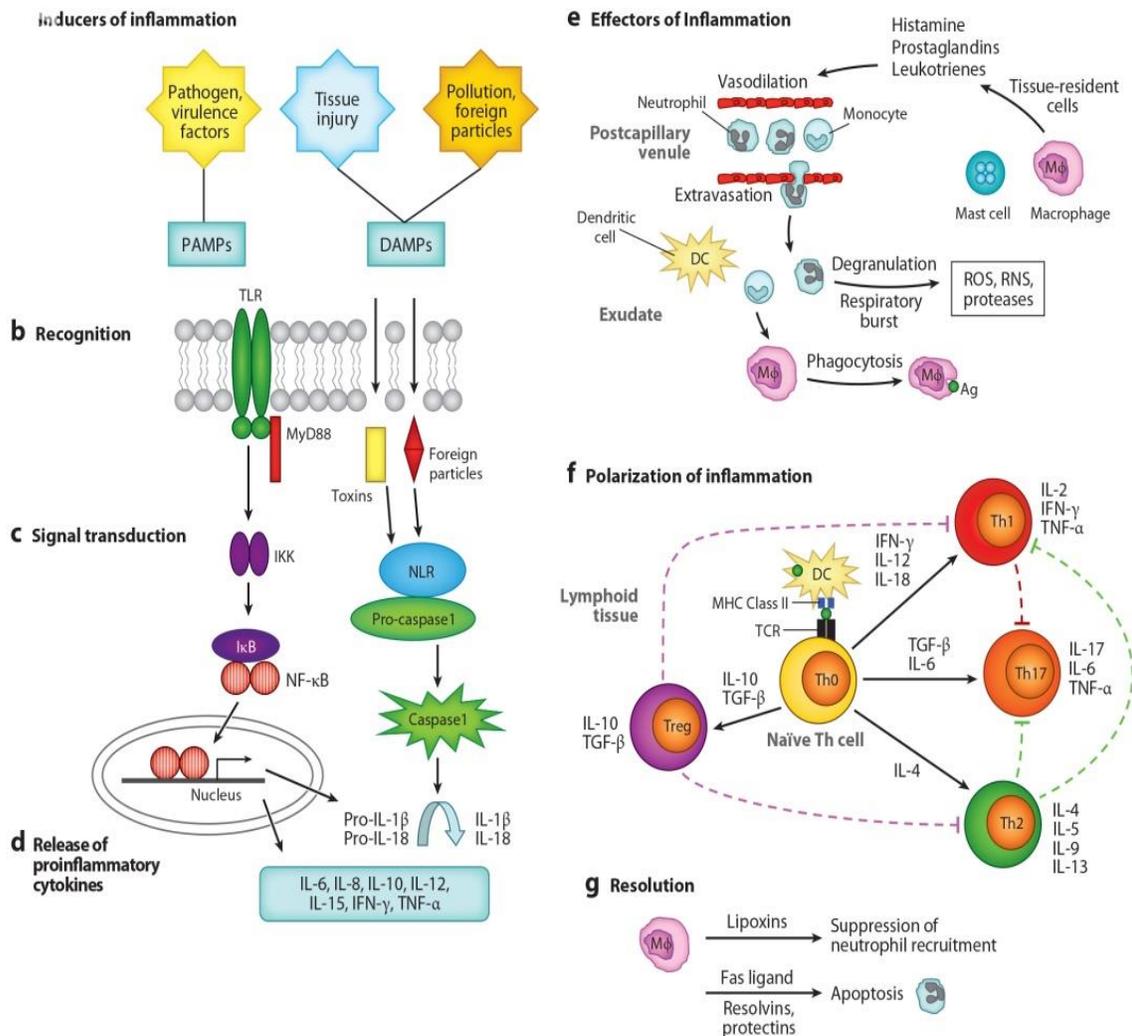
Mediator inflamasi merupakan senyawa yang berperan dalam inisiasi dan regulasi reaksi inflamasi. Berikut mediator yang berperan dalam proses inflamasi (Kumar, Abbas, & Aster., 2018) :

- a) Histamin merupakan mediator utama inflamasi yang memiliki peranan dalam meningkatkan permeabilitas pembuluh darah yang akan menimbulkan celah interendotelial. Efek vasoaktif yang dimiliki oleh histamin dihasilkan dari pengikatan pada reseptor Histamin (H1) pada sel endotel.

- b) Prostaglandin diproduksi oleh sel mast, makrofag, sel endotel, dan berbagai jenis sel lainnya yang terlibat dalam reaksi vaskular dan inflamasi sistemik. Prostaglandin dihasilkan oleh dua aksi siklooksigenase yaitu COX-1 dan COX-2. COX-1 merupakan enzim yang memiliki peranan dalam homeostatik tubuh dan sitoproteksi pada saluran cerna. Sebaliknya, COX-2 diinduksi oleh rangsangan inflamasi untuk menghasilkan prostaglandin yang terlibat dalam reaksi inflamasi.
- c) Leukotrien diproduksi oleh leukosit dan sel mast yang diperantarai oleh enzim lipooksigenase. Sintesis leukotrien melibatkan beberapa tahap, pertama leukotrien A₄ (LTA₄) yang kemudian diubah menjadi leukotrien B₄ (LTB₄) atau leukotrien C₄ (LTC₄). LTB₄ diproduksi oleh neutrofil dan makrofag yang berperan dalam kemotaksis dan adhesi menuju sel endothelium. LTC₄ dan metabolitnya berupa leukotrien D₄ dan leukotrien E₄, utamanya diproduksi oleh sel mast dan berperan vasokonstriktor, bronkospasme, dan peningkatn permeabilitas membran.
- d) Sitokin merupakan protein yang disekresi oleh sel limfosit, makrofag, sel endotel, dan jaringan ikat. Sitokin memiliki peranan dalam respon imun dan reaksi inflamasi.
- e) Kemokin merupakan protein kecil yang menyebabkan perpindahan sel imun ke tempat terjadinya infeksi (*kemoatraktan*) untuk jenis leukosit tertentu.

- f) Sistem komplemen adalah kumpulan protein terlarut yang berperan dalam pertahanan sel inang terhadap mikroba dalam proses inflamasi. Terdapat beberapa protein komplemen yang diberi nomor C1 hingga C9. Protein komplemen merupakan sistem imun bawaan dan adaptif untuk pertahanan melawan agen patogen seperti mikroba. Beberapa produk hasil dari protein komplemen memiliki peranan sebagai peningkat permeabilitas vaskular, kemotaksis, dan opsonisasi.
- g) *Platelet-Activating Factor (PAF)* merupakan mediator turunan fosfolipid yang berperan dalam agregasi platelet (trombosit). Selain berfungsi dalam agregasi trombosit, PAF menyebabkan vasokonstriksi dan bronkokonstriksi. Pada konsentrasi rendah dapat bersifat vasodilator dan meningkatkan permeabilitas membran.
- h) Kinin merupakan jenis peptida vasoaktif yang berasal dari protein plasma yang disebut kininogen. Kininogen dengan bantuan enzim kalkrein akan menghasilkan bradikinin. Bradikinin berperan dalam vasodilatasi, peningkat permeabilitas membran, dan kontraksi otot polos. Bradikinin dapat diinaktivasi oleh enzim yang disebut kininase. Bradikinin terbukti dalam proses alergi seperti anafilaksis.

6. Mekanisme Inflamasi



Gambar 3. Mekanisme Inflamasi (Sumber : (Ashley *et al.*, 2012)

Langkah pertama dari mekanisme peradangan yaitu melibatkan infeksi dan kerusakan. Peradangan memiliki pertanda molekular yang memungkinkan tubuh untuk mengidentifikasinya. Hal ini diawali dengan *pathogen-associated molecular pattern* (PAMPs), yang secara khusus mengarah kepada molekul-molekul yang sangat penting untuk

kelangsungan hidup patogen. *Damage associated molecular pattern* (DAMPs) adalah molekul endogen yang ditandai dengan kerusakan jaringan dan partikel asing yang dibawa oleh sistem kekebalan. Keuntungan dari mendeteksi sinyal-sinyal ini adalah untuk meminimalkan penargetan sengaja sel inang dan jaringan (Ashley *et al.*, 2012)

Faktor patogen, kerusakan jaringan dan partikel asing menginduksi peradangan. Transmembran TLRs dan intraseluler NLRs masing-masing mengikat PAMPs dan DAMPs. Mengaktifkan sinyal transduksi MyD88 tergantung jalur yang melibatkan fosforilasi dari protein I κ B yang dihambat oleh IKK. NF- κ B dilepaskan dari I κ B dan memindahkan ke inti, dimana transkripsi diatur untuk menargetkan gen inflamasi. Sinyal inflamasi NLRs, akan mengaktifkan caspase-1 untuk mengkonversi sitokin dalam bentuk aktif (IL-1 β dan IL-18) yang dapat menimbulkan peradangan setelah dibebaskan dari sel (Ashley *et al.*, 2012).

Berbagai sitokin dan kemokin proinflamasi diproduksi dan dilepaskan untuk mendorong fungsi efektor dari peradangan. Neutrofil dan monosit bermigrasi kelokasi gangguan yang dibawa oleh kemotaksis dan selektif melewati sel endotel untuk mencapai sasaran (ekstravasasi). Masuknya sel disertai dengan cairan yang kaya akan protein, yang dikenal dengan eksudat dan mendorong terjadinya

edema (pembengkakan). Sel mast dan jaringan makrofag dimigrasi dengan melepaskan histamine, leukotrien, dan prostaglandin yang memiliki efek cepat pada pembuluh darah, termasuk vasodilatasi dan peningkatan permeabilitas pembuluh darah. Netrofil melepaskan senyawa beracun termasuk ROS, RNS dan berbagai protease spesifik, yang dapat merugikan patogen. Sedang untuk makrofag dan sel dendritik masuk dalam fagositosis. (Ashley *et al.*, 2012).

Sel-sel ini bermigrasi ke jaringan limfoid dan prime *narve T cell* (Th0) melalui stimulus dari PCR oleh antigen terikat reseptor MHC kelas II sel Th0 berdiferensiasi menjadi beberapa jenis efektor dan sel pengatur sel Th1 (proinflamasi). Sel-sel Th2 (anti-inflamsi). Tregs (pengatur) dan sel Th17 (proinflamasi). Tergantung pada jenis patogen dan factor lainnya populasi Th yang dihasilkan dapat menuju proinflamasi, antiinflamasi atau pengatur fenotif. Sitokin diproduksi oleh polaritas Th1 dan Th2 yang saling menghambat, sedangkan sitokin yang diproduksi oleh sel Treg dengan mengurangi Th1 dan Th2. Sel Th7 sangat proinflamasi dan diatur oleh himpunan bagian lain Th. Resolusi peradangan terjadi ketika neutrofil mendorong untuk mematikan leukotrien yang dihasilkan oleh makrofag dan sel-sel lainnya untuk memulai pemutusan peradangan (Ashley *et al.*, 2012).

7. Penggolongan Obat Antiinflamasi

Tujuan terapi inflamasi melibatkan dua sasaran utama. Pertama untuk menghilangkan atau meredakan gejala inflamasi yang dirasakan pasien. Kedua, membatasi kerusakan jaringan akibat reaksi inflamasi. Pengurangan inflamasi dengan obat antiinflamsi non steroid (OAINS) sering memberikan efek yang signifikan. Selain dari obat golongan OAINS, obat steroid (glukokortikoid) juga digunakan sebagai terapi inflamasi (Katzung, 2013)

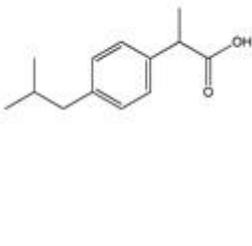
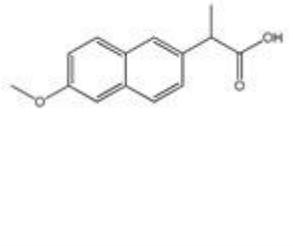
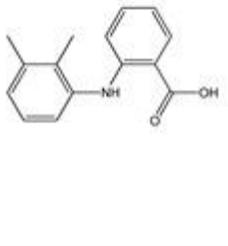
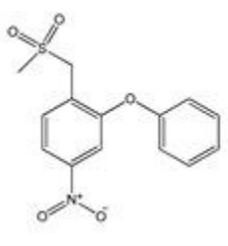
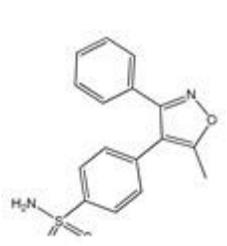
Secara umum pengobatan antiinflamasi dibagi menjadi dua golongan, yaitu :

a) Antiinflamasi steroid

Obat-obat yang termasuk dalam golongan antiinflamasi steroid, yaitu glukokortikoid contohnya kortisol, kortison, deksametason, dan metilprednisolon; dan mineralokortikoid contohnya fludrokortison, dan desoksikortikosteron. Obat golongan ini memiliki mekanisme kerja dengan menghambat enzim fosfolipase A2. Enzim fosfolipase A2 berfungsi dalam pembebasan asam arakidonat dari lemak membrane yang mengalami kerusakan. Asam arakidonat merupakan bahan dasar pembentukan prostaglandin dan leukotrien dalam reaksi inflamasi. Selain menghambat fosfolipase A2, antiinflamasi steroid mengurangi kerja dari siklooksigenase 2 (COX-2) sehingga produksi prostaglandin berkurang (Katzung, 2013).

b) Obat antiinflamasi non steroid

Tabel 2. Klasifikasi dari NSAID

Salicylates	Indoleacetic Acid Derivatives	Aryl Acetic Derivatives	Enolic Acids	
Acetylsalicylic acid Lysine clonixinate Benorilate Diflunisal Salicylamide Etersalate Salsalate or salicylic acid	Acemethacin Glucamethacin Indomethacin Proglumethacin Oxamethacin Sulindac Tolmetin Difenpiramide	Aceclofenac Diclofenac Etodolac Fentiazac Ketorolac Bufexamac Lonazolac Alclofenac Zomepirac	Oxicans: Droxicam Meloxicam Piroxicam Tenoxicam Oxaprozin Lornoxicam	Pyrazolones: Phenylbutazone Mofebutazone Oxyphenbutazone Kebuzone Metamizole (Dipyrone) Feprazone Nifenazone Suxibuzone Aminophenazone
Aspirin	Sulindac	Etodolac	Piroxicam	Phenylbutazone
Arylpropionic Derivatives		Phenemates	Others	
Butibufen Phenoprofen Phenobufen Flurbiprofen Benoxaprofen Suprofen Ibuprofen Ibuproxam	Ketoprofen Dexetoprofen Pyrophenone Indoprofen Naproxen Oxaprozin Tiaprofen Dexibuprofen Phenoprofen Flunoxaprofen Alminoprofen	Meclofenamic acid Mefenamic acid Flufenamic acid Tolipanic acid Niflumic acid Etofenamate	Nabumetone Glucosamine Diacerhein Nimesulide Proquazone Azapropazone Benzidamine Orgotein Feprazone Morniflumato Tenidap Glucosaminoglycan	Coxibs: Celecoxib Rofecoxib Parecoxib Valdecoxib Etoricoxib 4-Aminophenol Paracetamol (Acetaminophen)
				
(S)-Ibuprofen	Naproxen	Mefenamic acid	Nimesulide	Valdecoxib

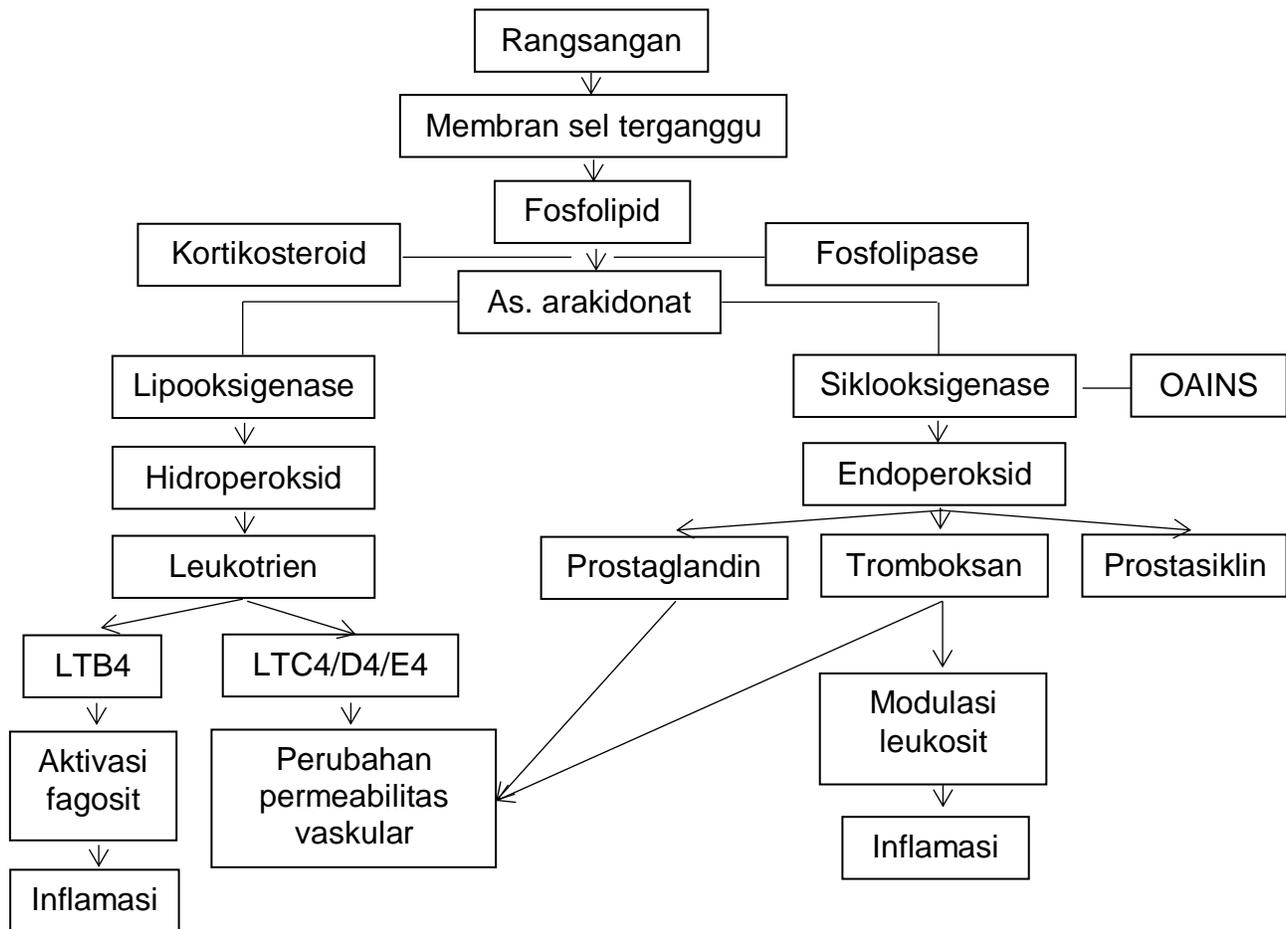
Gambar.4 Clasification of NSAIDS (Sumber (Nunes *et al.*, 2020))

Obat antiinflamasi non steroid (OAINS) memiliki efek sebagai analgetik, antipiretik, dan antiinflamasi merupakan kelompok obat yang heterogen. Obat golongan ini memiliki persamaan efek terapi dan efek samping. walaupun demikian, obat ini menghambat biosintesis dari prostaglandin pada jalur siklooksigenase (Wilmana & Sulistia, 2007).

Obat ini bekerja dengan menghambat enzim siklooksigenase yang mengkatalisis asam arakidonat dalam biosintesis prostaglandin. Hal ini menyebabkan penurunan sintesis prostaglandin dengan efek yang menguntungkan dan merugikan. Efek merugikan yang ditimbulkan adalah penghambatan prostasiklin pada jalur siklooksigenase yang berfungsi sebagai proteksi lambung (Ikawati, 2014). Obat yang termasuk dalam golongan ini adalah turunan salisilat seperti aspirin, turunan p-aminofenol seperti acetaminofen, turunan fenamat seperti asam mefenamat, turunan asam piranokarboksilat seperti etodoloak, turunan asam asetat seperti natrium diklofenak, turunan asam propionate seperti ibuprofen (Dipiro *et al.*, 2008).

Penemuan dua bentuk iso siklooksigenase yaitu siklooksigenase-1 (COX-1) dan siklooksigenase-2 (COX-2). Enzim COX-1 merupakan enzim yang bersifat konstitutif, artinya keberadaanya selalu tetap dan tidak dipengaruhi oleh adanya stimulus. COX-1 mengkatalisis prostaglandin yang dibutuhkan tubuh yang normal, termasuk untuk proteksi mukosa lambung. Sementara COX-2 bersifat inducibel,

artinya keberadaanya tergantung dari adanya stimulus. Dengan demikian enzim COX-2 yang terlibat dalam reaksi inflamasi. Obat OAINS yang tidak selektif dapat menghambat prostaglandin yang dibutuhkan oleh tubuh untuk proteksi lambung, ini dapat mengakibatkan tukak pada saluran cerna. Karena efek tersebut, maka dikembangkan obat selektif COX-2 seperti celecoxib dan rofecoxib (Ikawati, 2014; Katzung, 2013)



Gambar 4. Biosintesis prostanoid (Katzung, 2013)

F. Metode Pengujian Analgetik

1. Metode Induksi Nyeri Cara Kimia

Uji dilakukan dengan menggunakan metode Witkin (*writhing test*) dengan melihat daya menghilangnya rasa sakit akibat pemberian asam asetat intraperitoneal pada tikus percobaan. Rasa nyeri yang disebabkan pemberian induktor nyeri akan menyebabkan timbulnya *writhing* (geliat) yang dapat diamati sebagai torsi pada satu sisi, menarik kaki ke belakang, penarikan kembali abdomen, kejang tetani dengan membengkokkan

kepala dan kaki ke belakang. efek analgetik dari ekstrak uji atau obat akan mengurangi atau menghilangkan respon tersebut (Nugraha, 2011).

2. Metode *Randall-Selitto*

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

3. Metode Formalin

Metode ini merupakan suatu metode untuk mengetahui efek analgetik obat pada nyeri kronik. Formalin digunakan sebagai penginduksi yang diinjeksikan secara subkutan pada permukaan tangan/kaki tikus yang akan menimbulkan respon berupa menjinjitkan dan menjilat kaki. Respon ini dinilai dengan skala 0 sampai 3 (Parmar & Prakash, 2006).

4. Metode Induksi Nyeri cara Plat Panas

Hewan percobaan yang ditempatkan di atas plat panas dengan suhu plat sebagai stimulus nyeri akan memberikan respon dengan menggerak-gerakkan atau menjilati telapak kaki atau meloncat. Interval waktu antara pemberian stimulus nyeri dan terjadinya respon sakit disebut waktu reaksi. Respon analgetik dinyatakan positif jika waktu reaksi setelah pemberian obat memperlihatkan waktu reaksi sama atau lebih besar dari 3 kali waktu

normal (sebelum pemberian obat uji atau kelompok kontrol). (kelompok Kerja Ilmiah, 1993).

5. Metode Penapisan Analgetik untuk Nyeri Sendi

Obat analgetik tertentu dapat mengurangi atau meniadakan rasa nyeri sendi, tipe nyeri arthritis pada hewan percobaan yang ditimbulkan oleh suntikan intraartikular larutan AgNO₃ 1%. Setelah diinduksi, terhadap tiap tikus dilakukan gerakan fleksi pada sendi sebanyak 3 kali dengan interval 10 detik. Sediaan uji dinyatakan bersifat analgetik untuk nyeri sendi, jika hewan tidak mencicit kesakitan oleh gerakan fleksi yang dipaksakan, pada waktu-waktu setelah pemberian sediaan uji (Kelompok Kerja Ilmiah, 1993).

G. Metode Pengujian Antiinflamasi

Berbagai metode dapat digunakan untuk menguji aktivitas antiinflamasi dari suatu obat, kandungan kimia, maupun herbal. Adapun beberapa metode untuk uji antiinflamasi, yaitu:

3. Metode Pembentukan Edema Buatan

Metode ini berdasarkan pengukuran volume dari edema buatan. Volume edema diukur sebelum dan sesudah pemberian zat yang di uji. Beberapa iritan yang dipakai sebagai penginduksi edema antara lain formalin, kaolin, ragi dan dekstran. Iritan yang umum digunakan dan memiliki kepekaan yang tinggi adalah karagen (Vogel, 2002).

4. Metode Pembentukan Eritema

Metode ini berdasarkan pengamatan secara visual terhadap eritema pada kulit hewan yang telah dicukur bulunya. Eritema dibentuk akibat iritasi sinar UV selama 20 detik, sehingga terjadi vasodilatasi yang diikuti dengan meningkatnya permeabilitas pembuluh darah dan leukositosis lokal. Dua jam kemudian eritema yang dibentuk diamati (Vogel, 2002).

5. Metode Iritasi Dengan Panas

Metode ini berdasarkan pengukuran luas radang dan berat edema yang terbentuk setelah diiritasi dengan panas. Mula-mula hewan diberi zat warna tripan biru yang disuntik secara IV, dimana zat ini akan berikatan dengan albumin plasma. Kemudian pada daerah penyuntikkan tersebut dirangsang dengan panas yang cukup tinggi. Panas menyebabkan pembebasan histamin endogen sehingga timbul inflamasi. Zat warna akan keluar dari pembuluh darah yang mengalami dilatasi bersama-sama dengan albumin plasma sehingga jaringan yang meradang kelihatan berwarna. Penilaian derajat inflamasi diketahui dengan mengukur luas radang akibat perembesan zat ke jaringan yang meradang. Pengukuran juga dapat dilakukan dengan menimbang edema yang terbentuk, dimana jaringan yang meradang dipotong kemudian ditimbang (Turner, 1965).

6. Metode Pembentukan Kantong granuloma

Metode ini berdasarkan pengukuran volume eksudat yang terbentuk di dalam kantong granuloma. Mula-mula benda terbentuk pelet yang terbuat dari kapas yang ditanam dibawah kulit abdomen tikus menembus lapisan dari kapas yang ditanam dibawah kulit abdomen tikus menembus lapisan linia alba. Respon yang terjadi berupa gejala iritasi, migrasi leukosit dan makrofag ke tempat radang yang mengakibatkan kerusakan jaringan dan timbullah granuloma (Vogel, 2002).

7. Metode Iritasi Pleura

Metode ini berdasarkan pengukuran volume eksudat yang terbentuk karena iritasi dengan induktor radang. Adanya aktifitas obat yang diuji ditandai dengan berkurangnya volume eksudat. Obat diberikan secara oral. Satu jam kemudian disuntik dengan indikator radang seperti formalin secara intra pleura. Setelah 24 jam, hewan dibunuh dengan eter lalu rongga pleura dibuka dan volume eksudat inflamasi diukur (Turner, 1965).

8. Metode Penumpukan Kristal

Pada percobaan ini telapak kaki tikus disuntik dengan suspensi ragi brewer dalam larutan metil selulosa secara subkutan. Akibat penyuntikkan ini menyebabkan peningkatan suhu rektal lebih kurang 2°C atau lebih. Pada waktu 18 jam setelah penyuntikkan

diberikan obat secara oral dan suhu rektal diukur dalam selang 30 menit (Turner, 1965; Vogel, 2002)

H. Karagen

Iritan yang digunakan untuk pengujian efek antiinflamasi beragam jenisnya, satu diantaranya adalah karagen. Karagen merupakan polisakarida hasil ekstraksi rumput laut dari family *Eucheuma*, *Chondrus*, dan *Gigartina*. Bentuknya berupa serbuk berwarna putih hingga kuning kecoklatan, ada yang berbentuk butiran kasar hingga serbuk halus, tidak berbau, serta memberi rasa berlendir di lidah. Berdasarkan kandungan sulfat dan potensi pembentukan gelnya, karagen dapat dibagi menjadi tiga jenis, lamda karagen, iota karagen, dan kappa karagen. Ketiga karagen ini memiliki sifat larut dalam air bersuhu 80°C (Rowe *et al.*, 2009).

Penggunaan karagen sebagai penginduksi radang memiliki beberapa keuntungan antara lain tidak meninggalkan bekas, tidak menimbulkan kerusakan jaringan dan memberikan respon yang lebih peka terhadap obat antiinflamasi dibanding senyawa iritan lainnya (Rowe *et al.*, 2009).

Pada proses pembentukan edema, karagen akan menginduksi cedera sel dengan dilepaskannya mediator yang mengawali proses inflamasi. Edema yang disebabkan induksi karagen dapat bertahan selama 6 jam dan secara berangsur–angsur berkurang dalam waktu 24 jam. Edema yang disebabkan oleh injeksi karagen diperkuat oleh mediator inflamasi terutama

PGE₁ dan PGE₂ dengan cara menurunkan permeabilitas vaskuler. Apabila permeabilitas vaskuler menurun maka protein-protein plasma dapat menuju ke jaringan yang luka sehingga terjadi edema (Corsini et al., 2005)

I. Uraian Hewan Uji

1. Deskripsi

Tikus (*Rattus norvegicus*) merupakan hewan pengerat yang sering digunakan untuk percobaan laboratorium. Tikus yang sering digunakan untuk percobaan laboratorium dikenal tiga macam galur, yaitu *Sprague Dawley*, *Long evans*, dan *Wistar*. Galur *Wistar* lebih sering digunakan karena perkembangbiakan cepat, mempunyai ukuran yang lebih besar dari mencit, mudah dipelihara dalam jumlah yang banyak. Ciri morfologi yang dimiliki tikus galur *Wistar* adalah kepala kecil, ekor lebih panjang dari badannya, temperamen yang baik, serta ketahanan terhadap bahan-bahan toksik (Akbar, 2010)

2. Klasifikasi

Klasifikasi tikus wistar (*Rattus norvegicus*) (*The integrated taxonomic information system*, 2017).

Kerajaan : Hewan
Filum : Chordata
Subfilum : Vertebrata
Kelas : Mamalia
Ordo : Rodentia

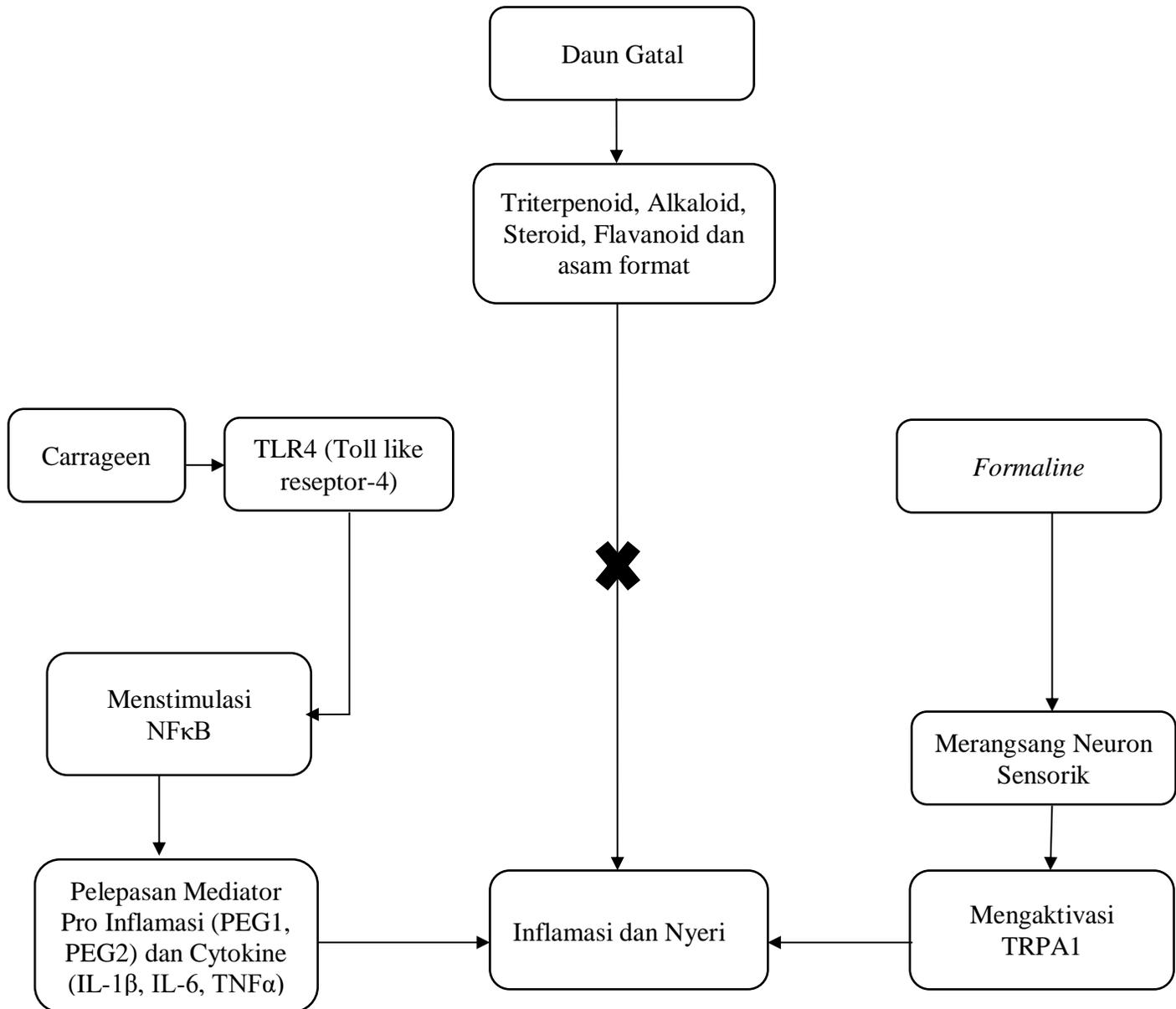
Subordo : Myomorpha
Famili : Muridae
Subfamili : Murinae
Genus : Rattus
Spesies : *Rattus norvegicus*

3. Karakteristik

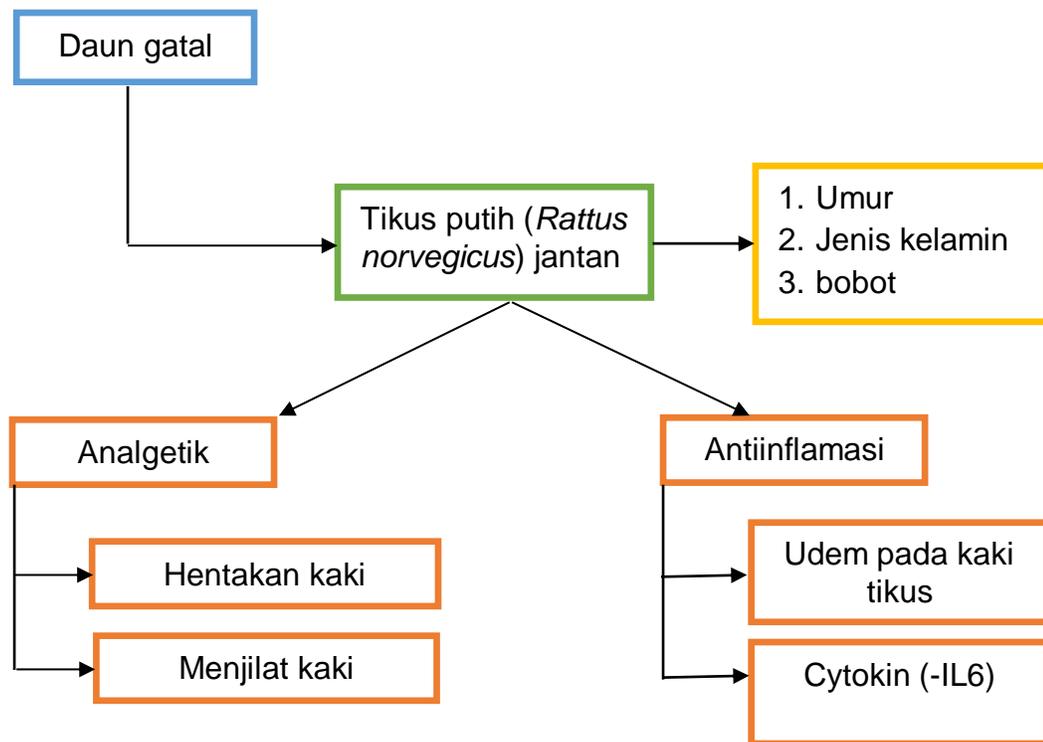
Menurut Malole karakteristik dari hewan uji tikus sebagai berikut :

Umur : 2 – 3 tahun
Berat badan : 450 – 520 g (jantan)
250 – 300 g (betina)
Berat lahir : 5 – 6 g
Luas permukaan tubuh : 50 g : 130 cm²
Temperatur tubuh : 35,9° – 37,5°C
Siklus birahi : 60 – 110 hari
Jumlah pernafasan : 94 – 163/menit
Sifat : aktif
SGPT : 17,5 – 30,2 U/L
SGOT : 30,2 – 45,4 U/L
Jenis hewan : hewan pengerat

J. Kerangka Teori



K. Kerang Konsep



Keterangan:



Variabel Bebas



Variabel Kendali



Variabel Antara



Variabel Terikat