

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Tanaman Daun Jeruk Nipis**

##### **1. Klasifikasi**

Secara taksonomi, tanaman *Citrus aurantifolia* termasuk dalam klasifikasi sebagai berikut :

Kingdom : Plantae

Divisi : Spermatophyta

Subdivisi : Angiospermae

Kelas : Dicotyledonae

Ordo : Rutales

Famili : Rutaceae

Genus : Citrus

Spesies : (*Citrus aurantifolia* (Christm.) Swing) (Ferguson, 2002).

##### **2. Nama Daerah**

Jeruk nipis memiliki beberapa nama yang berbeda di Indonesia, antara lain jeruk nipis (Sunda), jeruk durga (Madura), lemo (Bali), mudutelong (Flores) dan lain sebagainya. Jeruk nipis merupakan tumbuhan obat dari famili Rutaceae (Sarwono, 2006).



**Gambar 1. Jeruk nipis (*Citrus aurantifolia* (Christm.) Swing) (Edenbotanicals, 2017)**

### 3. Morfologi Tanaman

Jeruk nipis (*Citrus aurantifolia* (Christm.) Swing) adalah tanaman yang berasal dari Asia dan tumbuh subur pada daerah yang beriklim tropis. Jeruk nipis merupakan salah satu tanaman yang berasal dari famili Rutaceae dengan genus Citrus. Jeruk nipis memiliki tinggi sekitar 150-350 cm dan buah berkulit tipis serta bunga berwarna putih. Tanaman ini memiliki kandungan garam 10% dan dapat tumbuh subur pada tanah yang kemiringannya sekitar 30° (Prastiwi dan Ferdiansyah 2013).

**3.1. Akar (*Radix*).** Sistem perakaran jeruk nipis adalah akar tunggang dan akar lembaga tumbuh terus menjadi akar pokok yang bercabang – cabang menjadi akar-akar yang kecil. Akarnya memiliki cabang dan serabut akar. Ujung akar tanaman jeruk terdiri dari sel-sel muda yang senantiasa membelah dan merupakan titik tumbuh akar jeruk. Ujung akar dilindungi oleh tudung akar yang bagian luarnya berlendir sehingga ujung akar mudah menembus tanah (Liana 2017).

**3.2. Batang (*Caulis*).** Batang yang tergolong dalam batang berkayu (lignosus), yaitu batang yang biasanya keras dan kuat, karena sebagian besar tergolong kayu. Batangnya berbentuk bulat (teres), berduri (spina) pendek, kaku dan juga tajam. Selain itu, arah tumbuh batangnya mengangguk (nutans), batangnya tumbuh tegak lurus ke atas tetapi ujungnya membengkok kembali ke bawah. Sifat percabangan batang monopodial yaitu batang pokok selalu tampak jelas, karena lebih besar dan lebih panjang (Boekoesoe dan Jusuf 2015).

**3.3. Daun (*Folium*).** Daunnya berwarna hijau dan jika sudah tua warna kulitnya menjadi kuning. Helai daun berbentuk jorong, pangkal bulat, ujung tumpul, tepi beringgit, permukaan atas berwarna hijau tua mengkilap, permukaan daun bagian bawah berwarna hijau muda, daging daun seperti kertas, Panjang 2,5 – 9 cm, lebar 2,5 cm sedangkan tulang daunnya menyirip dengan tangkai bersayap, hijau dan lebar 5 – 25 mm (Boekoesoe dan Jusuf 2015).

**3.4. Buah (*Fructus*).** Buah jeruk nipis berbentuk bola bewarna kuning setelah tua atau masak dan bewarna hijau ketika masih muda dengan diameter 3,5-5 cm. Kulit buah pada jeruk nipis mengandung semacam minyak atsiri yang pahit

rasanya. Minyak atsiri adalah sejenis minyak yang mudah sekali menguap pada suhu kamar tanpa mengalami penguraian terlebih dahulu, dan baunya sesuai dengan bau tanaman penghasilnya. Minyak tersebut mudah sekali bersenyawa dengan alkohol, eter dan minyak lemak, tetapi sulit larut dalam air (Liana 2017).

**3.5. Bunga (*Flos*).** Bunga muncul dari ketiak-ketiak daun atau pucuk-pucuk ranting yang masih muda. Setelah pucuk daun tumbuh, beberapa hari kemudian akan disusul putik-putik bunga. Bunga jeruk nipis berwarna agak kemerahan hingga keunguan. Bunga jeruk biasanya berbau harum karena banyak mengandung nektar (madu) (Liana 2017)

#### **4. Kegunaan**

Jeruk nipis (*Citrus aurantifolia* (Christm.) Swing) adalah salah satu tanaman toga yang banyak digunakan oleh masyarakat sebagai bumbu masakan dan obat-obatan (Razak, Djamal, dan Revilla 2013). Dalam bidang medis, jeruk nipis dimanfaatkan sebagai penambah nafsu makan, diare, antipiretik, antiinflamasi, antibakteri dan diet (Prastiwi dan Ferdiansyah 2013). Selain itu secara empirik jeruk nipis juga dapat digunakan sebagai obat batuk, meluruhkan dahak, influenza, dan jerawat (Lauma, Pangemanan, dan Hutagalung 2015).

#### **5. Kandungan kimia**

Jeruk nipis mengandung unsur-unsur senyawa kimia yang bermanfaat, seperti asam sitrat, asam amino, minyak atsiri, damar, glikosida, asam sitrat, lemak, kalsium, fosfor, besi, belerang vitamin B1 dan C (Lauma dkk., 2015). Daunnya sendiri juga memiliki banyak kandungan senyawa bioaktif, seperti alkaloid, flavonoid, terpenoid, saponin, tanin, dan steroid. Senyawa-senyawa tersebut memiliki kemampuan untuk menghambat pertumbuhan bakteri dengan mekanisme hambatan masing-masing, yang menyebabkan daun jeruk nipis mempunyai sifat antibakteri, antara lain dengan cara merusak dinding sel, merusak membran sitoplasma sel, mengubah struktur molekul protein dan asam nukleat, serta menghambat kerja enzim bakteri (Pelczar dan Chan, 1986).

**5.1. Flavonoid.** Flavonoid memberikan efek analgetik pada penggunaannya. Flavonoid bekerja dengan menghambat enzim siklooksigenase sehingga akan mengurangi produksi asam arakidonat sehingga mengurangi rasa

nyeri, dan menghambat pengeluaran sitokin, radikal bebas, serta enzim yang berperan dalam peradangan (Yane, 2019).

**5.2. Alkaloid.** Alkaloid adalah sebuah golongan senyawa basa bernitrogen yang kebanyakan heterosiklik dan terdapat di tumbuhan dan merupakan salah satu metabolisme sekunder yang terdapat pada tumbuhan yang mempunyai efek mengurangi rasa sakit. Alkaloid memiliki fungsi sebagai penghambat fase penting dalam biosintesis prostaglandin yaitu pada lintasan siklooksigenase (Yane, 2019).

**5.3. Terpenoid.** Terpenoid merupakan suatu golongan hidrokarbon yang banyak dihasilkan oleh tumbuhan dan terutama terkandung pada getah dan vakuola selnya. Pada tumbuhan, senyawa-senyawa golongan terpenoid dan modifikasinya, terpenoid merupakan metabolit sekunder. Terpenoid merupakan senyawa yang mampu menghambat lintasan enzim siklooksigenase sehingga memiliki efek analgetik (Yane, 2019).

**5.4. Saponin.** Saponin merupakan salah satu senyawa metabolit sekunder yang terkandung dalam tanaman yang dapat menghambat nyeri. Saponin terbentuk buih karena gugus hidrofilik berkaitan dengan air dan gugus hidrofobik berkaitan dengan udara. Saponin terdiri dari membran steroid yang mampu berinteraksi dengan membran lipid seperti fosfolipid yang merupakan prekursor prostaglandin. Saponin juga mempunyai efek analgesik dengan cara menghambat sintesis prostaglandin (Yane, 2019).

**5.5. Tanin.** Tanin merupakan salah satu senyawa metabolit sekunder yang terkandung pada tanaman dan mampu menghambat enzim siklooksigenase sehingga mempunyai aktivitas analgetik. Tanin merupakan zat organik yang terdapat pada ekstrak tumbuhan yang larut dalam air dan merupakan senyawa polar yang larut dalam pelarut organik polar. (Yane, 2019).

**5.6. Steroid.** Steroid berperan dalam menghambat kerja enzim fosfolipase siklooksigenase yang berperan dalam prostaglandin oleh asam arakidonat sehingga dapat mengurangi rasa nyeri. Steroid yaitu merangsang biosintesis protein calmodulin yang dapat menghambat kerja enzim fosfolipase, suatu enzim yang bertanggung jawab terhadap pelepasan asam arakidonat dan

metabolitnya seperti prostaglandin, leukotriene, prostasiklin, tromboksan dan glukokortikoid yang dapat memblokir jalur siklooksigenase dan lipooksigenase (Yane, 2019).

## **B. Hewan Uji**

### **1. Klasifikasi Mencit**

Sistematika hewan uji menurut (Sugiyanto 1995).

Filum : Chordata  
 Sub filum : Vertebrata  
 Classis : Mamalia  
 Sub classis : Placentalia  
 Ordo : Rodentia  
 Familia : Muridae  
 Genus : Mus  
 Spesies : *Mus musculus*

### **2. Karakteristik utama mencit**

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

### **3. Teknik memegang mencit**

Cara yang tepat adalah mencit diletakkan pada permukaan yang kasar agar tidak mudah bergerak, kemudian pegang lipatan kulit tengkuk dipegang antara jari telunjuk dan ibu jari. Ekor dipegang dengan mengangkat setengah dari pangkat ekornya menggunakan jari kelingking tangan yang sama (Smith & Mangkoewidjojo, 2010)

### **4. Cara pemberian obat**

**4.1. Pemberian secara oral**, 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 5cm, ujungnya berbentuk bulat dengan lubang memasukan jarum kedalam melalui esofagus dengan hati-hati agar dinding esofagus tidak tembus (Smith & Mangkoewidjojo,2010).

**4.2. Pemberian secara intraperitoneal**, pada Intraperitoneal yaitu dengan menggunakan dinding abdomen. Suntikan dilakukan di daerah perut di antara cartilage xiphoidea dan symphysis pubis. Penyuntikan harus hati-hati agar jarum tidak terlalu masuk kedalam kencing atau anus. (Smith & Mangkoewidjojo,2010).

## C. 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. Pengolahan simplisia

**2.1. 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).

**2.2. 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).

### **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)

**3.2 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 simplisia**

Pencucian simplisia dilakukan untuk membersihkan kotoran yang melekat, terutama bahan-bahan yang berasal dari dalam tanah dan juga bahan-bahan yang tercemar pestisida. 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).

## **D. Ekstraksi**

### **1. Ekstraksi**

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

yang terdapat dalam berbagai simplisia dapat digolongkan ke dalam golongan minyak atsiri, alkaloid, flavonoid dan lain-lain. Dengan diketahuinya senyawa aktif yang dikandung simplisia akan mempermudah pemilihan pelarut dan cara ekstraksi yang tepat (Ditjen POM, 2000).

**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 Sokhlet.** Metode ekstraksi sokhlet 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 sokhlet 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 Infundasi.** Infundasi merupakan metode penyarian dengan cara menyari simplisia dalam air pada suhu 90° C selama 15 menit. Penyarian yang umum dilakukan untuk menyari zat kandungan aktif yang larut dalam air dari bahan-bahan nabati. Penyarian dengan metode ini menghasilkan sari/ekstrak yang tidak stabil dan mudah tercemar oleh kuman dan kapang. Oleh sebab itu, sari yang diperoleh dengan cara ini tidak boleh disimpan lebih dari 24 jam (Ansel, 2005).

## **2. Pelarut**

Farmakope Indonesia menetapkan bahwa sebagai cairan penyari yang aman digunakan adalah air, etanol, etanol-air atau eter (Depkes RI, 1986).

**2.1 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, absorpsi nya 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).

**2.2 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. Analgetik**

### **1. Pengertian analgetik**

Analgetik merupakan obat untuk mengurangi nyeri. Nyeri yang bersifat akut juga dinamakan dengan nosisepsi. Analgetik merupakan obat yang berfungsi meningkatkan ambang nyeri penderita sehingga memungkinkan penderita untuk tidak merasakan nyeri. Namun, sebenarnya nyeri merupakan sinyal bagi tubuh atau otak bahwa telah terjadi kerusakan jaringan (Nugroho 2015).

### **2. Penggolongan analgetik**

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

**2.1 Analgetik Narkotik.** Khusus digunakan untuk menghalau rasa nyeri hebat, seperti pada fractura dan kanker. Analgetik narkotik, disebut juga opioda adalah obat-obat yang daya kerjanya meniru (mimic) opiod endogen dengan memperpanjang aktivitas dari reseptor opiod. Analgetik opiod merupakan analgetik khusus digunakan untuk menghalau rasa nyeri berat. Zat-zat ini bekerja terhadap reseptor opiod khas di SSP, hingga persepsi nyeri dan respon emosional terhadap nyeri berubah atau dikurangi. Daya kerjanya di antagonis oleh a.l. nalokson. Minimal ada empat jenis reseptor, yang pengikatan pada nya menimbulkan analgesia. Tubuh dapat mensintesis zat-zat opiod nya sendiri, yakni zat-zat endofin, yang juga bekerja melalui reseptor-opiod tersebut (Tjay & Rahardja 2013).

**2.2 Analgetik perifer (non-narkotik).** Yang merintangi terbentuknya rangsangan pada reseptor nyeri perifer. Yang terdiri dari obat-obat yang tidak bersifat narkotik dan tidak bekerja sentral (parasetamol, salisilat, penghambat prostaglandin, derivat-antranilat, derivat-pirazolon dll) obat- obat ini mampu menghilangkan rasa nyeri tanpa mempengaruhi SSP atau menurunkan kesadaran, juga tidak menimbulkan ketagihan. Kebanyakan obat ini juga berdaya sebagai antipiretik dan/atau anti radang. Oleh karena itu tidak hanya digunakan sebagai obat antinyeri, melainkan juga pada demam (infeksi virus/kuman, selesma, pilek) dan peradangan seperti rema dan encok. Obat-obat ini banyak diberikan untuk nyeri ringan hingga sedang, yang menyebabkan beraneka ragam, misalnya nyeri

kepala, gigi, otot atau sendi (rema, encok), benturan atau kecelakaan (trauma) (Tjay & Rahardja 2013)

#### **F. Natrium diklofenak**

Natrium diklofenak merupakan obat golongan anti inflamatory non steroid (AINS) yang mempunyai daya anti radang terkuat dan efek samping yang kurang kuat dibandingkan dengan obat lainnya (indometasin, piroxicam). Natrium diklofenak adalah bentuk garam natrium dari diklofenak dan merupakan turunan dari fenilasetat. Obat ini sering digunakan untuk segala macam nyeri, juga pada migrain dan encok (Tjay dan Rahardja, 2007).

Natrium diklofenak adalah golongan obat non steroid dengan aktivitas antiinflamasi, analgesik dan antipiretik. Na diklofenak mempunyai aktivitas dengan menghambat enzim siklooksigenase sehingga pembentukan prostaglandin terhambat. Na diklofenak cepat diabsorpsi setelah pemberian oral dan mempunyai waktu paruh yang pendek. Obat ini dianjurkan untuk kondisi peradangan kronis seperti artritis reumatoid dan osteoarthritis serta untuk pengobatan nyeri otot rangka akut (Katzung, 2002).

Natrium diklofenak sering digunakan untuk mengatasi nyeri, migrain dan encok. Obat ini juga biasa digunakan untuk terapi berbagai inflamasi rematik maupun non rematik. Rematik merupakan penyakit sendi kronis yang merupakan kelompok gangguan imun yang bercirikan perubahan peradangan kronis dari sendi serta membrannya, kemudian terjadi destruksi tulang rawan dengan perubahan anatomis. Gejala yang khas pada rematik yaitu bengkak dan rasa nyeri simetris di sendi. Persendian tangan dan kaki, lutut, bahu dan tengkuk merupakan bagian tubuh yang sering terserang nyeri. Nyeri yang timbul terjadi pada waktu malam dan pagi, biasanya bagian tubuh tersebut terasa kaku dan nyeri (Tjay dan Rahardja, 2007).

Mekanisme kerja natrium diklofenak hampir sama dengan obat-obat AINS lainnya yaitu bekerja dengan menghambat sintesis prostaglandin. Prostaglandin mempunyai peran penting sebagai penyebab dari inflamasi, nyeri, dan demam (Tjay dan Rahardja, 2007).

## **G. Metode uji Analgetik**

### **1. Metode *hot plate***

Metode ini dilakukan dengan melihat respon hewan uji berupa melompat dan atau menjilat saat diberi rangsangan panas yang merupakan reaksi nyeri yang ditimbulkan oleh rangsangan panas (Mantiri et al. 2013)

### **2. Metode *tail flick***

Metode tail flick adalah metode yang menggunakan alat tail flick analgesimeter. Parameter yang digunakan adalah waktu retensi yang menimbulkan respon nyeri pada ekor hewan uji (tikus), setelah diberikan rangsang thermal berupa panas dengan suhu 70°C yang diperoleh dari aliran listrik pada alat tersebut. Waktu yang diberikan pada respon hewan uji ditandai dengan lamanya ekor hewan tersebut dalam keadaan diam sampai hewan uji menarik kakinya secara spontan (Yusuf 2001).

### **3. Metode *randall selitto***

Prinsip dasar metode ini adalah inflamasi dapat meningkatkan sensitivitas yang dapat dikurangi pada obat analgesik. Bahan kimia yang digunakan untuk mendapatkan suatu inflamasi yaitu brewer's yeast dengan cara diinjeksikan secara subkutan pada permukaan kaki/ tangan tikus. Hasil yang diperoleh dapat dilihat dengan besarnya tekanan kemudian dicatat pada saat tikus merasakan nyeri akibat rangsangan tekanan tersebut yang ditandai dengan tikus menarik kaki untuk melepaskan diri dari penekan (Parmar dan Prakash 2006).

### **4. Metode rangsangan kimia (*writhing test*)**

Metode writhing test adalah pengujian yang dilakukan dengan cara memberikan induksi asam asetat intraperitoneal pada hewan uji berdasarkan kemampuan dalam menekan rasa nyeri yang diinduksikan pada hewan uji. Rasa nyeri yang diamati dalam bentuk respon geliat, yaitu kedua pasang kaki ke depan dan ke belakang serta perut menekan sampai lantai yang muncul maksimal setelah 5 menit induksi (Marlyne 2012).

## H. Landasan teori

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 subjektif (Sherwood, 2012). Nyeri merupakan pengalaman sensorik dan emosional yang tidak menyenangkan, berkaitan dengan kerusakan jaringan yang nyata atau yang berpotensi menimbulkan kerusakan jaringan (Kumar & Elavarasi, 2016).

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 jeruk nipis mengandung flavonoid, alkaloid, terpenoid, saponin, tanin, dan steroid, selain itu bagian daun juga mempunyai kandungan seperti: sitrat, limonene, lemon kamfer, fellandrena, geranil asetat, kadinena, linalin asetat, asam sitrat 7-7,6%, damar, mineral, vitamin B1 dan C. (Gunawan, 2008, Anna, 2012).

Metode *writhing test* adalah pengujian yang dilakukan dengan cara memberikan induksi asam asetat intraperitoneal pada hewan uji berdasarkan kemampuan dalam menekan rasa nyeri yang diinduksikan pada hewan uji. Rasa nyeri yang diamati dalam bentuk respon geliat, yaitu kedua pasang kaki ke depan dan ke belakang serta perut menekan sampai lantai yang muncul maksimal setelah 5 menit induksi (Marlyne 2012).

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Shch razade (2021) terkait uji aktivitas analgetik ekstrak air jeruk nipis pada tikus putih yang diinduksi asam asetat 0,6% pada dosis 250 mg/kg BB tikus menunjukkan bahwa ekstrak tersebut memberikan efek analgetik yang sebanding dengan aspirin pada dosis 100 mg/kg BB tikus. Dosis yang digunakan adalah 100 mg/kg BB tikus, 250 mg/kg BB tikus, 500 mg/kg BB tikus. Ekstrak air jeruk nipis memberikan efek analgetik karena terdapat kandungan senyawa flavonoid, tanin, alkaloid, steroid, saponin, dan

terpenoid. Mekanisme kerja senyawa. Flavonoid berperan dalam mengurangi produksi asam arakidonat selanjutnya menghambat kerja enzim siklooksigenase yang berperan dalam prostaglandin sehingga dapat mengurangi rasa nyeri. Alkaloid merupakan salah satu metabolisme sekunder yang terdapat pada tumbuhan yang mempunyai efek mengurangi rasa sakit dan memiliki fungsi sebagai penghambat fase penting dalam biosintesis prostaglandin yaitu pada lintasan siklooksigenase. Tanin merupakan salah satu senyawa metabolit sekunder yang terkandung pada tanaman dan mampu menghambat enzim siklooksigenase sehingga mempunyai aktivitas analgetik. Steroid berperan dalam menghambat kerja enzim fosfolipase siklooksigenase yang berperan dalam prostaglandin. Terpenoid merupakan senyawa yang mampu menghambat lintasan enzim siklooksigenase sehingga memiliki efek analgetik. Saponin terdiri dari membran steroid yang mampu berinteraksi dengan membran lipid seperti fosfolipid yang merupakan prekursor prostaglandin. Saponin juga mempunyai efek analgesik dengan cara menghambat sintesis prostaglandin.

Metode yang akan digunakan dalam penelitian ini yaitu pemberian larutan asam asetat secara intraperitoneal. 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.

### **I. Hipotesis**

- 1) Ekstrak daun Jeruk nipis (*Citrus aurantifolia* (Christm.) Swing dapat memberikan efek analgetik pada mencit putih jantan (*Mus musculus*) yang diinduksi asam asetat.
- 2) Dosis ekstrak daun jeruk nipis 140 mg/kg BB mencit ,350 mg/kg BB mencit 700 mg/kg BB mencit, memiliki efek lebih kecil dari kontrol positif sehingga belum ditemukan dosis efektif.