

SKRIPSI

UJI AKTIVITAS ANALGETIK EKSTAK ETANOL KULIT BUAH NANGKA MUDA (*Artocarpus heterophyllus* Lamk.) PADA MENCIT (*Mus musculus*) PUTIH JANTAN YANG DIINDUKSI NYERI DENGAN METODE TAIL IMMERSION

ANALGESIC ACTIVITY TEST OF ETHANOLIC EXTRACT OF JACKFRUIT (*Artocarpus heterohyllus* Lamk.) PEEL ON MALE WHITE MICE (*Mus musculus*) INDUCED PAIN BY TAIL IMMERSION METHOD

Disusun dan diajukan oleh

ZAINAH AURA HATIFAH

N011 17 1527



**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

**UJI AKTIVITAS ANALGETIK EKSTAK ETANOL KULIT BUAH
NANGKA MUDA (*Artocarpus heterophyllus* Lamk.) PADA MENCIT
(*Mus musculus*) PUTIH JANTAN YANG DIINDUKSI NYERI DENGAN
METODE TAIL IMMERSION**

**ANALGESIC ACTIVITY TEST OF ETHANOLIC EXTRACT OF
JACKFRUIT (*Artocarpus heterohyllus* Lamk.) PEEL ON MALE WHITE
MICE (*Mus musculus*) INDUCED PAIN BY TAIL IMMERSION METHOD**

SKRIPSI

untuk melengkapi tugas-tugas dan memenuhi
syarat-syarat untuk mencapai gelar sarjana

**ZAINAH AURA HATIFAH
N011 17 1527**

**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

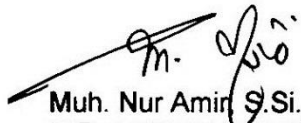
**UJI AKTIVITAS ANALGETIK EKSTAK ETANOL KULIT BUAH
NANGKA MUDA (*Artocarpus heterophyllus* Lamk.) PADA MENCIT
(*Mus musculus*) PUTIH JANTAN YANG DIINDUKSI NYERI DENGAN
METODE TAIL IMMERSION**

ZAINAH AURA HATIFAH

N011 17 1527

Disetujui oleh :

Pembimbing Utama



Muh. Nur Amir, S.Si., M.Si., Apt.
NIP. 19861111 201504 1 001

Pembimbing Pendamping



Yuyu Mulsiani Evary, S.Si., M.Pharm.Sci., Apt.
NIP. 19850417 201504 2 001

Pada tanggal 09 06 2021

LEMBAR PENGESAHAN SKRIPSI

UJI AKTIVITAS ANALGETIK EKSTAK ETANOL KULIT BUAH NANGKA MUDA (*Artocarpus heterophyllus* Lamk.) PADA MENCIT (*Mus musculus*) PUTIH JANTAN YANG DIINDUKSI NYERI DENGAN METODE TAIL IMMERSION

Disusun dan diajukan oleh :

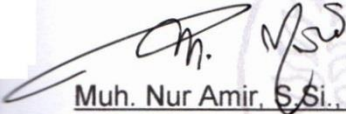
ZAINAH AURA HATIFAH
N011 17 1527


Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Sarjana Program Studi Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin pada tanggal 06 2021 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,


Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping


Muh. Nur Amir, S.Si., M.Si., Apt.
NIP. 19861111 201504 1 001


Yayu Mulsiani Evary, S.Si., M.Pharm.Sci., Apt.
NIP. 19850417 201504 2 001

Ketua Program Studi S1 Farmasi,
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin


Firzan Nainu, S.Si., M.Biomed.Sc., Ph.D., Apt.
NIP. 19820610 200801 1 012



PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Yang bertanda tangan di bawah ini ;

Nama : Zainah Aura Hatifah
NIM : N011171527
Program Studi : Farmasi
Jenjang : S1

Menyatakan dengan ini bahwa Skripsi dengan judul Uji Aktivitas Analgetik Ekstak Etanol Kulit Buah Nangka Muda (*Artocarpus heterophyllus* Lamk.) Pada Mencit (*Mus musculus*) Putih Jantan Yang Diinduksi Nyeri Dengan Metode Tail Immersion adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila di kemudian hari skripsi karya saya ini terbukti bahwa sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan cara melanggar hak cipta pihak lain, maka saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, 09 06 2021

Yang Menyatakan



Zainah Aura Hatifah

UCAPAN TERIMA KASIH

Bismillahirrahmanirrahim, Alhamdu lillahi rabbil 'aalamiin, puji dan syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah subhanahu wa ta'ala atas berkat, rahmat, dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini dengan judul "Uji Aktivitas Analgesik Ekstrak Etanol Kulit Buah Nangka Muda (*Artocarpus heterophyllus* Lamk.) pada Mencit (*Mus musculus*) Putih Jantan yang diinduksi Nyeri dengan Metode Tail Immersion" sebagai salah satu syarat untuk menyelesaikan Program Sarjana (S1) Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Hasanuddin.

Selama proses penyusunan skripsi ini penulis menyadari banyaknya kendala dan keluh kesah yang dihadapi. Namun, berkat dukungan dan bantuan dari berbagai pihak serta usaha penulis maka skripsi ini terselesaikan dengan baik dan lancar.

Terkhusus ucapan terima kasih penulis haturkan sebesar-besarnya kepada kedua orang tua tercinta, Ayahanda Rudy dan Ibunda Erna Tahir dengan seluruh ketulusan hati, pengorbanan, dan kasih sayang yang penuh diberikan kepada penulis baik berupa materi, memberi dukungan dan semangat tanpa henti, motivasi, doa, dan nasihat, serta saudara satu-satunya yang tersayang Muhallun Rayyan Ramadhan karena telah memberikan semangat, dukungan, dan juga doa kepada penulis. Terima kasih juga penulis sampaikan kepada Dianjar Pradana Amiruddin yang tanpa henti memberikan dukungan, semangat, motivasi, serta doa, dan tak pernah bosan mendengar keluh kesah dan curahan hati penulis, dan

juga kepada Tante/Bibi Nurlaila Yamco yang selalu memberikan semangat, dukungan, perhatian dan doa kepada penulis. Tidak lupa pula dengan segala kerendahan dan ketulusan hati penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Bapak Muh. Nur Amir, S.Si., M.Si., Apt. selaku pembimbing utama dan Ibu Yuyu Mulsiani Evary, S.Si., M.Pharm.Sci., Apt. selaku pembimbing pendamping yang telah sabar dan ikhlas dalam meluangkan waktu maupun pikiran dalam membimbing, memberi saran, nasihat, motivasi serta dukungan kepada penulis untuk menyelesaikan skripsi ini, juga kepada Ibu Yuyu Mulsiani Evary, S.Si., M.Pharm.Sci., Apt. selaku pembimbing pendamping sekaligus penasehat akademik yang telah membantu dalam memberikan nasihat, arahan, bimbingan terkait akademik penulis selama menempuh pendidikan di Fakultas Farmasi.
2. Ibu Sumarheni, S.Si., M.Sc., Apt. dan Bapak Usmar, S.Si., M.Si., Apt. selaku tim penguji yang telah meluangkan waktu untuk memberikan kritik dan saran serta ilmu dalam membantu penyelesaian skripsi ini.
3. Dekan dan wakil dekan, Bapak dan Ibu dosen, serta staf Fakultas Farmasi, Universitas Hasanuddin.
4. Kak Syamsiah, S.T selaku laboran Biofarmasi dan Farmakologi-Toksikologi yang telah memberikan ilmu dan juga bantuan selama penelitian.
5. Sahabat- sahabat seperjuangan saya Jumalia, Ananda Pratiwi, Zilfrida Aura Bening Azizy, Shabrina Zahra Annisa, Nur Zadila, Andi Aulia

Nurazizah yang selama ini saling berbagi ilmu, dukungan, perhatian, kerja sama, dan segala kebersamaan yang dilalui selama perkuliahan.

6. Teman-teman seperjuangan penelitian "Bismillah S.Si." yang selalu bersama-sama berbagi ilmu, bekerja sama, dan suka duka yang telah dilalui bersama selama penelitian.
7. Teman-teman Korps. Asisten Botani Farmasi 2017 "Herba Squad" yang selalu memberikan dukungan dan semangat, serta kebersamaan dalam berbagi ilmu sebagai asisten.
8. Kepada teman-teman angkatan 2017 Fakultas Farmasi, Universitas Hasanuddin "CLOSTRIDIUM" yang bersama-sama berjuang menuntut ilmu, kebersamaan dan kekompakan, suka dan duka yang telah dilalui bersama selama perkuliahan.
9. Serta semua pihak yang telah membantu yang tidak sempat penulis sebutkan satu persatu.

Penulis menyadari bahwa penyusunan skripsi ini masih jauh dari **kesempurnaan** dan masih terdapat banyak kekurangan. Oleh karena itu, **kritik** dan saran yang membangun sangat diharapkan demi **penyempurnaan** skripsi ini kedepannya dari berbagai pihak. Semoga **skripsi** ini dapat bermanfaat dan menginspirasi pembaca sebagai **pengembangan** ilmu pengetahuan. Aamiin.

Makassar, 09 06 2021



Zainah Aura Hatifah

ABSTRAK

ZAINAH AURA HATIFAH. Uji Aktivitas Analgetik Ekstak Etanol Kulit Buah Nangka Muda (*Artocarpus heterophyllus* Lamk.) Pada Mencit (*Mus musculus*) Putih Jantan Yang Diinduksi Nyeri Dengan Metode Tail Immersion (dibimbing oleh Muh. Nur Amir dan Yuyu Mulsiani Evary).

Pengobatan nyeri yang umumnya digunakan adalah analgetik golongan nonsteroid (AINS) yang dapat menimbulkan efek samping seperti dispepsia, ulkus peptikum, dan kerusakan saluran cerna. Oleh karena itu, dilakukan penelitian aktivitas antinyeri dari bahan alam dengan menggunakan ekstrak etanol kulit buah nangka muda (*Artocarpus heterophyllus* Lamk.) pada mencit putih jantan menggunakan metode Tail Immersion. Kulit buah nangka merupakan salah satu tanaman yang diketahui berpotensi memberikan efek farmakologi sebagai anti nyeri. Tujuan dilakukannya penelitian ini adalah mengetahui aktivitas analgetik dari ekstrak etanol kulit buah nangka muda (*Artocarpus heterophyllus* Lamk.) pada mencit (*Mus musculus*) putih jantan yang diinduksi nyeri dengan metode *Tail immersion*. Sebanyak 25 ekor mencit dibagi menjadi 5 kelompok perlakuan, kelompok 1 yaitu kontrol positif (Natrium diklofenak), kelompok 2 yaitu kontrol negatif (natrium CMC 1%), kelompok 3, 4, dan 5 yaitu kelompok ekstrak kulit buah nangka (100 mg/kgBB, 300 mg/kgBB, dan 500 mg/kgBB). Data berupa waktu respon ketika mencit menarik ekor dari stimulus termal dicatat sebagai waktu periode latensi (detik). Hasil penelitian menunjukkan bahwa dosis ekstrak etanol kulit buah nangka 500 mg/kgBB memiliki aktivitas analgetik yang lebih besar dibandingkan dengan dosis ekstrak etanol kulit buah nangka 100 mg/kgBB dan 300 mg/kgBB, dengan nilai persentase analgesik sebesar 26,78% dan nilai signifikansi yaitu $p < 0,05$.

Kata Kunci : Kulit buah nangka muda (*Artocarpus heterophyllus* Lamk.), Mencit (*Mus musculus*), Analgesik, Metode *Tail immersion*

ABSTRACT

ZAINAH AURA HATIFAH. Analgesic Activity Test Of Ethanolic Extract Of Jackfruit (*Artocarpus heterophyllus* Lamk.) Peel On Male White Mice (*Mus Musculus*) Induced Pain By Tail Immersion Method (supervised by Muh. Nur Amir dan Yuyu Mulsiani Evary).

Pain treatment that is generally used is non-steroidal analgesics (NSAIDs) which can cause side effects such as dyspepsia, peptic ulcers, and gastrointestinal damage. So that, we conduct research on analgesic effect of ethanolic extract of jackfruit (*Artocarpus heterophyllus* Lamk.) peel on male white mice by using Tail Immersion Method. Jackfruit peel is one of the plants known to have the potential to provide pharmacological effects as an anti-pain. The purpose of this study was to determine the analgesic activity test of the ethanolic extract of jackfruit (*Artocarpus heterophyllus* Lamk.) peel on male white mice (*Mus musculus*) induced pain by Tail immersion method. A total of 25 mice were divided into 5 treatment groups, group 1 was positive control (diclofenac sodium), group 2 was negative control (sodium CMC 1%), groups 3, 4, and 5 namely jackfruit rind extract group (100 mg/kgBW, 300 mg/kgBW, and 500 mg/kgBW). Data in the form of response time when mice pull the tail from the thermal stimulus are recorded as latency period time (seconds). The results showed that the ethanol extract dose of jackfruit rind 500 mg/kgBW had greater analgesic activity compared to the ethanol extract doses of jackfruit rind 100 mg/kgBW and 300 mg/kgBW, with an analgesic percentage value of 26.78% and a significance value that is $p < 0.05$.

Keywords: Jackfruit peel (*Artocarpus heterophyllus* Lamk.), Mice (*Mus musculus*), Analgesics, Tail immersion method

DAFTAR ISI

	Halaman
UCAPAN TERIMA KASIH	vii
ABSTRAK	ix
ABSTRACT	x
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
BAB I PENDAHULUAN	1
I.1 Latar belakang	1
I.2 Rumusan Masalah	4
I.3 Tujuan Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
II.1 Tanaman Nangka	5
II.2 Ekstrak	8
II.3 Ekstraksi	9
II.4 Konsep Nyeri	17
II.5 Natrium Diklofenak	23
II.6 Metode Pengujian Analgesik secara <i>In-Vivo</i>	25
BAB III METODE PENELITIAN	29
III.1 Alat dan Bahan	29
III.2 Metode Kerja	29

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	33
IV.1 Hasil Ekstraksi Kulit Buah Nangka Muda	33
IV 2. Hasil Uji Aktivitas Analgetik dengan Metode <i>Tail Immersion</i>	34
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	42
V.1. Kesimpulan	42
V.2. Saran	42
DAFTAR PUSTAKA	43
LAMPIRAN	47

DAFTAR TABEL

Tabel	halaman
1. Hasil Rendamen Proses Ekstraksi Kulit Buah Nangka	34
2. Hasil Uji Waktu Latensi Analgesia	37
3. Hasil Perhitungan Persen Penghambatan Nyeri	38

DAFTAR GAMBAR

Gambar	halaman
1. Nangka (<i>Artocarpus heterophyllus</i> Lamk.)	5
2. Mekanisme nyeri perifer	21
3. Struktur kimia natrium diklofenak	24
4. Grafik profil aktivitas analgesik yang dilihat dari rata-rata waktu latensi pada tiap kelompok perlakuan	37
5. Diagram batang hasil presentase analgesik	40
6. Sampel kulit buah nangka muda	60
7. Pencucian sampel kulit buah nangka muda	60
8. Penimbangan sampel kulit buah nangka muda	60
9. Pengeringan sampel kulit buah nangka muda	60
10. Penimbangan simplisia kering kulit buah nangka muda	60
11. Proses ekstraksi kulit buah nangka muda secara maserasi	61
12. Proses penyaringan sampel hasil maserasi 7x24 jam	61
13. Hasil penyaringan remaserasi	61
14. Hasil remaserasi diuapkan menggunakan alat <i>rotary evaporator</i>	61
15. Proses pengeringan ekstrak pada <i>waterbath</i>	61
16. Ekstrak etanol kulit buah nangka muda dosis 100 mg/kgBB, 300 mg/kgBB, 500 mg/kgBB, Natrium CMC 1%, dan Natrium Diklofenak	61
17. Proses aklimatisasi hewan coba	61
18. Pemberian perlakuan kepada hewan coba	62
19. Pengujian aktivitas analgesik dengan metode tail immersion	62

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	halaman
1. Skema kerja	47
2. Perhitungan Dosis	49
3. Hasil Uji Statistik	52
4. Perhitungan Rendamen	57
5. Perhitungan Persen Penghambatan Nyeri (Analgesik)	58
6. Gambar Penelitian	60
7. Determinasi Tanaman	63
8. Kode Etik Penelitian	64

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar belakang

Definisi nyeri dalam kamus medis merupakan perasaan distress, kesakitan, ketidaknyamanan yang ditimbulkan dari stimulasi ujung saraf tertentu. Nyeri berperan sebagai sinyal peringatan dari tubuh terhadap jaringan yang sedang mengalami kerusakan (Rosdahl dan Kowalski, 2017). Nyeri merupakan masalah besar bagi kesehatan dunia, dan diperkirakan 1 dari 5 orang dewasa menderita nyeri dan 1 dari 10 orang dewasa didiagnosis dengan nyeri kronis tiap tahun. Terapi farmakologi yang digunakan dalam menurunkan intensitas nyeri biasanya menggunakan analgetik yang memiliki beberapa efek samping (Kurniyawan, 2016).

Analgetik adalah zat yang bisa mengurangi rasa nyeri tanpa mengurangi kesadaran (Tjay dan Rahardja, 2015). Rasa nyeri bisa diatasi dengan menggunakan berbagai macam obat analgetik. Analgetik terbagi menjadi dua kelompok utama yaitu analgetik opioid dan analgetik non-opioid. Analgetik opioid memiliki sistem kerja sebagai penghilang nyeri yang hebat dalam dosis yang besar, dan memiliki efek samping yang dapat menimbulkan rasa nyaman (euforia). Selain itu penggunaannya mempunyai resiko yang besar akan ketergantungan obat (adiksi), contoh yang paling sering digunakan adalah morfin untuk mengatasi nyeri sedang sampai berat. Analgetik nonopioid atau Obat antiinflamasi nonsteroid

(AINS) mampu meringankan dan menghilangkan rasa sakit tanpa mempengaruhi sistem susunan saraf atau bahkan tidak menimbulkan hilangnya kesadaran dan juga tidak menimbulkan efek adiksi pada penggunaannya, contoh AINS antara lain aspirin, ibuprofen, asam mefenamat, natrium diklofenak dan meloxicam. Analgetik nonopioid lain yang umumnya digunakan untuk nyeri ringan adalah asetaminofen (Roshdahl dan Kowalski, 2017).

Seiring dengan perkembangan zaman dan teknologi, penggunaan obat-obatan tradisional (herbal) dari tanaman obat masih menjadi pilihan bagi masyarakat ketika sedang sakit dengan adanya kesadaran masyarakat untuk kembali ke alam (*back to nature*). Meskipun kemajuan teknologi dan ilmu pengetahuan modern yang semakin canggih di zaman ini, ternyata tidak mampu menggeser atau mengesampingkan obat-obatan tradisional. Hal ini disebabkan obat tradisional dapat diperoleh tanpa resep dokter, dapat diramu sendiri, bahan baku mudah diperoleh, dan tanaman obat dapat ditanam sendiri, serta tidak memerlukan biaya pengobatan yang mahal. Selain itu, obat tradisional juga diyakini memiliki efek samping yang lebih kecil dibandingkan obat sintetik dan harganya yang lebih murah (Tone *et al.*, 2013).

Salah satu jenis tanaman yang dapat dijadikan sebagai alternatif pengobatan yaitu nangka (*Artocarpus heterophyllus* Lamk.). Nangka (*Artocarpus heterophyllus* Lamk.) merupakan tanaman yang potensial untuk dikembangkan. Selama ini, penelitian terkait pemanfaatan nangka

seperti bagian kulit batang dilaporkan memiliki aktivitas antibakteri, akar tanaman dilaporkan adanya aktivitas antioksidan dan antimalaria, dan bagian utama dari tanaman nangka yaitu bagian buahnya sering dimanfaatkan sebagai bahan makanan maupun minuman. Sedangkan, bagian kulit dari buah nangka belum memiliki manfaat yang besar, sehingga sering kali dibuang begitu saja dan menjadi limbah tanpa dimanfaatkan terlebih dahulu.

Raihan *et al.*, (2020), melaporkan adanya kandungan senyawa golongan alkaloid, flavonoid, fenol, dan terpenoid pada ekstrak kulit buah nangka. Terdapat pula tiga senyawa fenolik dari ekstrak kulit nangka yang dapat berefek antiinflamasi yaitu artocarpesin, norartocarpetin, dan oxyresveratrol. Hasil penelitian menunjukkan bahwa artocarpesin menekan produksi oksida nitrat (NO) dan prostaglandin E2 (PGE 2) yang diinduksi lipopolisakarida (LPS) melalui penurunan regulasi dari *inducible nitric oxide synthase* (iNOS) dan ekspresi protein siklooksigenase-2 (COX-2). Dengan demikian, artokarpesin dapat memberikan pendekatan terapeutik potensial untuk gangguan terkait peradangan maupun nyeri (Prakash *et al.*, 2009). Pada penelitian lainnya dilakukan uji efek analgetik pada ekstrak etanol daun nangka (*Artocarpus heterophyllus* Lamk.) dengan dosis 100 mg/kgBB, 300 mg/kgBB, dan 600 mg/kg BB pada mencit yang diinduksi asam asetat. Hasil penelitian tersebut menunjukkan pada dosis 600 mg/kgBB mencit memiliki efek yang besar sebagai

analgetik pada mencit jantan yang diinduksikan asam asetat (Auliah *et al.*, 2019).

Berdasarkan uraian di atas, maka perlu dilakukan penelitian untuk menguji aktivitas analgetik dari ekstrak etanol kulit buah nangka muda (*Artocarpus heterophyllus* Lamk.) pada mencit (*Mus musculus*) putih jantan yang diinduksi nyeri dengan metode *Tail Immersion*.

II.2 Rumusan masalah

Berdasarkan uraian diatas, rumusan masalah yang dapat ditarik adalah apakah ekstrak etanol kulit buah nangka muda (*Artocarpus heterophyllus* Lamk.) memiliki aktivitas analgetik pada mencit (*Mus musculus*) putih jantan yang diinduksi nyeri dengan metode *Tail immersion*?

II. 3 Tujuan penelitian

Tujuan dilakukannya penelitian ini adalah untuk mengetahui aktivitas analgetik dari ekstrak etanol kulit buah nangka muda (*Artocarpus heterophyllus* Lamk.) pada mencit (*Mus musculus*) putih jantan yang diinduksi nyeri dengan metode *Tail immersion*.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Tanaman Nangka

II.1.1 Klasifikasi Nangka



Gambar 1. Nangka (*Artocarpus heterophyllus* Lamk.) (Koleksi pribadi)

Menurut Rukmana (2008), klasifikasi untuk tanaman nangka sebagai berikut :

Kingdom	: Plantae
Divisio	: Spermatophyta
Sub divisio	: Angiospermae
Class	: Dicotyledoneae
Ordo	: Morales
Family	: Moraceae
Genus	: <i>Artocarpus</i>
Spesies	: <i>Artocarpus heterophyllus</i> Lamk.

II.2.2 Nama Daerah

Di Indonesia tanaman nangka memiliki beberapa nama daerah yaitu nongko atau nangka (Jawa, Gorontalo); langge (Gorontalo); anane (Ambon); lumasa atau malasa (Lampung); nanal atau kroul (Irian Jaya); nangka (Sunda) (Hidayat dan Napitupulu, 2015).

Beberapa nama asing yaitu jackfruit, jack (Inggris); nangka (Malaysia); kapiak (Papua Nugini); liangka (Filipina); peignai (Myanmar); khnaor (Kamboja); mimiz atau miiz hngang (Laos); khanun (Thailand); mit (Vietnam) (Ansar *et al.*, 2019).

II.2.3 Morfologi Tanaman

Pohon dengan tinggi batang dapat mencapai 30 m, permukaan batang kasar, bergetah putih, kayu bagian dalam berwarna kekuningan. Daun berbentuk bulat telur sungsang atau menjorong, berwarna hijau tua cerah di permukaan atas dan hijau pucat di permukaan bawah, meruncing ke ujung dan ke pangkal daun lebih kecil/kurus seperti segitiga dan kaku. Karangan bunga jantan terdapat di ranting sebelah atas, karangan bunga betina terdapat di ketiak cabang dan anak cabang bawah. Buah berukuran besar 30-100 cm x 25-50 cm, bulat atau melonjong. Kulit buah berduri pendek, biji bulat panjang, terdapat di dalam daging buah yang sedikit bergetah dan berlendir, warna daging buah kuning, dan beraroma (Hidayat dan Napitupulu, 2015). Buah nangka memiliki aroma dan rasa yang manis dengan tekstur yang kenyal. Buah nangka yang sudah

matang dipohon memiliki umur simpang yang pendek yaitu 3-4 hari (Ansar *et al.*, 2019).

II.1.4 Kandungan Kimia

Kayu mengandung zat warna kuning yang dinamakan morine, alkaloid, saponin, glukosida, dan kalsium oksalat. Kulit kayu mengandung resin, sikloheterofilin, dan tanin. Daun mengandung alkaloid, saponin, glukosida, tanin, dan kalsium oksalat. Daging buah mengandung albuminoid, karbohidrat, minyak lemak, vitamin C, dan karoten (Setiawan, 2008). Kulit buah memiliki kandungan senyawa golongan alkaloid, flavonoid, fenol dan terpenoid (Raihan *et al.*, 2020).

II.1.5 Kegunaan Tanaman

Kulit kayu batang nangka berpotensi sebagai antibakteri dengan diameter zona hambatnya yaitu 25-100 mg/sumur dan sebagai antioksidan dengan nilai IC_{50} sebesar 691,202 ppm (variasi 1), 490 ppm (variasi 2), dan 605,794 (variasi 3) (Mauliyani, *et al.*, 2018). Daun nangka dapat memberikan efek analgetik (Auliah *et al.*, 2019), memberikan efek hipoglikemik pada mencit dengan konsentrasi ekstrak metanol daun nangka yaitu 15% dengan dosis 5,00 gram/kgBB, sebagai obat luka dan pelancar ASI, mengobati demam, penyakit kulit, antidiare, dan immunomodulator (Anas *et al.*, 2016). Pemberian buah nangka sebanyak 135 gram yang diberikan setiap hari selama 7 hari dengan kandungan kalium sebesar 335 mg dapat menurunkan tekanan darah sistolik (Alawiyah H. dan Sugiyanto, 2012).

II.2 Ekstrak

II.2.1 Pengertian Ekstrak

Extraction berasal dari perkataan “*extrahere*”, “*to draw out*”, yaitu suatu cara untuk menarik satu atau lebih zat dari bahan asal. Umumnya zat berkhasiat tersebut dapat ditarik, namun khasiatnya tidak berubah (Syamsuni, 2007).

Ekstrak adalah suatu produk hasil pengambilan zat aktif melalui proses ekstraksi menggunakan pelarut, dimana pelarut yang digunakan diuapkan kembali sehingga zat aktif ekstrak menjadi pekat. Bentuk dari ekstrak yang dihasilkan dapat berupa ekstrak kental atau kering tergantung jumlah pelarut yang diuapkan (Marjoni, 2016).

II.2.2 Penggolongan Ekstrak

Berdasarkan sifatnya, ekstrak dapat dibagi menjadi empat, yaitu ekstrak encer, ekstrak kental, ekstrak kering, dan ekstrak cair.

1. Ekstrak encer (*Extractum tenue*), merupakan sediaan yang memiliki konsistensi seperti cairan madu yang mudah mengalir.
2. Ekstrak kental (*Extractum spissum*), merupakan sediaan kental yang apabila dalam keadaan dingin dan kecil kemungkinan bisa dituang. Kandungan air pada ekstrak kental berjumlah sampai dengan 30%.
3. Ekstrak kering (*Extractum siccum*), merupakan sediaan yang memiliki konsistensi kering dan mudah dihancurkan dengan tangan. Melalui penguapan dan pengeringan sisanya akan terbentuk suatu produk.

Kandungan lembab yang baik pada ekstrak kering yaitu tidak lebih dari 5%.

4. Ekstrak cair (*Extractum fluidum*) merupakan sediaan dari simplisia nabati yang mengandung etanol sebagai pelarut atau sebagai pengawet atau sebagai pelarut dan pengawet.

Jika tidak dinyatakan lain pada masing-masing monografi tiap ml ekstrak mengandung bahan aktif dari 1 g simplisia yang memenuhi syarat (Permenkes No.5/2014).

Faktor yang mempengaruhi ekstrak yaitu faktor biologi dan faktor kimia. Faktor biologi meliputi : spesies tumbuhan, lokasi tumbuh, waktu pemanenan, penyimpanan bahan tumbuhan, umur tumbuhan dan bagian yang digunakan. Sedangkan faktor kimia yaitu : faktor internal (jenis senyawa aktif dalam bahan, komposisi kualitatif dan kuantitatif senyawa aktif, kadar total rata-rata senyawa aktif) dan faktor eksternal (metode ekstraksi, perbandingan ukuran alat ekstraksi, ukuran kekerasan dan kekeringan bahan, pelarut yang digunakan dalam ekstraksi, kandungan logam berat, kandungan pestisida) (Depkes RI, 2000).

II.3 Ekstraksi

II.3.1 Pengertian Ekstraksi

Ekstraksi adalah suatu proses pemisahan yang didasarkan pada perpindahan massa komponen kimia yang terdapat dalam sampel bahan alam ke dalam pelarut. Prinsip metode ini didasarkan pada distribusi zat pelarut ke dalam pelarutnya (Nugroho, 2017).

Ekstraksi suatu tanaman obat adalah pemisahan secara kimia atau fisika suatu bahan padatan atau bahan cair dari suatu padatan, yaitu tanaman obat (Depkes RI, 2000). Prinsip proses ekstraksi dimulai dengan proses pembukaan jaringan atau dinding sel dengan perlakuan panas, yang dilanjutkan dengan proses penarikan senyawa target menggunakan pelarut organik yang sesuai, berdasarkan prinsip kedekatan sifat kepolaran/polaritas dari senyawa dan pelarut. Berbagai macam pelarut organik ataupun air dapat digunakan untuk ekstraksi. Selain itu juga ada metode ekstraksi tanpa pelarut yaitu dengan metode supercritical fluid extraction (SFE). Melalui metode ini, fungsi pelarut sebagai extractant digantikan oleh gas karbondioksida yang bersifat inert, sehingga metode ini lebih ramah lingkungan karena tidak menghasilkan limbah pelarut organik (Nugroho, 2017).

II. 2.2 Metode Ekstraksi

Ada beberapa metode ekstraksi berdasarkan prinsip kerja dan peralatan yang digunakan. Pemilihan metode didasarkan pada karakteristik bahan dan senyawa metabolit yang akan diekstrak, rendemen ekstrak yang ingin diperoleh, kecepatan ekstraksi, dan juga biaya. Beberapa metode ekstraksi antara lain: maserasi, perkolasi, reflux, soxhlet, ekstraksi dengan ultrasonikasi, ekstraksi dengan tekanan, dan ekstraksi dengan microwave (Nugroho, 2017).

II.2.2.1 Maserasi

Maserasi merupakan metode ekstraksi yang paling sederhana dan

kuno. Meskipun demikian, metode ini masih secara luas digunakan karena beberapa kelebihan seperti biaya yang murah, peralatan yang sederhana, serta tanpa perlakuan panas sehingga menjadi pilihan tepat untuk ekstraksi senyawa-senyawa yang tidak tahan panas (termolabile).

Prosedur maserasi adalah dengan merendam bahan baku yang telah disiapkan (dikeringkan dan digiling) ke dalam pelarut yang sesuai pada suatu bejana dan ditempatkan pada suhu ruang dan ditunggu untuk beberapa waktu. Pengadukan secara kontinyu atau berkala juga dapat dilakukan untuk mempercepat proses ekstraksi. Proses ekstraksi dapat dihentikan jika telah diperoleh titik jenuh (equilibrium) antara konsentrasi senyawa metabolit pada larutan ekstrak dengan konsentrasi senyawa metabolit pada bahan. Setelah selesai maka larutan ekstrak dapat disaring dengan kertas saring untuk memisahkan dengan bahan asalnya. Untuk meningkatkan rendemen, maka prosedur di atas dapat diulangi hingga dua atau tiga kali dengan menggunakan sisa/ampas bahan hasil ekstraksi tahap pertama. Hal ini dimungkinkan karena pada ekstraksi tahap pertama, tepatnya pada saat titik equilibrium di mana kesetimbangan konsentrasi tercapai, masih ada sisa senyawa metabolit yang tertinggal pada bahan dan masih berpeluang untuk diambil kembali dalam rangka meningkatkan rendemen totalnya.

Kelebihan dari metode ini ialah peralatan yang sederhana, sedangkan kekurangan dari metode ini adalah waktu yang diperlukan

cukup lama, menggunakan pelarut yang banyak, tidak dapat digunakan untuk bahan-bahan yang mempunyai tekstur yang keras.

II.2.2.2 Perkolasi

Perkolasi dan maserasi memiliki persamaan sama-sama tidak memerlukan panas dalam proses ekstraksinya. Dalam metode ekstraksi ini, alat utamanya adalah perkolator. Perkolator yaitu sebuah bejana berbentuk silindris atau kerucut terbalik yang dilengkapi dengan lobang atau kran di bagian ujung bawahnya. Proses perkolasi sendiri dilakukan dengan melarutkan senyawa metabolit pada suatu bahan yang akan diekstrak dengan cara mengalirkan pelarut yang sesuai pada matriks bahan atau sampel yang telah dipak atau ditata pada perkolator sehingga senyawa metabolit terikut dengan pelarut dan mengalir keluar dari bejana untuk ditampung.

Prosedur ini dapat diulangi berkali-kali hingga dirasa tidak efisien lagi dikarenakan metabolit yang terbawa terlalu sedikit yang terlihat dari perubahan warna larutan ekstrak atau dari hasil tes dengan bahan kimia tertentu (reagent) untuk mendeteksi dan memastikan apakah masih ada senyawa yang terikut apa tidak. Metode ini sudah tentu tidak membutuhkan proses filtrasi, karena ekstrak sudah tersaring pada perkolator.

Metode ini hanya efektif untuk bahan-bahan dengan tingkat kelarutan yang tinggi terhadap pelarut. Atau dengan kata lain, metode ini efektif jika senyawa metabolit di dalam bahan mudah terlarut dalam

pelarut yang digunakan. Untuk itu, pemilihan jenis pelarut memegang peranan sangat penting di sini. Perkolasi juga memungkinkan untuk diaplikasikan pada skala yang lebih besar, seperti pada industri. Jika menginginkan proses yang lebih efisien dengan rendemen yang lebih tinggi, maka penggunaan pelarut panas juga dimungkinkan asalkan tidak merusak senyawa, terutama senyawa yang labil pada suhu tinggi (thermolabile).

II.2.2.3 Reflux

Pada metode ini bahan yang akan diekstrak direndam pada pelarut dalam sebuah bejana/labu yang biasanya berbentuk bulat yang kemudian ditempatkan pada sebuah pemanas (dapat menggunakan *water bath*, *heating mantle*, atau *hot plate*). Bagian atas labu ada sebuah lubang yang dihubungkan dengan alat pendingin balik (kondesor). Lubang pada bejana tersebut juga berguna untuk memasukkan dan mengeluarkan bahan, pelarut, maupun hasil ekstraknya.

Selama proses pemanasan, pelarut akan mendidih dan menguap. Pada fase ini pelarut panas akan merusak jaringan dan dinding sel yang kemudian berpenetrasi ke bagian dalam sel dan melarutkan senyawa-senyawa metabolit yang kemudian terlarut bersama pelarut. Pada saat pelarut mendidih, maka zat-zat yang terlarut akan tertinggal di dalam labu ekstraksi. Sementara itu, pelarut akan mendidih, menguap dan mengalir dengan bergerak ke atas menuju kondesor. Pada saat yang sama, karena dialiri dengan fluida dingin, maka suhu kondesor jauh di bawah

suhu uap pelarut. Dengan demikian uap pelarut akan cepat mengalami kondensasi (pendinginan dan berubah wujud menjadi cair kembali) yang kemudian mengalir ke bawah lagi menuju labu ekstraksi. Proses ini berlangsung secara kontinyu sampai mekanisme pemanasan dihentikan.

Kelebihan dari metode ini ialah cocok digunakan untuk mengekstraksi sampel-sampel yang mempunyai tekstur kasar dan tahan pemanasan langsung. Kekurangan dari metode ini adalah membutuhkan volume total pelarut yang besar dan energi untuk proses pemanasan.

II.2.2.4 Soxhlet

Prinsip ekstraksi dengan metode soxhlet adalah dengan mengekstrak bahan yang sudah dihaluskan dan dibungkus pada selembur kertas saring kemudian dimasukkan ke dalam alat soxhlet yang sebelumnya telah ditempatkan pelarut pada labu soxhlet yang berada di bagian bawah. Persis di bawah labu soxhlet tersebut ditempatkan sebuah heating mantle atau hot plate untuk memanaskan labu soxhlet. Ketika soxhlet dipanaskan, maka pelarut pada labu soxhlet akan menguap dan terkondensasi kembali karena adanya sistem pendingin (kondensasi), sehingga mencair kembali dengan menyiram dan merendam bahan dalam bungkus kertas saring. Akibatnya adalah pelarut tersebut akan mengekstrak bahan/sampel dan melarutkan senyawa metabolitnya. Setelah beberapa saat, maka larutan ekstrak akan mencapai volume tertentu, dan dengan mekanisme soxhlet maka larutan tadi akan terpompa dan mengalir ke bawah menuju bagian labu soxhlet. Pada saat yang

sama, labu dalam kondisi panas, sehingga larutan tersebut akan kembali menguap dengan meninggalkan ekstraknya pada labu dan hanya pelarutnya yang menguap kembali untuk dikondensasi kembali. Proses ini berlangsung secara kontinyu sehingga menyebabkan sampel secara terus menerus terkena efek mekanik dan kimia dari pelarut yang menyebabkan proses ekstraksi berjalan lebih cepat dan efisien.

Kelebihan dari teknik ini ialah menggunakan pelarut yang lebih sedikit dan sampelnya selalu diekstraksi dengan pelarut segar. Sementara kekurangannya ialah ekstrak secara terus-menerus berada dalam labu dididh sehingga mungkin mengalami penguraian.

II.2.2.5 Ekstraksi dengan Ultrasonikasi

Metode ini merupakan pengembangan dari metode maserasi. Jika pada maserasi bahan dimasukkan pada labu atau bejana dan kemudian proses ekstraksi dipercepat dengan pengadukan, maka pada metode ini proses pengadukan digantikan dengan pemberian gelombang ultrasonik, yaitu gelombang suara yang memiliki frekuensi yang tinggi (20.000 Hz), frekuensi di atas ambang batas kemampuan telinga manusia menangkap gelombang suara.

Prosedur pada metode ekstraksi dengan ultrasonikasi ini adalah dengan memasukkan bahan atau sampel pada sebuah labu (biasanya erlenmeyer) yang telah berisi pelarut yang sesuai. Erlenmeyer tersebut ditempatkan pada alat ultrasonikasi berupa water bath yang di bagian bawahnya dipasang alat penghasil gelombang suara ultrasonik.

Gelombang ultrasonik tersebut akan menghasilkan efek getaran dengan frekuensi yang kuat terhadap bahan sehingga menimbulkan efek tekanan mekanis pada sel dan jaringan. Dampak dari efek ini adalah terbukanya dinding sel dan terlarutnya senyawa metabolit pada pelarut. Kerusakan sel akan mempercepat kelarutan senyawa metabolit sehingga akan meningkatkan rendemen dari ekstrak yang dihasilkan.

II.2.2.6 Ekstraksi dengan pelarut bertekanan

Prinsip kerja dari metode ini adalah ketika sampel telah ditempatkan pada sel ekstraksi maka pelarut dengan volume tertentu akan dipompa menuju sel dan mengisi seluruh sel sehingga merendam sampel bahan. Setelah itu sel akan dipanaskan dan diberikan tekanan menggunakan gas nitrogen pada skala tertentu serta pada periode tertentu. Parameter parameter kontrol tersebut (suhu, tekanan, dan waktu) dapat diprogram secara akurat. Setelah dinyatakan cukup maka katup output akan dibuka dan seketika larutan ekstrak akan didesak oleh gas nitrogen bertekanan, maka serta merta larutan ekstrak akan terpisah dari matriks sampel bahan dan akan ditampung pada labu penampung. Setelah itu sampel kembali disiram dengan pelarut baru untuk keperluan pembilasan, sehingga senyawa metabolit yang tertinggal dapat diambil secara maksimal. Proses terakhir adalah pengaliran gas nitrogen kembali terhadap sampel guna mengeringkan sampel tersebut.

Metode ini memiliki banyak keunggulan, seperti program ekstraksi yang dapat diatur secara detail dan akurat, sehingga memungkinkan

penggunaan pelarut yang sangat minim dan tentunya akan berdampak positif bagi lingkungan. Selain itu rendemen ekstrak yang dihasilkan juga cukup tinggi yang diperoleh dalam waktu singkat dengan usaha yang lebih sedikit. Meskipun demikian, metode ini juga cukup rumit dalam hal persiapan sebelum melakukan ekstraksi yaitu harus merancang dan menyiapkan kondisi optimal ekstraksi seperti temperatur yang sesuai, waktu ekstraksi yang efisien, pelarut yang paling efektif, serta tekanan yang tepat.

II.4 Konsep Nyeri

II.4.1 Definisi Nyeri

Nyeri adalah perasaan sensoris dan emosional yang mengganggu, berhubungan dengan ancaman, timbulnya gangguan atau kerusakan jaringan. Keadaan psikologis seseorang sangat berpengaruh, misalnya emosi dapat menimbulkan nyeri/sakit kepala atau membuatnya semakin parah. Ambang batas nyeri yang dapat ditoleransi seseorang berbeda – beda karena nyeri merupakan suatu perasaan subyektif (Sherwood, 2012). International Association for the Study of Pain (IASP) mendefinisikan nyeri sebagai suatu sensori subjektif dan pengalaman emosi yang tidak menyenangkan berkaitan dengan kerusakan jaringan aktual atau potensial atau yang dirasakan dalam kejadian-kejadian dimana terjadi kerusakan (Judha *et al.*, 2012).

Nyeri berperan sebagai mekanisme dalam memperingatkan individu terhadap potensi bahaya fisik, oleh karena nyeri merupakan

mekanisme pertahanan tubuh yang berfungsi untuk mencegah kerusakan lebih lanjut dengan memberikan dorongan untuk keluar dari sesuatu yang menimbulkan nyeri. Nyeri merupakan sesuatu yang sangat subyektif maka yang dapat mendefinisikan nyeri secara akurat yaitu individu itu sendiri yang sedang merasakan nyeri. Terlepas dari subyektifitasnya, seorang perawat harus memiliki tanggungjawab untuk mengkaji klien secara akurat dalam membantu meringankan atau menurunkan nyeri (Black and Hawks, 2014).

II.4.2 Klasifikasi Nyeri

II.4.2.1 Berdasarkan waktu dan durasi

II.4.2.1.1 Nyeri akut

Nyeri akut adalah nyeri yang terjadi dalam kurun waktu yang singkat, biasanya kurang dari 6 bulan. Nyeri akut yang tidak diatasi secara adekuat mempunyai efek yang membahayakan di luar ketidaknyamanan yang disebabkan karena dapat mempengaruhi sistem pulmonary, kardiovaskuler, gastrointestinal, endokrin, dan imonulogik (Potter and Perry, 2013).

II.4.2.1.2 Nyeri kronik

Nyeri kronik adalah nyeri yang berlangsung selama lebih dari 6 bulan. Nyeri kronik berlangsung di luar waktu penyembuhan yang diperkirakan, karena biasanya nyeri ini tidak memberikan respon terhadap pengobatan yang diarahkan pada penyebabnya. Jadi nyeri ini biasanya dikaitkan dengan kerusakan jaringan (Guyton and Hall, 2008). Nyeri kronik

mengakibatkan supresi pada fungsi sistem imun yang dapat meningkatkan pertumbuhan tumor, depresi, dan ketidakmampuan.

II.4.2.2 Berdasarkan Sumbernya

II.4.2.2.1 Nyeri nosiseptif

Nosiseptif berasal dari kata "*noxious/harmful nature*" dan dalam hal ini ujung saraf nosiseptif, menerima informasi tentang stimulus yang mampu merusak jaringan. Nyeri nosiseptif bersifat tajam, dan berdenyut (Potter and Perry, 2013).

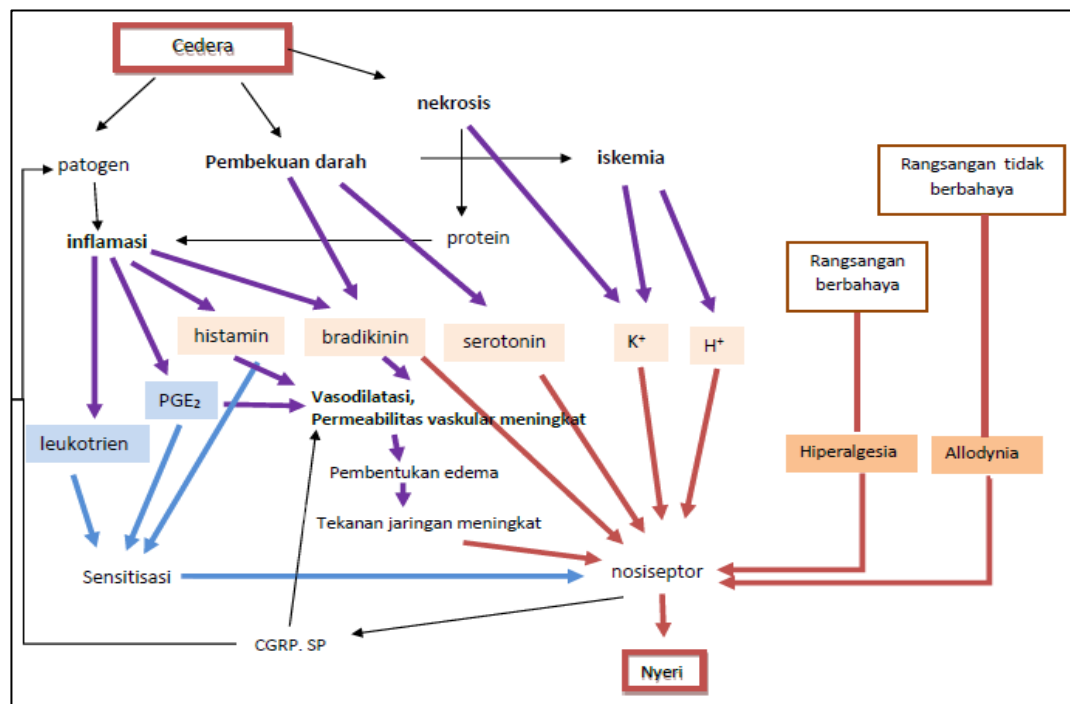
II.4.2.2.2 Nyeri neuropatik

Nyeri neuropatik mengarah pada disfungsi di luar sel saraf. Nyeri neuropatik terasa seperti terbakar kesemutan dan hipersensitif terhadap sentuhan atau dingin. Nyeri spesifik terdiri atas beberapa macam, antara lain nyeri somatik, nyeri yang umumnya bersumber dari kulit dan jaringan di bawah kulit (*superficial*) pada otot dan tulang. Macam lainnya adalah nyeri menjalar (*referred pain*) yaitu nyeri yang dirasakan di bagian tubuh yang jauh letaknya dari jaringan yang menyebabkan rasa nyeri, biasanya dari cedera organ visceral. Sedangkan nyeri visceral adalah nyeri yang berasal dari bermacam-macam organ viscera dalam abdomen dan dada (Guyton and Hall, 2008).

II.4.3 Mekanisme Nyeri

Rangsangan nyeri diterima oleh nosiseptors pada kulit bisa intensitas tinggi maupun rendah seperti perenggangan dan suhu serta oleh lesi jaringan. Sel yang mengalami nekrotik akan merilis K^+ dan protein

intraseluler. Peningkatan kadar K^+ ekstraseluler akan menyebabkan depolarisasi nociceptor, sedangkan protein pada beberapa keadaan akan menginfiltrasi mikroorganisme sehingga menyebabkan peradangan/inflamasi. Akibatnya, mediator nyeri dilepaskan seperti leukotrien, prostaglandin E2, dan histamin yang akan merangsang nosiseptor sehingga rangsangan berbahaya dan tidak berbahaya dapat menyebabkan nyeri (hiperalgesia atau allodynia). Selain itu lesi juga mengaktifkan faktor pembekuan darah sehingga bradikinin dan serotonin akan terstimulasi dan merangsang nosiseptor. Jika terjadi oklusi pembuluh darah maka akan terjadi iskemia yang akan menyebabkan akumulasi K^+ ekstraseluler dan H^+ yang selanjutnya mengaktifkan nosiseptor. Histamin, bradikinin, dan prostaglandin E2 memiliki efek vasodilator dan meningkatkan permeabilitas pembuluh darah. Hal ini menyebabkan edema lokal, tekanan jaringan meningkat dan juga terjadi Perangsangan nosiseptor. Bila nosiseptor terangsang maka mereka melepaskan substansi peptida P (SP) dan kalsitonin gen terkait peptida (CGRP), yang akan merangsang proses inflamasi dan juga menghasilkan vasodilatasi dan meningkatkan permeabilitas pembuluh darah. Vasokonstriksi (oleh serotonin), diikuti oleh vasodilatasi, mungkin juga bertanggung jawab untuk serangan migrain. Perangsangan nosiseptor inilah yang menyebabkan nyeri (Bahrudin, 2018).



Gambar 2. Mekanisme Nyeri Perifer (Bahrudin, 2018)

II.4.4 Pengobatan Nyeri

II.4.4.1 Analgesik Opioid

Analgesik 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 mengaktifasi reseptor opioid pada SSP untuk mengurangi rasa nyeri. Aktivasi dari obat tersebut diperantarai oleh reseptor *mu* (μ) yang dapat menghasilkan efek analgesik di SSP dan perifer (Nugroho, 2012). Analgesik opioid terdiri dari turunan opium,

seperti morfin dan kodein. Opioid meredakan nyeri dan memberi rasa euphoria lebih besar dengan mengikat reseptor opiat dan mengaktivasi endogen (muncul dari penyebab di dalam tubuh) penekan nyeri dalam susunan saraf pusat. Perubahan alam perasaan dan sikap serta perasaan sejahtera membuat individu lebih nyaman meskipun nyeri tetap dirasakan. Contoh dari obat analgesik opioid antara lain: morfin, kodein, fentanil, nalokson, nalorfi, metadon, tramadol, dan sebagainya (Kozier, 2010).

II.4.4.2 Obat Antiinflamasi Non-Steroid (OAINS)

OAINS merupakan obat antiinflamasi yang memiliki struktur molekular yang berbeda dari steroid. Secara kimiawi, OAINS merupakan senyawa turunan dari asam asetat, asam propionat, pirazol, dan zat kimia lainnya. OAINS bekerja dengan menghambat kerja dari enzim siklooksigenase. Enzim ini berperan penting dalam jalur metabolisme asam arakhidonat, yaitu bekerja untuk mengkatalis perubahan asam arakhidonat menjadi prostaglandin dan tromboksan. Terdapat dua isoform enzim siklooksigenase yaitu siklooksigenase-1 dan siklooksigenase-2. Kedua enzim ini memiliki struktur yang serupa, namun pada bagian substrate binding channel enzim sikloooksigenase-2 memiliki sisi samping yang berbeda dengan enzim siklooksigenase-1. Hal ini lah yang mendasari selektivitas inhibisi enzim ini oleh OAINS.

Enzim siklooksigenase-1 terdapat di platelet, endotelium vaskular, epitelium gastrointestinal, otak, tulang belakang, dan ginjal. Enzim ini berfungsi untuk meregulasi fungsi trombosit, proteksi mukosa

gastrointestinal, dan proteksi terhadap fungsi ginjal jika mengalami gangguan perfusi. Enzim siklooksigenase-2 diaktivasi oleh beberapa sitokin dan menginduksi kaskade inflamasi. Enzim ini banyak ditemukan di plak aterosklerotik, makula densa, dan interstisial medula ginjal. Enzim ini berperan dalam persepsi nyeri serta metabolisme air dan garam. Spektrum kerja OAINS terbagi menjadi dua yaitu OAINS konvensional yang menghambat kerja kedua isoform enzim siklooksigenase dan OAINS selektif yang hanya bekerja pada siklooksigenase-2.

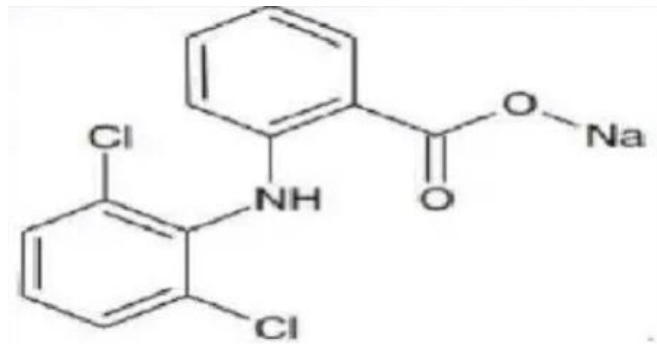
Hasil akhir metabolisme asam arakhidonat yang dikatalis oleh enzim siklooksigenase adalah prostaglandin I₂ dan tromboksan. Prostaglandin (prostaglandin I₂) memiliki efek anti-trombotik dan dihasilkan dari sel endotel dengan bantuan enzim siklooksigenase-2, sedangkan tromboksan dihasilkan oleh platelet dengan bantuan dari enzim siklooksigenase-1 serta memiliki efek pro-trombotik.

Secara umum, OAINS menghambat COX-1 dan COX-2. Sebagian besar OAINS merupakan inhibisi COX-1 selektif utama (aspirin, ketoprofen, indometacin, piroxicam, sulindac), sedikit selektif COX-1 inhibitor (ibuprofen, naproxen, diklofenak), sedikit selektif COX-2 inhibitor (etodolac, nabumetone, meloxicam), selektif COX-2 Inhibitor (celecoxib, rofecoxib, etoricoxib) (Zahra dan Carolia, 2017).

II.5 Natrium Diklofenak

Natrium diklofenak merupakan obat golongan NSAID (*Non Steroidal Anti Inflammatory Drugs*) yang digunakan untuk meringankan

nyeri dan inflamasi otot rangka dan penyakit sendi (Anggraeni *et al.*, 2012). Bentuk sediaan natrium diklofenak yang tersedia di pasaran berupa tablet salut enterik 25 mg, 50 mg dan injeksi natrium diklofenak 25 mg/mL (BPOM, 2021).



Gambar 3. Struktur Kimia Natrium Diklofenak (Pandey dkk., 2013)

Natrium diklofenak adalah penghambat siklooksigenase yang kuat dengan efek antiinflamasi, analgesik dan antipiretik. Natrium diklofenak cepat diabsorpsi setelah pemberian oral dan mempunyai waktu paruh yang pendek. Obat ini dianjurkan untuk kondisi peradangan kronis seperti artritis rematoid dan osteoarthritis serta untuk pengobatan nyeri otot rangka akut. Senyawa ini merupakan inhibitor *cyclooxygenase* nonselektif yang potensinya jauh lebih besar daripada indometasin, naproksen, atau beberapa senyawa lain.

Obat ini bekerja dengan cara menghambat enzim *cyclooxygenase* (COX) sehingga produksi prostaglandin di seluruh tubuh akan menurun. Penghambatan terhadap enzim *cyclooxygenase-2* (COX-2) diperkirakan memediasi efek antipiretik (penurunan suhu tubuh saat demam), analgesik (pengurangan rasa nyeri), dan antiinflamasi (anti peradangan). Sedangkan

penghambatan enzim COX-1 menyebabkan gangguan pada pencernaan berupa luka atau ulkus di lambung di samping gangguan pembekuan darah (Katzung, 2012).

Efek samping terjadi kira-kira 20% penderita dan meliputi distress saluran cerna, perdarahan saluran cerna dan tukak lambung. Inhibisi sintesis prostaglandin dalam mukosa saluran cerna sering menyebabkan kerusakan gastrointestinal (dyspepsia, mual, dan gastritis). Efek samping yang paling utama adalah perdarahan gastrointestinal dan perforasi (Neal, 2006).

II.6 Metode Pengujian Analgesik secara *In-Vivo*

Metode pengujian aktivitas analgesik bertujuan untuk menentukan secara reproduibel suatu zat uji terhadap ambang nyeri dengan mengukur respon refleksnya terhadap rangsangan syok panas, tekanan, listrik, dan kimia. Pada umumnya daya kerja analgesik pada hewan dinilai dengan :

1. Mengukur besarnya peningkatan stimulus nyeri yang harus diberikan sampai ada respon nyeri.
2. Jangka waktu ketahanan hewan terhadap stimulus nyeri.
3. Besarnya frekuensi respon nyeri (Domer, 1971).

II.6.1 Metode Stimulus Panas

II.6.1.1 Tail Flick

Pengujian ini dilakukan dengan fiksasi/*restrain* pada hewan coba dengan ekor terjulur pada bidang datar. Bagian tengah ekor diberi

stimulus termal berasal dari kumparan logam/*coil* yang dipanaskan dengan suhu dijaga konstan. Normalnya hewan coba merespon dengan refleks berupa gerakan hentakkan ekor. Durasi waktu kontak ekor dengan stimulus dan waktu refleks menghindar dicatat sebagai periode latensi.

II.6.1.2 Tail Immersion

Metode ini mirip dengan tail flick, hanya saja stimulasi termal yang diberikan pada 3-5 cm distal ekor berasal dari air panas dengan suhu sekitar 51°-55°C. Metode tail immersion merupakan metode uji nyeri akut yang dinilai dari periode latensi atau rentang antara waktu kontak dengan stimulus dan waktu munculnya respon berupa refleks menghindar. Refleks ini merupakan refleks spinal, namun prosesnya dimodulasi oleh batang otak. Selain itu, suatu observasi menunjukkan bahwa morphine-like drugs memperpanjang periode latensi pada mencit/tikus yang bagian distal ekornya dicelupkan pada air panas. Dengan demikian metode tail immersion dianggap mampu memprediksi efikasi opioid dari suatu analgesik.

Kelebihan metode tail immersion adalah, uji coba yang dilakukan berulang tidak berpengaruh pada hasil akibat proses adaptasi. Namun kekurangannya yaitu proses restrain untuk memfiksasi hewan coba pada metode ini secara signifikan berpengaruh terhadap respon behavioral dan fisiologis terhadap nyeri dan berpotensi mempengaruhi sensitivitas *baseline pain* hewan coba.

II.6.1.3 Hot Plate

Metode ini dilakukan dengan cara hewan coba ditempatkan di atas hot plate atau permukaan panas dengan suhu dijaga antara 50°-56°C, kemudian dibiarkan bebas tanpa fiksasi, tetapi area lokomosi dibatasi oleh dinding silinder Plexiglas. Target stimulus termal yaitu pada telapak kaki belakang hewan coba. Reaksi terhadap nyeri dapat berupa gerakan menjilat telapak kaki, bergetar, atau meloncat dan dihitung sebagai periode latensi.

II.6.2 Metode Stimulus Mekanik

II.6.2.1 Tail Clip

Metode ini dilakukan dengan cara hewan coba difiksasi, kemudian bagian proksimal ekor dijepit erat terhadap suatu objek. Periode latensi dicatat terhadap reaksi hewan coba berupa menjilat, menggigit maupun berusaha meraih ekor.

II.6.2.2 Von Frey filament

Metode ini dilakukan dengan cara hewan coba diletakkan di dalam area berdinding Plexiglas, dengan permukaan lantai berupa jaring-jaring kawat dan ditempelkan pada plantar belakang hewan coba. Respon yang muncul dapat berupa refleks menghindar dari serat nilon dan menjilat plantar dihitung dan dicatat.

II.6.3 Metode Stimulus Kimiawi

II.6.3.1 Formalin

Metode ini dilakukan dengan cara hewan coba diberi injeksi subkutan formalin 1-5% sebanyak 20-50 μL di bagian dorsal atau di bagian plantar kaki belakang. Formalin menyebabkan inflamasi, sehingga hewan coba bereaksi dengan menjilat, menggigit, ataupun mengangkat telapak kaki. Pengamatan terhadap reaksi dibagi menjadi fase awal yang merupakan respon dari injeksi formalin terhadap nosisptor, dan fase akhir yakni respon terhadap sensitisasi sentral serta inflamasi perifer.

II.6.3.2 Abdominal Constriction atau Writhing

Metode ini bertujuan untuk menguji nyeri viseral, dimana hewan coba diberi injeksi intraperitoneal asam asetat glasial 0,1-0,9% dengan dosis 10 mL/kg. Adanya reaksi berupa geliat/writhing (gerakan meregangkan torso dengan punggung membentuk lekukan ke arah ventral) dihitung. Pengamatan dilakukan hingga 30-40 menit pasca injeksi asam asetat.