

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

A. Tanaman Leunca

1. Klasifikasi Tanaman

Kingdom	: Plantae
Subkingdom	: Tracheobionta
Super Divisi	: Spermatophyta
Divisi	: Magnoliopsida
Kelas	: Magnoliopsida
Sub kelas	: Asteridea
Ordo	: Solanales
Famili	: Solanaceae
Genus	: Solanum
Species	: <i>Solanum nigrum</i> L.
Nama lokal	: Leunca



Gambar 1. Tanaman Leunca

2. Morfologi Tanaman

Leunca (*Solanum nigrum* L.) adalah jenis tanaman yang tumbuh di daerah tropis dan subtropics. Tanaman ini termasuk dalam kelompok semak dengan tinggi sekitar 1,5 m, mempunyai akar tunggal berwarna putih kecoklatan. bentuk batang tegak, lunak dan berwarna hijau, tipe daun tunggal dan lonjong. Ujung daun pangkal meruncing dan rata. Daunnya memiliki tangkai dengan panjang sekitar 1 cm dan berwarna hijau. Bunganya majemuk memiliki mahkota kecil berbentuk bintang, berwarna putih dan benang sari berwarna kehijauan. Buahnya ketika masih muda berwarna hijau dan pada saat tua berubah menjadi warna hitam mengkilat dengan ukuran kira – kira sebesar kacang kapri. Leunca sendiri lebih dikenal sebagai sayuran indigenous yang telah digunakan sebagai obat herbal yang menyebar di berbagai kawasan Asia, Afrika

selatan, dan beberapa negara Eropa. Leunca menyebar di Indonesia yaitu di pulau Jawa, khususnya Jawa Barat, Sumatera, dan daerah di daerah Indonesia bagian timur dengan nama lokal yang berbeda (Lehtonen *et al.*, 2020).

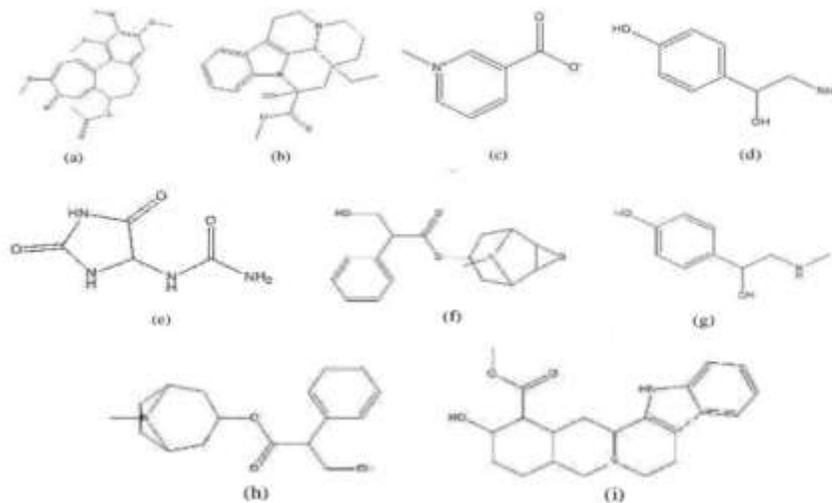
3. Khasiat Tanaman Leunca

Leunca telah banyak digunakan di berbagai negara sebagai obat herbal. Masyarakat India memanfaatkan buah leunca sebagai obat demam, diare, penyakit mata, dan penyakit jantung. Beberapa manfaat leunca lainnya secara empiris dilaporkan dari beberapa negara (Ravi *et al.*, 2009). Masyarakat Eropa menggunakan leunca sebagai obat konvulsi, di Jerman digunakan sebagai obat tidur khususnya untuk anak-anak, di Amerika Utara masyarakat memanfaatkan rebusan akar tanaman leunca sebagai obat cacing dan untuk mengatasi kecanduan alkohol (Edmonds dan Chweya, 1997). Rikenawaty (2012) melaporkan daun segar leunca dapat dimanfaatkan sebagai obat peradangan dan menurut Edmonds dan Chweya (1997), masyarakat Cina menggunakan daun leunca sebagai obat detoks, antihipertensi, antikanker, dan infeksi saluran kemih; sedangkan masyarakat India memanfaatkan seluruh bagian tanaman leunca sebagai antiseptik; dan masyarakat Hawaii menggunakan tanaman leunca sebagai obat gangguan saluran pernafasan, erupsi kulit, luka, dan trakhoa. Beberapa jenis tanaman leunca juga dipercaya untuk mengobati malaria dan disentri (Gogoi dan Islam, 2012).

4. Kandungan Tanaman

Tanaman leunca mengandung alkaloid, flavonoid, tanin, saponin dan steroid/triterpenoid (Khaerunnisa *et al.*, 2022).

4.1 Alkaloid. Senyawa alkaloid adalah senyawa organik terbanyak ditemukan di alam. Umumnya seluruh alkaloid berasal dari tumbuhan dan tersebar luas dalam berbagai jenis tanaman dan merupakan golongan senyawa metabolit sekunder yang bersifat basa dengan satu atau lebih atom nitrogen yang berada dalam gabungan sistem siklik. Alkaloid umumnya ditemukan dalam kadar yang kecil dan harus dipisahkan dari campuran senyawa yang rumit yang berasal dari jaringan tumbuhan (Ningrum *et al.*, 2016).

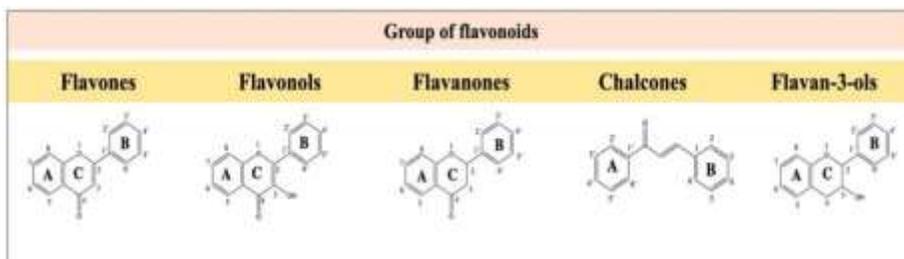


Gambar 2. Struktur kimia Alkaloid.

(Mesy *et al.*, 2020)

Keterangan : (a) colchicin; (b) vincamine; (c) trigonelline; (d) octopamine; (e) allantoin; (f) scopolamine; (g) synephrine; (h) atropine dan (i) yohimbine.

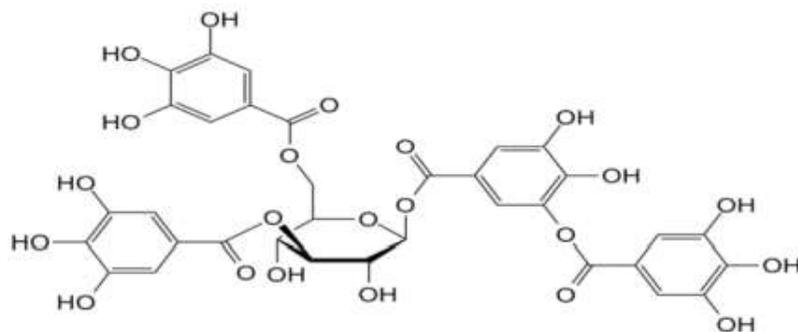
4.2 Flavanoid. Flavanoid adalah senyawa fenol yang sering ditemukan pada tanaman. Flavanoid merupakan senyawa yang dapat menghambat siklooksigenase, sehingga diduga efek antipiretik disebabkan karena adanya aktivitas penghambatan dari siklooksigenase yang merupakan langkah pertama pada jalur menuju eikosanoid seperti prostaglandin dan tromboksan. Flavanoid diketahui memiliki efek antipiretik karena kemampuannya dalam menghambat reaksi biosintesis prostaglandin melalui mekanisme penghambatan enzim siklooksigenase 2. Hal inilah yang membuat efek antipiretik flavanoid lebih baik dari pada obat - obatan antipiretik sintesis yang cara kerjanya dengan menghambat enzim siklooksigenase 1 (Badan POM RI, 2010). Flavanoid dengan menghambat kerja enzim siklooksigenase dan lipooksigenase sehingga dapat mengganggu sintesis prostaglandin dan mengurangi rasa nyeri (Delisma *et al.*, 2017).



Gambar 3. struktur kimia flavanol

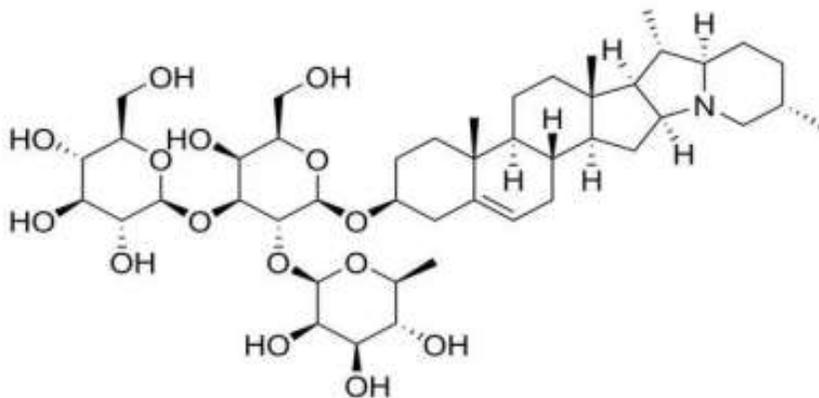
(Ferraz *et al.*, 2020).

4.3 Tanin dan terpenoid. Tanin dan terpenoid adalah senyawa aktif metabolit sekunder yang bersifat fenol dan umumnya terdapat pada tanaman yang memiliki khasiat sebagai analgesik dengan mekanisme yang dapat merangsang sintesis protein calmodulin yang dapat menghambat kerja enzim fosfolipase, yaitu enzim yang bertanggung jawab terhadap pelepasan asam arakidonat dan memblokir jalur siklooksigenase dan lipooksigenase sehingga metabolitnya yaitu prostaglandin, leukotriene, prostasiklin dan tromboksan juga tidak dapat terbentuk (Hesturini *et al.*, 2017).



Gambar 4. Struktur senyawa kimia tanin
(Zahera, 2020)

4.4 Saponin. Saponin adalah senyawa metabolit sekunder yang terdapat pada tanaman yang memiliki khasiat sebagai analgesik dengan mekanisme menghambat enzim siklooksigenase COX-2 sehingga biosintesis mediator nyeri prostaglandin dapat terhambat (Sentat *et al.*, 2018).



Gambar 5. Struktur senyawa kimia saponin
(Zahera, 2020)

B. Simplisia

1. Definisi Simplisia

Menurut farmakope edisi V, simplisia adalah bahan alami yang dapat digunakan sebagai obat. Simplisia yang digunakan belum mengalami proses perubahan apapun, kecuali dinyatakan lain umumnya merupakan bahan yang dikeringkan. Simplisia dibedakan menjadi tiga jenis menurut asalnya yaitu simplisia nabati, simplisia hewani, dan simplisia mineral :

1.1 Simplisia nabati. Simplisia nabati adalah simplisia yang berasal dari eksudat, tanaman utuh, dan bagian tanaman. Eksudat tanaman adalah isi sel yang keluar dari tanaman dengan sendirinya atau diekstraksi secara khusus dari tanaman dengan cara tertentu, tetapi masih belum berupa senyawa kimia murni (Herbie T, 2015).

1.2 Simplisia hewani. Simplisia hewani adalah simplisia yang belum berbentuk senyawa kimia murni dan diperoleh dari hewan utuh, bagian hewan, atau bahan kimia bermanfaat yang dihasilkan oleh hewan. (Kemenkes, 2011).

1.3 Simplisia mineral. Simplisia mineral adalah simplisia yang berasal dari mineral yang belum menjadi senyawa kimia murni dan belum diolah sama sekali atau sudah diolah namun dengan cara yang sangat sederhana. (Kemenkes, 2011).

2. Cara Pembuatan Simplisia

Tahapan proses pembuatan simplisia meliputi pengumpulan bahan baku, sortasi basah, pencucian, pengeringan, pengayakan, penghalusan dan penyimpanan.

2.1 Tahap pengumpulan bahan baku. Proses ini dilakukan dengan cara memanen atau mengumpulkan bahan segar langsung dari tanamannya. Hal yang perlu diperhatikan dalam proses pengumpulan antara lain umur, waktu pemanenan dan habitat. Waktu pemanenan erat kaitannya dengan pembentukan kandungan senyawa aktif di dalam tanaman tersebut, waktu pemanenan yang tepat secara umum pada saat senyawa yang terbentuk dalam jumlah besar dengan rentang umur tertentu. Misalnya pemanenan umbi lapis bawang dilakukan pada saat akhir pertumbuhan (Depkes RI, 1985).

2.2 Tahap sortasi basah. Proses ini dilakukan dengan pemilihan hasil panen ketika tanaman masih segar dengan cara memisahkan tanah, rumput liar atau kerikil dan bahan tanaman lain yang tidak diinginkan,

selain itu bias memisahkan bagian tanaman yang rusak di makan ulat. (Depkes RI, 1985).

2.3 Tahap pencucian. Tahap ini bertujuan untuk memisahkan kotoran atau bahan asing lain yang menempel pada bahan. Proses pencucian biasanya menggunakan air bersih dan beberapa bahan yang mengandung senyawa atau zat yang mudah larut dalam air agar dilakukan dengan waktu yang cepat . (Depkes RI, 1985).

2.4 Tahap pengeringan. Tahap ini terjadi pengeluaran air dari sampel secara ternal sehingga menghasilkan produk yang kering. Pada proses ini dipengaruhi oleh faktor eksternal seperti suhu, kelembaban, tekanan udara, dan kecepatan, sedangkan faktor internal yang berpengaruh yaitu kadar air, bentuk, luas permukaan dan kondisi fisik sampel. Selain itu, pengeringan juga dapat dilakukan secara tradisional dengan cara bahan di dijemur dibawah sinar matahari sedangkan pengeringan yang modern yaitu menggunakan oven, rak pengering, atau fresh dryer dengan waktu 8-10 jam dan suhu dapat diatur sesuai kebutuhan (Depkes RI, 1985).

2.5 Tahap penghalusan, pengayakan dan penyimpanan. Proses penghalusan dilakukan dengan mesin penggiling seperti blender, kemudian dilanjutkan dengan pengayakan yang bertujuan untuk mendapatkan serbuk dengan luas permukaan bahan dengan pelarutnya lebih cepat larut dan senyawa dan diharapkan dapat terserap dengan baik. Proses ini bertujuan untuk mempertahankan mutu simplisia sebelum dilakukan selanjutnya.pada proses penyimpanan hal – hal yang harus diperhatikan yaitu oksidasi, cahaya, kelembaban, dehidrasi, kontaminasi, kapang dan serangga (Prasetyo *et al.*, 2013).

C. Ekstraksi

1. Definisi ekstraksi

Ekstraksi adalah salah satu langkah teknis dalam memisahkan bahan kimia dari bahan alami. Ada berbagai metode yang dapat digunakan untuk mengekstraksi, termasuk infudasi, maserasi, solektasi, dan perkolasi. Metode ekstraksi ini telah ada sejak lama dan telah digunakan dimasa lalu. Untuk memisahkan senyawa yang mudah menguap dan tidak mudah menguap secara efektif, teknik ekstraksi sendiri biasanya digunakan bersama dengan teknik distilasi seperti distilasi ekstraksi terstimulasi, yang dikembangkan sesuai dengan metode Likens-Nickerson. Teknologi ekstraksi ini telah berkembang

secara signifikan hingga kini didesain dengan mesin-mesin canggih yang menyediakan pemilihan yang cepat dan efisien (Muchtaridi *et al.*, 2015).

Teknik untuk membuat komponen organik mudah menguap menggunakan metode ekstraksi untuk komponen tersebut dari matriks sampel biasanya melibatkan pembersihan, penghilangan, atau pemekatan lapisan dasar. Metode -metode ini memiliki sejumlah kekurangan. Metode ini memerlukan biaya yang mahal dan membutuhkan banyak tenaga untuk mempersiapkannya. Ketika mengekstraksi senyawa organik, menggunakan prosedur persiapan sampel dengan teknik baru dapat membantu mengurangi beberapa kekurangan dari penggunaan metode (Muchtaridi *et al.*, 2015).

2. Metode ekstraksi

2.1. Maserasi. Maserasi adalah metode yang digunakan untuk simplisia segar, kering, atau serbuk yang mengandung bahan aktif yang cepat rusak ketika dipanaskan. Pelarut yang digunakan untuk maserasi adalah air atau pelarut organik. Salah satu keuntungan dari maserasi adalah bahwa metode ini memerlukan peralatan dan pengerjaan yang sederhana dan mudah. Proses maserasi sendiri juga memiliki kekurangan, seperti membutuhkan waktu yang lebih lama untuk mengekstraksi zat, ekstraksi yang kurang efisien, dan kandungan jumlah yang tinggi pada pelarut yang digunakan.

Menurut prosedur yang disebut satu bagian simplisia ditambahkan ke dalam sepuluh bagian maserasi, dan campuran tersebut direndam selama 6 jam sambil diaduk secara berkala. Kemudian didiamkan selama 24 jam dengan menggunakan alat pemisah, maserasi dapat dibagi menjadi dua kelompok dengan menggunakan jenis dan jumlah pelarut yang sama. Kemudian, seluruh hasil dikumpulkan. Jika menggunakan pelarut air setidaknya 10% etanol ditambahkan selama maserasi. Hal ini untuk membantu penguapan maserasi dan bertindak sebagai pengawet (BPOM, 2012).

2.2. Perkolasi. Perkolasi umumnya digunakan untuk ekstraksi serbuk. Khususnya simplisia kering untuk bahan yang keras seperti kulit buah, kulit kayu, kayu, biji, dan akar. Pelarut yang biasa digunakan untuk perkolasi yaitu etanol atau etanol yang dicampur dengan air. Teknik perkolasi sendiri memiliki keuntungan karena tidak memerlukan fase ekstraksi perkolator dibandingkan dengan maserasi, namun membutuhkan lebih banyak pelarut dan waktu pemrosesan yang lebih lama (BPOM, 2012).

2.3. Digesti. Digesti adalah metode maserasi yang melibatkan pemanasan hingga bersuhu 40-50°C. Pelarut yang digunakan adalah pelarut organik, metode ini hanya bisa dipakai untuk kenyamanan bila obat tahan panas. Setelah pemanasan, kelarutan pelarut meningkat, viskositasnya menurun dan dapat menyebabkan penurunan lapisan batas, dan koefisien difusi meningkat secara proporsional dengan suhu absolut. Karena pemanasan membantu dalam proses pencernaan, metode inklusi menawarkan manfaat yang lebih komprehensif dari pada prosedur maserasi (BPOM, 2012).

3. Cairan penyari

Cairan penyari atau pelarut yang digunakan dalam melarutkan senyawa aktif harus memenuhi persyaratan. Pelarut yang digunakan harus murah, bersifat netral mudah didapat, selektif (dapat menarik zat berkhasiat yang diinginkan), dan tidak terpengaruh oleh zat efeknya. Cairan penyari berdasarkan sifatnya dikategorikan menjadi 3 macam yaitu, pelarut polar, semi polar dan non – polar (Tiwari *et al.*, 2011)

3.1 Etanol. Etanol dapat menarik segala jenis bahan aktif dengan tingkat bahaya rendah yang bersifat polar, non-polar atau semi-polar, etanol disebut sebagai pelarut universal. Etanol dapat bereaksi dalam berbagai situasi karena memiliki karakteristik yang polar. Kapang atau bakteri sulit tumbuh pada etanol, etanol juga tidak beracun, netral, memiliki daya serap yang tinggi, dan membutuhkan lebih sedikit panas untuk memikatnya. Etanol dapat melarutkan berbagai senyawa seperti alkaloid, glikosida, minyak atsiri, steroid, tanin, flavonoid, kurkumin, dan klorofil (Tiwari *et al.*, 2011).

3.2 Air. Air adalah pelarut yang bersifat polar yang memiliki kemampuan untuk melarutkan zat – zat seperti tanin dan saponin. Air kurang menguntungkan untuk digunakan sebagai cairan penyari karena air hanya dapat menarik senyawa polar dalam penyarian dan air juga mudah ditumbuhi bakteri.

3.3 Etil asetat. Etil asetat adalah senyawa semi polar yang dapat melarutkan molekul flavonoid. Penggunaan Etil asetat sebagai larutan penyari memiliki kekurangan yaitu mudah terbakar dan menguap (Tiwari *et al.*, 2011).

3.4 Heksana. Heksana adalah pelarut yang bersifat non-polar sehingga dapat melarutkan terpenoid, sterol, lipid, asam lemak, alkaloid, karoteroid, klorofil dan resin. Penggunaan heksana sebagai larutan penyari memiliki kekurangan yaitu mudah terbakar (Tiwari *et al.*, 2011).

D. Analgetik

1. Definisi Analgesik

Analgesik adalah obat yang tanpa mengubah kesadaran secara signifikan, secara selektif mengurangi rasa sakit dengan mempengaruhi sistem saraf pusat atau mekanisme rasa sakit perifer. Analgesik mengobati rasa sakit tanpa mempengaruhi penyebabnya, ketika mengonsumsi analgesik secara berlebihan dapat memberikan efek samping (Chrysario *et al.*, 2016). Analgesik juga dapat digunakan untuk mengobati berbagai jenis nyeri, mulai dari sakit ringan seperti sakit kepala hingga nyeri kronis yang lebih serius. Dampak pertama dari analgesik yaitu ambang batas kesadaran yang tinggi akan rasa sakit, disisi lain narkotika memblokir reaksi psikologis yang ditimbulkan oleh rangsangan sakit.

2. Penggolongan Analgetik

Menurut (Mita *et al.*, 2017). Golongan obat analgetik terbagi menjadi 2 yaitu :

2.1 Analgesik opioid. Analgesik opioid adalah kelompok obat dengan karakteristik yang mirip dengan morfin atau opium. Obat – obatan ini digunakan untuk mengurangi atau menghilangkan rasa sakit, seperti yang disebabkan oleh kanker dan patah tulang. Contoh obatnya kodein, fentanyl dan metadon.

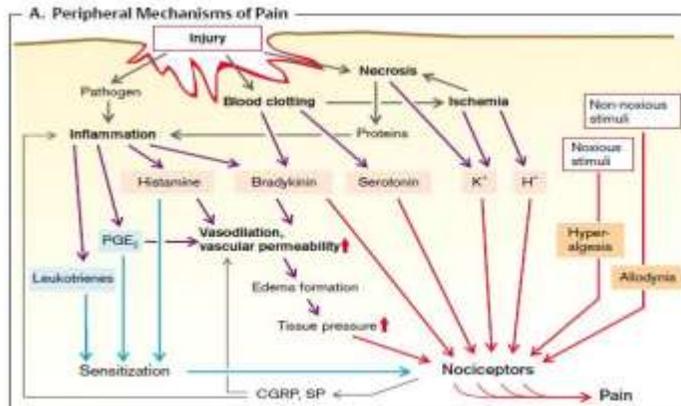
2.2 Analgesik non opioid/non narkotik. Dalam farmakologi obat analgesik non – narkotik juga sering disebut sebagai analgesik perifer. Analgesik non narkotik biasanya dapat mengurangi atau menghilangkan rasa sakit tanpa menimbulkan efek buruk pada sistem saraf pusat atau bahkan menyebabkan penurunan kesadaran. Penggunaan analgesik non-narkotik tidak akan mengalami kecanduan. Contoh obatnya paracetamol, salisilat (acetamol, salisilamida, dan benorilat), penghambat prostaglandin (NSAID), ibuprofen, turunan antanilat (mefenamilat, asam niflumet glafenin, floctafenine) dan paracetamol.

3. Nyeri

3.1 Definisi nyeri. Nyeri adalah pengalaman emosional dan sensorik yang tidak menyenangkan yang terkait dengan cedera jaringan atau kemungkin terjadinya kerusakan pada jaringan (Bahrudin, 2017). Nyeri dapat dapat ditandai dengan adanya infeksi bakteri, kejang otot, atau peradangan (asam urat, rematik). Stimulasi mekanis atau kimiawi dapat melukai jaringan dan melepas zat kimia yang dikenal sebagai

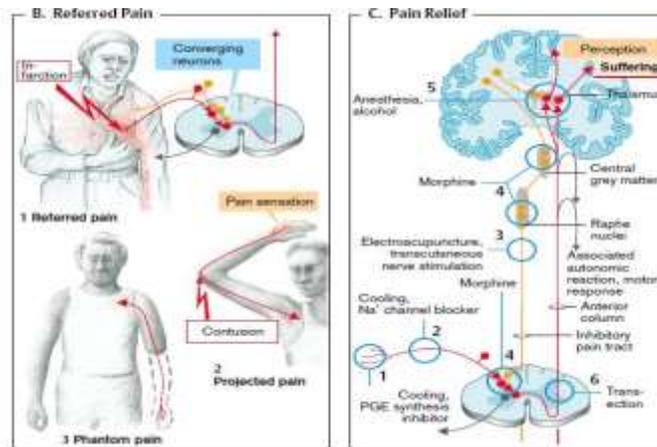
mediator nyeri, termasuk prostaglandin, bradykinin, histamine, dan serotonin (Afrianti *et al.*, 2014)

3.2 Mekanisme nyeri. Mekanisme nyeri termasuk nosisepsi, sensitisasi perifer, perubahan fenotipik, sensasi sentral, rangsangan ektopik, renovasi struktural dan penghambatan yang berkurang, berkontribusi pada mekanisme insiani nyeri (Bahrudin, 2018).



Gambar 6. Mekanisme nyeri non narkotik
(Silbernagl & Lang, 2000)

Mekanisme nyeri non narkotik adalah proses rancangan nyeri yang dikonversi menjadi bentuk yang dapat diakses oleh otak. Aktivitas reseptor yang melibatkan rangsangan nyeri untuk memulai proses transduksi. Aktivitas nosiseptor adalah salah satu cara tubuh merespon rangsangan eksternal seperti kerusakan jaringan. Mekanisme kerja COX-3 dalam tubuh manusia berhubungan erat dengan pembentukan prostaglandin, yang merupakan mediator penting dalam proses inflamasi dan nyeri. Aktivitas enzim COX-3 di otak dapat mempengaruhi persepsi nyeri melalui mekanisme modifikasi sinyal di pusat pengolahan nyeri, seperti medula spinalis dan korteks serebral. COX-3 dapat mempengaruhi proses tersebut dengan cara mengubah konsentrasi prostaglandin yang ada dalam cairan serebrospinal, yang kemudian berinteraksi dengan reseptor nyeri (seperti reseptor TRPV1).



Gambar 7. Mekanisme nyeri narkotik
(Silbernagl & Lang, 2000)

Mekanisme narkotik adalah proses modulasi yang berhubungan dengan aktivitas otak dalam upaya untuk mengatur jalur transmisi neuroseptor. Proses modulasi melibatkan sistem neural yang kompleks. Setelah sinyal nyeri mencapai pusat saraf, sistem saraf pusat akan mengambil alih dan menggunakan sinyal nyeri ke area lain dari sistem saraf, termasuk korteks. Kemudian, untuk menyesuaikan efektor, impuls nyeri ini akan dikomunikasikan ke tulang belakang melalui saraf desenden.

E. Antipiretik

1. Definisi Antipiretik

Antipiretik adalah obat yang menurunkan suhu tubuh ketika penderita mengalami demam atau peningkatan suhu tubuh. Tubuh manusia memiliki suhu normal sekitar $36 - 37^{\circ} \text{C}$. Antipiretik juga dapat mengurangi rasa tidak nyaman pada penderita dan sebagian besar antipiretik memiliki sifat pereda nyeri. Dampak yang paling signifikan dari setiap obat berbeda – beda. Misalnya aspirin dan acetaminophen memiliki efek antipiretik lebih signifikan dibandingkan obat penghilang rasa nyeri (Anief, 1997).

2. Mekanisme Antipiretik

Mekanisme antipiretik bekerja dengan cara mengembalikan fungsi termostat hipotalamus ke posisi normalnya dan menyebarkan panas. Melalui peningkatan aliran darah perifer dan keluarnya keringat. Produksi prostaglandin dipicu oleh enzim siklooksigenase yang dapat diikat oleh obat antipiretik. Hal ini menurunkan suhu tubuh dengan menurunkan kadar prostaglandin di sekitar termostat. Kerja obat pada sistem saraf pusat yang melibatkan pusat kontrol suhu di hipotalamus

sehingga menyebabkan penurunan suhu tubuh (Tjay dan Rahardja, 2007).

3. Demam

3.1 Definisi demam. Demam adalah keadaan seseorang ketika suhu tubuh mengalami peningkatan di atas rata-rata suhu normal manusia yaitu 37°C. Demam disebabkan oleh infeksi, penyakit radang, dan efek samping obat. Peningkatan suhu tubuh dapat mengindikasikan adanya infeksi dalam tubuh pada tahap awal gejala klinis. Suhu tubuh pada manusia dikontrol oleh hipotalamus. Demam dianggap sebagai mekanisme pertahanan non – spesifik yang dapat mengubah proses pengaturan suhu tubuh, meningkatkan suhu tubuh di atas rata-rata karena modifikasi pada pusat termoregulasi hipotalamus bagian dalam. Kapasitas pusat termoregulasi untuk mengontrol rasio kehilangan panas dari tubuh terhadap produksi panas oleh jaringan terutama pada otot dan hati yang membantu pemeliharaan suhu tubuh normal bahkan dalam menghadapi situasi suhu tubuh di lingkungan sekitar. Berkeringat dan vasodilatasi adalah dua mekanisme.

3.2 Mekanisme demam. Demam terjadi karena adanya pirogen. Demam dapat disebabkan oleh zat yang disebut pirogen. Pirogen terbagi menjadi 2 jenis, yaitu pirogen eksogen yang berasal dari sumber di luar tubuh seseorang, contohnya mikroorganisme itu sendiri atau produk sampingannya. Salah satu pirogen eksogen klasik adalah bakteri gram negatif yang menghasilkan endotoksin lipopolisakarida. Jenis pirogen lainnya adalah pirogen endogen atau pirogen yang berasal dari dalam tubuh penderita. Pirogen endogen terdiri dari zat – zat seperti TNF- α , IFN, IL-1, dan IL6. Sumber dari pirogen ini biasanya yaitu neutrofil, limfosit dan monosit meskipun sel lain juga berpotensi mengeluarkan pirogen endogen jika terstimulasi.

Proses demam dimulai ketika sel darah putih (neutrophil, limfosit, dan monosit) dirangsang oleh pirogen eksogen, yang dapat berupa racun, mediator inflamasi, respon imunologis. Atau agen peradangan. Zat yang dikenal sebagai pirogen endogen (IL-1, IL-6, TNF- α , dan IFN) akan dikeluarkan oleh sel darah putih. Endotelium hipotalamus akan memproduksi hipotalamus ketika dirangsang oleh pirogen endogen dan pirogen eksogen. Prostaglandin yang terbentuk dapat meningkatkan trombosit pada pusat termoregulasi hipotalamus. Hipotalamus akan menafsirkan suhu saat ini lebih rendah daripada suhu patokan yang baru, yang akan menyebabkan proses spontan seperti

membungkus diri dengan selimut dan juga mekanisme refleksi seperti menggigil dan vasokonstriksi kulit. Tindakan opsional dengan mengenakan selimut. Dengan demikian akan terjadi peningkatan produksi panas dan penurunan pengurangan panas yang pada akhirnya akan menghasilkan kenaikan suhu tubuh ke patokan baru (Sherwood, 2012).

F. Metode Uji

1. Analgesik

1.1 Metode tail flick. Metode tail flick adalah metode dengan menggunakan alat uji tail flick analgesimeter sehingga dapat menimbulkan rasa nyeri. Prinsip pada metode ini dengan menghitung waktu yang dibutuhkan hewan uji untuk menahan stimulasi termal (temperature 50 °C) pada ekor yang menyebabkan hewan uji bereaksi dengan menjentikkan atau menarik ekornya secara tiba – tiba (Zulfikil *et al.*, 2019).

1.2 Metode randall selitto. Metode Paw Pressure (Randall Selitto) dengan menggunakan rangsangan tekanan medis untuk memberikan rasa nyeri. prinsip dari metode ini yaitu menjepit telapak kaki hewan uji dan memberikan tekanan yang diukur dalam satuan gram dengan berat konstan yang akan naik bersamaan dengan waktu. Respon yang di dapatkan dari metode ini hewan uji akan menarik kaki dan mengeluarkan suara secara tiba – tiba (Keyser V, 2013).

1.3 Metode hot plate. Metode ini dilakukan dengan meletakan mencit diatas hot plate pada temperature $55^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ sebagai stimulasi nyeri. Respon hewan uji ditunjukkan dengan menghentakan kaki belakang, menjilat kaki belakang, melompat dan mengangkat kaki belakang (Hayati *et al.*, 2020).

1.4 Metode rangsang kimia. Metode ini memiliki kelebihan yaitu mudah dilakukan dan tepat digunakan untuk pengujian uji analgesik. Prinsip metode ini yaitu mengamati jumlah geliat dari hewan uji yang diinduksi secara peroral dan metode ini juga digunakan untuk pengujian analgesik non narkotik (Zulkifil *et al.*, 2019).

2. Antipiretik

2.1. Vaksin DPT. Vaksin DTP-HB-Hib adalah vaksin gabungan dari beberapa penyakit yang dirancang untuk mempermudah penyuntikan. Untuk menggunakan prosedur ini, hewan uji diberikan suntikan Vaksin DTP-HB-Hib sebelum pembacaan suhu rektal pertama.

Vaksin DTP-HB-Hib diberikan secara intramuscular pada paha hewan uji untuk menyebabkan demam. Sebelum penyuntikan, suhu tubuh hewan uji dicatat untuk mengetahui suhu normal dari hewan uji tersebut. Demam yang disebabkan oleh toksin yang ditemukan dalam bakteri *Bordetella pertusis* dalam vaksin DTP-HB-Hib. Tubuh akan bereaksi dengan melepaskan sitokin proinflamasi dari sel molekuler yang mempengaruhi hipotalamus, pusat termoregulasi dan tampaknya meningkatkan suhu tubuh (Jansen *et al.*, 2015). Vaksin DTP-HB-Hib memiliki manfaat karena mengandung tiga jenis vaksin yang berbeda dalam satu suntikan yakni virus palio yang tidak aktif, hepatitis B, dan *haemophilus influenzae* tipe B (WHO, 2014).

2.2. Pepton. Pepton adalah turunan protein yang larut dalam air yang diproduksi selama pencernaan ketika protein dihidrolisis sebagian oleh asam atau enzim. Pepton biasanya digunakan sebagai media pertumbuhan bakteri. Selain itu, pepton juga dapat membentuk pirogen endogen dimana pirogen endogen adalah salah satu bahan kimia yang dapat meningkatkan suhu tubuh. Tikus dipuasakan selama 12 jam dan hanya diberi air minum sebelum diinduksi dengan pepton 10% b/v yang diberikan secara intraperitoneal (i.p.). Suhu rektal pada setiap hewan uji diamati untuk menentukan suhu normal. Suhu rektal awal dicatat sebagai hasil pengukuran. Karena senyawa pepton adalah pirogen, senyawa ini memiliki kemampuan untuk meningkatkan suhu tubuh hewan uji (Budiman, 2010).

2.3. Induksi ragi brewer. Induksi subkutan ragi brewer merupakan larutan suspensi yang menyebabkan demam karena ragi brewer merangsang pembentukan prostaglandin (PEG) dimana sebagai termoregulasi yang diatur pada suhu yang lebih tinggi. Ragi brewer menginduksi demam yang sering disebut sebagai demam pirogen. Prinsip dari metode ini dilakukan secara intraperitoneal (i.p.). hewan uji yang digunakan adalah tikus. Tikus diberi penyesuaian dengan lingkungan baru selama 7 hari agar mencegah terjadinya sakit atau stres pada hewan uji. Pemberian ragi brewer sebanyak 20% dengan cara intraperitoneal (i.p.) hewan uji dipuasakan kurang lebih 6 jam. Untuk mengetahui suhu awal tubuh hewan uji di ukur suhu rektalnya menggunakan thermometer. Setelah pemberian ragi brewer tikus dipuasakan selama 18 jam, selanjutnya suhu diukur kedua kalinya untuk mengetahui peningkatan suhu hewan uji setelah pemberian ragi brewer.

Hal ini dilakukan secara berulang dengan waktu yang ditentukan (Agatha *et al.*, 2023).

2.4. Induksi lipopolisakarida. Lipopolisakarida berasal dari gram negatif, seperti *E. coli*, dan menyebabkan demam pada kelinci ketika disuntik secara intravena. Lipopolisakarida yang tepat ketika diberikan lebih dari 60 menit akan menyebabkan demam. Pada dosis 0,1 dan 0,2 $\mu\text{g}/\text{kg}$, suhu tubuh dapat meningkat 1°C atau lebih. Dua peningkatan suhu tertinggi terlihat pada kelinci. Maksimum pertama tercapai sesudah 70 menit, berikutnya setelah 3 jam. Kelinci yang digunakan bias jantan atau betina dengan berat antar 3-5 kg. setelah hewan uji dimasukan ke dalam kandang yang sesuai, suhu awal hewan diukur menggunakan termometer. selanjutnya hewan dibiarkan selama 1 jam dalam kandang untuk menyesuaikan diri. Kemudian lipopolisakarida diberikan secara disuntik dengan intravena sebanyak 0,2 ml/kg yang mengandung 0,2 μg lipopolisakarida. Diamati selama 3 jam dan pengukuran suhu tubuh kelinci setiap 30 menit (Vogel, 2002).

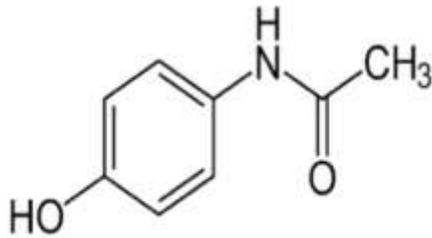
G. Farmakoterapi Nyeri dan Demam

Berdasarkan prosesnya nyeri dapat diobati dengan beberapa cara, pada nyeri ringan dapat diberikan obat perifer seperti paracetamol, mefenamit, asetosal, aminofenazone atau propifenazone dapat digunakan pada nyeri disertai dengan demam. Frekuensi nyeri yang sedang dapat ditambahkan dengan kofein atau kodein. Nyeri yang disebabkan oleh pembengkakan atau trauma jatuh atau benturan, tubrukan dapat diberikan antianalgesik seperti NSAID (ibuprofen, mefemanat, dll) dan aminofezon. Kepala yang nyeri seperti migran dapat diobati dengan obat – obat khusus. Nyeri dengan frekuensi yang hebat dapat diberikan morfin atau obat yang lain seperti tramadol (Tjay dan Rahardja., 2007).

Demam dapat diberikan dengan obat antipiretik seperti ibuprofen, paracetamol dan aspirin, yang bertujuan untuk mengurangi sel hipotalamus dengan cara menghambat produksi prostaglandin melalui penghambatan enzim COX (Tjay dan Rahardja., 2007).

Obat antipiretik dan analgesik yang sering digunakan oleh masyarakat Indonesia adalah paracetamol, aspirin dan ibuprofen.

1. Paracetamol



Gambar 8. Struktur kimia paracetamol
(Depkes RI, 2020)

Acetaminophen atau yang sering disebut paracetamol adalah senyawa golongan non opioid dengan rumus molekul $C_8H_9NO_2$ dan berat molekul 151,16 (Depkes RI, 2020). Paracetamol adalah salah satu turunan dari para-amino fenol. Paracetamol juga adalah penghambat prostaglandin ringan. Mirip dengan salisilat, parasetamol memiliki tindakan analgesik yang meredakan atau mengurangi rasa sakit ringan hingga sedang. Obat ini tidak menyebabkan efek samping yang berkaitan dengan penyakit pernapasan, kerusakan ginjal dan hati, gangguan usus dan lambung, atau alergi pada kulit. Paracetamol atau acetaminophen adalah salah satu obat antipiretik yang digunakan untuk mengobati demam. Ketika demam, obat paracetamol dapat menurunkan suhu tubuh sebagai antipiretik. Namun, tidak semua obat ini bekerja dengan baik karena penggunaan yang sering dalam waktu lama dapat bersifat toksik (Tjay dan Rahardja, 2007).

Mekanisme paracetamol melibatkan penghambatan enzim siklooksigenase, khususnya COX-1 dan COX-2. Enzim COX-1 melindungi mukosa lambung, ketika enzim ini ditekan, sistem pencernaan akan mengalami efek samping. Menghambat COX-2 dapat mengurangi sintesis prostaglandin. Prostaglandin adalah molekul yang memediasi peradangan, demam, dan nyeri. Rasa sakit akan berkurang jika paracetamol prostaglandin. Paracetamol juga memiliki efek antipiretik dengan memblokir COX-2 di hipotalamus (Goodman, 2012).

Selama proses eliminasi sebanyak 85% paracetamol akan dikeluarkan dalam tubuh melalui urine dalam keadaan bebas dan terkonjugasi dalam waktu sekitar satu hari. Paracetamol yang dikonsumsi secara oral akan diekskresikan melalui sistem ginjal dengan kecepatan 0,16-0,2 mL/menit/kg. Jumlah parasetamol yang dikeluarkan tubuh akan lebih sedikit pada orang berusia di atas 65 tahun atau pada mereka yang memiliki penyakit ginjal. Selain melalui ginjal,

hemodialisis atau cuci darah dapat menghilangkan hingga 2,6% paracetamol (Moriarti C, 2016).

2. Aspirin

Aspirin adalah golongan obat inflamasi non steroid (NSAID) aspirin memiliki sifat analgesik, antipiretik dan antiinflamasi. Indikasi obat ini meliputi nyeri ringan hingga sedang, asam urat, osteoarthritis, artritis reumatoid dan pengobatan antiplatelet untuk kondisi kardiovaskular dan stroke. Aspirin bekerja dengan menghambat enzim siklooksigenase (COX) khususnya Siklooksigenase-1 (COX-1), yang menghentikan produksi prostaglandin dan tromboksan dari asam arakidonat (Lacy C *et al.*, 2009).

Efek samping aspirin bergantung pada dosis, pemberian bersama obat hemostatic lain dan karakteristik individu. Masalah pencernaan adalah salah satu efek samping dari aspirin. Gugus asam karboksilat aspirin menyebabkan konsekuensi yang merugikan terkait pencernaan. Selain itu, penghambatan COX menyebabkan penurunan prostaglandin yang mengakibatkan penurunan sekresi lender, peningkatan sekresi asam lambung dan penurunan aliran darah mikrovaskuler serta Peningkatan agregasi trombosit dan masalah pernapasan (Bjarnasom, 2018).

3. Ibuprofen

Ibuprofen adalah golongan antiinflamasi non steroid analgesik. Ibuprofen bekerja dengan menghambat isoenzim COX-2 dan COX-1, yang menghentikan asam arakidonat diubah menjadi prostaglandin. Enzim COX memiliki kemampuan untuk meningkatkan sintesis prostaglandin yang merupakan molekul pembawa pesan dalam peradangan atau aktivitas inflamasi, seperti tromboksan dan asam arakidonat. Ibuprofen mengurangi rasa sakit dengan cara yang sama seperti aspirin. Khasiat analgesik dari ibuprofen ditunjukkan pada dosis antara 1200 dan 2400 mg per hari (Wilmana dan gan, 2007).

H. Hewan Uji

1. Klasifikasi Hewan Uji

Menurut Nugroho (2018) klasifikasi mencit putih (Mus Muscular) jantan yaitu :

Kingdom	: Animalia
Filum	: Chordata
SubFilum	: Vertebrata

Kelas	: Mamalia
Sub kelas	: Theria
Famili	: Muridae
Sub Famili	: Murinae
Genus	: Mus
Spesies	: <i>Mus musculus</i> L.

2. Karakteristik Hewan Uji

Mencit merupakan hewan yang sangat aktif di malam hari dan saat senja. Masa bunting pada mencit berkisar 19-21 hari dengan total anak mencapai 6 ekor. Bobot mencit jantan, betina sekitar 18 gram – 35 gram dan bobot mencit dewasa antara 20 gram – 40 gram. Masa hidup mencit sekitar 1 hingga 2 tahun bahkan bisa lebih yaitu 3 tahun (Nugroho, 2018).

3. Teknik Memegang Mencit

Pemegangan yang benar sangat diperlukan sewaktu pemberian sediaan uji, karena pemegangan yang salah dapat berakibat fatal. Cara pemegangan yang salah dapat menyebabkan antara lain, sediaan uji yang diberikan tidak dapat masuk kedalam lambung tetapi masuk kedalam paru-paru, sehingga mengakibatkan kematian hewan uji. Disisi lain, pemegangan yang salah juga dapat mengakibatkan kecelakaan kerja seperti tergigit oleh hewan. Teknik memegang mencit dengan meletakkannya di atas permukaan yang kasar agar tidak mudah bergerak, selanjutnya gunakan ibu jari dan jari telunjuk untuk menahan lipatan kulit dibagian belakang leher, ekor mencit dipegang menggunakan jari kelingking pada tangan yang sama. Mencit siap mendapatkan perlakuan (BPOM, 2023).

4. Cara Pemberian Obat

Cara pemberian obat pada hewan uji merupakan aspek yang sangat berpengaruh terhadap mekanisme kerja obat dan dapat mempengaruhi hasil dari penelitian. Dikarenakan ciri khas tubuh yang berbeda karena suplai darah bervariasi, lingkungan fisiologis, biokimia anatomi yang berbeda pada setiap variasi obat, enzim dan cairan fisiologi yang terkandung pada perbedaan lingkungan. Masalah seperti ini dapat bervariasi sesuai dengan rute pemberian obat – obatan yang diberikan dan dapat memberikan timbulan obat pada tempat kerjanya (Nugroho, 2018). Cara pemberian obat pada hewan uji dibagi menjadi tujuh yakni :

4.1 Pemberian secara oral. Pemberian obat secara oral untuk hewan uji biasanya dilakukan dengan berbagai cara menyuntikan jarum

khusus dengan ukuran 20 ml dan panjang 5 cm yang berbentuk bundar serta berlubang dan memiliki ujung yang tumpul yang di masukan dengan hati – hati di dalam mulut dan kemudian diarahkan ke belakang melalui langit – langit mulut dan masuk ke kerongkongan.

4.2 Pemberian secara intravena. Pemberian obat secara intravena biasanya diberikan melalui ekor hewan uji. Terdapat empat urat nadi di ekor dan penyuntikan dilakukan pada salah satunya. Letakkan hewan uji di tempat sempit hingga hewan tidak dapat bergerak bebas. Kemudian celupkan ekornya dalam air hangat sekitar (40-50°C) untuk menghangatkannya, dengan menggunakan satu tangan untuk memegang ujung ekor dan suntikan menggunakan tangan yang satunya.

4.3 Pemberian secara intramuscular. Pemberian obat secara intramuskular dilakukan dengan menyuntik pada otot gluteus maksimus atau bisep fermonis atau semitendinosus paha belakang.

4.4 Pemberian secara subcutan. Pemberian obat secara subkutan dilakukandengan menyuntik hewan uji di bawah kulit atau daerah tengkuk.

4.5 Pemberian secara intraperitoneal. Pemberian obat secara intraperitoneal dilakukan dengan menyuntik hewan uji pada perut sebelah kanan garis tengah, tidak terlalu tinggi agar tidak mengenai kandung kemih dan hati. Pada metode ini punggung hewan uji di pegang agar kulit abdomen menjadi tegang. Selanjutnya pada saat dilakukan penyuntikan, kepala hewan uji diletakkan lebih rendah dari abdomen. Jarum suntik membentuk 10° agar menembus kulit dan otot masuk ke rongga peritoneal.

4.6 Pemberian secara dermal. Pemberian obat secara dermal dilakukan dengan menyuntik hewan uji pada tubuh belakang dan bagian perut atau kaki belakang yang telah di cukur bulunya. Selanjutnya masukan jarum ke kulit yang telah ditegangkan sedalam 0,67 mm.

I. Landasan Teori

Nyeri adalah gangguan sensorik dan emosional yang tidak menyenangkan yang berhubungan dengan adanya kerusakan jaringan aktual atau potensial serta kondisi yang mencirikan kerusakan tersebut. Gejala nyeri dapat dikarakteristikan, seperti nyeri menusuk yang intens, disorientasi, nyeri intermitten, sensasi panas seperti terbakar, menyengat, dan rasa tidak nyaman pada lokasi yang berbeda. (Prasetyaningrum *et al.*, 2018). Demam merupakan keadaan ketika suhu

tubuh lebih tinggi dari suhu biasanya yaitu lebih dari 37°C karena adanya peningkatan pada pusat pengaturan suhu hipotalamus yang berpotensi mengganggu sistem kekebalan tubuh. Demam didefinisikan sebagai sistem pertahanan spesifik dan nonspesifik dalam membantu penyembuhan atau pemulihan infeksi, seperti adanya infeksi bakteri, virus, rickettsia, parasite, dan klamidia (Setiawati *et al.*, 2016).

Pengobatan farmakologi nyeri dan demam dapat dilakukan dengan mengonsumsi obat golongan analgesik - antipiretik seperti paracetamol, aspirin, dan ibuprofen (Tjay dan Rahardja, 2007). Golongan obat yang dikenal sebagai analgesik dan antipiretik dapat digunakan untuk mengobati rasa nyeri dan menurunkan suhu tubuh. Obat yang digunakan yaitu paracetamol karena tidak merusak sistem saraf pusat, tidak menyebabkan kecanduan atau tidak menghilangkan rasa sadar.

Menurut Nurmalawati (2021), leunca mengandung beberapa senyawa metabolit sekunder diantaranya yaitu flavonoid, tanin, saponin dan alkaloid. Pada daun leunca kandungan kimia yang dapat memberikan efek analgesik antipiretik yaitu flavonoid dan alkaloid, dimana senyawa tersebut lebih banyak didapatkan pada daun dibandingkan pada buah leunca.

Salah satu pengobatan alternatif yang banyak dipilih oleh masyarakat adalah Penggunaan obat – obatan tradisional. Flavonoid dan alkaloid adalah senyawa aktif yang dapat dikaitkan dengan analgesik. Flavonoid selain dikaitkan dengan analgesik dapat dilakukan juga dengan antipiretik dan antiinflamasi (Rusma *et al.*, 2020). Flavonoid dan alkaloid dipercaya dapat menghambat suatu mediator demam perifer (sintesis prostaglandin E-2) melalui penghambatan sintesis prostaglandin lebih khususnya yaitu endoperoksida (Wulan *et al.*, 2017).

Metode penyarian yang digunakan pada riset berikut yaitu metode ekstraksi. Metode penyarian dijalankan melalui cara maserasi. Maserasi adalah metode yang dipakai untuk simplisia segar, kering, atau serbuk yang mengandung bahan aktif yang cepat rusak ketika dipanaskan. Serta pelarut yang dipakai adalah air atau pelarut organik. Pelarut yang dipakai dalam penyarian adalah etanol 96%.

Pada penelitian ini hewan uji yang digunakan yaitu mencit putih jantan karena memiliki kesamaan genetik dengan manusia. Penginduksi nyeri yang dipakai pada penelitian ini yaitu asam asetat 1%. Karena nyeri yang diberikan berasal dari inflamasi akut oral. Penginduksi demam

yang dipakai pada penelitian ini adalah pepton. Karena pepton bersifat patogen yang dapat meningkatnya suhu tubuh pada hewan uji (Budiman, 2010).

Metode untuk uji analgesik adalah metode rangsang kimia. Prinsip dari metode ini ialah dengan mengamati respon geliat pada hewan uji yaitu kedua pasang kaki ke depan atau ke belakang dan perut menekan ke lantai ketika hewan uji induksi secara peroral. Untuk hasil uji antipiretik dilihat menggunakan termometer digital, karena thermometer digital memiliki kelebihan yaitu waktu pengukuran yang singkat, pengukuran dalam bentuk angka, saat pengukuran selesai ditandainya dengan bunyi dan mudah dibaca. Pengujian efek analgesik dan efek kontrol negatif CMC Na 0,5 % dan kontrol positif paracetamol. Dosis ekstrak daun leunca diberikan pada hewan uji mencit jantan putih dengan usia 2- 3 bulan. Dosis ekstrak daun leunca diambil pada riset sebelumnya yang memakai daun leunca yang digunakan sebagai antiinflamasi dengan dosis lebih signifikan ialah 350 mg/ kg BB tikus.

J. Hipotesis

Hipotesis dalam penelitian ini adalah :

Pertama, ekstrak daun leunca (*Solanum nigrum* L.) memiliki efek analgesik pada mencit jantan (*Mus Muscular*).

Kedua, ekstrak daun leunca (*Solanum nigrum* L.) memiliki efek antipiretik pada mencit jantan (*Mus muscular*).

Ketiga, terdapat dosis efektif ekstrak daun leunca (*Solanum nigrum* L.) yang digunakan memiliki efek analgesik dalam menurunkan frekuensi rasa nyeri pada mencit jantan (*Mus muscular*).

Keempat, terdapat dosis efektif ekstrak daun leunca (*Solanum nigrum* L.) yang digunakan memiliki efek antipiretik dalam menurunkan suhu tubuh pada mencit jantan (*Mus muscular*).