

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tanaman Singkong (*Manihot utilissima*)

1. Sistematika tanaman

Daun singkong atau daun umbi kayu berasal dari tanaman singkong. Tanaman ini memiliki nama latin (*Manihot utilisima*). Adapun klasifikasi tanaman singkong menurut Sukria dan Rantan (2009) adalah sebagai berikut:

Kingdom : *Plantae*
Devisi : *Spermatophyta*
Sub devisi : *Angiospermae*
Kelas : *Dicotyledoneae*
Ordo : *Euphorbiales*
Famili : *Euphorbiaceae*
Genus : *Manihot*
Spesies : *Manihot utilisima*

2. Morfologi tanaman singkong

Perdu, tinggi kurang lebih 3 meter, batang berbentuk bulat, bekas tangkai daun menonjol, dan berwarna putih kotor. Daun, tunggal, berbagi tiga sampai sembilan, tangkai panjang 6-30 cm, berwarna kuning hijau sampai hijau. Bunga, majemuk, bentuk tandan, tiga sampai lima, pangkal bunga betina berbagi lima,

bunga jantan bentuk lonceng, bertajuk lima, benang sari sepuluh, tangkai putik bersatu, kepala sari berlekuk, berwarna putih kotor, mahkota segi tiga berwarna putih kotor. Buah, berbentuk kotak, bulat dan berwarna hijau. Biji berbentuk kecil dan berwarna coklat. Akar tunggang dan berwarna coklat muda (Hutapea, 2000).

3. Manfaat singkong

Daun singkong sangat baik untuk sumber protein karena mempunyai kandungan protein 20-27% dari bahan kering, sehingga dapat digunakan sebagai pakan suplemen sumber protein terhadap hijauan lain seperti rumput lapangan, daun tebu, dan jerami padi yang memiliki protein rendah (Marhaeniyanto, 2007). Terdapat perbedaan nilai nutrisi antara daun, tulang daun, dan tangkai daun singkong. Daun singkong mengandung protein dan lemak lebih tinggi dibandingkan tulang dan tangkai, akan tetapi kadar abunya lebih rendah. Hasil penelitian Chhay dan Rodriguez (2001) menunjukkan bahwa daya cerna bahan organik, protein kasar, lemak kasar, serat kasar, dan energi serta keseimbangan meningkat pada daun singkong muda dibandingkan daun singkong tua. Manfaat daun singkong untuk terapi antara lain sebagai antikanker, mencegah anemia, mencegah konstipasi, dan meningkatkan daya tahan tubuh (Wirakusumah, 2002).

4. Kandungan kimia

Kandungan kimia pada daun singkong adalah saponin, vitamin C, senyawa organik flavonoid, triterpenoid, tanin serta saponin. Konsumsi vitamin C sangat bermanfaat dalam proses penyembuhan luka karena dapat mempengaruhi tingkat keparahan respon inflamasi dan kualitas penyembuhan (Hutapea, 2000). Flavonoid

terdapat dalam tumbuhan sebagai campuran, jarang sekali dijumpai hanya flavonoid tunggal dalam jaringan tumbuhan. Flavonoid umumnya terdapat dalam tumbuhan terikat pada gula sebagai glikosida dan aglikon flavonoid yang mungkin saja terdapat dalam satu tumbuhan dalam beberapa bentuk kombinasi glikosida. Semua flavonoid, menurut strukturnya merupakan turunan senyawa induk flavon. Flavonoid terutama berupa senyawa yang larut dalam air. Mereka dapat diekstraksi dengan etanol 70% dan tetap ada dalam lapisan air setelah ekstrak ini dikocok dengan eter minyak bumi. Flavonoid berupa senyawa fenol, karena itu warnanya berubah bila ditambah basa atau amonia, jadi mereka mudah dideteksi pada kromatogram atau dalam larutan (Harborne, 1996b).

Flavonoid bekerja dengan menghambat enzim sikloosigenase yang dapat menurunkan sintesis prostaglandin sehingga mengurangi terjadinya vasodilatasi pembuluh darah dan aliran darah lokal sehingga migrasi sel radang nyeri pada area radang akan menurun. Saponin adalah glikosida triterpena dan sterol, telah terdeteksi dalam lebih dari 90 suku tumbuhan. Saponin merupakan senyawa aktif permukaan dan bersifat seperti sabun, serta dapat dideteksi berdasarkan kemampuannya membentuk busa dan menghemolisis sel darah. Kandungan saponin penting juga, karena menimbulkan Pola glikosida saponin, banyak saponin yang mempunyai satuan gula sampai lima dan komponen yang umum adalah asam glukoronat (Harborne, 1996b).

B. Simplisia

1. Pengertian simplisia

Simplisia atau herbal adalah bahan alam yang telah dikeringkan yang digunakan untuk pengobatan dan belum mengalami pengolahan, kecuali dinyatakan lain suhu pengeringan simplisia tidak lebih dari 60°C (BPOM, 2008). Simplisia merupakan bahan awal pembuatan sediaan herbal. Mutu sediaan herbal sangat dipengaruhi oleh mutu simplisia yang digunakan. Oleh karena itu, sumber simplisia, cara pengolahan, dan penyimpanan harus dapat dilakukan dengan cara yang baik.

Simplisia adalah bahan alam yang digunakan sebagai bahan sediaan herbal yang belum mengalami pengolahan apapun dan kecuali dinyatakan lain simplisia merupakan bahan yang telah dikeringkan (BPOM, 2005).

2. Penggolongan simplisia

1.1 Simplisia nabati

Simplisia nabati adalah simplisia yang berupa tumbuhan utuh, bagian tumbuhan atau eksudat tumbuhan. Eksudat tumbuhan adalah isi sel yang secara spontan keluar dari tumbuhan atau dengan cara tertentu dikeluarkan dari selnya atau zat nabati lain yang dengan cara tertentu dipisahkan dari tumbuhannya (Dirjen POM, 1995).

1.2 Simplisia hewani

Simplisia hewani adalah simplisia berupa hewan utuh atau zat-zat berguna yang dihasilkan oleh hewan. Contohnya adalah minyak ikan dan madu (Gunawan *et al.*, 2010).

1.3 Simplisia pelikan atau mineral

Simplisia pelikan atau mineral adalah simplisia berupa bahan pelikan atau mineral yang belum diolah atau telah diolah dengan cara sederhana. Contohnya serbuk seng dan serbuk tembaga (Gunawan *et al.*, 2010).

3. Pengambilan simplisia

Menurut (Gunawan *et al.*, 2010), kualitas simplisia dipengaruhi oleh dua faktor, antara lain sebagai berikut:

3.1 Bahan baku simplisia

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

1.2 Proses pembuatan simplisia

Pengumpulan bahan Kadar senyawa aktif dalam suatu simplisia berbeda-beda yang tergantung pada beberapa faktor, antara lain: bagian tumbuhan yang

digunakan, umur tumbuhan atau bagian tumbuhan pada saat panen, waktu panen dan lingkungan tempat tumbuh. Lalu dilakukan sortasi basah Sortasi basah adalah pemilihan hasil panen ketika tanaman masih segar (Gunawan *et al.*, 2010).

4. Pencucian dan pengeringan

Pencucian simplisia dilakukan untuk membersihkan kotoran yang melekat, terutama bahan-bahan yang berasal dari dalam tanah dan juga bahan-bahan yang tercemar peptisida. Cara sortasi dan pencucian sangat mempengaruhi jenis dan jumlah mikroba awal simplisia. Misalnya jika air yang digunakan untuk pencucian kotor, maka jumlah mikroba pada permukaan bahan simplisia dapat bertambah dan air yang terdapat pada permukaan bahan tersebut dapat mempercepat pertumbuhan mikroba (Gunawan *et al.*, 2010). Proses pengeringan simplisia bertujuan untuk menurunkan kadar air sehingga bahan tersebut tidak mudah ditumbuhi kapang dan bakteri, menghilangkan aktivitas enzim yang bisa menguraikan lebih lanjut kandungan zat aktif, memudahkan dalam hal pengolahan proses selanjutnya (ringkas, mudah disimpan, tahan lama, dan sebagainya) (Gunawan *et al.*, 2010).

C. Ekstraksi

1. Ekstraksi

Menurut Depkes RI (2006), ekstraksi adalah proses penarikan kandungan kimia yang dapat larut dari suatu serbuk simplisia, sehingga terpisah dari bahan yang tidak dapat larut. Beberapa metode yang banyak digunakan untuk ekstraksi bahan alam antara lain:

1.1 Maserasi

Maserasi adalah proses ekstraksi simplisia menggunakan pelarut dengan beberapa kali pengadukan pada suhu ruangan. Prosedurnya dilakukan dengan merendam simplisia dalam pelarut yang sesuai dalam wadah tertutup. Pengadukan dilakukan dapat meningkatkan kecepatan ekstraksi. Kelemahan dari maserasi adalah prosesnya membutuhkan waktu yang cukup lama. Ekstraksi secara menyeluruh juga dapat menghabiskan sejumlah besar volume pelarut yang dapat berpotensi hilangnya metabolit. Beberapa senyawa juga tidak terekstraksi secara efisien jika kurang terlarut pada suhu kamar (27°C). Ekstraksi secara maserasi dilakukan pada suhu kamar (27°C), sehingga tidak menyebabkan degradasi metabolit yang tidak tahan panas (Depkes RI, 2006).

1.2 Perkolasi

Perkolasi merupakan proses mengekstraksi senyawa terlarut dari jaringan selular simplisia dengan pelarut yang selalu baru sampai sempurna yang umumnya dilakukan pada suhu ruangan. Perkolasi cukup sesuai, baik untuk ekstraksi pendahuluan maupun dalam jumlah besar (Depkes RI, 2006).

1.3 Soxhlet

Metode ekstraksi soxhlet adalah metode ekstraksi dengan prinsip pemanasan dan perendaman sampel. Hal itu menyebabkan terjadinya pemecahan dinding dan membran sel akibat perbedaan tekanan antara di dalam dan di luar sel. Dengan demikian, metabolit sekunder yang ada di dalam sitoplasma akan terlarut ke dalam pelarut organik. Larutan itu kemudian menguap ke atas dan melewati pendingin udara yang akan mengembunkan uap tersebut menjadi tetesan yang akan

terkumpul kembali. Bila larutan melewati batas lubang pipa samping soxhlet maka akan terjadi sirkulasi. Sirkulasi yang berulang itulah yang menghasilkan ekstrak yang baik (Depkes RI, 2006).

1.4 Refluks

Ekstraksi dengan cara ini pada dasarnya adalah ekstraksi berkesinambungan. Bahan yang akan diekstraksi direndam dengan cairan penyari dalam labu alas bulat yang dilengkapi dengan alat pendingin tegak, lalu dipanaskan sampai mendidih. Cairan penyari akan menguap, uap tersebut akan diembunkan dengan pendingin tegak dan akan kembali menyari zat aktif dalam simplisia tersebut. Ekstraksi ini biasanya dilakukan 3 kali dan setiap kali diekstraksi selama 4 jam (Depkes RI, 2006).

1.5 Digesti

Digesti adalah maserasi kinetik (dengan pengadukan kontinu) pada suhu yang lebih tinggi dari suhu ruangan, yaitu secara umum dilakukan pada suhu 40-50°C (Depkes RI, 2006).

1.6 Infusa

Infusa adalah ekstraksi dengan pelarut air pada suhu penangas air (bejana infus tercelup dalam penangas air mendidih), suhu terukur (96-98°C) selama waktu tertentu (15-20 menit) (Depkes RI, 2006).

1.7 Dekok

Dekok adalah infus pada waktu yang lebih lama dan suhu sampai titik didih air, yaitu pada suhu 90-100°C selama 30 menit (Depkes RI, 2006).

D. Cairan Penyari atau Pelarut

Farmakope Indonesia menetapkan bahwa sebagai cairan penyari yang aman digunakan adalah air, etanol, etanol-air atau eter (Depkes RI, 1986). Pemilihan cairan penyari harus mempertimbangkan banyak faktor, diantaranya yaitu: selektivitas, kemudahan bekerja dan proses dengan cairan tersebut, ekonomis, ramah lingkungan, keamanan.

1. Etanol

Etanol merupakan golongan alkohol dengan jumlah atom karbon dua dan mempunyai nilai kepolaran 0,68 (Ashurst, 1995). Keuntungan penggunaan etanol sebagai pelarut adalah mempunyai titik didih yang rendah sehingga lebih mudah menguap, oleh karena itu, jumlah etanol yang tertinggal di dalam ekstrak sangat sedikit. Etanol dipertimbangkan sebagai penyari karena lebih selektif, mikrobia sulit tumbuh dalam etanol 20% ke atas, tidak beracun, netral, absorpsinya baik, etanol dapat bercampur dengan air pada segala perbandingan, panas yang diperlukan untuk pemekatan lebih sedikit. Etanol dapat melarutkan alkaloid basa, minyak menguap, glikosida, kurkumin, kumarin, antraknon, flavonoid, steroid, damar dan klorofil, dengan demikian zat pengganggu yang terlarut hanya sedikit (Depkes RI, 1986). Etanol tidak menyebabkan pembengkakan membran sel dan

memperbaiki stabilitas bahan obat terlarut. Keuntungan lain dari etanol mampu mengendapkan albumin dan menghambat kerja enzim. Etanol (70%) sangat efektif dalam menghasilkan jumlah bahan aktif yang optimal, dimana bahan pengganggu hanya skala kecil yang turun ke dalam cairan pengekstraksi (Depkes RI, 1986).

2. Air

Air dipertimbangkan sebagai cairan penyari karena murah, mudah diperoleh, stabil, tidak mudah menguap, dan tidak mudah terbakar. Kerugiannya yaitu sari dapat ditumbuhi kapang (Hayatus *et al.*, 2015).

E. Binatang Percobaan

1. Deskripsi mencit (*Mus musculus*)

Mencit merupakan hewan yang paling banyak digunakan sebagai hewan model laboratorium dengan kisaran penggunaan antara 40-80%. Menurut (Moriwaki *et al.*, 1994), mencit banyak digunakan sebagai hewan laboratorium (khususnya digunakan dalam penelitian biologi), karena memiliki keunggulan-keunggulan seperti siklus hidup relatif pendek, jumlah anak perkelahiran banyak, variasi sifat-sifatnya tinggi, mudah ditangani, serta sifat produksi dan karakteristik reproduksinya mirip hewan lain, seperti sapi, kambing, domba, dan babi.

Menurut (Malole, 1989), berbagai keunggulan mencit seperti: cepat berkembang biak, mudah dipelihara dalam jumlah banyak, variasi genetiknya tinggi dan sifat anatomis dan fisiologisnya terkarakterisasi dengan baik. Galur mencit yang ada saat ini merupakan turunan dari mencit liar hasil dari budidaya selektif.

Mencit liar bulunya berwarna keabuan dengan warna perut sedikit pucat, mata berwarna hitam dan kulit berpigmen. Berat badan umumnya bervariasi dan pada umur empat minggu berat badannya mencapai 10-18 g. Mencit laboratorium mempunyai berat badan yang relatif sama dengan mencit liar, dan umumnya berwarna putih dengan jumlah galur yang banyak dan berat badan yang berbeda-beda (Smith dan Mangkoewidjojo, 1988).

2. Sistematika mencit

Menurut Arrington (1972), kedudukan taksonomi dari mencit adalah sebagai berikut :

Kingdom	: <i>Animalia</i>
Filum	: <i>Chordata</i>
Sub-Filum	: <i>Vertebrata</i>
Kelas	: <i>Mamalia</i>
Ordo	: <i>Rodentia</i>
Sub-Ordo	: <i>Myoimorphia</i>
Famili	: <i>Muridae</i>
Genus	: <i>Mus</i>
Spesies	: <i>Mus musculus</i>

3. Karakteristik utama mencit

Mencit (*Mus musculus*) adalah anggota muridae (tikus-tikusan) yang berukuran kecil. Hewan tersebut tersebar luas di seluruh dunia dan banyak ditemukan dalam gedung atau rumah yang dihuni manusia. Hewan ini memiliki berat badan mencapai 18-20 gram. Mencit ini dapat hidup dalam suhu rendah maupun tinggi dan merupakan jenis hewan pemakan segala (Smith & Mangkoewidjojo, 2010).

4. Teknik memegang mencit

Cara yang paling tepat untuk memegang mencit adalah mencit diletakkan pada permukaan kasar agar tidak mudah bergerak, kemudian pegang lipat kulit tenkuk dipegang diantara jari telunjuk dan ibu jari. Ekor dipegang dengan mengangkat setengah dari pangkal ekornya menggunakan jari kelingking tangan yang sama (Smith & Mangkoewidjojo, 2010).

5. Rute pemberian obat

Rute pemberian obat merupakan salah satu faktor yang mempengaruhi efek obat, karena karakteristik lingkungan fisiologis anatomi dan biokimia yang berbeda pada daerah kontak obat dan tubuh karakteristik ini berbeda karena jumlah suplai darah yang berbeda enzim-enzim dan getah-getah fisiologis yang terdapat di lingkungan tersebut berbeda. Hal-hal ini menyebabkan bahwa jumlah obat yang dapat mencapai lokasi kerjanya dalam waktu tertentu akan berbeda, tergantung dari rute pemberian obat (Katzug, 1989).

5.1 Pemberian secara oral

Pemberian obat pada hewan percobaan dengan jalan oral (melalui mulut) dapat dilakukan dengan beberapa cara antara lain dengan mencampurkan obat dalam makanan atau minuman, menggunakan jarum sonde, dan dengan pipa lambung yang terbuat dari karet atau plastik. Jarum yang digunakan untuk pemberian obat secara oral adalah jarum khusus berukuran 20 ml dengan panjang kira-kira 5 cm, ujungnya terbentuk bulat dengan lubang memasukan jarum dalam lambung melalui esofagus dengan hati-hati agar dinding esofagus tidak tembus (Smith & Mangkoewidjojo, 2010).

5.2 Pemberian secara intra peritoneal

Pada *intra peritoneal* yaitu dengan menggunakan dinding abdomen. Suntikan dilakukan di daerah perut diantara *cartilage xhipoidea* dan *symphysis pubis*. Penyuntikan harus hati-hati agar jarum tidak masuk terlalu ke dalam kencing atau usus (Smith & Mangkoewidjojo, 2010).

F. Nyeri

1. Pengertian nyeri

Nyeri adalah pengalaman sensori dan emosional yang tidak menyenangkan akibat kerusakan jaringan, baik aktual maupun potensial atau yang digambarkan dalam bentuk kerusakan tersebut. Fenomena ini dapat berbeda dalam intensitas (ringan, sedang, berat), kualitas (tumpul, seperti terbakar, tajam), durasi (transien,

intermiten, persisten), dan penyebaran (superfisial atau dalam, terlokalisir atau difus). Meskipun nyeri adalah suatu sensasi, nyeri memiliki komponen kognitif dan emosional, yang digambarkan dalam suatu bentuk penderitaan. Nyeri juga berkaitan dengan reflex menghindar dan perubahan *output otonom* (Meliala, 2004).

2. Patofisiologi nyeri

Rangsangan nyeri diterima oleh nocireseptor 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 nocireseptor, 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 nocireseptor 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 nocireseptor. Jika terjadi oklusi pembuluh darah maka akan terjadi iskemia yang akan menyebabkan akumulasi K^+ ekstraseluler dan H^+ yang selanjutnya mengaktifkan nocireseptor.

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 nocireseptor. Bila nocireseptor 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 nociceptor inilah yang menyebabkan nyeri (Silbernagl, 2000).

3. Fisiologi nyeri

Munculnya nyeri berkaitan erat dengan reseptor dan adanya rangsangan. Reseptor nyeri tersebar pada kulit dan mukosa dimana reseptor nyeri memberikan respon jika adanya stimulasi atau rangsangan. Stimulasi tersebut dapat berupa zat kimia seperti histamine, bradikinin, prostaglandin dan macam-macam asam yang terlepas apabila terdapat kerusakan pada jaringan akibat kekurangan oksigen. Stimulasi yang lain dapat berupa termal, listrik, atau mekanis (Smeltzer *et al.*, 2002). Nyeri dapat dirasakan jika reseptor nyeri tersebut menginduksi serabut saraf perifer aferen yaitu serabut A-delta dan serabut C.

Serabut A delta memiliki myelin, mengimpulskan nyeri dengan cepat, sensasi yang tajam, jelas melokalisasi sumber nyeri dan mendeteksi intensitas nyeri. Serabut C tidak memiliki myelin, berukuran sangat kecil, menyampaikan impuls yang terlokalisasi buruk, visceral dan terus-menerus (Potter & Perry, 2005). Ketika serabut C dan A-delta menyampaikan rangsang dari serabut saraf perifer maka akan melepaskan mediator biokimia yang aktif terhadap respon nyeri, seperti : kalium dan prostaglandin yang keluar jika ada jaringan yang rusak. Transmisi stimulus nyeri berlanjut di sepanjang serabut saraf aferen sampai berakhir di bagian kornu dorsalis medulla spinalis. Dalam kornu dorsalis, neurotransmitter seperti substansi P

dilepaskan sehingga menyebabkan suatu transmisi sinapsis dari saraf perifer ke saraf traktus spinolatus. Selanjutnya informasi disampaikan dengan cepat ke pusat thalamus (Potter & Perry, 2005).

G. Analgetik

1. Pengertian analgetik

Analgetika adalah zat yang bisa mengurangi rasa nyeri tanpa mengurangi kesadaran (Tan dan Rahardja, 2015). 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).

2. Penggolongan analgetik

Penggolongan analgetik dibagi dalam dua kelompok besar atas dasar farmakologinya, yaitu:

- Analgetik perifer (non narkotik), yang terdiri dari obat-obat yang tidak bersifat narkotik dan tidak bekerja sentral. Contohnya: parasetamol, asetosal, methampyron, dan ibuprofen.
- Analgetik narkotik, khusus digunakan untuk menghalau rasa nyeri hebat, seperti pada *fractura* dan kanker. Contohnya: tramadol.

Obat-obat tersebut mampu meningkatkan atau menghilangkan rasa nyeri, tanpa mempengaruhi sistem saraf pusat atau menurunkan kesadaran, serta tidak menimbulkan ketagihan. Efek samping yang paling umum adalah kerusakan darah (parasetamol, salisilat, derivat antranilat, dan derivat pirazolinon), kerusakan hati dan ginjal (parasetamol dan penghambat prostaglandin/NSAID) dan reaksi alergi pada kulit. Efek samping terjadi terutama pada penggunaan yang lama atau dalam dosis tinggi (Tan, 2007b).

H. Aspirin

Aspirin atau asam asetil salisilat adalah obat turunan salisilat yang sering digunakan sebagai obat analgesik, antiinflamasi, dan antipiretik (Wilmana dan Gan, 2007). Sintesis aspirin berasal dari senyawa asam salisilat yang direaksikan dengan asam asetat anhidrat dengan menggunakan katalis proton dan akan menghasilkan asam asetil salisilat dan asam asetat (Schrör, 2016).

Aspirin memiliki pemerian serbuk hablur putih, umumnya seperti jarum atau lempengan tersusun, atau serbuk hablur putih, tidak berbau atau berbau lemah. Stabil di udara kering, di dalam udara lembab secara bertahap terhidrolisa menjadi asam salisilat dan asam asetat selain itu aspirin memiliki kelarutan yakni sukar larut dalam air, mudah larut dalam etanol, larut dalam kloroform, dan dalam eter, agak sukar larut dalam eter mutlak.

Pada umumnya mekanisme kerja obat aspirin sama dengan obat-obat analgesik lainnya, yaitu menghambat sintesis prostaglandin. Prostaglandin itu sendiri merupakan mediator nyeri dan inflamasi/peradangan yang berada dalam

tubuh. Prostaglandin terbentuk dari asam arakidonat dengan bantuan enzim siklooksigenase (COX). Dengan dihambatnya kerja dari enzim COX ini, maka prostaglandin tidak akan terbentuk, sehingga aspirin efektif untuk mengobati nyeri dan peradangan ringan hingga sedang (Ikawati, 2010).

I. Metode Uji Analgetik

1. Metode Rangsangan Panas (*woolfe-mac donald*)

Metode ini cocok digunakan untuk mengevaluasi analgesik sentral. Prinsip pada metode ini adalah menggunakan rangsangan panas sebagai penginduksi rasa nyeri. Hewan percobaan diletakkan diatas pelat panas (*hot plate*) dengan suhu tetap, yaitu 55°C. pada hewan percobaan akan memberikan respon terhadap nyeri dalam bentuk menjilat kaki belakang atau loncat (Puspitasari, et al., 2003).

2. Metode *Tail Flick*

Metode ini digunakan untuk uji efek analgetik narkotika menggunakan alat *Analgesy-meter* yang terbuat dari logam tahan karat (Inayati, 2010). Alat ini dilengkapi dengan termometer, stopwatch, dan alat pengatur suhu. Pada bagian atasnya terdapat kurungan mencit yang terbuat dari kaca yang berlubang sehingga leher dan ekor mencit terfiksasi sempurna. Parameter yang digunakan adalah waktu reaksi yang dibutuhkan untuk menimbulkan respon nyeri pada ekor mencit, setelah diberi rangsangan thermal berupa panas pada temperatur 70° C yang diperoleh dari aliran listrik pada alat tersebut. Waktu reaksi ditandai dengan lamanya ekor mencit dalam keadaan diam sampai ekornya ditarik secara tiba-tiba.

Metode ini lebih efektif dibandingkan dengan metode *woolfe-mac donald* karena waktu reaksi dapat dicatat langsung oleh komputer (Yusuf, 2001)

3. Metode stimulasi kimia

Hewan kecil seperti mencit (*Mus musculus*) digunakan pada metode ini dengan diberikan rasa nyeri. Nyeri diinduksi dengan injeksi iritan ke dalam rongga peritoneal mencit. Hewan tersebut bereaksi dengan perilaku peregangan yang disebut dengan geliat, selanjutnya dikenal dengan metode *writhing test*. Uji coba ini cocok untuk mendeteksi aktivitas analgesik walaupun beberapa agen psikoaktif juga menunjukkan aktivitas (Vogel, 2008).

Asam asetat adalah suatu iritan yang merusak jaringan secara lokal, yang menyebabkan nyeri pada rongga perut pada pemberian intra peritonial. Asam asetat dipilih karena dapat memberikan rangsangan nyeri yang cukup baik terhadap hewan uji dengan cara memicu respon inflamasi lokal hasil pelepasan asam arakidonat bebas dari jaringan fosfolipid melalui siklooksigenase dan biosintesis prostaglandin. Peningkatan kadar prostaglandin dari induksi asam asetat meningkatkan nyeri inflamasi dengan meningkatkan permeabilitas kapiler dalam rongga peritonium. Respon nyeri yang diberikan hewan uji ditandai dengan geliat kedua pasang kaki ke depan dan ke belakang serta perut yang menempel pada lantai (Syamsul *et al.*, 2016).

4. Landasan Teori

Nyeri adalah perasaan sensoris dan emosional yang tidak nyaman, berkaitan dengan kerusakan jaringan. Nyeri yang disebabkan oleh rangsangan mekanis, kimiawi atau fisis dapat menimbulkan kerusakan pada jaringan. Rangsangan tersebut memicu pelepasan zat-zat tertentu yang disebut mediator nyeri, antara lain histamin, bradikinin, leukotrien dan prostaglandin. Semua mediator nyeri itu merangsang reseptor nyeri di ujung-ujung saraf bebas di kulit, mukosa serta jaringan lain dan demikian menimbulkan reaksi radang dan kejang-kejang (Tan, 2007a).

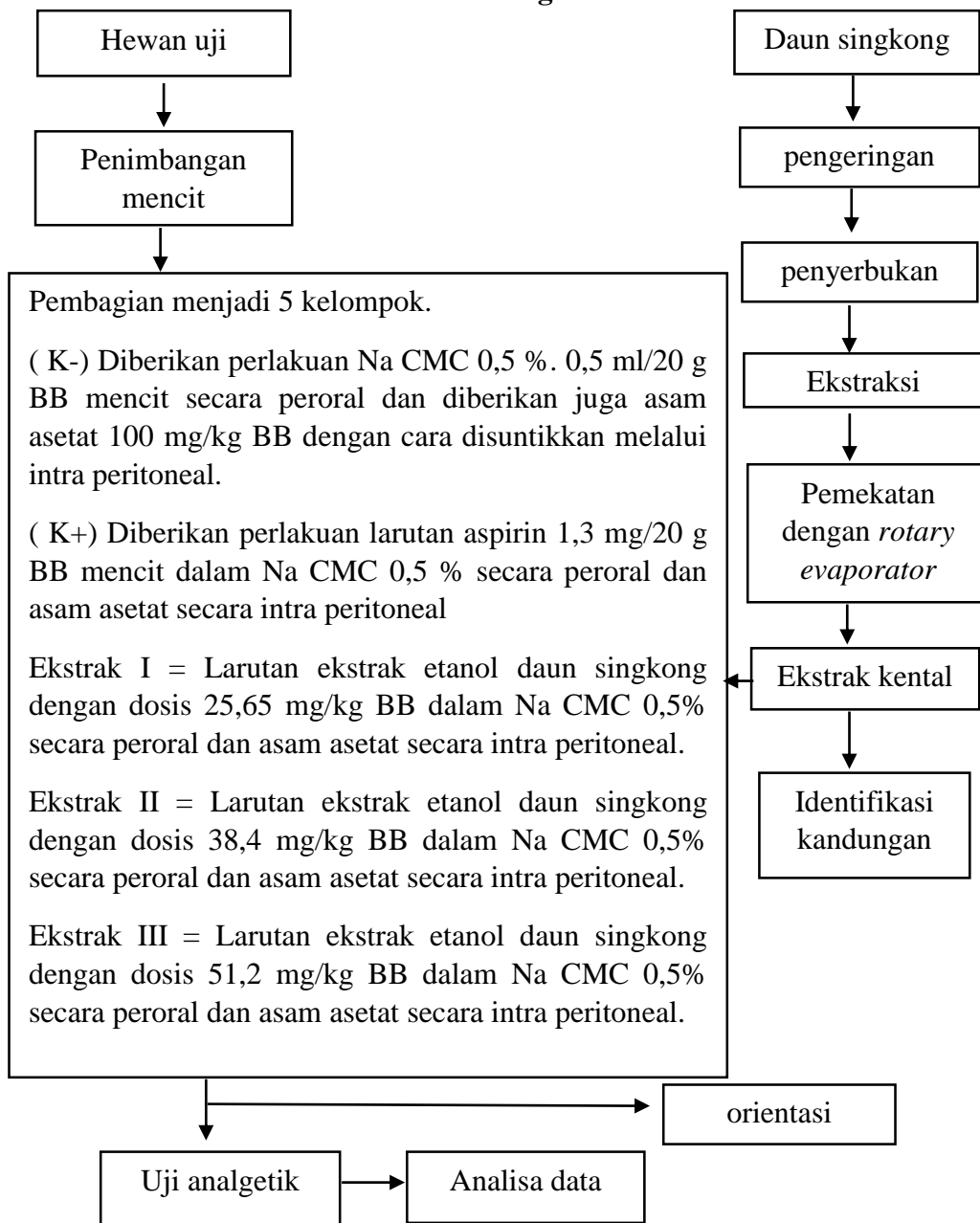
Penggunaan bahan-bahan alami dalam pengobatan alternatif memang sudah menjadi pilihan yang sejak lama dikenal masyarakat. Senyawa aktif dalam tanaman yang sering dikaitkan dengan analgetik yaitu flavonoid (Borgiet *et al.*, 2008). Menurut penelitian (Afrianti *et al.*, 2014) tentang analgetik menyatakan bahwa suatu bahan uji dikatakan memiliki daya analgetik jika pada hewan uji yang diuji mengalami pengurangan geliat hingga 50% atau lebih.

Flavonoid berkhasiat sebagai analgetik yang mekanisme kerjanya menghambat kerja enzim siklooksigenase (Suryanto, 2013). Penghambatan enzim siklooksigenase akan mengurangi produksi prostaglandin sehingga mengurangi rasa nyeri (Gunawan dan Mulyani, 2004). Menurut hasil penelitian, daun singkong termasuk jenis sayuran yang banyak mengandung flavonoid. Kandungan utama flavonoid daun singkong adalah rutin yang merupakan glikosida kuersetin dengan disakarida yang terdiri dari glukosa dan shamnosa (Sukrasno *et al.*, 2007).

Berdasarkan penelitian (Damanik *et al.*, 2016) dengan judul Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol 70% Daun Singkong (*Manihot utilissima*) terhadap Kadar Gula Darah Mencit Jantan Galur Balb/C yang Diinduksi Aloksan menyatakan bahwa dosis yang efektif untuk merunkan kadar gula darah mencit yang diinduksi aloksan adalah dengan dosis 12,8 mg/kg BB; 25,6 mg/kg BB; dan 51,3 mg/kg BB. Dosis penelitian tersebut sehingga digunakan untuk mencari variasi dosis penelitian uji efek analgesik ekstrak etanol daun singkong, perhitungan dikalikan 3 kali dosisnya, 2 kali dosisnya, dan $\frac{1}{2}$ kali dosisnya. Maka diperoleh variasi dosis 38,4 mg/kg BB; 51,2 mg/kg BB; dan 25, 65 mg/kg BB.

Metode yang akan digunakan dalam penelitian ini yaitu pemberian larutan asam asetat secara intra peritoneal. Pemberian obat dilakukan dengan cara menyuntikkan pada daerah abdomen sampai agak menepi dari garis tengah, memegang mencit dengan menjepit bagian tekuk menggunakan ibu jari dan jari telunjuk, dan ekornya dijepit diantara jari manis dan kelingking kemudian diposisikan terlentang, pada penyuntikan posisi kepala lebih rendah dari abdomen. Jarum disuntikan pada daerah tepi dan tidak terlalu tinggi, agar jarum suntik tidak terkena kandung kemih dan hati mencit karena apabila terkena organ tersebut mencit akan mati.

5. Kerangka Pikir



Gambar 1. Skema kerangka pikir uji efek analgetik ekstrak etanol daun singkong (*Manihot utilissima*) pada mencit jantan (*Mus musculus*).

6. Hipotesis

Hipotesis dalam penelitian ini yaitu pertama, ekstrak etanol daun singkong (*Manihot utilissima*) dapat memberikan efek analgetik terhadap hewan uji mencit putih jantan (*Mus musculus*) yang diinduksi asam asetat. Kedua, dosis tertentu pada ekstrak etanol daun singkong (*Manihot utilissima*) dapat memberikan efek analgetik yang efektif.

