

SKRIPSI

UJI AKTIVITAS ANALGETIK EKSTRAK ETANOL KULIT BUAH NANGKA (*Artocarpus heterophyllus* L.) PADA MENCIT PUTIH JANTAN (*Mus musculus*)

ANALGESIC ACTIVITY OF ETHANOLIC EXTRACT OF JACKFRUIT RIND (*Artocarpus heterophyllus* L.) IN MALE WHITE MICE (*Mus musculus*)

Disusun dan diajukan oleh

RIFDAH AULIA

N011 17 1524



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

**UJI AKTIVITAS ANALGETIK EKSTRAK ETANOL KULIT BUAH
NANGKA (*Artocarpus heterophyllus* L.) PADA MENCIT PUTIH JANTAN
(*Mus musculus*)**

**ANALGESIC ACTIVITY OF ETHANOLIC EXTRACT OF
JACKFRUIT RIND (*Artocarpus heterophyllus* L.) IN MALE WHITE
MICE (*Mus musculus*)**

SKRIPSI

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

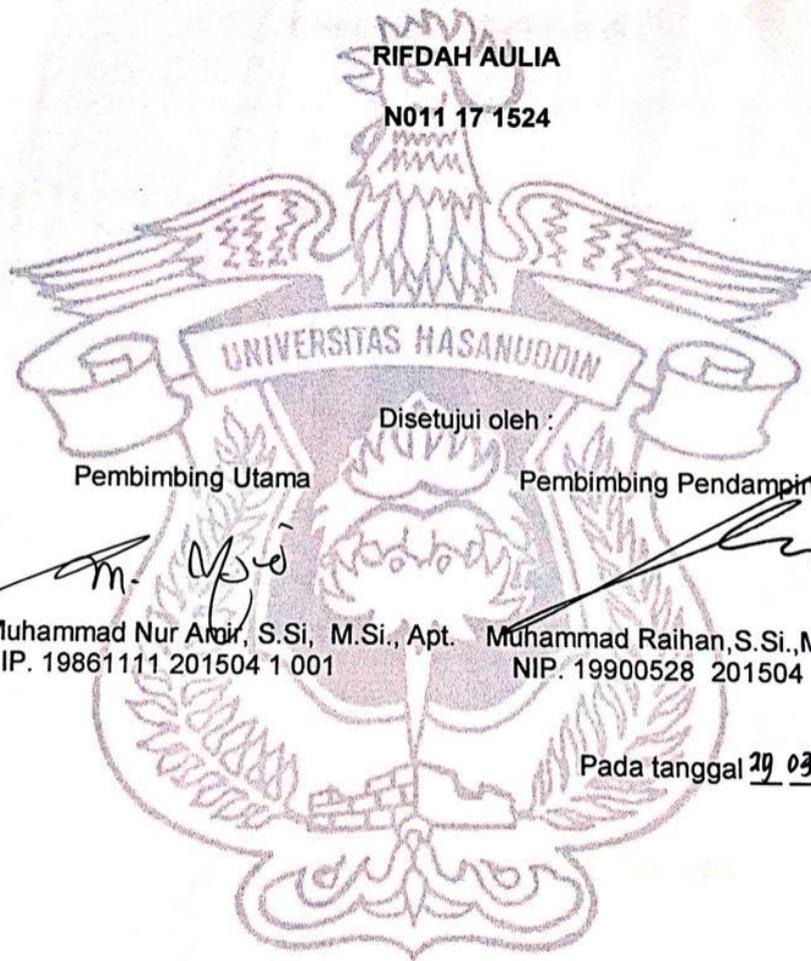
**RIFDAH AULIA
N011 17 1524**

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

**UJI AKTIVITAS ANALGETIK EKSTRAK ETANOL KULIT BUAH
NANGKA (*Artocarpus heterophyllus* L.) PADA MENCIT PUTIH JANTAN
(*Mus musculus*)**

RIFDAH AULIA

N011 17 1524

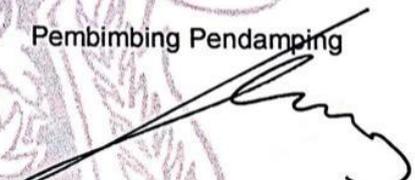


Disetujui oleh :

Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping


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


Muhammad Raihan, S.Si., M.Sc. Stud., Apt.
NIP. 19900528 201504 1 001

Pada tanggal 29 03 2021

LEMBAR PENGESAHAN SKRIPSI

**UJI AKTIVITAS ANALGETIK EKSTRAK ETANOL KULIT BUAH
NANGKA (*Artocarpus heterophyllus* L.) PADA MENCIT PUTIH JANTAN
(*Mus musculus*)**

Disusun dan diajukan oleh :

**RIFDAH AULIA
N011.17.1524**

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Sarjana Program Studi Farmasi
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin
pada tanggal 29/03 2021
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping


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


Muhammad Raihan, S.Si., M.Sc.Stud Apt.
NIP. 19900528 201504 1 001

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 dibawah ini ;

Nama : Rifdah Aulia
NIM : N011171524
Program Studi : Farmasi
Jenjang : S1

Menyatakan dengan ini bahwa Skripsi dengan judul Uji Aktivitas Analgesik Ekstrak Etanol Kulit Buah Nangka (*Artocarpus heterophyllus L.*) Pada Mencit Putih Jantan (*Mus musculus*) adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila dikemudian 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, 29 03 2021

Yang Menyatakan



Rifdah Aulia

UCAPAN TERIMA KASIH

Bismillahirrahmaanirrahim

Syukur Alhamdulillah, Puji dan syukur penulis panjatkan kehadiran Allah *shubhanahu wata'ala* yang senantiasa melimpahkan rahmat dan hidayah-Nya yang begitu tak terhingga sehingga skripsi ini dapat diselesaikan dengan baik. Skripsi ini berjudul "Uji Aktivitas Analgesik Ekstrak Etanol Kulit Buah Nangka (*Artocarpus heterophyllus*) pada Mencit Putih Jantan (*Mus musculus*)" yang disusun sebagai syarat untuk memperoleh gelar Sarjana di Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Hasanuddin.

Dalam penyusunan skripsi ini banyak hambatan dan kendala yang dihadapi penulis. Namun, dengan usaha dan kerja keras serta dukungan dari semua pihak dengan penuh perhatian dan kesabaran dalam membimbing penulis dalam menyelesaikan skripsi ini hingga dapat diselesaikan dengan baik.

Penulis menghaturkan rasa hormat dan terima kasih juga yang tulus kepada :

1. Bapak Muh. Nur. Amir, S.Si., M.Si., Apt. selaku pembimbing utama dan Bapak Muh. Raihan, S.Si., M.Sc.Stud., Apt. selaku pembimbing pendamping yang senantiasa dengan ikhlas dan juga sabar dalam memberikan banyak pelajaran, waktu dan pikiran dalam menyelesaikan skripsi ini.

2. Ibu Sumarheni, M.Sc., Apt. Dan ibu Sandra Aulia Mardikasari, S.Si,M.Farm., Apt selaku tim dosen penguji yang telah memberikan saran dan nasehat yang membangun dalam penyelesaian skripsi ini.
3. Dekan,Wakil Dekan, serta Bapak,Ibu dosen dan juga seluruh staf Fakultas Farmasi, Universitas Hasanuddin. Terim kasih atas segala bimbingan dan ilmu serta bantuan yang diberikan selama menempuh pendidikan, penelitian, hingga selesainya skripsi ini.
4. Keluarga kedua, yang selalu mengajarkan apa arti kekeluargaan, dan juga kebersamaan dalam berbagi ilmu sebagai asisten yakni Korps asisten Biofarmasi dan Farmakologi-Toksikologi Fakultas Farmasi, Universitas Hasanuddin, terkhusus laboran tercinta Kak Syamsiah, ST yang juga telah memberikan banyak ilmu dan juga membantu penulis dalam menyelesaikan penelitian.
5. Keluarga Mahasiswa Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin (KEMAFAR-UH) serta pengurus BEM KEMAFAR UH 2019/2020 “Kabinet Karya” yang telah memberikan pengalaman dan juga amanah yang begitu luar biasa dalam satu periode kepengurusan serta membantu penulis dalam proses pencarian jati dirinya. Ada banyak hal yang penulis dapatkan dalam berproses di tempat ini.
6. Teman seperjuangan angkatan 2017 Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin dengan julukannya Manusia Kuat “Clostridium”. Terima kasih atas kebersamaan, pengalaman dan kekompakannya dalam

melewati berbagai hal bersama sejak menjadi mahasiswa baru hingga tahap penyusunan skripsi ini.

7. Dua Serangkai yang selalu mampu untuk menjadi tempat untuk pulang dan melawan zona nyaman, Harfiana Suardi dan Jumalia. Terima kasih atas segala suka dan duka, pengalaman menjadi juara, dan menjadi tempat berbagi keluh kesahku hingga tahap penyusunan skripsi ini. Tetaplah dengan jargon unggulan kita, "We are the champion!".
8. Dua serangkai lainnya yang selalu menemani sejak menjadi mahasiswa baru hingga saat ini, Nurul Inaya Muhtar dan Delly Cipta Lestari. Terima kasih karena selalu menjadi saudara walau tak sedarah yang baik dan juga pengertian.
9. Teman seperjuangan penelitianku "Bismillah S.Si". Terima kasih telah kebersamai penulis dalam menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi ini.
10. Teman belajar dan berbagi banyak hal, Anak basket. Terima kasih untuk segala dukungan dan bantuan selama penulis menyelesaikan pendidikan di Fakultas Farmasi. Dan juga teruntuk Zilfrida Aura, Andi Asna Abdullah, Hardiana Lestari, Ayu Sri Mulyani, Andi Aulia Nurazizah yang senantiasa memberikan semangat dan selalu ada kapanpun penulis meminta bantuan. Terima kasih banyak.
11. Lingkar 17 Aliansi Mahasiswa Unhas, terkhusus Solihin (FKM), Renaldi (FKM), Fikri (Hukum), Riko (FIKP) yang telah mengajarkan

penulis mengenai banyak hal termasuk bekerja sama dalam tim, dan juga strategi dan taktik dalam dunia kemahasiswaan.

12. NT5 (Ikrima,Alfred,Adel,Hikma), Bidadari Solehah (Ayesh,Idha Zakiah, dan Qalbi), dan Gengster andalanku (Dinda Nurafiah, Filzawati). Terima kasih untuk selalu tetap ada mendengar segala keluhan penulis dan juga mampu memberikan ruang tempat berbagi sejak SMA hingga penulis menyelesaikan skripsi ini.

Ucapan terima kasih tak hentinya penulis kepada Ayahanda hebat dr.H.Sujasmin Nur dan seorang wanita luar biasa serta selalu mendampingi yang kusebut "Ibu", Hj. Kumalasari Terima kasih untuk semua cinta yang telah menghidupkan jagatku. Dan juga kepada kakakku Muh. Irsan dan Muh. Aslim Zuhdi yang selalu mampu menjadi tempat beristirahat dan melepas penat yang luar biasa dari dunia kampus serta seluruh keluarga yang selalu mendukung dan senantiasa memberikan asupan doa dan dukungan kepada penulis

Penulis menyadari bahwa skripsi ini sangat jauh dari kata kesempurnaan, namun besar harapan penulis untuk skripsi ini dapat bermanfaat bagi yang membacanya dan memberikan sumber inspirasi baru untuk pengembangan ilmu pengetahuan kedepannya. Aamiin

Makassar, 2021

Rifdah Aulia

ABSTRAK

RIFDAH AULIA. *Uji Aktivitas Analgesik Ekstrak Etanol Kulit Buah Nangka (*Artocarpus heterophyllus* L.) pada Mencit Putih Jantan (*Mus musculus*). (Dibimbing oleh Muh.Nur Amir dan Muhammad Raihan).*

Nyeri mengindikasikan bahwa tubuh sedang mengalami kerusakan jaringan, inflamasi, atau kelainan. Terapi yang direkomendasikan untuk mengurangi rasa nyeri umumnya adalah obat golongan NSAID. Namun, penggunaan jangka panjang dan sering dikonsumsi tanpa resep dokter memicu timbulnya berbagai efek samping. Kulit Buah Nangka (*Artocarpus heterophyllus* L.) merupakan salah satu tanaman yang digunakan dalam alternatif pengobatan dari bahan alam, sehingga perlu dilakukan pengujian untuk mengembangkan analgesik dengan aktivitas yang sama dan efek samping yang lebih rendah. Telah dilakukan penelitian mengenai uji aktivitas ekstrak etanol kulit buah Nangka (*Artocarpus heterophyllus* L.) pada mencit putih (*Mus musculus*) jantan. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui aktivitas analgesik ekstrak etanol kulit buah nangka (*Artocarpus heterophyllus* L.) pada mencit putih (*Mus musculus*) jantan yang diinduksi nyeri menggunakan metode *hotplate*. 25 ekor mencit putih jantan dibagi menjadi 5 kelompok perlakuan yaitu kelompok 1 kontrol positif (Na. Diklofenak dosis 50mg/70kgBB), kelompok 2 kontrol negatif (NaCMC 1%), 3 kelompok ekstrak etanol Kulit Buah Nangka dengan variasi dosis yang berbeda yaitu dosis 100 mg/kg BB, dosis 300 mg/kg BB, dan dosis 500 mg/kg BB. Aktivitas analgesik ditentukan melalui waktu respon latensi hewan uji yang pertama kali berupa mengangkat atau menjilati kaki depan atau meloncat setelah diberi perlakuan di atas *hotplate* dengan suhu $\pm 50-55^{\circ}\text{C}$. Analisis data menggunakan aplikasi statistik *SPSS 22* dengan uji *Anova*. Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa kelompok dosis 500mg/kgBB merupakan kelompok yang mempunyai aktivitas analgesik lebih baik jika dibandingkan dengan masing-masing kelompok perlakuan.

Kata kunci: Kulit Buah Nangka, *Mus musculus*, Analgesik, respon latensi, *Hotplate*.

ABSTRACT

RIFDAH AULIA. *Analgesic Activity Of Ethanolic Extract Of Jackfruit Rind (Artocarpus Heterophyllus L.) in Male White Mice (Mus Musculus).* (Supervised by Muh.Nur Amir, and Muhammad Raihan).

Pain indicates that the body is experiencing tissue damage, inflammation, or abnormalities. The recommended therapy to reduce pain is generally the NSAID class of drugs. However, long-term use and is often consumed without a doctor's prescription lead to various side effects. The skin of jackfruit (*Artocarpus heterophyllus* L.) is a plant that is used in alternative medicine from natural ingredients, so testing is needed to develop analgesics with the same activity and lower side effects. Research has been conducted on the activity test of the ethanol extract of jackfruit rind (*Artocarpus heterophyllus* L.) in male white mice (*Mus musculus*). The purpose of this study was to determine the analgesic activity of the ethanol extract of jackfruit rind (*Artocarpus heterophyllus* L.) in male white mice (*Mus musculus*) induced by pain using the hotplate method. 25 male white mice were divided into 5 treatment groups, namely group 1 positive control (Na. Diclofenac dose 50mg / 70kgBW), group 2 negative control (NaCMC 1%), 3 groups of jackfruit rind ethanolic extract with different dosage, namely the dose of 100 mg / kg BW, dose 300 mg / kg BW, and a dose of 500 mg / kg BW. Analgesic activity was determined by the latency response time of the test animals which first took the form of lifting or licking their forelegs or jumping after being treated on a hotplate with a temperature of $\pm 50-55^{\circ}\text{C}$. Data analysis used the SPSS 22 statistical application with the Anova test. The results obtained indicate that the 500mg / kgBW dose group is the group that has better analgesic activity when compared to each treatment group.

Keywords: *Jarkfruit rind, Mus musculus, analgesic, latency response, Hotplate.*

DAFTAR ISI

	Halaman
UCAPAN TERIMA KASIH.....	vi
ABSTRAK.....	x
ABSTRACT.....	xi
DAFTAR ISI.....	xii
DAFTAR TABEL.....	xv
DAFTAR GAMBAR.....	xvi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
I.1 Latar Belakang.....	1
I.2 Rumusan Masalah.....	3
I.3 Tujuan Penelitian.....	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	4
II.1 Tanaman Nangka (<i>Artocarpus heterophyllus</i> L.).....	4
II.2 Simplisia.....	6
II.3 Ekstrak dan Ekstraksi.....	12
II.4 Vaccum Rotary Evaporator.....	18
II.5 Nyeri.....	18
II.6 Mekanisme Nyeri.....	24
II.7 Pengobatan Nyeri.....	26
II.8 Natrium diklofenak.....	28
II.9 Pengujian Analgesik.....	30
BAB III METODE KERJA.....	34
III.1 Waktu dan Lokasi Penelitian.....	34
III.2 Alat dan Bahan	34

III.3 Hewan Uji.....	34
III.4 Variabel Yang di amati.....	34
III.5 Metode Kerja.....	35
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....	40
IV.1 Data Hasil Ekstraksi Kulit Buah Nangka.....	40
IV.2 Data Hasil Pengujian Analgesik.....	41
BAB V PENUTUP.....	51
V.1 Kesimpulan.....	51
V.2 Saran.....	51
DAFTAR PUSTAKA.....	52
LAMPIRAN.....	57

DAFTAR TABEL

Tabel	halaman
1. Hasil Ekstraksi Kulit Buah Nangka	40
2. Hasil Aktivitas Analgesik Tiap Kelompok Perlakuan	44
3. Perhitungan % Aktivitas Analgesik (MPE) Tiap Kelompok Perlakuan	47

DAFTAR GAMBAR

Gambar	halaman
1. Buah Nangka (<i>Artocarpus heterophyllus</i>)	4
2. Alat Rotary Evaporator	18
3. Mekanisme Nyeri	24
4. Mekanisme Kerja Analgesik non opioid	27
5. Mekanisme Kerja Analgesik opioid	28
6. Rumus Struktur Kimia Natrium Diklofenak	29
7. Grafik waktu latensi (detik) tiap Kelompok Perlakuan	44
8. Grafik Profil Aktivitas Analgesik (%MPE) tiap Kelompok Perlakuan	49
9. Sampel kulit buah Nangka	70
10. Pencucian Sampel Kulit Buah Nangka	70
11. Proses Pengeringan Sampel Kulit Buah Nangka	70
12. Proses Ekstraksi Metode Maserasi	70
13. Hasil Remaserasi diuapkan menggunakan rotary evaporator	70
14. Penguapan Ekstrak Cair menggunakan <i>waterbath</i>	71
15. Kandang Hewan Coba	71
16. Pembuatan Larutan Koloidal NaCMC 1%	71
17. Pembuatan Suspensi obat Natrium Diklofenak	71
18. Pemberian tanda pada hewan coba untuk tiap kelompok perlakuan	72
19. Ekstrak Kulit Buah Nangka dosis 100,300,500 mg/kgBB	72
20. Pemberian Larutan uji pada hewan coba	72
21. Pengujian aktivitas analgesik metode <i>hotplate</i>	72

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	halaman
1. Skema kerja penelitian	56
2. Perhitungan persiapan sediaan uji	58
3. Hasil uji statistik	61
4. Perhitungan persen rendamen ekstrak	65
5. Perhitungan persen aktivitas analgesik	66
6. Dokumentasi Kegiatan	70
7. Determinasi Tanaman	73
8. Kode Etik Penelitian	74

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang

Sensasi nyeri merupakan pengalaman perasaan emosional seseorang yang tidak menyenangkan akibat terjadinya kerusakan aktual maupun potensial, atau menggambarkan kondisi terjadinya kerusakan (Kurniawan S, 2015). Nyeri mengindikasikan bahwa tubuh sedang mengalami kerusakan jaringan, inflamasi, atau kelainan yang lebih berat seperti disfungsi sistem saraf (Chandra.,dkk 2016). Rasa nyeri akan menyebabkan terbatasnya aktivitas yang dapat dilakukan oleh pasien dan berujung pada penurunan kualitas hidup. (Patel NB, 2010; World Health Organization, 2012). Terapi yang direkomendasikan untuk mengurangi rasa nyeri umumnya adalah obat golongan NSAID (*Non Steroid Anti Inflammatory Drug*) (WHO, 2012). NSAID merupakan sediaan yang paling luas penggunaannya terutama pada kasus-kasus nyeri inflamasi karena efeknya yang kuat dalam mengatasi nyeri inflamasi tingkat ringan sampai sedang (Subagyo, 2000). Namun, penggunaan NSAID yang seringkali dikonsumsi oleh masyarakat secara mandiri tanpa resep dokter dapat memicu timbulnya efek samping yang tidak diinginkan dan juga apabila dikonsumsi dalam jangka panjang. Obat-obat analgesik memiliki efek samping antara lain reaksi hipersensitivitas, gangguan lambung, dan usus, kerusakan pada ginjal, dan dapat menyebabkan kerusakan hati apabila dikonsumsi dengan dosis yang berlebihan (Raja dkk., 2020).

Efek samping yang timbul dari penggunaan analgesik yang berkepanjangan menjadi dorongan untuk mengembangkan analgesik alternatif dengan efektivitas yang lebih baik dan efek samping yang lebih rendah. Penelitian terhadap bahan alam telah banyak dilakukan untuk mengembangkan analgesik dengan aktivitas yang sama dengan efek samping yang lebih rendah.

Salah satu bahan alam yang telah dilaporkan memiliki aktivitas analgesik adalah Tanaman nangka (*Artocarpus heterophyllus* L.) Dalam hasil pengujian analgesik oleh (Praveen dkk., 2016) ekstrak etanol daun Nangka dengan metode *hotplate* maupun *writhing* menunjukkan adanya hubungan yang signifikan secara statistik terhadap aktivitas analgesik dan tidak menunjukkan efek toksik dari ekstrak hingga dosis 2000 mg/kgBB mencit.

Namun demikian, penggunaan bagian tanaman Nangka (*Artocarpus heterophyllus* L.) yang banyak dimanfaatkan hanya pada bagian buah saja, namun bagian lain dari tanaman tersebut yang masih jarang dieksploitasi adalah kulit dari buahnya. Kulit buah Nangka tidak dimanfaatkan secara maksimal sehingga menghasilkan banyak limbah. Masyarakat seringkali beranggapan bahwa kulit buah nangka tidak memiliki nilai ekonomis, namun pada dasarnya ketika diolah dengan metode yang tepat limbah kulit buah Nangka juga dapat bermanfaat. (Sulistiyaningsih, 2018).

Hasil penelitian terkait menunjukkan hasil uji skrining fitokimia ekstrak etanol kulit buah nangka adanya kandungan senyawa kimia golongan alkaloid, flavonoid, fenol, dan terpenoid (Raihan dkk., 2020). Kandungan senyawa kimia berupa Flavonoid bekerja dengan menghambat kerja enzim *siklooksigenase* dalam proses kerja analgesik. Oleh karena itu, produksi prostaglandin oleh asam arakidonat menurun sehingga dapat mengurangi nyeri (Octavianus, 2014).

Berdasarkan latar belakang di atas, maka perlu dilakukan penelitian untuk menguji aktivitas analgesik ekstrak limbah kulit nangka (*Artocarpus heterophyllus*) pada mencit putih jantan (*Mus musculus*) dengan menggunakan metode *hotplate*.

I.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian di atas, rumusan masalah yang dapat ditarik adalah apakah ekstrak etanol kulit buah nangka (*Artocarpus heterophyllus* L.) memiliki aktivitas analgesik pada mencit putih jantan (*Mus musculus*) yang diinduksi nyeri dengan metode *hotplate*?

I.3 Tujuan Penelitian

Tujuan dilakukannya penelitian ini adalah untuk mengetahui aktivitas analgesik ekstrak etanol kulit buah nangka (*Artocarpus heterophyllus* L.) pada mencit putih (*Mus musculus*) jantan.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Tanaman Nangka (*Artocarpus Heteropyllus* Lamk.)

II.1.1 Klasifikasi Tanaman (Hembing Wijayakusuma dkk., 1995)

Kingdom	: Plantae
Divisi	: Spermatophyta
Sub divisi	: Angiospermae
Kelas	: Dicotyledoneae
Bangsa	: Morales
Suku	: Moraceae
Marga	: Artocarpus
Jenis	: <i>Artocarpus heteropyllus</i> Lamk.



Gambar 1. Buah nangka (Koleksi pribadi)

II.1.2 Nama Daerah (Prihatman, 2000)

Nangka merupakan salah satu tanaman berupa pohon yang berasal dari India dan menyebar ke daerah tropis termasuk Indonesia. Di Indonesia pohon ini memiliki beberapa nama daerah antara lain anasah/lamasa (Sumatera), baduk/enaduk (Kalimantan), nongko/nangka (Jawa), langge (Gorontalo), anane (Ambon), lumasa/malasa (Lampung), nanal atau kroun (Irian Jaya), nangka (Sunda). Beberapa nama asing yaitu: jacfruit, jack (Inggris), nangka (Malaysia), kapiak (Papua Nugini), liangka (Filipina), peignai (Myanmar), khnaor (Kamboja), mimiz, miiz hngang (Laos), khanun (Thailand), mit (Vietnam).

II.1.3 Morfologi Tanaman

Pohon *Artocarpus heterophyllus* atau yang sering dikenal pohon nangka memiliki tinggi 10-15 meter. Daun tebal seperti kulit, letaknya berseling, panjang tangkai 1-4 cm. Batangnya tegak, berkayu, bulat, kasar dan berwarna hijau kotor. Bunga nangka merupakan bunga majemuk yang berbentuk bulir, berada di ketiak daun dan berwarna kuning. Bunga jantan dan betinanya terpisah dengan tangkai yang memiliki cincin, bunga jantan ada di batang baru di antara daun atau di atas bunga betina. Buah besar bergantung pada batang atau cabang utama, bentuknya memanjang atau berbentuk ginjal, panjang 30-90 cm, berkulit tebal. Buah berwarna kuning ketika masak, oval, dan berbiji lonjong warna coklat muda (Hembing Wijayakusuma dkk., 1995 ; Prihatman, 2000)

II.2 Simplisia

II.2.1 Pengertian Simplisia

Simplisia adalah merupakan bahan alam yang seringkali digunakan dalam pengobatan yang belum mengalami proses apapun, kecuali dinyatakan lain, yang berupa bahan yang telah dikeringkan (Depkes RI, 1979).

II.2.2 Pengolongan Simplisia

Simplisia terbagi atas tiga golongan, yaitu (Depkes RI, 1979):

1. Simplisia Nabati

Simplisia nabati adalah simplisia yang berupa tanaman utuh, bagian tanaman atau eksudat tanaman. Yang dimaksud dengan eksudat tanaman adalah isi sel yang secara spontan keluar dari tanaman atau dengan cara tertentu dikeluarkan dari selnya, atau zat-zat nabati lainnya yang dengan cara tertentu di pisahkan dari tanamannya.

2. Simplisia Hewani

Simplisia Hewani adalah simplisia yang berupa hewan utuh, bagian hewan atau zat-zat berguna yang dihasilkan oleh hewan dan belum berupa zat kimia murni.

3. Simplisia Pelikan atau Mineral

Simplisia pelikan atau Mineral adalah simplisia yang berasal dari bahan pelikan atau mineral yang belum di olah atau telah diolah dengan cara yang yang sederhana.

II.2.3 Tahap penyiapan simplisia

Untuk menjamin keseragaman senyawa aktif, keamanan maupun kegunaannya, maka simplisia harus memenuhi persyaratan minimal dan untuk memenuhi persyaratan minimal tersebut, ada beberapa faktor yang mempengaruhi, antara lain (Depkes RI, 1985)

1. Pengumpulan bahan baku

Kadar senyawa aktif dalam suatu simplisia berbeda-beda antara lain tergantung pada:

- a. Bagian tanaman yang digunakan
- b. Umur tanaman atau bagian tanaman pada saat panen
- c. Waktu panen
- d. Lingkungan tempat tumbuh.

Waktu panen sangat erat hubungannya dengan pembentukan senyawa aktif di dalam bagian tanaman yang akan dipanen. Waktu panen yang tepat pada saat bagian tanaman tersebut mengandung senyawa aktif dalam jumlah yang terbesar. Senyawa aktif terbentuk secara maksimal di dalam bagian tanaman pada umur tertentu (Depkes RI, 1985)

2. Sortasi Basah

Sortasi basah dilakukan untuk memisahkan kotoran-kotoran atau bahan-bahan asing lainnya dari bahan simplisia, misalnya pada simplisia yang dibuat dari akar suatu tanaman obat, bahan-bahan asing seperti tanah, kerikil, rumput, batang, daun, akar yang telah rusak,

serta pengotoran lainnya harus dibuang. Tanah mengandung bermacam-macam mikroba dalam jumlah yang tinggi, oleh karena itu pembersihan simplisia dari tanah yang terikut dapat mengurangi jumlah mikroba awal (Depkes RI, 1985).

3. Pencucian

Pencucian dilakukan untuk menghilangkan tanah dan pengotoran lainnya yang melekat pada bahan simplisia. Pencucian dilakukan dengan menggunakan air bersih dari mata air atau air sumur maupun PDAM. Bahan simplisia yang mengandung zat yang mudah larut dalam air yang mengalir, pencucian agar dilakukan dalam waktu yang sesingkat mungkin (Depkes RI, 1985).

4. Perajangan

Perajangan pada bahan simplisia dilakukan untuk mempermudah proses pengeringan, pengepakan dan penggilingan. Tanaman yang baru diambil jangan langsung dirajang tetapi dijemur dalam keadaan utuh selama 1 hari. Perajangan dapat dilakukan dengan pisau, dengan alat mesin perajang khusus sehingga diperoleh irisan tipis atau potongan dengan ukuran yang dikehendaki (Depkes RI, 1985).

Semakin tipis bahan yang dikeringkan, semakin cepat penguapan air, sehingga mempercepat waktu pengeringan. Akan tetapi irisan yang terlalu tipis juga dapat menyebabkan berkurangnya atau hilangnya zat berkhasiat yang mudah menguap, sehingga

mempengaruhi komposisi, bau dan rasa yang diinginkan. Oleh karena itu, bahan simplisia seperti temulawak, jahe, kencur, dan bahan sejenis lainnya dihindari perajangan yang terlalu tipis untuk mencegah berkurangnya kadar minyak atsiri (Depkes RI, 1985)

5. Pengeringan

Tujuan pengeringan adalah untuk mendapatkan simplisia yang tidak mudah rusak, sehingga dapat disimpan dalam waktu yang lebih lama. Dengan mengurangi kadar air dan menghentikan reaksi enzimatis akan dicegah penurunan mutu atau kerusakan simplisia (Depkes RI, 1985).

Pengeringan simplisia dilakukan dengan cara:

a. Pengeringan Alamiah

Tergantung dari senyawa aktif yang dikandung dalam bagian tanaman yang dikeringkan, dapat dilakukan dua cara pengeringan, yakni:

1. Dengan panas sinar matahari langsung

Cara ini dilakukan untuk mengeringkan bagian tanaman yang relatif keras seperti kayu, kulit kayu, biji dan lain sebagainya serta mengandung senyawa aktif yang stabil. Pengeringan dengan sinar matahari banyak dipraktekkan di Indonesia, yang mana merupakan salah satu cara dan upaya yang murah dan praktis. Pengeringan ini dilakukan dengan cara membiarkan bahan yang dipotong di udara terbuka, tanpa

kondisi yang terkontrol, seperti suhu kelembaban dan aliran udara. Dengan cara ini kecepatan pengeringan sangat tergantung pada keadaan iklim (Depkes RI, 1985).

2. Dengan diangin-anginkan

Cara ini merupakan cara utama yang digunakan untuk mengeringkan bagian tanaman yang lunak seperti bunga, daun dan lain sebagainya serta mengandung senyawa aktif yang mudah menguap (Depkes RI, 1985).

b. Pengeringan Buatan

Kerugian yang mungkin terjadi jika melakukan pengeringan dengan pengering yang suhu kelembaban, tekanan dan aliran udaranya dapat diatur. Prinsip pengeringan buatan adalah udara dipanaskan oleh suatu sumber panas seperti lampu, kompor, listrik, atau mesin diesel, udara panas dialirkan dengan kipas ke dalam ruangan atau lemari yang berisi bahan-bahan yang akan dikeringkan yang telah disebarkan diatas rak-rak pengering. Dengan prinsip ini dapat diciptakan suatu alat pengering yang mudah, murah, sederhana dan praktis dengan hasil yang cukup baik. Cara yang lain misalnya dengan menempatkan bahan-bahan yang akan dikeringkan diatas pita atau ban berjalan dan melewatkannya melalui suatu lorong atau ruangan yang berisi udara yang telah dipanaskan dan diatur alirannya (Depkes RI, 1985).

6. Sortasi Kering

Sortasi setelah pengeringan sebenarnya merupakan tahapan akhir dari pembuatan simplisia. Tujuan sortasi adalah untuk memisahkan benda-benda asing seperti bagian tanaman yang tidak diinginkan dan pengotoran-pengotoran lain yang masih ada dan tertinggal pada simplisia kering. Pada simplisia berbentuk rimpang terlampau besar dan harus dibuang. Dengan demikian pula adanya partikel-partikel pasir, besi dan benda-benda tanah lainnya yang tertinggal harus dibuang sebelum simplisia disimpan (Depkes RI, 1985).

7. Penyimpanan

Tujuan pengepakan dan penyimpan adalah untuk melindungi agar simplisia tidak rusak atau berubah mutunya karena beberapa faktor, baik dari dalam maupun dari luar, seperti cahaya, oksigen, reaksi kimia intern, dehidrasi, penyerapan air, kotoran atau serangga. Jika penyimpanan perlu dilakukan, sebaiknya simplisia disimpan di tempat yang kering, tidak lembap, dan terhindar dari sinar matahari langsung (Ditjen POM, 2000).

Selama penyimpanan kemungkinan bisa terjadi kerusakan pada simplisia, kerusakan tersebut dapat mengakibatkan kemunduran mutu, sehingga simplisia yang bersangkutan tidak lagi memenuhi persyaratan. Oleh karena itu, pada penyimpanan simplisia perlu diperhatikan hal yang dapat menyebabkan kerusakan pada simplisia, yaitu cara pengepakan, pembungkusan dan pewadahan, persyaratan

gudang simplisia, cara sortasi dan pemeriksaan mutu serta cara pengawetannya. Penyebab kerusakan pada simplisia yang utama adalah air dan kelembaban (Depkes RI, 1985).

II.3 Ekstrak dan Ekstraksi

II.3.1 Ekstrak (Depkes RI, 2014).

Ekstrak merupakan sediaan pekat yang dapat diperoleh dengan mengekstraksi komponen senyawa aktif dari simplisia nabati ataupun hewani menggunakan pelarut yang sesuai, kemudian semua atau hampir semua pelarut diuapkan dan massa atau serbuk yang tersisa diperlakukan sedemikian hingga memenuhi baku yang telah ditetapkan.

Berdasarkan sifatnya ekstrak dapat dibagi menjadi empat, antara lain:

1. Ekstrak Encer

Ekstrak encer (*Extractum tenue*) merupakan sediaan yang memiliki konsistensi seperti cairan madu yang mudah mengalir.

2. Ekstrak Kental

Ekstrak kental (*Extractum spissum*) merupakan sediaan kental yang apabila dalam keadaan dingin dan kecil kemungkinan bisa dituang. Kandungan airnya berjumlah sampai dengan 30%.

3. Ekstrak Kering

Ekstrak kering (*Extractum siccum*) merupakan sediaan yang memiliki konsistensi kering dan mudah dihancurkan dengan tangan. Melalui penguapan dan pengeringan sisanya akan terbentuk suatu

produk, yang sebaiknya memiliki kandungan lembab tidak lebih dari 5%.

4. Ekstrak Cair

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 (Depkes RI, 2014).

II.3.2 Ekstraksi

II.3.2.1 Pengertian Ekstraksi

Ekstraksi adalah proses pemisahan suatu zat dari campurannya dengan menggunakan pelarut. Pelarut yang digunakan harus dapat mengekstrak substansi yang diinginkan tanpa melarutkan material lainnya. Secara garis besar, proses pemisahan secara ekstraksi terdiri dari tiga langkah dasar yaitu :

1. Penambahan sejumlah massa pelarut untuk dikontakkan dengan sampel, biasanya melalui proses difusi.
2. Zat terlarut akan terpisah dari sampel dan larut oleh pelarut membentuk fase ekstrak.
3. Pemisahan fase ekstrak dengan sampel (Zhang dkk, 2018)

Tujuan ekstraksi bahan alam adalah untuk menarik komponen kimia yang terdapat pada bahan alam. Bahan-bahan aktif seperti senyawa

antimikroba dan antioksidan yang terdapat pada bahan alam pada umumnya diekstraksi dengan menggunakan pelarut. Pada proses ekstraksi dengan pelarut, jumlah dan jenis senyawa yang masuk ke dalam cairan pelarut sangat ditentukan oleh jenis pelarut yang digunakan dan meliputi dua fase yaitu fase pembilasan dan fase ekstraksi. Pada fase pembilasan, pelarut membilas komponen-komponen isi sel yang telah pecah pada proses penghancuran sebelumnya, kemudian dilanjutkan pada fase ekstraksi, dimana terjadi pembengkakan dinding sel dan pelonggaran kerangka selulosa dinding sel sehingga pori-pori dinding sel menjadi melebar yang menyebabkan pelarut dapat dengan mudah masuk ke dalam sel. Bahan isi sel kemudian terlarut ke dalam pelarut sesuai dengan tingkat kelarutannya lalu berdifusi keluar akibat adanya gaya yang ditimbulkan karena perbedaan konsentrasi bahan terlarut yang terdapat di dalam dan di luar sel (Voigt, 1995).

II.3.2.2 Metode Ekstraksi

II.3.2.2.1 Ekstraksi Cara Dingin

Metode ini artinya tidak ada proses pemanasan selama proses ekstraksi berlangsung, tujuannya untuk menghindari rusaknya senyawa yang dimaksud rusak karena pemanasan. Jenis ekstraksi dengan cara dingin antara lain maserasi dan perkolasi.

1. Metode Maserasi atau dispersi

Maserasi merupakan metode ekstraksi dengan menggunakan pelarut diam atau dengan adanya pengadukan beberapa kali pada

suhu ruangan. Metode ini dapat dilakukan dengan cara merendam bahan dengan sekali-sekali dilakukan pengadukan. Pada umumnya perendaman dilakukan selama 24 jam, kemudian pelarut diganti dengan pelarut baru. Maserasi juga dapat dilakukan dengan pengadukan secara sinambung (maserasi kinetik). Kelebihan dari metode ini yaitu efektif untuk senyawa yang tidak tahan panas (terdegradasi karena panas), peralatan yang digunakan relatif sederhana, murah, dan mudah didapat. Namun metode ini juga memiliki beberapa kelemahan yaitu waktu ekstraksi yang lama, membutuhkan pelarut dalam jumlah yang banyak, dan adanya kemungkinan bahwa senyawa tertentu tidak dapat diekstrak karena kelarutannya yang rendah pada suhu ruang (Sarker, 2012)

2. Metode Perkolasi

Perkolasi merupakan proses penyarian simplisia dengan jalan melewati pelarut yang sesuai secara lambat pada simplisia dalam suatu percolator. Perkolasi bertujuan supaya zat berkhasiat tertarik seluruhnya dan biasanya dilakukan untuk zat berkhasiat yang tahan ataupun tidak tahan pemanasan. Cairan penyari dialirkan dari atas ke bawah melalui serbuk tersebut, cairan penyari akan melarutkan zat aktif sel-sel yang dilalui sampai mencapai keadaan jenuh. Gerak kebawah disebabkan oleh kekuatan gaya beratnya sendiri dan cairan di atasnya, dikurangi dengan daya kapiler yang cenderung untuk menahan. Kekuatan yang berperan pada perkolasi antara lain: gaya

berat, kekentalan, daya larut, tegangan permukaan, difusi, osmosa, adesi, daya kapiler dan daya geseran (friksi) (Najib, 2018).

II.3.2.2.2 Ekstraksi Cara Panas

Metode ekstraksi ini melibatkan panas dalam prosesnya. Dengan adanya panas maka secara otomatis akan mempercepat proses penyarian dibandingkan cara dingin. Metodenya antara lain refluks, ekstraksi dengan alat soxhlet dan infusa.

1) Metode Refluks

Ekstraksi refluks merupakan metode ekstraksi yang dilakukan pada titik didih pelarut tersebut, selama waktu dan sejumlah pelarut tertentu dengan adanya pendingin balik (kondensor). Pada umumnya dilakukan tiga sampai lima kali pengulangan proses pada rafinat pertama. Prinsip dari metode refluks adalah pelarut volatil yang digunakan akan menguap pada suhu tinggi, namun akan didinginkan dengan kondensor sehingga pelarut yang tadinya dalam bentuk uap akan mengembun pada kondensor dan turun lagi ke dalam wadah reaksi sehingga pelarut akan tetap ada selama reaksi berlangsung. Sedangkan aliran gas N₂ diberikan agar tidak ada uap air atau gas oksigen yang masuk terutama pada senyawa organo logam untuk sintesis senyawa anorganik karena sifatnya reaktif.

Kelebihan metode refluks adalah padatan yang memiliki tekstur kasar dan tahan terhadap pemanasan langsung dapat diekstrak

dengan metode ini. Kelemahan metode ini adalah membutuhkan jumlah pelarut yang banyak (Irawan, 2010).

2) **Metode Soklet**

Sokletasi adalah suatu metode atau proses pemisahan suatu komponen yang terdapat dalam zat padat dengan cara penyaringan berulang-ulang dengan menggunakan pelarut tertentu, sehingga semua komponen yang diinginkan akan terisolasi. Sokletasi digunakan pada pelarut organik tertentu. Dengan cara pemanasan, sehingga uap yang timbul setelah dingin secara kontinyu akan membasahi sampel, secara teratur pelarut tersebut dimasukkan kembali ke dalam labu dengan membawa senyawa kimia yang akan diisolasi tersebut.

Kelebihan metode soxhlet adalah proses ekstraksi berlangsung secara kontinu, memerlukan waktu ekstraksi yang lebih sebentar dan jumlah pelarut yang lebih sedikit bila dibandingkan dengan metode maserasi atau perkolasi. Kelemahan dari metode ini adalah dapat menyebabkan rusaknya solute atau komponen lainnya yang tidak tahan panas karena pemanasan ekstrak yang dilakukan secara terus menerus (Sarker, 2012; Prashant dkk, 2011)

II.4 *Vaccum Rotary Evaporator*

Vaccuum Rotary Evaporator adalah alat yang berfungsi untuk memisahkan suatu larutan dari pelarutnya sehingga dihasilkan ekstrak dengan kandungan kimia tertentu sesuai yang diinginkan. Cairan yang ingin diuapkan biasanya ditempatkan dalam suatu labu yang kemudian dipanaskan dengan bantuan penangas, dan diputar.

Uap cairan yang dihasilkan didinginkan oleh suatu pendingin (kondensor) dan ditampung pada suatu tempat (*receiver flask*). Kecepatan alat ini dalam melakukan evaporasi sangat cepat, terutama bila dibantu oleh vakum. Terjadinya bumping dan pembentukan busa juga dapat dihindari. Kelebihan lainnya dari alat ini adalah diperolehnya kembali pelarut yang diuapkan. Prinsip kerja alat ini didasarkan pada titik didih pelarut dan adanya tekanan yang menyebabkan uap dari pelarut terkumpul di atas, serta adanya kondensor (suhu dingin) yang menyebabkan uap ini mengembun dan akhirnya jatuh ke tabung penerima (*receiver flask*). Setelah pelarutnya diuapkan, akan dihasilkan ekstrak yang dapat berbentuk padatan (solid) atau cairan (liquid) (Priyono, D., 2000).



Gambar 2. Rotary Evaporator (Stuart, 2009)

Komponen utama dari sebuah *vacuum rotary evaporator* adalah sebagai berikut: (Stuart, 2009)

1. Motor yang memutar vial atau flask sampel yang dievaporasi.
2. Saluran uap sebagai sumbu rotasi dan jalur uap yang ditarik dari sampel.
3. Sistem vakum yang secara bertahap mengurangi tekanan pada sistem evaporator.
4. Bak cairan panas untuk memanaskan sampel.
5. Kondensor dan koil pendingin di mana zat pendingin seperti aseton atau *dry ice* ditempatkan.
6. Labu kondensator di bawah kondensor untuk menangkap pelarut yang sudah didestilasi setelah mengalami kondensasi kembali

II.5 Nyeri

II.5.1 Definisi Nyeri

Nyeri adalah pengalaman sensoris dan emosional yang tidak menyenangkan, berkaitan dengan adanya kerusakan jaringan. Nyeri merupakan suatu perasaan subjektif pribadi dengan ambang toleransi nyeri yang berbeda-beda bagi setiap orang. Nyeri yang disebabkan oleh rangsangan mekanis, kimiawi, atau fisik (kalor atau listrik) dapat memicu pelepasan mediator-mediator nyeri, antara lain mediator histamin, bradikinin, leukotrien, dan prostaglandin (Tjay dan Rahardja, 2007).

II.5.2 Etiologi Nyeri

Nyeri dapat disebabkan oleh beberapa hal yaitu trauma, mekanik, *thermos*, elektrik, *neoplasma* (jinak dan ganas), peradangan (inflamasi), gangguan sirkulasi darah dan kelainan pembuluh darah serta yang terakhir adalah trauma *psikologis* (Breivik dkk., 2008)

II.5.3 Klasifikasi Nyeri

Klasifikasi nyeri berdasarkan beberapa hal yang menyebabkannya dapat terjadi adalah sebagai berikut (Koltzenburg dkk, 2006):

1. Nyeri berdasarkan tempatnya terbagi menjadi empat, yaitu:

a) *Pheriperal pain*

Merupakan nyeri yang terasa pada permukaan tubuh. Nyeri ini termasuk nyeri pada kulit dan permukaan kulit. Stimulus yang efektif untuk menimbulkan nyeri dikulit dapat berupa rangsangan mekanis, suhu, kimiawi, atau listrik. Apabila hanya kulit yang terlibat, nyeri sering dirasakan sebagai menyengat, tajam, meringis, atau seperti terbakar.

b) *Deep pain*

Merupakan nyeri yang terasa pada permukaan tubuh yang lebih dalam (nyeri somatik) atau pada organ tubuh *visceral*. Nyeri somatis mengacu pada nyeri yang berasal dari otot, tendon, *ligament*, tulang, sendi dan arteri. Struktur-struktur ini memiliki lebih sedikit reseptor nyeri sehingga lokalisasi sering tidak jelas.

c) *Reffered pain*

Merupakan nyeri dalam yang disebabkan karena penyakit organ/ struktur dalam tubuh yang ditransmisikan ke bagian tubuh di daerah yang berbeda bukan dari daerah asalnya misalnya, nyeri pada lengan kiri atau rahang berkaitan dengan iskemia jantung atau serangan jantung.

d) *Central pain*

Merupakan nyeri yang didahului atau disebabkan oleh lesi atau disfungsi primer pada sistem saraf pusat seperti *spinal cord*, batang otak, *thalamus*, dan lain-lain.

2. Nyeri berdasarkan sifatnya

(Breivik dkk., 2008) menyebutkan bahwa nyeri ini digolongkan menjadi tiga, yaitu :

a) *Incidental pain*

Merupakan nyeri yang timbul sewaktu-waktu lalu menghilang. Nyeri ini biasanya sering terjadi pada pasien yang mengalami kanker tulang.

b) *Steady pain*

Merupakan nyeri yang timbul dan menetap serta dirasakan dalam jangka waktu yang lama. Pada distensi renal kapsul dan iskemik ginjal akut merupakan salah satu jenis.

c) *Proximal pain*

Merupakan nyeri yang dirasakan berintensitas tinggi dan kuat sekali. Nyeri tersebut biasanya menetap selama kurang lebih 10-15 menit, lalu menghilang kemudian timbul lagi.

3. Nyeri berdasarkan ringan beratnya

Nyeri ini dibagi ke dalam tiga bagian sebagai berikut (Potter & Perry, 2005) :

a) Nyeri ringan

Merupakan nyeri yang timbul dengan intensitas ringan. Nyeri ringan biasanya pasien secara obyektif dapat berkomunikasi dengan baik.

b) Nyeri sedang

Merupakan nyeri yang timbul dengan intensitas yang sedang. Nyeri sedang secara obyektif pasien mendesis, menyeringai, dapat menunjukkan lokasi nyeri dan mendiskripsikannya

c) Nyeri berat

Merupakan nyeri yang timbul dengan intensitas berat. Nyeri berat secara obyektif pasien terkadang tidak dapat mengikuti perintah tapi masih respon terhadap tindakan, dapat menunjukkan lokasi nyeri, tidak dapat mendiskripsikannya, tidak dapat diatasi dengan alih posisi nafas panjang.

4. Nyeri berdasarkan waktu serangan

a) Nyeri akut

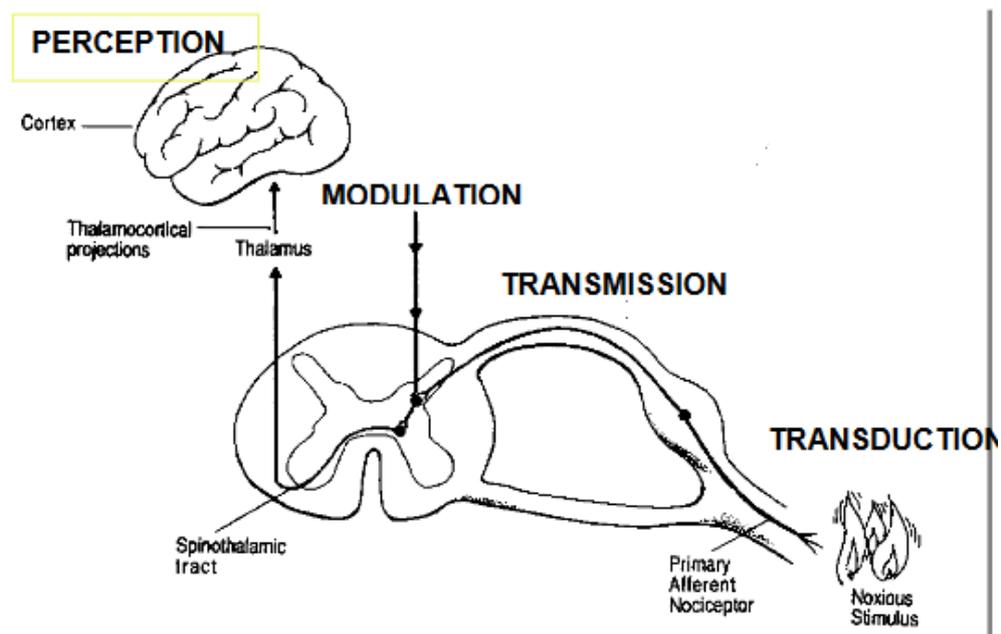
Merupakan nyeri yang mereda setelah dilakukan intervensi dan penyembuhan. Nyeri akut biasanya mendadak dan berkaitan dengan masalah spesifik yang memicu individu untuk segera bertindak menghilangkan nyeri. Nyeri berlangsung singkat (kurang dari 6 bulan) dan menghilang apabila faktor internal dan eksternal yang merangsang reseptor nyeri dihilangkan. Durasi nyeri akut berkaitan dengan faktor penyebabnya dan umumnya dapat diperkirakan. Nyeri akut yang tidak diatasi secara kuat mempunyai efek yang membahayakan di luar ketidaknyamanan yang disebabkan karena dapat mempengaruhi sistem pulmonari, kardiovaskuler, gastrointestinal, endokrin, dan imunologik (Potter & Perry, 2005)

b) Nyeri kronis

Merupakan nyeri yang berlangsung terus menerus selama 6 bulan atau lebih. Nyeri ini berlangsung diluar waktu penyembuhan yang diperkirakan dan sering tidak dapat dikaitkan dengan penyebab atau cedera spesifik. Nyeri kronis ini berbeda dengan nyeri akut dan menunjukkan masalah baru, nyeri ini sering mempengaruhi semua aspek kehidupan penderitanya dan menimbulkan *distress*, kegalauan emosi dan mengganggu fungsi fisik dan sosial (Potter & Perry, 2005)

II.6 Mekanisme Nyeri

Saat terjadinya stimulus yang menimbulkan kerusakan jaringan hingga pengalaman emosional dan psikologis yang menyebabkan nyeri, terdapat rangkaian peristiwa elektrik dan kimiawi yang kompleks, yaitu transduksi, transmisi, modulasi dan persepsi (Ahmadi dkk., 2016)



Gambar 3. Mekanisme nyeri (Ahmadi dkk., 2016)

Transduksi merupakan proses dimana stimulus noxious diubah menjadi aktivitas elektrik pada ujung saraf sensorik (reseptor) terkait dan kemudian dilanjutkan pada proses berikutnya, yaitu transmisi. Dalam proses ini, ada tiga komponen saraf yang terlibat antara lain 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 thalamus. Yang terakhir hubungan timbal balik antara *thalamus* dan *cortex*. Proses ketiga adalah modulasi

yaitu aktivitas saraf yang bertujuan mengontrol transmisi nyeri. Pada tahap ini, suatu senyawa tertentu yang ditemukan pada sistem saraf pusat akan secara selektif menghambat transmisi nyeri di medulla spinalis. Senyawa ini diaktifkan jika terjadi relaksasi atau obat analgetika seperti morfin (Koltzenburg dkk, 2006). Proses terakhir adalah persepsi, dimana pada proses ini impuls yang diteruskan ke korteks sensorik akan mengalami proses yang sangat kompleks, termasuk proses interpretasi dan persepsi yang akhirnya menghasilkan sensibel nyeri (Koltzenburg dkk, 2006)

Nyeri diawali sebagai pesan yang diterima oleh saraf-saraf perifer. Zat kimia (substansi P, bradikinin, prostaglandin) dilepaskan, kemudian menstimulasi saraf perifer, membantu mengantarkan pesan nyeri dari daerah yang terluka ke otak. Sinyal nyeri dari daerah yang terluka berjalan sebagai impuls elektrokimia di sepanjang nervus ke bagian dorsal spinal cord (daerah pada spinal yang menerima sinyal dari seluruh tubuh). Pesan kemudian dihantarkan ke thalamus, pusat sensoris di otak di mana sensasi seperti panas, dingin, nyeri, dan sentuhan pertama kali dipersepsikan. Pesan lalu dihantarkan ke cortex, di mana intensitas dan lokasi nyeri dipersepsikan. Penyembuhan nyeri dimulai sebagai tanda dari otak kemudian turun ke spinal cord. Di bagian dorsal, zat kimia seperti endorphin dilepaskan untuk mengurangi nyeri di daerah yang terluka (Potter & Perry, 2005).

Di dalam *spinal cord*, terdapat gerbang yang dapat terbuka atau tertutup. Saat gerbang terbuka, impuls nyeri lewat dan dikirim ke otak.

Gerbang juga bisa ditutup. Stimulasi saraf sensoris dengan cara menggaruk atau mengeluss ecara lembut di dekat daerah nyeri dapat menutup gerbang sehingga rnencegah transmisi impuls nyeri. Impuls dari pusat juga dapat menutup gerbang, misalnya motivasi dari individu yang bersemangat ingin sembuhdapat mengurangi dampak atau beratnya nyeri yang dirasakan (Potter & Perry, 2005).

II.7 Pengobatan Nyeri

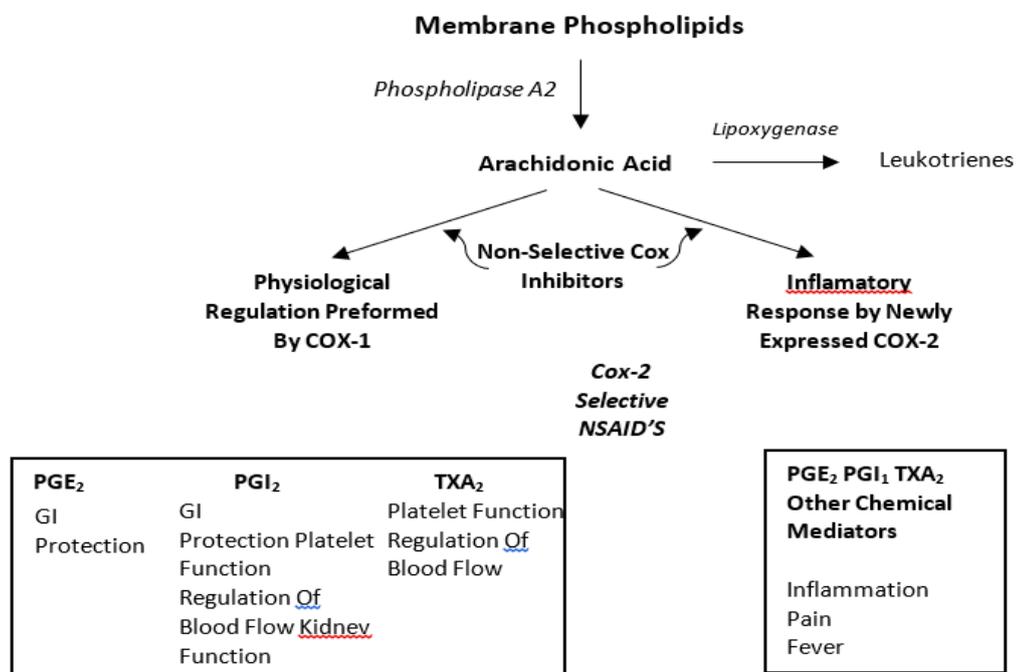
Analgesik adalah obat yang dapat mengurangi atau menghilangkan rasa nyeri tanpa mempengaruhi kesadaran. Pada umumnya obat analgesik dibagi menjadi dua golongan, yaitu analgesik nonopioid dan analgesik opioid (Tjay, Rahardja, 2007). Untuk analgesik non narkotik, terdiri dari obat-obat yang tidak bersifat narkotik dan tidak bekerja sentral, sedangkan untuk analgesik narkotik, khusus digunakan untuk menghilangkan rasa nyeri hebat, seperti pada fraktura dan kanker.

II.7.1 Analgesik Non-opioid

Analgesik non-opioid 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) (Tjay, Rahardja, 2007)

Biasanya obat yang bekerja sebagai analgesik, antiinflamasi, dan antipiretik digolongkan sebagai obat NSAID (*Non Steroid Antiinflammatory Drugs*). Contoh obat analgesik NSAID ini antara lain: ibuprofen, diklofenak, asam mefenamat, indometasin, piroksikam, dan sebagainya (Tjay, Rahardja, 2007).

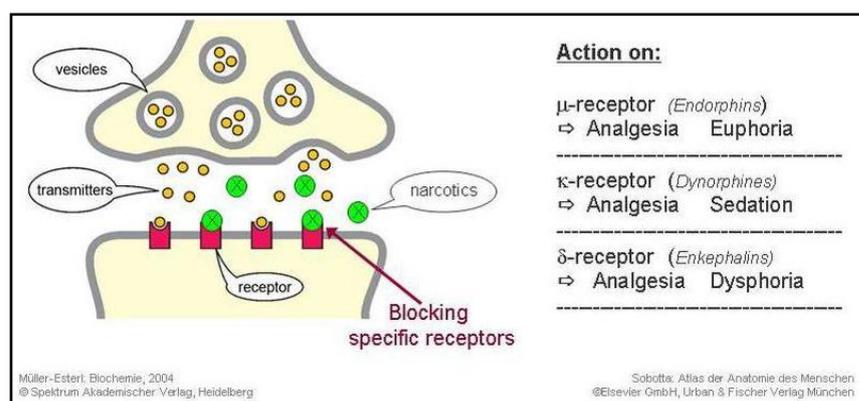


Gambar 4. Mekanisme analgesik non opioid (Koda Kimble., 1989)

II.7.2 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 (Katzung, 2016).

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 (Koltzenburg dkk., 2006) Contoh dari obat analgesik opioid antara lain: morfin, kodein, fentanil, nalokson, nalorfi, metadon, tramadol, dan sebagainya.

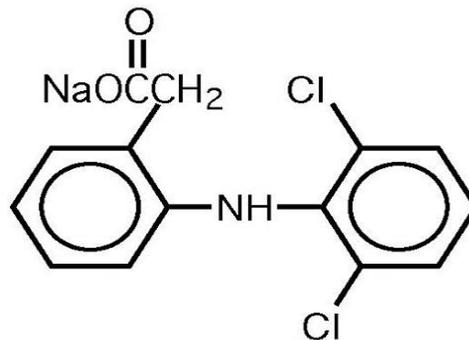


Gambar 5. Mekanisme analgesik opioid (Michael dkk, 1998)

II.8 Natrium Diklofenak

Natrium diklofenak merupakan salah satu OAINS derivat asam fenilasetat. Selain antiinflamasi, natrium diklofenak juga mempunyai

aktivitas lain sebagai analgesik dan antipiretik (Katzung, 2016). Senyawa ini merupakan inhibitor *cyclooxygenase* nonselektif yang potensinya jauh lebih besar daripada indometasin, naproksen, atau beberapa senyawa lain. (Laurence, 2011) Berikut ini adalah struktur kimia natrium diklofenak:



Gambar 6. Rumus struktur kimia natrium diklofenak (Laurence, 2011)

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 disamping gangguan pembekuan darah (Katzung, 2016). Efek samping timbul pada sekitar 20% pasien, akibatnya sekitar 2% pasien menghentikan terapi. Efek saluran cerna merupakan yang paling umum diantaranya mual, gastritis, perdarahan, pembentukan ulkus hingga perforasi dinding usus. Efek samping lain meliputi eritema kulit, sakit kepala, reaksi alergi, retensi cairan, dan edema (Tjay, Rahardja., 2007).

II.9 Metode Pengujian Analgesik

Pengujian aktivitas analgesik dapat dilakukan dengan menggunakan beberapa metode pengujian. Berdasarkan jenis analgetik, terbagi menjadi dua metode pengujian (Turner, 1968), yaitu:

II.9.1 Metode induksi kimia

Pada metode ini, rangsang kimia yang digunakan berupa zat kimia yang diberikan secara intraperitoneal pada mencit yang sebelumnya telah diberikan senyawa uji secara oral pada selang waktu tertentu. Beberapa zat kimia yang biasa digunakan antara lain asam asetat dan fenil kuinon. Respon nyeri pada mencit adalah geliat berupa kontraksi perut disertai tarikan kedua kaki belakang dan perut menempel pada lantai. Metode rangsang kimia digunakan sebagai metode pengujian efek analgetik karena metode ini sederhana, mudah dilakukan, dan cukup peka untuk pengujian senyawa-senyawa yang memiliki daya analgetik lemah.

II.9.2 Metode pedolorimeter

Mencit yang telah diberikan senyawa uji, ditempatkan pada tempat yang sudah berarus listrik dengan tegangan 20 volt. Respon mencit yang ditimbulkan berupa suara mencicit. Senyawa uji yang mempunyai daya analgetik dapat menaikkan tegangan untuk dapat menimbulkan teriakan mencit.

II.9.3 Metode rektodolometer

Hewan uji tikus diletakkan dalam sebuah kandang yang dibuat khusus dengan menggunakan alas tembaga yang dihubungkan dengan

sebuah gulungan yang berfungsi sebagai penginduksi. Ujung lain dari gulungan tersebut dihubungkan dengan silinder elektroda tembaga. Pada gulungan bagian atas terdapat suatu konduktor yang dihubungkan dengan suatu voltmeter yang sensitif untuk dapat mengubah 0,1 volt. Respon berupa suara teriakan tikus dapat ditimbulkan dengan pemberian tegangan sebesar 1 sampai 2 volt.

II.9.4 Metode jepitan ekor

Mencit yang sudah diberi senyawa uji dengan dosis tertentu secara subkutan atau intravena 30 menit sebelumnya pada jepitan arteri yang dilapisi karet tipis selama 30 detik. Mencit yang tidak diberi analgetik akan berusaha terus untuk melepaskan diri dari kekangan tersebut. Metode ini lebih baik daripada metode rangsang panas, karena rangsang yang diberikan tidak bersifat merusak (pada *hotplate* panas yang diberikan bersifat merusak).

II.9.5 Metode stimulasi panas

Pada pengujian dengan metode ini digunakan alat berupa sebuah lempeng panas (*hot plate*) yang bersuhu antara 50°C sampai 55°C. Hewan uji yang telah diberi larutan uji secara subkutan atau peroral di letakkan pada *hotplate*, kemudian diamati reaksinya ketika hewan uji mulai menjilat kaki belakang dan kemudian melompat. Keuntungan dari metode stimulasi panas adalah rangsangannya alami, mudah dikontrol, tidak menyebabkan kerusakan jaringan walaupun rangsangan untuk

menimbulkan rasa sakit dilakukan berkali-kali, dan dapat digunakan pada subyek yang bergerak ataupun tidak bergerak (Domer, 1971)

II.9.6 Metode pengukuran tekanan

Alat yang digunakan pada metode ini menggunakan dua buah syringe yang dihubungkan pada kedua ujungnya, bersifat elastis, fleksibel, serta terdapat pipa plastik yang diisi dengan cairan. Sisi dari pipa dihubungkan dengan monometer. *Syringe* yang pertama diletakkan dengan posisi vertikal dengan ujungnya menghadap ke atas. Ekor tikus diletakkan di bawah penghisap *syringe*, ketika tekanan diberikan pada *syringe* kedua, maka tekanan akan terhubung pada sistem hidrolis pada *syringe* yang pertama lalu pada ekor tikus. Tekanan yang sama pada *syringe* kedua akan meningkatkan tekanan pada ekor tikus, sehingga akan menimbulkan respon dan akan terbaca pada manometer. Respon tikus yang pertama adalah meronta-ronta kemudian akan mengeluarkan suara (mencicit) sebagai tanda kesakitan.

II.9.7 Metode potensi petidin

Metode ini kurang baik karena dibutuhkan hewan uji yang cukup banyak, tiap kelompok terdiri dari tikus sebanyak 20 ekor, setengah kelompok dibagi menjadi 3 bagian yang diberi petidin dengan dosis 2,4, dan 8 mg/kg. Setengah kelompok lainnya diberi senyawa uji dengan dosis 20% dari LD50. Persen daya analgetik dihitung dengan metode rangsang panas.

II.9.8 Metode antagonis nalorfin

Metode ini dilakukan dengan cara memberikan seyawa uji dengan dosistoksik dan diikuti pemberian nalorpin dengan dosis 0,5-19,0 mg/kg BB secara intravena pada hewan uji berupa mencit, tikus, atau anjing. Segera setelah itu efek puncak dapat diamati. Nalorpin dapat menggantikan ikatan morfin dengan reseptornya sehingga meniadakan efek analgetik morfin dan obat analgetik lain yang mempunyai mekanisme kerja yang sama.

II.9.9 Metode kejang oksitosin

Oksitosin merupakan hormon yang dihasilkan oleh kelenjar pituitary posterior, yang dapat menyebabkan kontraksi uterin sehingga menimbulkan kejang pada tikus. Responnya berupa kontraksi abdominal, sehingga menarik pinggang dan kaki belakang. Penurunan jumlah kejang diamati dan ED50 dapat diperkirakan.

II.9.10 Metode pencelupan pada air panas

Metode ini dilakukan dengan cara mencelupkan ekor mencit pada air temperatur 58°C, dimulai 15 menit setelah diinjeksikan substansi yang diuji secara intraperitoneal. Pencelupan diulang setiap 30 menit. Respon mencit terlihat pada sentakan ekornya untuk menghindari air panas.