BAB II
TINJAUAN PUSTAKA

A. Tanaman Daun Melinjo

Gambar 1. Tanaman melinjo (*Gnetum gnemon* L.) (Elevitch, 2006).

1. Klasifikasi tanaman melinjo

Melinjo (*Gnetum gnemon* L.) berasal dari Asia tropis dan tersebar dari Assam di India hingga Fiji di Pasifik (Lestari, 2015). Namun demikian, tanaman tersebut hanya tumbuh di beberapa Asia Tenggara, beberapa orang lebih yakin bahwa melinjo asli Indonesia. Tanaman ini juga ada di daerah Pasifik Barat. Melinjo dapat tumbuh sampai ketinggian 1.200 mdpl di dataran rendah, tetapi tidak lebih dari 400 mdpl, dengan curah hujan rata-rata antara 3000 dan 5000 mm/tahun untuk mencapai tingkat produksi terbaik (Sunanto,1995).

Kedudukan daun melinjo dalam sistematika tanaman adalah sebagai berikut :

Kingdom : Plantae
Divisi : Gnetophyta
Kelas : Gnetopsida
Ordo : Gnetales
Famili : Gnetaceae
Genus : Gnetum
Spesies : *Gnetum gnemon* L. (Nurahman, 2012)

2. Nama daerah

Di indonesia banyak sekali sebutan yang digunakan untuk tanaman melinjo pada beberapa daerah. Melinjo dapat dikenal juga

dengan nama maninjo (Bahasa Makassar), ku'lang (Bahasa Selayar), belinjo atau mlinjo (Bahasa Jawa), tangkil (Bahasa Sunda) atau bago (Bahasa Melayu dan Bahasa Tagalog), khalet (Bahasa Kamboja), bidau (Bahasa Melayu Kapuas Hulu) (Elevith, 2006).

3. Morfologi tanaman

Melinjo (*Gnetum gnemon* L.) merupakan spesies tanaman tahunan *Gymnospermae* yang berbiji terbuka. Ini adalah pohon berumah dua (*dioecious*, dengan jenis kelamin jantan dan betina). Mereka selalu hijau dan memiliki batang,
tingginya antara 5 dan 10 meter, dengan tajuknya membentuk piramid atau kerucut yang langsing (Nurahman, 2012). Pohon melinjo memiliki tekstur yang berbeda-beda mulai dari lurus, bengkok dan tidak merata. Berbagai cabang dan menjulang tinggi yang dibarengi dengan daun yang hijau maupun kuning. Bentuk daun melinjo oval dan memilki garis-garis di tengah daun. Adapun buah melinjo berbentuk lonjong memiliki tiga bagian, kulit luar, dalam dan buahnya. Kulit luar melinjo berwarna hijau, kuning dan merah, sedangkan kulit dalam berwarna putih, abu-abu dan hitam. Sementara itu buahnya berwarna putih dan kuning (Saraswaty *et al*, 2019).

Akar pada tanaman melinjo merupakan akar tunggang yang mampu menembus tanah hingga 3-5 meter. Akar pohon melinjo memiliki fungsi yang sama dengan akar-akar dari tanaman lainnya, yaitu guna membantu tanaman melinjo dapat berdiri tegak dan untuk membantu menyerap air serta unsur hara yang ada di tanah. Melinjo merupakan tanaman yang dapat tumbuh cukup tinggi dan besar, yaitu sekitar 15 hingga 25 meter. Bentuk dari batang tanaman melinjo adalah bulat dengan diameter sekitar 10 sampai 20 cm (Maruapey *et al*, 2020). Sistem percabangan dari tanaman melinjo yaitu batang pokok terlihat jelas karena lebih besar dan lebih panjang pertumbuhannya dibandingkan dengan yang cabang.

Daun dari tanaman ini adalah daun tunggal yang berbentuk oval yang terdiri dari tangkai daun dan helaian daun. Tepi daunnya merata, duduk daun berhadapan dan tulang daunnya menyirip. Apabila daun melinjo ini disobek, maka akan terlihat serabut halus yang berwarna putih. Bunga pada tanaman melinjo ini adalah bunga tidak sempurna yang berumah dua dan muncul di ketiak daun. Ketidaksempurnaan bunga pada tanaman melinjo tersebut dikarenakan bunga jantan yang terdiri dari benang sari dan bunga betina yang terdiri dari karangan

bulir terpisah, sehingga pada proses penyerbukan tidak dapat dilakukan secara langsung, namun membutuhkan bantuan dari berbagai elemen seperti angin, air, hewan dan juga manusia (Uson-Lopez *et al*, 2018).

Buah pada tanaman ini dikenal sebagai biji melinjo yang mana terbungkus oleh kulit luar yang berdaging. Tanaman melinjo merupakan tanaman biji terbuka. Biji melinjo diselimuti oleh selaput luar yang keras, selaput dalam dan diselubungi juga oleh tenda bunga yang berdaging. Warna pada biji melinjo dibagi menjadi dua, yaitu warna hijau muda jika belum matang, dan warna merah pekat apabila sudah matang (Masyitah *et al*, 2021).

Buah ini berbentuk jorong, panjangnya 1-3,5 cm, dengan ujung runcing pendek. Buahnya seperti buah keras (*nutlike*). Melinjo bukan tanaman berbunga sehingga tidak dapat menghasilkan bunga dan buah sejati. Yang dianggap sebagai buah sebenarnya adalah biji yang terbungkusoleh selapis aril yang berdaging, berbentuk *ellipsoid* bujur telur atau biji perbuah (Nurahman, 2012).

4. Khasiat tanaman

Menurut Gunawan *et al* (2008) daun melinjo (*Gnetum gnemon* L.) merupakan tanaman obat yang diketahui mempunyai khasiat empiris sebagai analgetik. Melinjo merupakan tanaman yang mengandung antioksidan tinggi, sehingga dapat menghambat radikal bebas dan dapat berfungsi sebagai antiaging (Hanan, 2000). Kandungan senyawa metabolit sekunder pada melinjo memiliki aktivitas sebagai diuretik, antidiabetes, antihiperglikemia (Lestari *et al*, 2022). Manfaat lain daun melinjo yaitu meningkatkan daya tahan tubuh, mencegah penuaan dini, melancarkan urin, bahan alami mengobati hipertensi, dan mencegah anemia (Lestari *et al*, 2013).

5. Kandungan kimia tanaman

Tanaman melinjo (*Gnetum gnemon* L.) terutama pada biji dan daun mengandung flavonoid, saponin, alkaloid, tanin (Aditama, 2014). Tumbuhan melinjo memiliki gizi yang cukup tinggi yaitu karbohidrat, lemak, protein, mineral, dan vitamin (Hudaya, 2016).

5.1. Flavonoid. Senyawa flavonoid dihasilkan dari biosintesis gabungan dari atas unit yang diturunkan dari asam sikimat dan jalur poliketida. Senyawa flavonoid berperan dalam memberikan banyak warna lain di alam, terutama daun. Senyawa flavonoid sangat bermanfaat dalam makanan karena berupa senyawa fenolik, senyawa ini yang bersifat antioksidan kuat. Sehingga makanan yang

mengandung flavonoid dapat mengobati penyakit kanker dan jantung (Henrich *et al*, 2014).

5.2. Saponin. Saponin merupakan senyawa dalam bentuk glikosida yang tersebar luas pada tumbuhan tingkat tinggi, saponin membentuk larutan koloidal dalam air dan membentuk busa yang mantap jika dikocok dan tidak hilang dengan penambahan asam. Terdapat saponin bekerja sebagai mikroba (Henrich *et al*, 2010).

5.3. Alkaloid. Alkaloid merupakan golongan senyawa aktif tumbuhan terbesar. Satu-satunya sifat alkaloid terpenting yaitu kebasaannya. Alkaloid mengandung atom nitrogen yang sering kali terdapatt dalam cincin heterosiklik. Kebanyakan alkaloid berupa padatan kristal dengan titik lebur tertentu, tidar berwarna, bersifat basa (Leny, 2006).

5.4. Tanin. Tanin merupakan komponen zat organik yang sangat kompleks terdiri dari senyawa fenolik yang sukar dipisahkan dan sukar mengkristal, mendapatkan protein dari larutanya dan bersenyawa dengan protein tersebut. Tanin dibagi menjadi dua kelompok yaitu tanin terhidrolisis dan tanin terkondensasi. Tanin juga dapat berfungsi sebagai antioksidan biologis (Malangngi, 2012).

B. Simplisia

1. Definisi simplisia

Simplisia merupakan bahan alamiah yang dapat digunakan sebagai obat, belum mengalami pengelolaan apapun, dalam keadaan kering kecuali dinyatakan lain suhu pengeringan simplisia tidak lebih dari 60°C, langsung digunakan sebagai obat dalam atau banyak digunakan sebagai obat pada sediaan galenik tertentu atau digunakan sebagai bahan dasar untuk memperoleh bahan baku galenik tertentu atau bahan dasar untuk memperoleh bahan baku obat. (Depkes RI, 1995).

Simplisia dibagi menjadi 3 macam yaitu pertama simplisia nabati berupa tanaman utuh, bagaian tanaman atau eksudat tanaman; kedua simplisia hewani adalah hewan utuh, bagian hewan atau zat-zat berguna yang dihasilkan oleh hewan dan belum berupa zat kimia murni; ketiga simplisia pelikan (mineral) yang belum diolah dengan cara-cara yang sederhana dan belum berupa zat-zat kimia murni (Depkes RI, 1979).

Simplisia nabati merupakan simplisia berupa tanaman utuh, bagian tanaman, eksudat tanaman atau gabuungan dari ketiganya. Eksudat tanaman adalah isi sel yang spontan keluar dari tanaman atau dengan cara tertentu sengaja dikeluarkan selnya. Eksudat tanaman dapat berupa zat-zat atau bahan nabati lainnya yang dengan cara tertentu diisolasi dari tanamannya (Gunawan, 2004).

2. Tahapan pembuatan simplisia (Midian, *et al* 1985)

Pada umumnya pembuatan simplisia melalui tahapan seperti berikut: pengumpilan bahan baku, sortasi basah, pencucian, perajangan, pengeringan, penyimpanan dan pemeriksaan mutu.

2.1. Pengumpulan bahan baku. Kadar senyawa aktif dalam suatu simplisia berbeda-beda antara lain tergantung pada 1. Bagian tanaman yang digunakan 2. Umur tanaman atau bagian tanaman pada saat panen 3. Waktu panen
4. 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 terbesar. Senyawa aktif terbentuk secara maksimal didalam bagian tanaman atau pada umur tertentu.

2.2. Sortasi basah. Sortasi basah dilakukan untuk menghilangkan 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, 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.

2.3. Pencucian. Pencucian dilakukan untuk menghilangkan tanah dari pengotoran lainnya yang melekat pada simplisia. Pencucian dilakukan dengan air bersih, misalnya air dari mata air, air sumur atau air PAM. Bahan simplisia yang mengandung zat yang mudah larut di dalam air yang mengalir, pencucian agar dilakukan dalam waktu sesingkat mungkin. Cara sortasi dan pencucian sangat mempengaruhi jenis dan jumlah awal mikroba dalam simplisia.

2.4. Perajangan. Beberapa jenis bahan simplisia perlu mengalami prases perajangan. Perajangan 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. Semakin tipis bahan yang akan 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.

2.5. Pengeringan. Tujuan pengeringan ialah untuk mendapatkan simplisia yang tidak mudah rusak, sehingga dapat disimpan dalam waktu yang lebih lama. Dengan mengurangi kadar air dan menghentikan reaksi enzimatik akan dicegah penurunan mutu atau perusakan simplisia. Pengeringan simplisia dilakukan dengan menggunakan suatu alat pengering. Hal-hal yang perlu diperhatikan selama proses pengeringan adalah suhu pengeringan, kelembaban udara, aliran udara, waktu pengeringan dan luas permukaan bahan.

2.6. Sortasi kering. Sortasi setelah pengeringan sebenarnya merupakan tahap akhir pembuatan simplisia. Tujuan sortasi untuk memisahkan benda-benda asing seperti bagian-bagian tanaman yang tidak diinginkan dan pengotoran-pengotor lainnya yang masih ada dan tertinggal pada simplisia kering. Proses ini dilakukan sebelum simplisia dibungkus untuk kemudian disimpan. Seperti halnya pada sortasi awal, sortasi disini dapat dilakukan dengan atau secara mekanik.

2.7. Pengepakan dan penyimpanan. Simplisia dapat rusak, mundur atau berubah mutunya karena berbagai faktor luar dan dalam, antara lain : cahaya, oksigen udara, reaksi kimia intern, dehidrasi, penyerapan air, pengotoran, serangga, dan kapang. Selama penyimpanan ada kemungkinan terjadi kerusakan pada simplisia. Kerusakan tersebut dapat mengakibatkan kemunduran mutu, sehingga simplisia bersangkutan tidak lagi memnuhi syarat yang diperlukan atau yang ditentukan. Oleh karena itu pada penyimpanan simplisia perlu diperhatikan beberapa hal yang dapat mengakibatkan kerusakan 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.

2.8. Pemeriksaan mutu. Pemeriksaan mutu simplisia dilakukan pada waktu penerimaan atau pembeliannya dari pengumpul

atau pedagang simplisia. Simplisia yang diterima harus berupa simplisia murni dan memenuhi persyaratan umum untuk simplisia seperti yang disebutkan dalam buku farmakope Indonesia, ekstra farmakope Indonesia ataupun Materia Medika Indonesia edisi terakhir. Apabila untuk simplisia yang bersangkutan terdapat paparannya dalam salah satu atau ketiga buku tersebut maka simplisia tadi harus memenuhi persyaratan yang disebutkan pada paparannya. Suatu simplisia dapat dinyatakan bermutu Farmakope Indonesia, ekstra farmakope Indonesia ataupun Materia Medika Indonesia, apabila simplisia bersangkutan memenuhi persyaratan yang disebutkan dalam buku-buku yang bersangkutan. Pada pemeriksaan mutu simplisia pemeriksaan dilakukan dengan cara organoleptik, makroskopik dan atau cara kimia. Beberapa jenis simplisia tertentu ada yang perlu diperiksa dengan uji mutu secara biologi.

C. Ekstrak

1. Definisi ekstrak

Ekstrak adalah sediaan kental yang dapat diperoleh dengan cara mengekstraksi senyawa aktif dari simplisia nabati maupun hewani dengan menggunakan pelarut yang sesuai, kemudian semua pelarut diuapkan dan massa serbuk yang tersisa diperlakukan sedemikian sehingga memenuhi baku yang telah ditetapkan (Depkes, 2000).

Ekstraksi merupakan pemindahan massa zat yang semula berada di dalam sel, ditarik oleh cairan penyari sehingga terjadi perpindahan larutan zat aktif ke dalam cairan penyarian. Metode penyarian yang digunakan tergantung dari wujud dan kandungan zat dari bahan tumbuhan yang di ekstraksi dan serta jenis senyawa yang diisolasi (Voigt, 1994). Simplisia yang diekstrak mengandung senyawa aktif yang dapat larut dan senyawa yang tidak dapat larut seperti serat, karbohidrat, protein, dan lain-lain. Senyawa aktif yang terdapat dalam berbagai simplisia dapat digolongkan ke dalam golongan minyak atsiri, alkaloid, flavanoid, dan lain-lain. Diketahuinya senyawa aktif yang terkandung dalam simplisia akan mempermudah pemilihan pelarut dan cara ekstraksi yang tepat (Atikah, 2013).

Pembuatan ekstrak dilakukan dengan tujuan agar zat berkhasiat yang terdapat pada simplisia terddapat dalam bentuk yang mempunyai kadar yang tinggi dan hal ini memudahkan zat berkhasiat dapat diatur dosisnya. Dalam sediaan ekstrak dapat distandarisasikan kadar zat

berkhasiat sedangkan kadar zat berkhasiat dalam simplisia sukar didapat yang sama (Anief, 1987).

2. Metode Ekstraksi

Metode ekstraksi dibagi menjadi dua yaitu metode ekstraksi cara panas dan cara dingin. Cara panas antara lain metode refluks, destilasi uap air, digesti, infundasi, dan dekok. Sedangkan maserasi, perkolasi, dan soxhletasi merupakan ekstraksi secara dingin. Pemilihan metode penyarian disesuaikan dengan kepentingan untuk memperoleh kandungan kimia yang diinginkan (Harborne, 1987).

Maserasi merupakan suatu cara penyarian simplisia paling sederhana berprinsip pada perendaman serbuk simplisia dalam pelarut dengan beberapa kali pengocokan atau pengadukan pada temperature kamar, berbeda dengan remaserasi merupakan pengulangan penambahan pelarut setelah dilakukan penyaringgann maserat pertama dan seterusnya (Agoes, 2007). Maserasi digunakan untuk penyarian simplisia yang mengandung zat aktif yang larut dalam cairan penyari dan tidak mengandung zat yang mudah mengembang dalam cairan penyari. Cairan penyari yang biasa digunakan untuk maserasi adalah pelarut yang bersifat non polar, semipolar, dan polar. Pemilihan cairan penyari harus mempertimbangkan bentuk dan faktor cairan penyari yang baik. Penyari harus memenuhi kriteria, yaitu murah, mudah diperoleh, stabil secara fisika dan kimia, bereaksi netral, tidak mudah menguap, tidak mudah terbakar, selektif (hanya menarik zat berkhasiat yang dikehendaki), dan tidak mempengaruhi zat berkhasiat (Depkes RI, 1986).

Dalam penelitian tersebur penyarian dilakukan dengan metode maserasi dikarenakan Keuntungan cara penyarian dengan maserasi adalah cara pengerjaaan dan peralatan yang digunakan sederhana dan mudah diusahakan. Kerugian cara maserasi adalah pengerjaan yang lama dan penyariannya kurang sempurna (Depkes RI, 1986).

3. Pelarut

Beberapa pertimbangan yang penting dalam memilih pelarut adalah daya larutnya tinggi sehingga diperoleh senyawa yang diinginkan semaksimal mungkin dan pelarut tersebut tidak berbahaya atau tidak bersifat racun. Aspek lain yang menjadi pertimbangan jenis pelarut yang digunakan dalam pemisahan adalah tingkat kepolaran pelarut. Pelarut polar dapat melarutkan senyawa polar, sedangkan senyawa non polar akan melarutkan senyawa yang non polar (Pasto, 1992).

Pemilihan larutan penyari juga harus memenuhi kriteria yaitu murah dan mudah diperoleh, stabil secara kimia dan fisika, bereaksi netral, tidak mudah menguap dan tidak mudah terbakar, selektif dalam penarikan zat berkhasiat yang dikehendaki, tidak mempengaruhi zat berkhasiat. Cairan penyari atau pelarut ada tiga macam yaitu pelarut polar, semipolar, dan nonpolar. Contoh cairan penyari adalah air, etanol, etanol-air, dan air (List, 2000).

Kandungan senyawa yang terdapat di dalam tanaman dapat ditarik oleh suatu pelarut saat proses ekstraksi. Pemilihan pelarut yang sesuai merupakan faktor penting dalam proses ekstraksi. Jenis dan mutu pelarut yang digunakan menentukan keberhasilan proses ekstraksi (Harborne, 1987). Proses ekstraksi dengan pelarut didasarkan pada sifat kepolaran zat dalam pelarut saat ekstraksi. Senyawa polar hanya akan larut pada pelarut polar, seperti etanol, metanol, butanol dan air. Senyawa non-polar juga hanya akan larut pada pelarut non-polar, seperti eter, kloroform dan n-heksana (Gritter *et al*, 1991).

Etanol merupakan pelarut yang bersifat polar dan non polar yang dapat melarutkan alkaloid, glikosida, minyak menguap, steroid, tanin, flavonoid, kurkumin dan klorofil. Penggunaan etanol sebagai cairan penyari mempunyai keuntungan yaitu lebih selektif, kapang dan kuman tidak dapat tumbuh, tidak beracun, absorbsinya baik (Depkes, 2005). Etanol yang umum digunakan sebagai cairan pengekstraksi adalah campuran etanol-air. Etanol 96% merupakan pelarut yang sangat efektif dalam memisahkan bahan aktif dari simplisia dan hanya menyari bahan pengganggu dalam jumlah kecil yang ikut bersama dengan hasil ekstraksi dan merupakan pelarut yang sulit untuk tempat berkembang biaknya kapang, kamir, dan kuman (Ansel, 2011).

D. Binatang Percobaan

1. Mencit (*Mus musculus*)

Penggunanaan hewan percobaan pada penelitian kesehatan banyak dilakukan untuk uji kelayakan atau keamanan suatu bahan obat dan juga untuk penelitian yang berkaitan dengan suatu penyakit. Hewan laboratorium yang sering digunakan adalah mencit (*Mus musculus*), tikus putih (*Rattus norvegicus*), kelinci, dan hamster. Sekitar 40-80% penggunaan mencit sebagai hewan model laboratorium, mencit banyak digunakan karena siklus hidupnya relatif pendek, jumlah anak per kelahiran banyak, variasi sifat-sifatmya tinggi,

mudah ditangani, dan sifat anatomis dan fisiologinya terkarakterisasi dengan baik (Tolistiawaty, 2014).

Tikus putih dan mencit merupakan hewan laboratorium yang sering digunakan karena kemampuan reproduksi tinggi (sekitar 10-12 anak/kelahiran), harga dan biaya pemeliharaan relatif murah, serta efisien dalam waktu karena sifat genetik dapat dibuat seragam dalam waktu yang lebih singkat dibandingkan dengan ternak besar menurut (Arrington, 1972) dalam (Kartika, 2013).

Syarat mencit dapat digunakan sebagai hewan percobaan menurut Sulaksono (1987) adalah : 1) Hewan harus bebas dari kuman patogen, karena adanya kuman patogen dapat mengganggu jalannya reaksi pada percobaan yang akan diuji. 2) Kemampuan dalam memberikan reaksi imunitas yang baik. 3) Kepekaan terhadap suatu penyakit. 4) Nutrisi, kebersihan, pemeliharaan, dan kesehatan hewan baik dan terjaga. Mencit yang dikembangbiakkan di Instalasi Hewan Coba baik digunakan untuk hewan coba dalam penelitian karena bebas dari parasit dan mencit dipelihara dengan baik (Tolistiawaty, 2014).

2. Sistematika mencit

Sistematika hewan percobaan adalah sebagai berikut:

Kingdom : Animalia
Filum : Chordata
Kelas : Mamalia
Ordo : Rodentia
Famili : Muridae
Super famili : Murinae
Genus : Mus
Subgenus : Mus
Species : *Mus musculus*

Gambar 2. Mencit (*Mus musculus* L.) (Garcia, 2009)

3. Karakteristik mencit

Mencit (*Mus musculus* L.) memiliki ciri-ciri berupa bentuk tubuh kecil, berwarna putih, memiliki siklus estrus teratur yaitu 4-5

hari. Kondisi ruang untuk pemeliharaan mencit (*Mus musculus* L.) harus senantiasa bersih, kering dan jauh dari kebisingan. Suhu ruang pemeliharaan juga harus dijaga kisarannya antara 18-19ºC serta kelembaban udara antara 30-70%. Mencit betina dewasa dengan umur 35-60 hari memiliki berat badan 18-35 g. Lama hidupnya 1-2 tahun, dapat mencapai 3 tahun. Masa reproduksi mencit betina berlangsung 1,5 tahun. Mencit betina ataupun jantan dapat dikawinkan pada umur 8 minggu. Lama kebuntingan 19-20 hari. Jumlah anak mencit rata-rata 6-15 ekor dengan berat lahir antara 0,5-1,5 g (Soewolo, 2010).

4. Penanganan hewan percobaan mencit

Cara mengambil dan memegang mencit dalam penelitian : Buka kandang dengan hati-hati, kira-kira sebesar pergelangan tangan saja untuk masuk, angkat mencit dengan cara memegang ekor (tiga sampai empat sentimeter dari ujung). Letakan pada lembaran kawat atau alas kasar lainnya. Jepit tengkuk diantara telunjuk dan ibu jari dengan tangan kiri. Ekor dipindahkan dari tangan kanan keantara jari manis dan jari kelingking tangan kiri. Mencit siap dapat perlakuan (Radji, 2008).

5. Permberian obat secara oral

Cara pemberian obat pada mencit dengan alat suntik yang dilengkapi dengan jarum dan kanula berujung tumpul dan berbentuk bola. Dimasukkan jarum atau kanula kedalam mulut secara perlahan, diluncurkan melalui langit-langit ke belakang sampai esofagus (Radji, 2008). Untuk memberikan dosis yang tepat untuk Mencit (*Mus musculus*) dapat digunakan pertimbangan dosis dari manusia ke hewan. Berikut adalah tabel konversi perhitungan dosis dari manusia ke hewan (mencit):

Hewan	Mencit 20 g	Tikus 200 g	Marmot 400 g	Kelinci 1,5 kg	Kucing 2,0 kg	Kera 4,0 kg	Anjing 12,0 kg	Manusia 70 kg
Mencit 20 g	1.0	7.0	12.25	27.8	29.7	64.1	124.2	387.9
Tikus 200 g	0.14	1.0	1.74	3.9	4.2	9.2	17.8	56.0
Marmot 400 g	0.08	0.57	1.0	2.25	2.4	5.2	10.2	31.5
Kelinci 1,5 kg	0.04	0.25	0.44	1.0	1.08	2.4	4.5	14.2
Kucing 2,0 kg	0.03	0.23	0.41	0.92	1.0	2.2	4.1	13.0
kera 4,0 kg	0.016	0.11	0.19	0.42	0.45	1.0	1.9	6.1
Anjing 12,0 kg	0.008	0.06	0.10	0.22	0.24	0.52	1.0	3.1
Manusia 70 kg	0.0026	0.018	0.031	0.07	0.076	0.16	0.32	1.0

Diambil dari : D.R. Laurence & A.L. Bacharach, Evaluation of Drug Activities : Pharmacometrics, 1964

Gambar 3. Konversi dosis obat berdasarkan luas permukaan hewan uji.

E. Nyeri

1. Definisi nyeri

Nyeri merupakan pengalaman sensorik dan emosional yang tidak menyenangkan akibat adanya kerusakan atau ancaman kerusakan jaringan (Ikawati, 2014). Pengalaman sensoris pada nyeri akut disebabkan oleh stimulus noksius yang diperantarai oleh sistem sensorik nosiseptif. Sistem ini berjalan mulai dari perifer melalui medula spinalis, batang otak, talamus dan korteks serebri. Apabila telah terjadi kerusakan jaringan, maka sistem nosiseptif akan bergeser fungsinya dari fungsi protektif menjadi fungsi yang membantu perbaikan jaringan yang rusak (Kurniawan, 2015).

Berdasarkan durasi, nyeri dapat dibagi menjadi nyeri akut (nosiseptif) dan nyeri kronis (neuropatik) (Hartwig *et al*, 2009). Nyeri akut (nosiseptif) merupakan nyeri somatik (sumber nyeri berasal dari kulit, tulang, sendi, otot, atau jaringan penghubung) atau visceral (berasal dari organ dalam seperti usus besar atau pancreas), yang berlangsung kurang dari 6 bulan. Perangsangan pada ujung saraf bebas yang dikenal dengan istilah nosiseptor merupakan tahap pertama yang mengawali timbulnya rasa nyeri (Sukandar *et al*, 2009). Reseptor ini dapat ditemukan baik distruktur viseral ataupun somatik, serta teraktivasi oleh rangsangan mekanis, panas dan kimiawi. Pelepasan bradikinin, K+, prostaglandin, histamin, leukotrien, dan serotonin, yang dapat menimbulkan kepekaan atau mengaktivasi nosiseptor. Nyeri kronis (neuropatik) terjadi akibat proses input sensorik yang abnormal oleh sistem saraf pusat atau perifer, yang berlangsung selama 6 bulan atau lebih. Terdapat sejumlah besar sindroma nyeri neuropatik yang seringkali sulit diatasi, misalnya nyeri punggung bawah, neuropatik diabetik, nyeri akibat kanker (Sukandar *et al*, 2009).

Nyeri dapat diatasi dengan berbagai cara, antara lain menghalangi pembentukan rangsangan dengan reseptor-reseptor nyeri perifer oleh analgesik perifer atau analgesik lokal, menghalangi penyaluran rangsangan nyeri dalam saraf-saraf sensorik misalnya dengan anastesi lokal, blockade dari pusat nyeri dalam sistem saraf pusat dengan analgesik narkotika atau dengan anastesi lokal (Tjay, 2002).

2. Penggolongan nyeri

2.1. Nyeri ringan. Nyeri ringan seperti sakit gigi, sakit kepala, nyeri otot karena infeksi virus, nyeri haid, keseleo. Pada nyeri ringan

dapat menggunakan obat analgetik perifer atau analgetik non narkotik seperti paracetamol, acetosal, glafenin (Azwar *et al*, 2012).

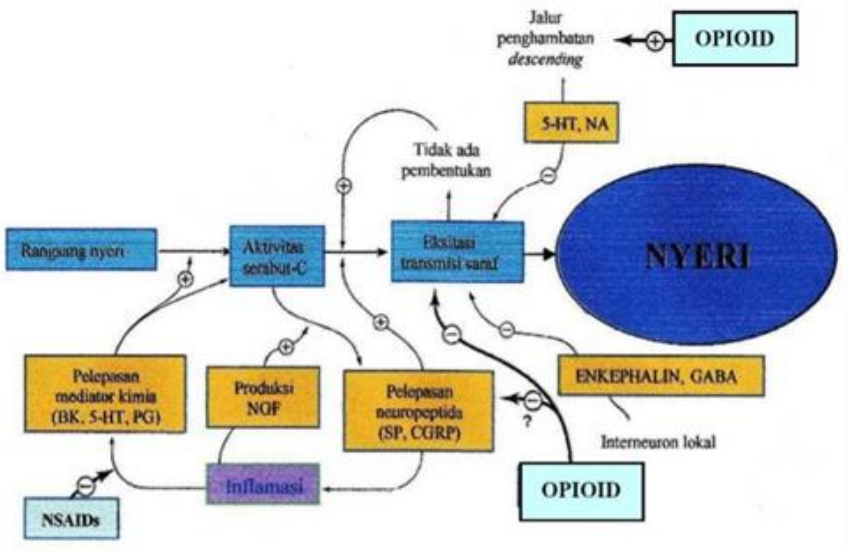
2.2. Nyeri menahun. Nyeri menahun seperti reumatik dan arthritis, pada nyeri menahun ini dapat digolongkan analgetik anti-inflamasi, seperti acetosal, ibuprofen, dan indometasin (Azwar *et al*, 2012).

2.3. Nyeri hebat menahun. Nyeri hebat menahun seperti kanker, neuralgia berat. Pada nyeri ini digunakan obat analgetik narkotik, seperti fentanyl, dekstromoramida dan benzotramida (Azwar *et al*, 2012).

3. Mekanisme nyeri

Mekanisme terbentuknya nyeri dimulai dengan adanya rangsangan nyeri yang kemudian akan mengaktivasi serabut C. Aktivasi serabut C akan menyebabkan eksitasi transmisi saraf yang kemudian akan menyebabkan timbulnya rasa nyeri. Adanya inflamasi dapat menimbulkan rasa nyeri melalui beberapa jalur, yaitu 1. Adanya inflamasi, akan menyebabkan terjadinya pelepasan mediator kimia seperti bradikinin, 5-hidroksi triptamin (serotonin), dan prostaglandin. Mediator kimia tersebut akan menginduksi aktivasi serabut C sehingga terjadi rasa nyeri 2. Inflamasi akan merangsang produksi *neuron growth factor* (NGF). Adanya NGF akan menginduksi serabut C yang teraktivasi untuk melepaskan neuropeptida seperti substansi-p dan calcitonin *gene-related* peptida yang dapat menginduiksi eksitasi transmisi saraf dan kemudian menimbulkan rasa nyeri.

Rasa nyeri dapat dihambat dengan pemberian obat-obat analgetik seperti NSAID dan opioid. Obat-obat NSAID akan menghambat pelepasan mediator kimia seperti bradikinin, serotonin dan prostaglandin sehingga dapat menghambat terbentuknya rasa nyeri. Sedangkan obat-obat golongan opioid dapat menghambat rasa nyeri melalui jalur penghambatan descending. Opioid akan menginduksi terbentuknya serotonin dan nonadrenalin yang akan menghambat eksitasi transmisi saraf sehingga tidak terjadi rasa nyeri.



Gambar 4. Mekanisme terjadinya nyeri (Rang *et al*, 2003).

4. Penanganan nyeri

Berdasarkan proses terjadinya nyeri dapat ditangani dengan beberapa cara yaitu merintangi terjadinya rangsangan pada reseptor nyeri perifer dengan analgetik perifer, merintangi penyaluran rangsangan pada saraf sensoris, misal, dengan anestetika local dan blockade pusat nyeri di SSP dengan analgetik narkotik atau dengan anestetika umum. Pada pengobatan nyeri dengan analgetika, faktor psikis memegang peran, misal kesabaran individu dan daya penghalau nyeri (Azwar *et al*, 2012).

F. Analgetik

Analgetik biasa disebut obat penghalang nyeri merupakan zat-zat yang dapat mengurangi atau menghalau nyeri tanpa menghilangkan kesadaran. Analgetik menurunkan potensi kerjanya yang dapat dibagi menjadi dua golongan yaitu analgesik narkotik dan analgetik perifer (Tjay, 2007).

1. Analgetik non narkotik

Analgetik ini biasa disebut analgetik perifer. Secara kimiawi analgetik perrifer dapat dibagi dalam beberapa kelompok, yaitu parasetamol, golongan salisilat (asetosal, salisilamida, dan benorilat), penghambat prostaglandin (ibuprofen), derivate-antranilat (mefenaminat, glafenin) derivate-pirazolon (propifenazon, isopropilaminofenazon, dan metamizol), benzidamin (Tantum) (Tjay & Rahardja, 2007). Analgesik ini berkhasiat lemah sampai sedang yang

bekerja pada perifer karena obat ini tidak mempengaruhi SSP, tidak menurunkan kesadaran atau mengakibatkan ketagihan. Analgesik ini dapat mempengaruhi proses sintesa prostaglandin dengan jalan menghambat enzim siklooksigenase yang menyebabkan asam arakhidonat dan asam C_2O tak jenuh tidak dapat membentuk endoperokside yang merupakan prazat dari prostaglandin (Tjay & Rahardja, 2007).

Obat-obatan dalam kelompok ini memiliki target aksi pada enzim, yaitu enzim siklooksigenase (COX). Enzim COX berperan dalam sintesis mediator nyeri, salah satunya adalah prostaglandin. Mekanisme umum dari analgesik jenis ini yaitu memblokir pembentukan prostaglandin dengan jalan menginhibisi enzim COX pada daerah yang terluka, sehingga mengurangi pembentukan dari mediator nyeri. Mekanismenya tidak berbeda dengan NSAID dan COX inhibitor (Zakiyah, 2015). Pada pengobatan nyeri dengan analgesik, faktor psikis turut memegang peranan seperti kesabaran individu dan gaya menghambat nyerinya. Nyeri ringan dapat ditangani dengan obat perifer atau aminifezon. Obat ini menghilangkan rasa nyeri tanpa mempengaruhi sistem saraf pusat atau tidak menurunkan kesadaran dan juga tidak menimbulkan ketagihan (Tjay, 2002).

2. Analgetik narkotik

Analgetik sentral (narkotik) adalah obat-obat yang termasuk golongan narkotik (opioid) serta bereaksi di sentral. Zat-zat ini memiliki daya menghalangi nyeri yang sangat kuat dengan titik kerja yang terletak di SSP sehingga disebut juga analgesik kuat (hipoanalgesik) (Tjay & Rahardja, 2002). Golongan obat analgetik narkotik berkhasiat untuk menghilangkan rasa nyeri tipe berat contohnya pada penderita kanker dan *fractura*. Efek utama analgetik narkotik adalah dengan berikatan pada reseptor di SSP, yang penting terdiri atas analgesia, euforia, sedasi, dan depresi pernafasan (Katzung, 2002). Golongan analgetik narkotik yang yaitu pertama golongan agonis opiat: morfin, kodein, heroin dan nikomorfin dan zat-zat sintesis contohnya metadon dan derivatnya (dekstromoramida, propoksifen, benzitramida), petidin dan derivatnya (fentalin, sufentanil) dan tramadol. Kedua antagonis opiat: nalokson, nalorfin, pentazosin, buprenorfin). Ketiga campuran: nalorfin, nalbufin.

Mekanisme kerja analgetik narkotik adalah bekerja dengan memegang sisa-sisa reseptor nyeri yang belum ditempati dengan

endorfin tersebut, sehingga jika digunakan terus menerus akan menstimulasi pembentukan reseptor-reseptor baru yang mengakibatkan kebiasaan dan kecanduan (Tjay, 2007). Zat-zat ini bekerja terhadap reseptor opioid khas di SSP, sehingga persepsi nyeri dan respon emosional terhadap nyeri berubah atau dikurangi. Daya kerjanya diantagonir oleh nalokson. Efek utama opioid diperantarai oleh tiga reseptor yaitu μ (mu), κ (kappa), dan σ (delta). Apabila analgetik ini dikonsumsi dalam jangka panjang maka pembentukan reseptorreseptor nyeri akan distimulir sehingga menyebabkan timbulnya rasa ketergantungan serta mengantuk (Sulistia *et al*, 2009).

G. Tramadol

Tramadol merupakan salah satu contoh analgetik yang bekerja secara sentral dan bersifat agonis opioid (memiliki sifat seperti opium/morfin). Pemberian analgetik ini dapat secara peroral, parenteral, intravena, intramuscular, dalam beberapa penilitian mengatakan efek samping yang ditimbulkan pada pemberian tramadol secara bolus intravena diantaranya mual, muntah, pusing, gatal sesak nafas, mulut kering dan berkeringan, selain itu tramadol menunjukkan penggunaannya lebih aman bila dibandiingkan dengan obat analgetik jenis morfin lainnya (Imai, 2013).

1. Sifat farmakodinamik

Tramadol memiliki mekanisme kerja yaitu berikatan dengan reseptor opioid yang ada di spinal dan otak sehingga menghambat transmisi sinyal nyeri dan perifer ke otak, dan meningkatkan aktivitas saraf penghambat monoaminergik yang berjalan dari otak ke spinal sehingga terjadi inhibisi transmisi sinyal nyei (Ajartha 2007). Tramadol mempunyai bioavailabilitas 70% hingga 90% pada pemberian peroral, dengan pemberian dua kali sehari dapat mengendalikan nyeri secara efektif (Imai, 2013).

2. Sifat farmakokinetik

Pada penggunaan peroral seperti kapsul atau tablet, tramadol akan muncul dalam plasma selama 15 hingga 45 menit, mempunyai onset setelah 1 jam yang mencapai konsentrasi plasma pada mean selama 2 jam. *Absolute oral bioavailability* tramadol kira-kira sebesar 68% setelah satu dosis dan kemudian naik menjadi 90 ssampai 100% pada banyak pemakaian (*multiple administration*) (Imai, 2013).

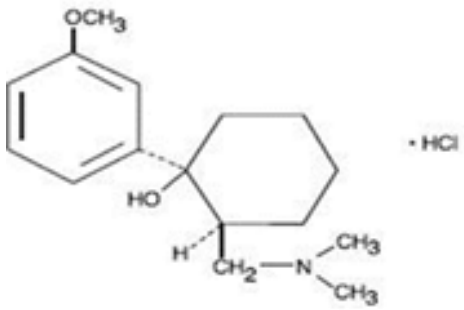
Tramadol mengalami metabolism *hepatic* secara cepat dapat diserap pada traktus gastrointestinal, 20% mengalami *first pass* metabolisme pada hati. *Mean elimination half-life* dari tramadol setelah pemakaian oral atau pemakaian secara intravena yaitu 5 hiingga 6 jam. Hampir 90% dari suatu dosis oral diekskresi melalui ginjal. *Elimination half-life* meningkat sekitar dua kali lipat pada pasien yang mengalami gangguan fungsi hepatic atau renal (Grond *et al*, 2004).

3. Dosis

Tramadol dapat digunakan untuk pemakaian oral, parenteral, intramuscular, rectal dan subkutan. Dosis tramadol 50 mg hingga 100 mg 4 kali sehari untuk menghilangkan rasa nyeri yang memadai. Suntikan intravena harus diberikan secara perlahan-lahan untuk mengurangi potensi kejadian yang merugikan, salah satunya rasa mual (Imai, 2013).

4. Distribusi

Pada pemakaian tramadol secara peroral dosis tunggal 100 mg dalam kapsul atau tablet, konsentrasi plasma dapat dideteksi dalam waktu 15 menit hingga 45 menit, dan puncak konsentrasi plasma obat (Cmax) sebesar 280 hingga 308 ug/L tercapai pada 1,6 hingga 22 jam pasca dosis (tmax) (Imai, 2013).



Gambar 5. Struktur kimia tramadol (Moffat *et al*, 2004).

H. Metode Uji Analgetik

1. Metode *hot plate*

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

2. Metode rasangan kimia (*writhing test*)

Metode writhing test adalah pengujian yang dilakukan dengan cara memberikan induksi asam asetat intraperitonial pada hewan uji.

Penilaian obat tersebut dilakukan 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).

3. Metode *tail flick*

Metode ini dilakukan pada hewan uji dengan ekor terjulur pada bidang datar. Prinsip kerjanya penerapan radiasi ternal pada ekor hewan uji menyebabkan penarikan ekor dengan gerakan yang kuat dan singkat. Dalam metode ini waktu yang dibutuhkan oleh hewan uji menarik ekornya dari paparan panas dicatat. Biasanya waktu penarikan adalah dalam waktu 2 sampai 20-an, karena kulit ekor bisa dibakar. Suatu tahanan panas dimasukkan ke dalam alat sehingga dapat mengontrol intensitas arus yang melalui filamen, yang kemudian dapat mengontrol intensitas panas radiasi (Turner, 1965).

I. Landasan Teori

Nyeri merupakan pengalaman sensorik dan emosional yang tidak menyenangkan akibat adanya kerusakan atau ancaman kerusakan jaringan (Ikawati, 2014). Pengalaman sensoris pada nyeri akut disebabkan oleh stimulus noksius yang diperantarai oleh sistem sensorik nosiseptif. Sistem ini berjalan mulai dari perifer melalui medula spinalis, batang otak, talamus dan korteks serebri. Apabila telah terjadi kerusakan jaringan, maka sistem nosiseptif akan bergeser fungsinya dari fungsi protektif menjadi fungsi yang membantu perbaikan jaringan yang rusak (Kurniawan, 2015). Rasa nyeri kebannyakan merupakan suatu gejala yang berfungsi melindungi tubuh nyeri harus dianggap sebagai syarat bahaya tentang adanya suatu gangguan di jaringan, misal peradangan (rematik, encok), infeksi jasad renik, atau kejang otot. Nyeri yang disebabkan oleh rangsangan rematis, kimiawi atau fisis (kalor listrik), juga dapat menimbulkan kerusakan pada jaringan. Rangsangan tersebut memicu pelepasan zat-zat tertentu yang disebut mediator nyeri (Tjay & Rahardja, 2002).

Analgetik biasa disebut obat penghalang nyeri merupakan zat-zat yang dapat mengurangi atau menghalau nyeri tanpa menghilangkan kesadaran. Anagetik menurunkan potensi kerjanya yang dapat dibagi menjadi dua golongan yaitu analgesik narkotik dan analgetik perifer. Secara kimiawi analgesik perifer dapat dibagi dalam beberapa

kelompok, yaitu parasetamol, golongan salisilat (asetosal, salisilamida, dan benorilat), penghambat prostaglandin (ibuprofen), derivate-antranilat (mefenaminat, glafenin) derivate-pirazolon (propifenazon, isopropilaminofenazon, dan metamizol), benzidamin (Tantum) (Tjay & Rahardja, 2007). Analgesik narkotik dapat mengurangi kesadaran (sifat meredakan dan menidurkan), mengakibatkan toleransi dan kebiasaan serta ketergantungan fisik dan psikis misalnya golongan morfin dan turunannya; morfin, kodein, heroin, hidromorfin, hidrokodon, dan dionin (Tjay & Rahardja, 2002).

Daun melinjo merupakan tanaman obat yang diketahui memiliki khasiat empiris sebagai analgetik. Banyak sekali penelitian yang mengatakan bahwa daun melinjo mengandung flavonoid. Flavonoid sendiri berperan sebagai analgetik yang mekanisme kerjanya menghambat kerja enzim siklooksigenase. Rasa nyeri akan berkurang dengan terhambatnya produksi prostaglandin oleh asam arakidonat (Adikusuma *et al*, 2016). Menurut Kueh (1999) tanaman melinjo memiliki komponen gizi yang sangat tinggi, seperti karbohidrat sebesar 6,60%, protein sebesar 4,20%, kalsium sebesar 94,00 mg vitamin C 500 mg dan lainnya. Pada tumbuhan melinjo (*Gnetum gnemon* L.) juga terdapat berbagai macam senyawa metabolit sekunder. Senyawa tersebut dapat berfungsi sebagai bahan obat tradisional. Senyawa metabolit sekunder tersebut diantaranya alkaloid, flavonoid, saponin (Mukhlisah, 2014). Menurut Safitri (2013), mekanisme alkaloid sebagai efek analgetik adalah dengan cara bekerja terhadap reseptor opioid khas di SSP, hingga persepsi nyeri dan respon terhadap emosional terhadap nyeri berkurang. Mekanisme saponin sebagai analgetik dengan menghambat enzim COX2, yang selanjutnya dapat menghambat biosintesis mediator analgesik prostaglandin. Berdasarkan penelitian Dewi *et al*. (2023) ekstrak air daun melinjo dengan dosis 50 mg/kgBB, 100 mg/kgBB, 150 mg/kgBB menunjukkan adanya aktivitas analgetik pada mencit menggunakan metode *writhing test* yang sebelumnya telah diinduksi dengan asam asetat 1%, dosis 150 mg/kgBB memiliki efek analgetik yang paling baik dibandingkan dengan dosis lainnya. Pada penelitian yang dilakukan oleh Adikusuma *et al* (2016), menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun melinjo yang diekstraksi dengan pelarut yang berbeda yaitu etanol 70% memiliki aktivitas analgetik dengan dosis 6,48 mg/kgBB, 25,92 mg/kgBB, 51,84 mg/kgBB. Dari ketiga dosis diatas aktivitas analgetik paling efektif terdapat pada dosis 51,84 mg/kgBB.

J. Hipotesis

Hipotesis pada penelitian ini adalah

Pertama, ekstrak etanol daun melinjo (*Gnetum gnemon* L.) dapat memberikan aktivitas analgetik sentral pada mencit putih jantan yang diujikan menggunakan metode *tail flick*.

Kedua, Dosis ekstrak etanol daun melinjo (*Gnetum gnemon* L.) dengan dosis 51,84 mg/kg BB dapat memberikan efek analgetik sentral pada mecit putih jantan (*Mus musculus*) yang diuji dengan metode *tail flick.*