

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. Tanaman Duwet (*Syzygium cumini*)



Gambar 1. Pohon tanaman duwet (Syah & Verma 2011)

#### 1. Sistematika

Klasifikasi tanaman duwet (*Syzygium cumini*) menurut Sharma *et al.* (2012) sebagai berikut:

Kerajaan : Plantae  
Divisi : Tracheophyta  
Kelas : Magnoliopsida  
Ordo : Myrtales  
Family : Myrtaceae  
Genus : *Syzygium*  
Spesies : *Syzygium cumini* (L.)

#### 2. Nama Lain

Tanaman duwet di India umumnya dikenal sebagai jamun, jaman, duhat, prem hitam, pohon prem hitam. Tanaman duwet di Inggris dikenal dengan jambola, prem jambola, prem Jawa, prem Malabar (Sharma *et al.* 2012). Tanaman

duwet di Indonesia dikenal dengan nama Jambe Kleng (Aceh); Jambu Kling (Gayon); Jambu Kalang (Minangkabau); Jambelang (Melayu); Duwet(Sunda); Duwet (Jawa); Juwet (Jakarta); Duwak (Madura); Juwet (Bali); Klayu (Sasak); Duwe (Bima); Rapo – Rapo (Makasar); Alicopeng (Bugis) (Tandi 2015).

### **3. Morfologi**

Tanaman duwet merupakan keluarga Myrtaceae, pohon ini memiliki tinggi 4-15 meter. Bagian daunnya kasar, berbentuk bulat telur atau elips, bagian ujungnya luas dan sedikit menunduk, panjang daun sekitar 6 cm. Tumbuhan ini memiliki bunga yang tumbuh pada bagian cabang – cabang daun, biasanya sebagian besar tumbuh dibawah daun, ketiak atau di ujung cabang daun. Bunga yang dihasilkan tumbuhan ini umumnya banyak, barbau wangi, bewarna merah muda atau putih dan tidak memiliki batang. Kelopak bunga berbentuk corong dengan panjang sekitar 4 mm. Benang sari dari tumbuhan ini sangat banyak yang terletak pada kelopak bunga. Buah dari tanaman duwet berbentuk oval atau elips dengan ukuran 1,5 - 3,5 cm, bewarna ungu gelap atau hamper hitam, buah ini memiliki daging buah dan dapat dimakan. Tanaman duwet juga memiliki biji yang tunggal serta besar (Jadhav *et al.* 2009)

### **4. Khasiat**

Tanaman duwet merupakan pohon tropis hijau yang banyak tumbuh di Pakistan, India, Bangladesh dan Indonesia. Tanaman duwet dapat dimanfaatkan untuk pengobatan berbagai penyakit. Bagian biji berkhasiat sebagai hipoglikemia, hipolipidemik, antianemia, antioksidan. Bagian daun berkhasiat sebagai antibakteri, radio-protektive (Sah & Verma 2011). Menurut Katiyar *et al.* (2016) daun duwet berkhasiat sebagai analgesik, anti-alergi, anti-diabetes dan anti-inflamasi.

### **5. Kandungan Tanaman Duwet**

Tanaman duwet memiliki berbagai metabolit sekunder yang berada di berbagai bagian tumbuhan yang terdiri dari flavonoid, asam fenolik, tanin dan terpen. Daun dari tanaman duwet mengandung flavonoid yang tinggi, terutama kuersetin, mirisetin, kaemferol, dan turunan glikosida), selain itu juga mengandung fenol sederhana seperti (*asam ellagic, asam ferulic, asam klorogenik*

dan asam galat). Daun duwet juga terdapat minyak atsiri yang mengandung terpen seperti ( $\alpha$ - pinene,  $\beta$ - pinene,  $\alpha$ - limonene,  $\alpha$ - cadinol, pinocarvone, pinocarveol) (Chagas *et al.* 2015), selain itu daun duwet juga mengandung tanin dan alkaloid (Sharma *et al.* 2012). Biji duwet mengandung hexahydroxydiphenic (HDDP) turunan asam tanin terhidrolisa, juga mengandung terpen seperti ( $\alpha$ -terpineol, eugenol, asam betulinic, dan fenolik). Bunga tumbuhan ini memiliki komposisi kimia yang hampir sama dengan biji, tetapi pengujian farmakologi dan kimia di bagian bunga ini masih sangat jarang. Buah tanaman duwet mengandung antosianin seperti cyanidin, delphinidin, dan petudinine, yang memberika warna violet cerah. Kulit batang tanaman ini memiliki kandungan asam fenolik, flavonoid dan terpen (Chagas *et al.* 2015).

## **B. Simplisia**

### **1. Pengertian simplisia**

Simplisia merupakan bahan alam yang sudah mengalami proses pengeringan yang digunakan untuk pengobatan dan belum mengalami pengolahan. Simplisia terdapat dua bentuk yaitu simplisia segar dan simplisia nabati. Simplisia segar adalah bahan alam yang digunakan dalam bentuk segar yang belum mengalami proses pengeringan. Simplisia nabati yaitu simplisia yang berasal dari 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 tertentu yang dipisahkan dari tumbuhannya (Kemenkes 2013).

Serbuk simplisia nabati merupakan bentuk serbuk dari simplisia nabati dengan ukuran derajat kehalusan tertentu. Serbuk simplisia nabati dapat berupa serbuk sangat kasar, kasar, agak kasar, halus dan sangat halus. Serbuk simplisia nabati tidak boleh mengandung fragmen jaringan dan benda asing yang bukan merupakan komponen asli dari simplisia yang bersangkutan antara lain telur nematode, bagian dari serangga dan hama serta sisa tanah (Kemenkes 2013).

## 2. Pembuatan simplisia

Proses pembuatan simplisia dimulai dari pengumpulan bahan baku. Kadar senyawa aktif dalam simplisia berbeda-beda tergantung pada bagian yang digunakan, umur tanaman atau bagian tanaman saat dipanen, waktu panen dan lingkungan tempat tumbuh. Senyawa aktif yang terbentuk sangat erat kaitannya dengan waktu panen (Depkes RI 1985).

Pemilihan sampel digunakan untuk memisahkan simplisia dari benda asing yang berbahaya atau tidak berbahaya dalam jumlah kecil maupun besar yang biasanya merugikan. Pengeringan bertujuan agar simplisia tidak mudah rusak, sehingga dapat disimpan dalam waktu yang lama. Pengurangan kadar air dapat menghentikan reaksi enzimatik sehingga mencegah penurunan mutu atau kerusakan simplisia. Air yang masih tersimpan dalam simplisia dengan kadar tertentu dapat digunakan sebagai media pertumbuhan kapang jasad renik lainnya (Depkes RI 1985).

## C. Ekstraksi dan Fraksinasi

### 1. Ekstraksi

**1.1 Pengertian ekstraksi.** Ekstrak adalah sediaan kental yang diperoleh dengan mengekstraksi senyawa aktif dari simplisia nabati atau 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 (Depkes RI 2000). Ekstraksi adalah proses pemisahan suatu bahan dari campuran dengan menggunakan pelarut yang sesuai. Ekstrak adalah sediaan kering, kental atau cair yang dibuat dengan menyari simplisia nabati atau hewani dengan metode yang cocok, di luar pengaruh cahaya matahari langsung (Kemenkes 2013).

Pelarut ideal yang sering digunakan adalah alkohol atau campurannya dengan air yang merupakan pelarut pengestraksi yang mempunyai *extractive power* yang terbaik untuk hampir semua senyawa yang mempunyai berat molekul rendah seperti alkaloid, saponin dan flavonoid. Etanol digunakan sebagai cairan penyari karena lebih selektif, sehingga kapang dan kuman sulit tumbuh dalam

etanol 20% ke atas, tidak beracun, netral, absorpsinya baik, dapat bercampur dengan air pada segala perbandingan dan panas yang diperlukan untuk pemekatan lebih sedikit. Etanol lebih mudah menembus membran sel dalam mengekstrak bahan intraseluler dari bahan tanaman (Tiwari *et al.* 2011). Etanol 96% lebih mudah berpenetrasi kedalam sel, bersifat universal yang mampu menarik semua jenis zat aktif baik bersifat polar, semipolar dan non polar dan juga kadar toksisitas rendah (Sarlina *et al* 2017).

**1.2 Metode ekstraksi.** Maserasi adalah proses penyarian simplisia menggunakan pelarut dengan perendaman dan beberapa kali pengocokan atau pengadukan pada temperatur ruangan (kamar). Cairan penyari akan menembus dinding sel dan masuk ke dalam rongga sel yang mengandung zat aktif yang akan larut, karena adanya perbedaan konsentrasi larutan zat aktif didalam sel dan diluar sel maka larutan terpekat didesak keluar. Proses ini berulang sehingga terjadi keseimbangan konsentrasi antara larutan didalam dan diluar sel. Cairan penyari yang digunakan dapat berupa air, etanol, metanol, etanol-air atau pelarut lainnya. Remaserasi berarti dilakukan penambahan pelarut setelah dilakukan penyaringan maserat pertama, dan seterusnya.

Perkolasi adalah penyarian yang dilakukan dengan mengalirkan cairan penyari melalui serbuk simplisia yang telah dibasahi. Proses perkolasi terdiri dari tahapan pengembang bahan, tahap maserasi antara, tahap perkolasi sebenarnya (penetesan/ penampungan ekstrak), terus menerus sampai diperoleh ekstrak (perkolat).

Sokletasi merupakan proses ekstraksi yang menggunakan penyarian berulang dan pemanasan. Serbuk dibungkus dengan kertas saring dan diikat, dimasukkan ke dalam ekstraktor soklet. Pelarut etanol dimasukkan ke dalam labu alas bulat. Alat soklet dirangkai dengan kondensor. Ekstraksi dilakukan sekitar 10 jam hingga cairan tidak berwarna. Ekstrak yang didapat dievaporasi menggunakan *evaporator* pada suhu 50<sup>0</sup>C sampai diperoleh ekstrak pekat (Mukoginta 2013). Penggunaan pelarut pada proses sokletasi dapat dihemat karena terjadi sirkulasi pelarut yang selalu membasahi sampel. Proses ini sangat baik untuk senyawa yang tidak terpengaruh oleh panas. Kerugiannya adalah senyawa yang bersifat

termolabil dapat terdegradasi karena ekstrak yang diperoleh terus-menerus berada pada titik didih, keuntungan dari metode ini adalah proses ekstraksi yang kontinyu, sampel terekstraksi oleh pelarut murni hasil kondensasi sehingga tidak membutuhkan banyak pelarut dan tidak memakan banyak waktu (Mukhriani 2014).

## **2. Fraksinasi**

Fraksinasi adalah suatu pemisahan senyawa berdasarkan tingkat kepolaran dalam suatu tumbuhan. Pemisahan didasarkan atas bobot dari tiap fraksi, fraksi yang lebih berat akan berada paling dasar dan fraksi yang lebih ringan akan berada di atasnya. Senyawa yang bersifat non polar akan terlarut dalam pelarut non polar, sedangkan senyawa semi polar akan terlarut dalam pelarut semi polar, dan senyawa yang bersifat polar akan terlarut dalam pelarut polar. Senyawa pada awalnya di partisi dengan pelarut non polar, kemudian dipartisi dengan pelarut semi polar dan yang terakhir di partisi dengan pelarut polar (Harbone 2006).

## **3. Pelarut**

Pelarut merupakan suatu zat yang digunakan untuk melarutkan suatu obat dalam preperat larutan. Pemilihan pelarut yang digunakan untuk ekstraksi dari bahan mentah obat tertentu didasarkan atas daya larut zat aktif dan zat yang tidak aktif (Ansel 1989).

**3.1 Etanol.** Etanol merupakan pelarut yang dapat digunakan sebagai ekstraksi pendahuluan. Pelarut etanol dapat digunakan untuk melarutkan alkaloid basa, minyak menguap, glikosida, antrakinon, flavonoid, steroid dan saponin (Depkes 1985). Etanol 96% sangat efektif dalam menyari bahan kimia yang optimal, dimana bahan pengganggu hanya skala kecil yang ikut dalam cairan pengekstraksi. Ekstrak etanol sulit ditumbuhi kapang, kamir, kuman dan tidak beracun (Voigt 1995).

**3.2 *n*-Heksan.** Pelarut *n*-heksan adalah hasil penyulingan minyak tanah yang telah bersih yang terdiri dari campuran rangkaian hidrokarbon, tidak berwarna, transparan, bersifat mudah terbakar, memiliki bau khas, tidak dapat larut dengan air, dapat larut dengan alkohol, benzene, kloroform, dan eter.

Senyawa yang dapat larut dengan pelarut n-heksan adalah senyawa yang bersifat non polar seperti triterpenoid, terpenoid, steroid dan fenil propanoid (Tiwari *et al.* 2011).

**3.3 Etil asetat.** Etil asetat merupakan suatu pelarut yang memiliki toksisitas rendah dan bersifat semi polar, mudah terbakar, serta mudah menguap, sehingga dalam penyimpanan harus dalam wadah tertutup rapat dan terhindar dari panas (Depkes 1979). Senyawa yang dapat larut dalam etil asetat adalah fenol, asam fenolat dan antrakuinon (Harbone 1987).

**3.4 Air.** Air merupakan suatu pelarut yang mudah dan murah dengan pemakaian yang sangat luas. Pelarut air pada suhu kamar digunakan untuk melarutkan senyawa seperti garam alkaloid, garam mineral, asam tumbuhan, glikosida dan zat warna. Pelarut air akan mempercepat proses hidrolisis tetapi dengan menggunakan pelarut air akan terdapat enzim yang terlarut sehingga menyebabkan reaksi enzimatik (Depkes 1987).

#### **D. Kromatografi Lapis Tipis**

Kromatografi lapis tipis (KLT) merupakan metode kromatografi paling sederhana yang banyak digunakan. Metode pemisahan pada kromatografi melibatkan dua fase yaitu fase diam dan fase gerak. Pemisahan pada kromatografi sangat bergantung dari fase diam dan fase gerak yang dipilih. Fase diam menentukan interaksi yang terjadi antara sampel dengan fase diam dan fase gerak. (Wulandari 2011). Fase gerak dapat terdiri dari satu pelarut atau campuran dua sampai enam pelarut yang saling bercampur dan tidak menimbulkan kekeruhan. Fase gerak berfungsi untuk mengangkat atau membawa komponen yang akan dipisahkan melawati fase diam dan memberikan hasil yang selektive untuk campuran senyawa yang akan dipisahkan (Wulandari 2011).

Analisis menggunakan KLT berdasarkan pada adsorpsi dan partisi yang ditentukan oleh fase diam dan fase gerak. Senyawa kimia yang dicari akan bergerak naik mengikuti fase gerak karena adanya daya serap fase diam terhadap senyawa kimia yang tidak sama sehingga senyawa kimia akan bergerak dengan

jarak tertentu berdasarkan tingkat kepolarannya. Pemisahan KLT dapat dilakukan dengan menggunakan beberapa fase gerak dengan tingkat kepolaran yang berbeda, untuk mendapatkan pelarut yang mampu memberikan pemisahan yang baik serta noda zat warna yang bagus. Bercak pada KLT dapat dilihat dibawah lampu UV 254 dan 366 nm. Penentuan suatu golongan senyawa menggunakan metode KLT dapat dilakukan dengan menyemprotkan plat KLT dengan beberapa pereaksi (Alen 2017).

Pereaksi yang dapat digunakan berupa reagen dragendorf yang digunakan untuk identifikasi alkaloid yang ditunjukkan dengan fluoresensi warna biru atau kuning pada UV 366 nm dan menunjukkan warna coklat atau jingga pada sinar tampak. Reagen  $\text{FeCl}_3$  digunakan untuk identifikasi senyawa fenolik yang ditunjukkan perubahan warna bercak menjadi biru atau hitam setelah pemanasan. Uap amoniak dan sitroborat digunakan untuk identifikasi senyawa flavonoid yang ditunjukkan adanya fluoresensi biru, kuning dan ungu gelap, dimana setelah diberi uap amoniak warna kuning akan memudar dan setelah diberi sitroborat lalu dipanaskan dengan suhu  $100^\circ\text{C}$  selama 5 menit akan menjadi warna kuning. Reagen KOH dalam etanol 10% digunakan untuk identifikasi antrakuinon yang ditunjukkan adanya warna merah pada sinar tampak dan berfluoresensi merah dibawah UV 366 nm. Reagen anisaldehyd asam sulfat pekat dan Lieberman burchardat digunakan untuk identifikasi senyawa saponin yang ditunjukkan dengan noda warna biru atau violet dengan menggunakan reagen anisaldehyd dan menggunakan reagen Lieberman menunjukkan warna hijau atau biru untuk saponin steroid dan warna merah muda, merah, ungu dan violet untuk saponin triterpenoid (Depkes RI 1987).

## **E. Nyeri**

### **1. Pengertian nyeri**

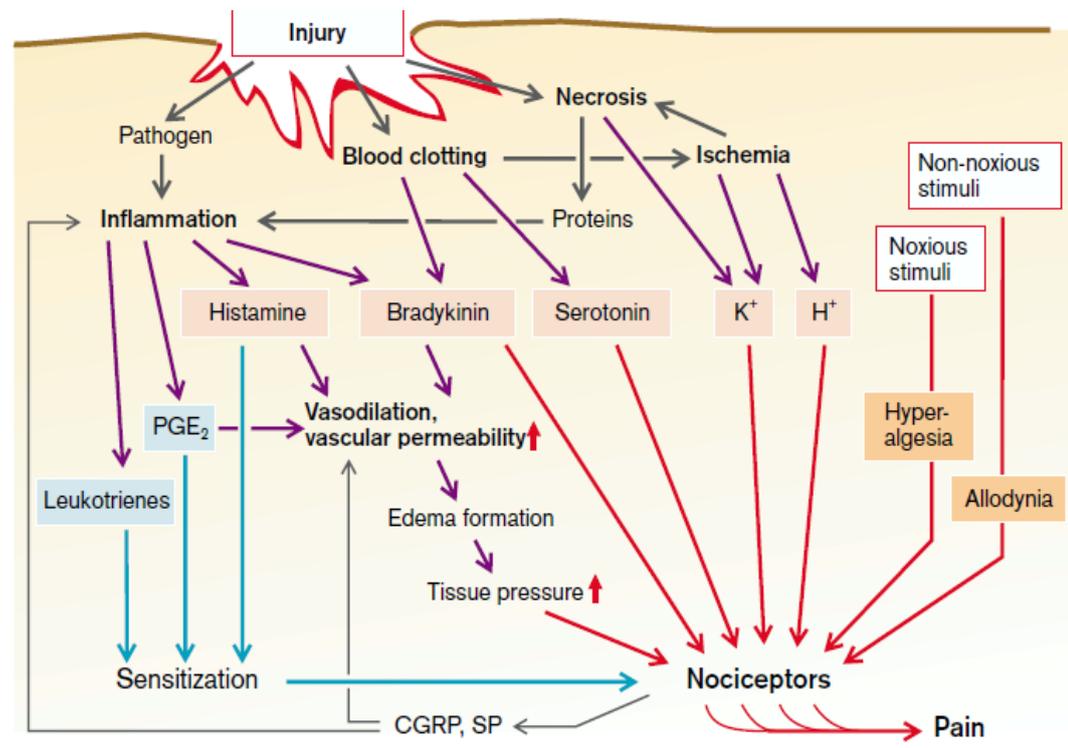
Nyeri adalah perasaan sensoris dan emosional yang tidak nyaman, berkaitan dengan kerusakan jaringan. Rasa nyeri merupakan suatu gejala yang dapat digunakan sebagai tanda bahaya adanya gangguan pada jaringan, seperti

peradangan, atau kejang otot (Tjay & Rahardja 2013). Nyeri berdasarkan lama terjadinya dapat dibedakan menjadi dua jenis yaitu nyeri akut dan nyeri kronis. Nyeri yang terjadi secara akut digunakan sebagai peringatan bagi tubuh bahwa terdapat jaringan yang rusak. Rasa sakit pada nyeri akut terjadi lebih cepat dan tajam diikuti dengan rasa pegal. Pada nyeri akut lebih mudah diidentifikasi penyebabnya dibandingkan nyeri kronis. Nyeri kronis adalah nyeri yang terjadi lebih lama dibanding nyeri akut yang disertai dengan cedera tertentu. Rasa sakit yang terjadi pada nyeri kronis adalah konstan yang umumnya sulit diobati dibandingkan nyeri akut. Nyeri berdasarkan sumbernya dapat dibedakan menjadi nyeri somatic, nyeri viseral, nyeri neuropatik (Kumar 2010). Nyeri kronis dapat terjadi selama sebulan penuh yang disebabkan oleh waktu yang dibutuhkan untuk menyembuhkan kerusakan atau berkaitan dengan proses patologi kronis yang menyebabkan nyeri terjadi terus-menerus dan berulang selama sebulan bahkan bertahun-tahun (Rajagopal 2006).

## **2. Etiologi dan patofisiologi nyeri**

Rasa nyeri dapat disebabkan oleh rangsangan mekanis, kimiawi atau fisis (kalor, listrik) yang dapat menimbulkan kerusakan pada jaringan. Rangsangan nyeri tersebut dapat memicu pelepasan mediator nyeri seperti histamin, bradikinin, leukotrien dan prostaglandin. Histamin bertanggung jawab terhadap timbulnya nyeri dan reaksi alergi (bronchokonstriksi, pengembangan mukosa, pruritus). Bradikinin merupakan polipeptida (rangkaian asam amino) yang terbentuk dari protein plasma. Prostaglandin memiliki struktur yang mirip dengan asam lemak dan terbentuk dari asam arakidonat (Tjay & Rahardja 2013).

Mediator nyeri dapat merangsang reseptor nyeri (*nociceptor*) di ujung saraf bebas yang berada pada kulit, mukosa dan jaringan lain yang dapat menimbulkan peradangan dan kejang. Tempat rangsangan tersebut menyalurkan reaksi nyeri ke otak melalui jaringan lebat dari taju-taju neuron melalui sumsum tulang belakang kemudian dilanjutkan menuju otak tengah. Reaksi nyeri setelah dari otak tengah diteruskan menuju *thalamus* yang berada pada otak besar kemudian dilanjutkan ke pusat nyeri yang ada pada otak besar sehingga dirasakan nyeri (Tjay & Rahardja 2013).



Gambar 2. Mekanisme nyeri (Silbernagl & Lang 2000)

Rasa nyeri dapat terjadi karena adanya peradangan dan kerusakan pada saraf perifer dan saraf pusat, sehingga terjadi perubahan pada jalur nyeri peningkatan rangsangan dan terjadi perubahan pada manifestasi gen, enzim dan reseptor prostaglandin. Prostaglandin dapat terjadi akibat enzim cyclooxygenase (COX 2) dimana enzim ini disekresikan oleh sel-sel yang rusak dan rasa sakit terjadi akibat koneksi reseptor yang berikatan dengan G-protein sehingga jumlah CAMP dalam sel meningkat (Dehkordy 2017).

## F. Analgesik

Analgetik merupakan suatu zat yang dapat mengurangi atau menghilangkan rasa nyeri tanpa menghilangkan kesadaran. Analgetik berdasarkan kerja farmakologinya dapat dibagi menjadi dua yaitu analgesik sentral (narkotik) dan analgesik perifer (non narkotik).

### 1. Analgesik narkotik

Zat yang dapat digunakan untuk mengatasi nyeri kuat yang sudah tidak dapat menggunakan analgesik non narkotik. Analgesik narkotik bekerja pada

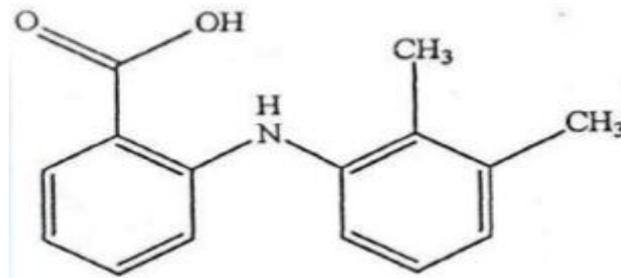
sistem saraf pusat (SSP) sehingga disebut analgesik kuat (hipoanalgesik). Umumnya analgesik narkotik disebut juga analgesik sentral yang sistem kerja obat ini dapat mengurangi kesadaran (moredakan atau menidurkan) menimbulkan toleransi dan kebiasaan serta ketergantungan secara fisik maupun psikis (Mustchler 1991; Tjay & Rahardja 2002). Golongan obat analgesik narkotik yang diberikan secara peroral bekerja sekitar 45 menit dengan puncak umumnya setelah 1 sampai 2 jam (Sukandar *et al.* 2008). Mekanisme kerja analgesik narkotik yaitu menduduki sisa-sisa reseptor nyeri yang belum ditempati oleh endorfin. Analgesik ini apabila digunakan terus menerus dapat menyebabkan pembentukan stimulasi reseptor baru dan memproduksi endorfin di ujung syaraf otak sehingga menyebabkan ketagihan. Analgesik narkotik berdasarkan kerjanya dapat dibagi menjadi analgesik agonis, analgesik antagonis dan campuran. Analgesik agonis terdiri dari morfin, kodein, heroin dan nikomorfin yang menyebabkan kecanduan, serta metadon, petidin dan tramadol yang merupakan zat sintesis. Analgesik antagonis terdiri dari nalokson, nalorfin, pentazosin dan buprenorfin. Analgesik campuran terdiri dari nalorfin dan nalbufin yang bekerja mengikat pada reseptor opioid dan hanya sedikit mengaktivasi daya kerjanya (Tjay & Rahardja 2013).

## **2. Analgesik non narkotik**

Analgesik non narkotik adalah analgesik yang bekerja pada perifer dan tidak mempengaruhi sistem saraf pusat (SSP), tidak menurunkan kesadaran dan tidak menimbulkan ketergantungan. Analgesik diberikan dimulai dengan dosis yang paling efektif dengan efek samping terendah. Golongan obat yang termasuk dalam analgesik perifer adalah asam mefenamat, parasetamol, ibu profen, asam asetat dan ketorolak (Sukandar *et al.* 2008).

Obat analgesik perifer memiliki target aksi pada enzim siklooksigenase (COX). Enzim COX berperan dalam sintesis mediator nyeri seperti prostaglandin. Mekanisme kerja analgesik perifer yaitu memblokir pembentukan prostaglandin dengan menginhibisi enzim COX pada daerah yang terluka sehingga mengurangi pembentukan mediator nyeri (Zakiyah 2015).

### 3. Asam mefenamat



Gambar 3. Struktur kimia asam mefenamat (Nerdy 2017)

Asam mefenamat merupakan derivat antranilat yang berkhasiat sebagai analgetik, antipiretik dan antiradang. Asam mefenamat diabsorpsi dari gastrointestinal. Dosis asam mefenamat untuk dewasa yaitu 2-3 kali 250-500 mg sehari. Kadar puncak dalam plasma penggunaan asam mefenamat dalam dosis tunggal sekitar 2-4 jam. Efek samping yang ditimbulkan dari penggunaan asam mefenamat adalah dyspepsia, diare, diare berdarah, gejala iritasi terhadap mukosa lambung (Wilman & Gan 2007).

Mekanisme kerja asam mefenamat adalah menghambat sintesa prostaglandin dengan cara menghambat kerja enzim cyclooxygenase (COX-1) dan (COX-2). Asam mefenamat diabsorpsi cepat dan mempunyai durasi kerja yang pendek. Sekitar 50% dosis asam mefenamat dieksresikan dalam urin dan sekitar 20% diekstresikan pada feses (Goodman & Gilman 2007)

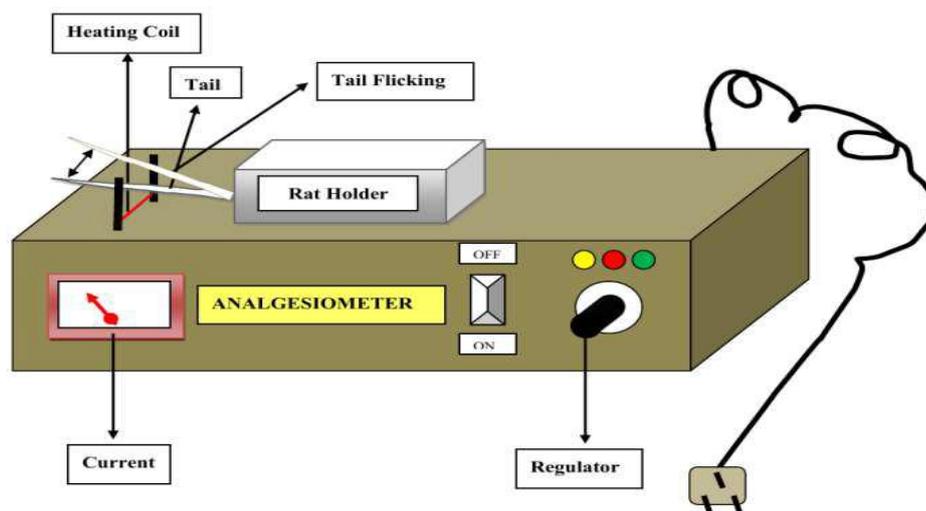
## G. Metode Uji Analgesik

Pemilihan model uji analgesik sangat penting, karena tidak semua model memiliki prinsip yang sama dalam pengujian, sehingga harus sangat selektif dan akurat dalam pemilihan model disesuaikan dengan efek yang diinginkan. Evaluasi aktivitas analgesik dapat dilakukan dengan beberapa metode antara lain metode rangsangan panas atau thermal, kimia, mekanik dan listrik.

### 1. Metode rangsangan thermal atau panas

Metode rangsangan panas atau themal dapat dilakukan dengan menggunakan dua metode yaitu metode *hot plate* dan metode *tail flick*. Metode *hot plate* pada prinsipnya menggunakan bagian kaki tikus sebagai tempat

rangsangan panas, sehingga tikus akan merasakan kesakitan. Rasa sakit yang dirasakan tikus dapat diamati dari reflek yang dihasilkan tikus yaitu menjilati kakinya dan berusaha untuk berdiri sejenak dengan satu kakinya. Pada metode hot plate suhu yang digunakan yaitu  $55^{\circ}\text{C}$ . Metode *tail flick* sangat baik untuk evaluasi aktivitas analgesik pada hewan uji tikus. Pada metode ini prinsipnya hewan uji diberikan rangsangan panas pada bagian ekor tikus, sehingga menimbulkan rasa sakit yang ditandai dengan tikus yang menggerakkan atau mengibaskan ekornya dari sumber rangsangan panas. Respon yang diberikan tikus pada umumnya terjadi dalam kurung waktu 3-5 detik, jika membutuhkan waktu yang lebih dari 10-12 detik harus dipertimbangkan lagi karena dapat merusak jaringan ekor tikus. Metode *tail flick* dalam proses evaluasi analgesik menggunakan alat yang bernama Analgesiometer (Patel 2017).



Gambar 4. Alat yang digunakan uji analgesik metode *tail flick* (Patel 2017)

## 2. Metode rangsangan kimia

Metode rangsangan kimia biasanya menggunakan metode *writhing test* yang dilakukan dengan menginduksikan zat kimia seperti asam asetat, phenilquinone, bradikinin yang disuntikan dalam rongga peritoneum tikus. Akibat pemberian zat kimia tikus akan merasakan rasa sakit yang ditunjukkan dengan tikus mulai menggeliat. Tikus yang mulai merasakan rasa sakit akan memutar kaki kebelakang dan memanjangkan tubuhnya akibat terjadi kram perut dan

ketidaknyamanan. Obat analgesik narkotik dan non narkotik dapat digunakan untuk mengobati rasa sakit dalam metode ini (Patel 2017).

### **3. Metode rangsangan listrik**

Metode listrik menggunakan ekor tikus sebagai tempat sumber rangsangan. Metode rangsangan listrik dalam evaluasi analgesik memberikan hasil yang memuaskan. Pada prinsipnya metode ini menggunakan elektroda yang sudah terhubung ke sumber listrik, dimasukkan secara subkutan dalam ekor tikus sehingga terjadi pasokan arus pada ekor tikus sekitar 40-50V. Evaluasi adanya rasa sakit ditandai dengan reflek tikus ketika diberikan suplay arus listrik. Kelemahan dalam metode ini adalah rasa sakit yang dirasakan tikus lebih besar dari alat yang lain dan bahkan dapat menyebabkan kematian pada tikus (Patel 2017).

### **4. Metode rangsangan Mekanik**

Metode rangsangan mekanik dapat dilakukan dengan metode *Randall sellito* menggunakan alat *algometer Randall-Selitto elektronik*. Metode *Randall Sellitto* digunakan untuk mengukur tingkat nyeri neuropatik pada uji analgesik. Batas maksimum tekanan yang diberikan menggunakan metode ini pada bagian media plantar tidak boleh melebihi 250 gram untuk menghindari kerusakan kulit, sedangkan apabila menggunakan media pengujian punggung maka batas maksimum yang dapat digunakan adalah 350 gram (Nogueira *et al* 2012). Prinsip dari metode *Randall Sellitto* yaitu pengujian analgesik dapat dilakukan secara kuantitatif dengan cara memberikan tekanan pada bagian tubuh yang berbeda pada hewan uji. Uji dengan *Randall Sellitto* dapat dilakukan pada bagian tubuh hewan uji seperti kedua plantar, permukaan lengan depan dan kaki belakang hewan uji. Berdasarkan hasil penelitian menunjukkan bahwa *Randall Sellitto* sangat baik untuk mendeteksi nyeri neuropatik pada tikus (Patel 2017).



**Gambar 5. Metode pengujian analgesik dengan metode *Randall Selitto* (Nogueira et al 2012)**

### **H. Hewan Uji**

Sistematika tikus putih yang digunakan pada pengujian analgesik menurut Depkes (2009) adalah sebagai berikut:

Dunia	: Animalia
Filium	: Chordata
Sub Filium	: Vertebrata
Classis	: Mamalia
Sub classis	: Plasentalia
Ordo	: Rodentia
Familia	: Muridae
Genus	: Rattus
Spesies	: <i>Rattus Novergicus</i>

*Rattus novergicus* albino atau yang dikenal sebagai tikus putih merupakan hewan uji yang sering digunakan sebagai model dalam penelitian biomedis. Alasan penggunaan tikus putih karena tikus putih dapat mewakili sistem biologis mamalia, sehingga tepat dijadikan hewan coba dalam kajian praklinik. Salah satu galur yang paling banyak digunakan dalam penelitian adalah tikus wistar, yang telah dikembangkan sejak 1906 (Fitria *et al.* 2015).

## I. Landasan Teori

Rasa nyeri merupakan suatu gejala yang berfungsi untuk melindungi tubuh. Nyeri terjadi akibat stimulasi reseptor pada ujung saraf bebas yang timbul akibat rangsangan kimia, mekanik dan thermal (panas) yang melampaui ambang nyeri dan terjadi kerusakan jaringan akibat pelepasan mediator nyeri seperti bradikinin, prostaglandin, histamine, interleukin, tumor necrosis factor  $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ), serotonin, dan substansi P (Wells *et al.* 2015). Prostaglandin mempunyai struktur mirip asam lemak dan terbentuk dari asam arakidonat yang menyebabkan sensitisasi reseptor nyeri terhadap stimulasi mekanik dan kimia (Tjay dan Rahardja 2007).

Banyak jenis tanaman yang dapat dimanfaatkan sebagai bahan obat baik obat sintesis maupun obat tradisional yang dapat mengurangi rasa nyeri. Beberapa contoh obat yang dapat menghilangkan rasa nyeri yaitu analgesik narkotik maupun analgesik non narkotik seperti aspirin, ibu profen, asam mefenamat, morfin, methadone dan tramadol, Penggunaan obat baik narkotik maupun non narkotik menimbulkan efek samping ringan maupun berat. Efek samping ringan yang dapat ditimbulkan dapat berupa alergi dan efek samping berat dapat terjadi seperti gangguan gastrointestinal, mual, muntah, pendarahan lambung dan kecanduan (Wells *et al.* 2015).

Salah satu tanaman yang dapat digunakan untuk mengurangi atau menghilangkan nyeri adalah daun duwet. Daun duwet (*Syzygium cumini*) atau (*Eugenia jambolana Lam*) termasuk dalam genus *Syzygium* dan keluarga *Myrtaceae*. Penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh (Quintans *et al.* 2014) menunjukkan bahwa dalam daun duwet terkandung senyawa glikosida flavonol, kuersetin, mirisetin, triterpenoid dan tanin yang dapat bertindak secara sinergis dan berkontribusi menimbulkan efek analgesik pada daun duwet. Ekstrak etanol daun duwet dengan dosis 200 dan 400 mg/kg yang diberikan secara peroral dapat memberikan efek analgesik dengan metode induksi glutamat. Katiyar *et al.* (2016) mengemukakan bahwa ekstrak hidro-alkohol daun duwet dengan dosis 300 mg/kg yang diberikan secara intraperitoneal mempunyai aktivitas analgesik dengan

metode induksi formalin test. Sehingga perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai kandungan daun duwet yang berkhasiat sebagai analgesik dan dilanjutkan dengan proses fraksinasi menggunakan pelarut n-heksan, etil asetat dan air, untuk mengetahui fraksi mana yang memberikan efek analgesik dan golongan senyawa apa yang terkandung dalam fraksi yang memiliki potensi sebagai analgesik.

Senyawa aktif yang berperan sebagai analgesik didapatkan dengan ekstraksi terlebih dahulu. Proses ekstraksi daun duwet dilakukan dengan metode maserasi. Maserasi digunakan karena sifatnya sederhana, dapat mengambil zat sebanyak mungkin, serta dalam proses ekstraksi tidak membutuhkan suhu tinggi sehingga tidak mempengaruhi senyawa yang terkandung dalam daun duwet. Penyarian dilakukan dengan cara merendam simplisia yang sudah dikeringkan dan diserbuk dengan pelarut etanol 96% dalam suhu kamar dan sesekali diaduk (Agoes 2007). Pelarut etanol 96% digunakan karena sifatnya yang universal, relatif aman, dan dapat menyari zat-zat yang bersifat polar maupun non polar seperti senyawa alkaloid, flavonoid, saponin, tanin, dan minyak atsiri.

Memisahkan senyawa berdasarkan sifat kepolaran yang berbeda pada ekstrak etanol daun duwet dapat dilakukan dengan menggunakan metode fraksinasi. Fraksinasi dilakukan dengan metode partisi cair-cair yang diawali dengan pelarut yang non polar yaitu n-heksan, pelarut semi polar etil asetat dan pelarut polar yaitu air.

Pengujian rangsangan nyeri dilakukan dengan menggunakan metode *Randall Selitto* yang diujikan pada hewan uji tikus. Metode *Randall Selitto* respon nyeri yang diberikan berupa penarikan kaki yang diberi tekanan tertentu. Keuntungan menggunakan metode *Randall Selitto* adalah durasi yang pendek dalam pemberian stimulasi nyeri sehingga tidak menimbulkan waktu lama dalam penelitian.

## **J. Hipotesis**

Berdasarkan permasalahan yang ada dalam penelitian ini dapat disusun hipotesa sebagai berikut:

Pertama, fraksi n-heksan, etil asetat dan air dari ekstrak etanol daun duwet mempunyai aktivitas analgesik yang diuji dengan metode *Randall Selitto*.

Kedua, pada fraksi etil asetat dan fraksi n-heksan mengandung senyawa golongan flavonoid, tanin, dan alkaloid yang memiliki potensi sebagai analgesik.