

tangkai 2 -2,5 cm, hijau tua. Bunga majemuk, bentuk tandan, di ketiak daun, kelopak bentuk lonceng, berbulu halus, panjang 2-2,5 cm, hijau keputih-putihan, mahkota bentuk kupu-kupu, berambut halus, putih, benang sari panjang 2-2,5 cm, putih kekuningan. Buah polong berisi 3-4 biji, panjang 3-5 cm, masih muda putih kehijauan, setelah tua putih kecoklatan. Biji bentuk ginjal, panjang \pm 2 cm, lebar \pm 1,5 cm, coklat muda. Akar berupa akar tunggang, putih (Depkes RI 1994).

Koro atau tujuh helai daun atau yang kadang disebut tujuh jurai atau kacang pagar, banyak tumbuh subur di tempat-tempat yang lembab, umumnya tumbuh pada dataran rendah hingga ketinggian 1400 meter di atas permukaan laut. Tanaman koro ini tumbuh merambat dengan daya adaptasi yang cukup luas terhadap lingkungan tumbuh dan berproduksi dengan baik di dataran rendah sampai dataran tinggi, tahan terhadap kekeringan, dapat tumbuh hampir di semua jenis tanah, serta toleran terhadap tanah asam (Koten *et al.* 2015 ; Koten *et al.* 2017). Koro merupakan tanaman yang memiliki peran penting dalam mengatasi lahan kritis, karena dapat tumbuh secara produktif di daerah yang memiliki tanah kurang subur. Pemanfaatan tanaman ini sebagian besar untuk makanan ternak, namun sebagian masyarakat telah memanfaatkannya untuk tempe seperti kara benguk (Rini 2008).

4. Khasiat empiris

Daun muda koro berkhasiat sebagai obat penambah nafsu makan pada anak dan obat sariawan. Untuk obat penambah nafsu makan pada anak dipakai \pm 5 g daun muda segar koro, dicuci, direbus dengan $\frac{1}{2}$ gelas air selama 15 menit, setelah dingin disaring, untuk diminum sekaligus (Depkes RI 1994). Masyarakat Sumatera Barat juga menggunakan ekstrak daun koro menjadi minuman kesehatan untuk menurunkan demam dan gangguan panas dalam yang biasa dikenal dengan sebutan air tujuh jurai. Cara pengolahannya adalah dengan menghancurkan daun koro dengan penambahan air yang kemudian disaring untuk mendapatkan ekstrak (Natalia 2011).

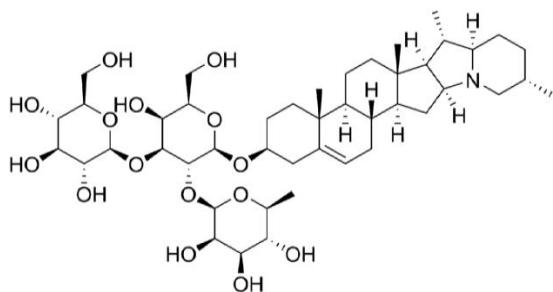
5. Penggunaan lain

Koro memiliki potensi yang sangat besar menjadi produk pangan apabila ditinjau dari segi gizi dan syarat tumbuhnya. Dari kandungan gizi, koro memiliki semua unsur gizi dengan nilai gizi yang cukup tinggi, yaitu karbohidrat 54,5 – 74,2%, protein 17,9 - 29%, dan serat 3,5 - 11%. Melihat kandungan gizinya yang lengkap, sangat disayangkan bahwa koro belum banyak dimanfaatkan oleh masyarakat (Nafi *et al.* 2015). Permasalahan yang dihadapi dalam pemanfaatan koro adalah adanya beberapa senyawa anti gizi dan racun pada biji koro, antara lain asam sianida (HCN), antitripsin (trypsin inhibitor) dan asam fitat. Keberadaan senyawa-senyawa tersebut dapat menimbulkan rasa pahit dan gangguan kesehatan apabila proses pengolahannya tidak tepat. Salah satu proses yang dapat dilakukan untuk mengurangi kandungan senyawa anti gizi dan racun, serta memperbaiki sifat organoleptik yaitu dengan cara fermentasi (Nafi *et al.* 2015). Adapun cara lain untuk mengurangi kandungan senyawa anti gizi dan racun pada biji koro adalah dengan dilakukan proses perendaman, dimana makin lama perendaman maka semakin banyak zat anti gizi dan racun yang dapat dihilangkan (Diniyah *et al.* 2013).

6. Kandungan kimia

Daun, batang, akar dan biji dari daun koro mengandung saponin, polifenol dan flavonoida (Depkes RI 1994).

5.1 Saponin. Saponin merupakan glikosida triterpenoida ataupun glikosida steroida yang merupakan senyawa aktif permukaan dan bersifat seperti sabun serta dapat dideteksi berdasarkan kemampuannya membentuk busa dan menghemodialisa sel darah merah. Pola glikosida kadang rumit, banyak saponin yang mempunyai satuan gula sampai lima dan komponen umum adalah asam glukuronat (Harborne 1987). Mekanisme saponin sebagai analgesik adalah dengan menghambat prostaglandin yang berperan menyebabkan peradangan dan menghambat kenaikan permeabilitas vaskuler (Fitriyani *et al.* 2011). Saponin larut dalam air tetapi tidak larut dalam eter (Robinson 1995).



Gambar 2. Struktur kimia saponin (Noer *et al.* 2016)

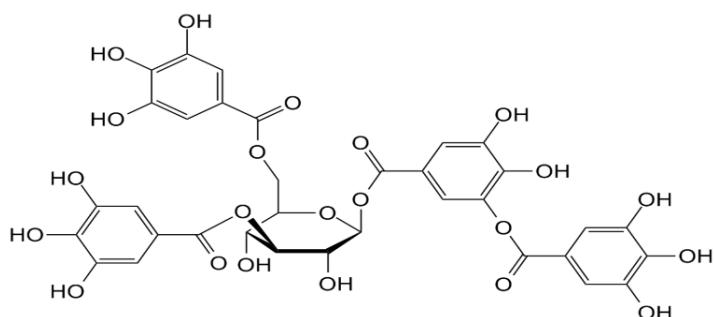
5.2 Alkaloid. Alkaloid merupakan bahan heterosiklik yang mengandung nitrogen dan bersifat basa. Kegunaan alkaloid untuk meredakan nyeri dan sebagai stimulan. Mekanisme kerja alkaloid dalam memberikan analgesik adalah dengan cara bekerja pada reseptor khas di sistem saraf pusat, hingga persepsi nyeri dan respon emosional terhadap nyeri berkurang. Alkaloid menimbulkan efek melalui kerjanya di area otak yang mengandung peptida, farmakologi menyerupai opioid (Safitri 2013).



Gambar 3. Struktur kimia alkaloid (Robinson 1995).

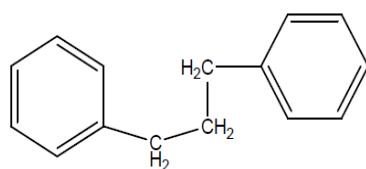
5.3 Polifenol. Polifenol adalah kelompok zat kimia yang ditemukan pada tumbuhan. Zat ini memiliki tanda khas yakni memiliki banyak gugus fenol dalam molekulnya. Polifenol berperan dalam memberi warna pada suatu tumbuhan seperti warna daun saat musim gugur. Senyawa polifenol terdiri dari beberapa sub kelas yakni flavonol, isoflavon (dalam kedelai), flavanon, antosianidin, katekin, dan biflavan. Turunan dari katekin seperti epikatekin, epigalo-katekin, apigalo-katekin galat, dan quercetin umumnya ditemukan dalam teh dan apel. Dua unsur terakhir merupakan antioksidan kuat, dengan kekuatan 4-5 kali lebih tinggi dibandingkan vitamin C dan vitamin E yang dikenal sebagai antioksidan potensial. Jenis polifenol lain adalah tanin (terkandung dalam teh dan cokelat).

5.3.1 Tanin. Tanin merupakan senyawa kompleks, biasanya merupakan campuran polifenol yang sukar dipisahkan karena tidak dalam bentuk kristal. Struktur Tanin diartikan sebagai senyawa alami dengan bobot molekul antara 500 dan 3.000, serta mempunyai sejumlah gugus hidroksi fenolik (1- 2 tiap 100 satuan bobot molekul) dan dapat membentuk ikatan silang yang statis dengan protein dan biopolimer lain, misalnya selulosa dan pektin (Manitto 1981). Tanin bekerja sebagai analgetik dengan cara menghambat oksidasi asam arakidonat menjadi endoperoksid dan menurunkan aktivitas enzim lipoksigenase (Sari 2010).



Gambar 4. Struktur kimia tanin ((Noer *et al.* 2016))

5.3.2 Flavonoid. Flavonoid merupakan senyawa polifenol yang mempunyai 15 atom karbon atau suatu senyawa fenol terbesar yang ditemukan di alam. Golongan flavonoid dapat digambarkan sebagai deretan C6-C3-C6 artinya kerangka karbon terdiri dari dua gugus C6 yang disambungkan oleh rantai alifatik 3 karbon. Flavonoid merupakan senyawa polar yang larut dalam pelarut polar seperti etanol, metanol dan aseton (Robinson 1995). Flavonoid sebagai analgesik bekerja dengan menghambat enzim siklooksigenase yang dapat mengurangi produksi prostaglandin oleh asam arakidonat sehingga mengurangi nyeri. Flavonoid juga menghambat degranulasi neutrofil sehingga pengeluaran sitokin, radikal bebas, serta enzim yang berperan dalam peradangan akan terhambat (Sasongko *et al.* 2016).



Gambar 5. Struktur kimia flavonoid (Noer *et al.* 2016).

E. Simplisia

1. Pengertian simplisia

Simplisia adalah bahan alam yang telah dikeringkan dan belum mengalami pengolahan apapun juga kecuali dinyatakan lain dan digunakan sebagai obat. Simplisia dibagi menjadi 3 macam yaitu pertama simplisia nabati berupa tanaman utuh, bagian tanaman atau eksudat tanaman, kedua simplisia hewani berupa hewan utuh, bagian hewan atau zat-zat berguna yang dihasilkan oleh hewan dan belum berupa zat kimia murni, ketiga simplisia pelikan (mineral) berupa siplisia yang berasal dari bumi, baik telah diolah atau belum, tidak berupa zat-zat kimia murni (Depkes RI 1979).

2. Pengumpulan sampel

Simplisia yang digunakan dalam penelitian ini adalah simplisia nabati dan bagian yang digunakan adalah daun tanaman. Kadar senyawa aktif dalam suatu simplisia berbeda-beda tergantung dari bagian yang digunakan, umur tanaman atau bagian tanaman saat dipanen, waktu panen dan lingkungan tempat tumbuh. Senyawa aktif yang terbentuk sangat erat hubungannya dengan waktu panen (Depkes RI 1985).

3. Pemilihan sampel

Proses pemilihan simplisia digunakan untuk memisahkan simplisia dari benda asing yang berbahaya dalam jumlah kecil atau besar yang biasanya merugikan. Simplisia nabati harus bebas dari serangga, fragmen hewan atau kotoran hewan, tidak boleh menyimpan bau, tidak boleh mengandung lendir, cendawan atau menunjukkan tanda-tanda pengotoran lain, dan tidak boleh mengandung bahan lain yang beracun atau berbahaya (Depkes RI 1985).

4. Pengeringan simplisia

Pengeringan bertujuan agar simplisia tidak mudah rusak, sehingga dapat disimpan dalam waktu lebih lama. Pengurangan kadar air dalam menghentikan reaksi enzimatis akan mencegah penurunan mutu atau kerusakan simplisia. Air yang masih tersisa dalam simplisia pada kadar tertentu dapat merupakan media pertumbuhan kapang dan jasad renik lainnya (Depkes RI 1985).

F. Ekstraksi

1. Pengertian ekstraksi

Ekstrak adalah sediaan kental yang diperoleh dengan mengekstraksi senyawa aktif dari simplisia nabati atau hewani menggunakan pelarut yang sesuai, kemudian semua atau hampir semua pelarut diuapkan dan masa atau serbuk yang tersisa diperlakukan sedemikian hingga memenuhi baku yang telah ditetapkan (Depkes RI 2000). Ekstraksi merupakan pemindahan massa zat yang semula berada didalam sel, ditarik oleh cairan penyari sehingga terjadi pemindahan larutan zat aktif kedalam cairan penyarian. Metode yang digunakan tergantung dari wujud dan kandungan zat dari bahan tumbuhan yang diekstraksi dan jenis senyawa yang diisolasi (Voigt 1994).

Simplisia yang diekstrak mengandung senyawa aktif yang dapat larut dan senyawa yang tidak larut seperti serat, karbohidrat, protein dan lain-lain. Senyawa aktif yang terdapat pada berbagai simplisia dapat digolongkan kedalam golongan minyak atsiri, alkaloid, flavonoid, steroid, saponin dan lain-lain. Diketahui senyawa aktif yang terkandung dalam simplisia akan mempermudah pemilihan pelarut dan cara ekstraksi yang tepat (Depkes RI 2000).

2. Metode ekstraksi

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

2.1 Maserasi. Maserasi merupakan proses penyarian yang paling sederhana. Teknik penyarian dengan maserasi dilakukan dengan merendam simplisia dengan cairan penyari tertentu. Zat aktif akan larut dan karena adanya perbedaan konsentrasi antara larutan zat aktif didalam dan diluar sel, maka larutan yang pekat didesak keluar. Peristiwa ini terjadi berulang sehingga terjadi keseimbangan konsentrasi antara larutan diluar sel dan didalam sel (Depkes RI 1986). Simplisia yang akan diekstraksi ditempatkan pada wadah atau bejana yang bermulut lebar bersama larutan penyari yang telah ditetapkan, bejana ditutup rapat, terlindung dari cahaya langsung (mencegah reaksi yang dikatalisis oleh

cahaya atau perubahan warna). Waktu maserasi pada umumnya 5 hari, setelah waktu tersebut keseimbangan antara bahan yang diekstraksi pada bagian dalam sel dengan luar sel telah tercapai (Depkes RI 1986).

Keuntungan cara penyarian dengan maserasi adalah cara penggeraan dan peralatan yang digunakan sederhana dan mudah diusahakan. Kerugiannya adalah penggeraan yang lama dan penyarian yang kurang sempurna (Depkes RI 1986). Persyaratannya adalah rendaman harus digojok berulang-ulang (kira-kira 3 kali sehari) maka akan didapatkan keseimbangan konsentrasi bahan ekstraktif yang lebih cepat didalam cairan. Keadaan diam selama maserasi menyebabkan turunnya perpindahan bahan aktif (Voig 1995). Hasil penyaringan setelah dilakukan maserasi perlu dibiarkan dalam waktu tertentu. Waktu tersebut diperlukan untuk mengendapkan zat-zat yang tidak diperlukan tetapi ikut terlarut dalam cairan (Depkes RI 1986).

2.2 Perkolasi. Penyarian dengan cara perkolasii adalah dengan mengalirkan penyari melalui serbuk simplisia yang telah dibasahi. Keuntungan metode ini adalah tidak memerlukan langkah tambahan karena sampel padat (*marc*) telah terpisah dari ekstrak, sedangkan kerugiannya adalah kontak antara sampel tidak merata atau tidak terbatas dibandingkan dengan metode refluks, dan pelarut menjadi dingin selama proses perkolasii sehingga tidak melarutkan komponen secara efisien (Harborne 1987).

2.3 Soxhletasi. Soxhletasi adalah proses ekstraksi dengan menggunakan pelarut yang selalu baru sehingga terjadi ekstraksi yang kontinu karena jumlah pelarut yang konstan dengan adanya pendingin balik (kondensor) (Agrensa 2013). Kelemahan dari metode ini adalah waktu yang dibutuhkan untuk ekstraksi cukup lama sehingga membutuhkan energi cukup tinggi (Voig 1995).

2.4 Refluks. Refluks adalah proses penyarian menggunakan pelarut pada temperatur titik didih selama waktu tertentu dan waktu yang terbatas. Refluks tidak cocok untuk simplisia yang memiliki zat aktif yang tidak tahan akan panas (Depkes RI 2000).

2.5 Destilasi uap. Metode ini merupakan metode yang populer dan paling sering digunakan untuk ekstraksi minyak-minyak menguap (esensial) dari sampel tanaman. Metode destilasi uap diperuntukkan untuk menyari simplisia yang

mengandung minyak menguap atau mengandung komponen kimia yang mempunyai titik didih tinggi pada tekanan udara normal (Harborne 1987).

2.6 Digesti. Digesti adalah maserasi kinetik (dengan pengadukan kontinu) pada temperatur yang lebih tinggi dari temperatur ruangan, yaitu secara umum dilakukan pada temperatur 40-50°C (Depkes RI 2000).

2.7 Infudasi. Infudasi merupakan proses penyarian dengan menggunakan pelarut air pada temperatur penangas air yaitu sekitar 96-98°C selama waktu tertentu (15-20 menit) (Syamsuni 2006).

2.8 Dekok. Dekok adalah infus pada waktu yang lebih lama (suhu lebih dari 30°C) dan temperatur sampai titik didih air (Depkes RI 2000).

3. Larutan penyari

Pelarut yang digunakan dalam melarutkan senyawa aktif harus memenuhi kriteria. Pelarut yang digunakan harus murah, mudah didapat, bersifat netral, selektif (dapat menarik zat berkhasiat yang diinginkan), dan tidak mempengaruhi zat berkhasiat. Cairan penyari berdasarkan sifatnya terbagi menjadi 3 macam yaitu pelarut polar, semi polar dan non-polar (Depkes RI 2000).

3.1 Etanol. Etanol merupakan pelarut yang dikenal sebagai pelarut universal karena mampu menarik semua jenis zat aktif yang bersifat polar, non polar dan semi polar dengan kadar toksik yang rendah (Depkes RI 1986). Etanol memiliki sifat polar sehingga dapat bercampur dengan air pada berbagai perbandingan selain itu etanol juga sulit ditumbuhinya kapang atau kuman, tidak beracun, netral, absorbsinya baik, serta panas yang diperlukan untuk pemekatan lebih sedikit. Etanol dapat melarutkan alkaloid, glikosida, minyak menguap, steroid, tanin, flavonoid, kurkumin dan klorofil (Depkes RI 1986).

3.2 Air. Air merupakan pelarut polar yang dapat melarutkan senyawa seperti saponin dan tanin. Penggunaan air sebagai cairan penyari kurang menguntungkan karena hanya dapat menarik zat yang bersifat polar dalam penyarian.

3.3 Etil asetat. Etil asetat merupakan pelarut yang bersifat semi polar yang dapat melarutkan senyawa flavonoid aglikon (Tiwari *et al.* 2011).

Penggunaan etil asetat sebagai cairan penyari kurang menguntungkan karena mudah terbakar dan menguap (Harborne 2006).

3.4 Heksana. Heksana merupakan pelarut yang bersifat non-polar yang dapat larut dalam senyawa terpenoid, sterol, lemak, asam lemak, alkaloid, karotenoid, klorofil dan resin (Depkes RI 2005). Penggunaan heksana sebagai cairan penyari kurang menguntungkan karena mudah terbakar (Tiwari *et al.* 2011).

G. Nyeri

1. Definisi Nyeri

Nyeri adalah suatu persepsi yang merupakan mekanisme proteksi tubuh yang bertujuan untuk memberikan peringatan (alerting) akan adanya penyakit, luka atau kerusakan jaringan sehingga dapat segera diidentifikasi penyebabnya dan dilakukan pengobatan (Suyono 2001). *International Association for Study of Pain* (ISPA) mendefinisikan nyeri sebagai suatu sensori subyektif dan pengalaman emosional yang tidak menyenangkan yang berkaitan dengan kerusakan jaringan yang bersifat akut yang dirasakan dalam kejadian-kejadian dimana terjadi kerusakan (Priliana & Kardiyudiaani 2014). Nyeri adalah pengalaman sensorik dan emosional yang tidak menyenangkan dan berkaitan dengan (ancaman) kerusakan jaringan. Rasa nyeri merupakan suatu gejala yang berfungsi untuk melindungi dan memberikan tanda bahaya karena adanya gangguan-gangguan dalam tubuh seperti peradangan, infeksi kuman atau kejang otot. Nyeri disebabkan oleh rangsangan mekanis, kimiawi dan fisis yang dapat menimbulkan kerusakan pada jaringan. Nyeri dalam bisa rasa nyeri berasal dari kulit, otot, persendian dan tulang. Nyeri dalam bersifat menekan dan membakar yang sukar dilokalisasi serta menyebar kedaerah sekitar sedangkan nyeri permukaan bertempat pada kulit. Nyeri viseral atau nyeri perut adalah nyeri yang disebabkan oleh gangguan pada saraf nyeri di daerah viseral terutama dalam rongga dada dan perut. Rangsangan ini dialirkan melalui saraf-saraf sensoris ke sistem saraf pusat melalui sum-sum tulang belakang ke talamus (optikus) dan kemudian ke pusat nyeri kedalam otak besar, dimana rangsangan yang dirasakan sebagai nyeri (Tjay & Rahardja 2002).

2. Klasifikasi nyeri

2.1 Durasi nyeri. Berdasarkan durasinya nyeri dapat diklasifikasikan sebagai nyeri akut (nosiseptif) dan nyeri kronis.

2.1.1 Nyeri akut. Umumnya nyeri akut terjadi beberapa saat setelah terjadi lesi atau trauma jaringan dan berlangsung singkat (kurang dari 6 bulan) dan menghilang apabila faktor internal atau eksternal yang merangsang reseptor nyeri dihilangkan dan biasanya cepat membaik setelah diberi obat pengurang rasa sakit (Hartwig & Wilson 2006).

2.1.2 Nyeri kronis. Umumnya nyeri kronis berhubungan dengan terjadinya lesi jaringan bersifat permanen atau dapat sebagai kelanjutan dari nyeri akut yang tidak ditangani dengan baik dan nyeri kronis merupakan nyeri yang menetap selama 6 bulan atau lebih (Hartwig & Wilson 2006).

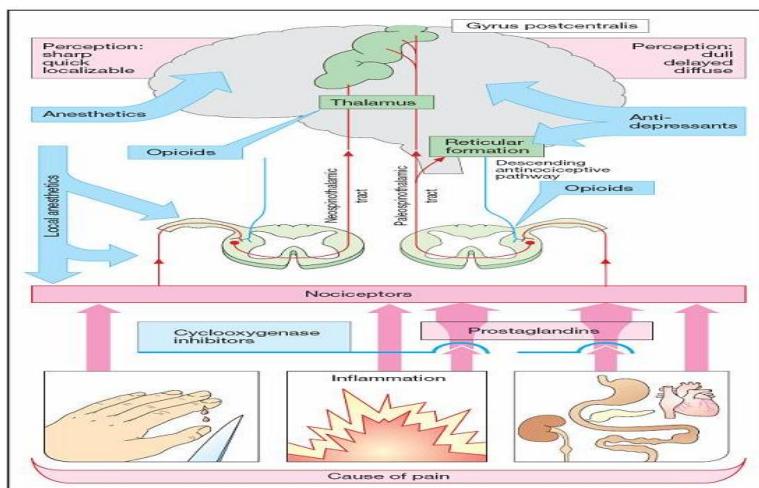
2.2 Kualitas nyeri. Kualitas nyeri menurut tempat terjadinya dibagi atas nyeri somatik dan nyeri dalam (viseral).

2.2.1 Nyeri somatik. Nyeri somatik dibagi menjadi 2 yaitu nyeri permukaan dan nyeri dalam, apabila nyeri berasal dari kulit, maka disebut dengan nyeri permukaan dan sebaliknya jika nyeri otot, persendian, tulang atau jaringan ikat disebut nyeri dalam. Nyeri permukaan seperti setelah tertusuk jarum pada kulit mempunyai karakter yang ringan, dapat dilokalisasi dengan baik dan hilang cepat setelah berakhirnya rangsangan. Hal ini disebut nyeri pertama yaitu nyeri yang dapat menyebabkan suatu reaksi menghindar secara refleks. Nyeri dalam juga dirasakan sebagai tekanan yang sukar dilokalisasi dan kebanyakan menyebar disekitarnya, contoh dari nyeri dalam yaitu sakit kepala yang dalam berbagai jenisnya merupakan bentuk nyeri yang sering dijumpai (Mutschler 1991).

2.2.2 Nyeri dalam (viseral). Nyeri dalam (viseral) atau nyeri perut, mirip dengan nyeri dalam yaitu sifat menekan dan reaksi vegetatif yang menyertainya. Nyeri ini terjadi antara lain pada tegangan organ perut, kejang otot polos, aliran darah kurang dan penyakit yang disertai radang (Mutschler 1991). Mediator nyeri dapat menimbulkan reaksi radang dan kejang-kejang, yang merangsang reseptor nyeri di ujung-ujung saraf bebas dikulit, mukosa dan jaringan lain. Rangsangan

disalurkan ke otak melalui jaringan lebat dari tajuk-tajuk neuron dengan banyak sinaps melalui sumsum tulang belakang, sum-sum lanjutan, dan otak tengah. Kemudian dari thalamus impuls kemudian diteruskan ke pusat nyeri di otak besar, dimana impuls dirasakan sebagai rasa nyeri (Tjay & Raharja 2013).

3. Mekanisme nyeri



Gambar 6. Jalur mekanisme rasa nyeri (Color Atlas of Pharmacology 2000).

Pada gambar 6, menunjukkan mekanisme timbulnya rasa nyeri. Nyeri yang disebabkan oleh rangsangan mekanis, kimiawi atau fisis (kalor, listrik) dapat menimbulkan kerusakan pada jaringan. Rangsangan tersebut memicu pelepasan mediator nyeri antara lain histamin, bradikinin, leukotrin dan prostaglandin. Semua mediator itu merangsang reseptor nyeri (nociceptor) di ujung-ujung saraf bebas di kulit, mukosa serta jaringan lain dan kemudian menimbulkan antara lain reaksi inflamasi dan kejang-kejang. Nociceptor terdapat disemua jaringan tubuh dan organ tubuh kecuali sistem saraf pusat (SSP). Dari tempat ini rangsangan disalurkan ke otak melalui jaringan lebat dari tajuk-tajuk neuron dengan sangat banyak sinapsis via sum-sum belakang, sum-sum lanjutan dan otak tengah. Dari thalamus impuls kemudian diteruskan ke pusat nyeri di otak besar, dimana impuls dirasakan sebagai nyeri (Tjay & Raharja 2007).

Mediator nyeri yang penting adalah histamin yang bertanggung jawab atas kebanyakan reaksi alergi (bronkokontraksi, pengembangan mukosa, pruritis) dan nyeri. Bradikinin adalah polipeptida (rangkaian asam amino) yang dibentuk dari protein plasma. Prostaglandin memiliki struktur mirip dengan asam lemak dan

terbentuk dari asam arakidonat. Menurut perkiraan, zat-zat ini meningkatkan kepekaan ujung saraf sensoris bagi rangsangan nyeri yang diakibatkan oleh mediator lainnya. Zat-zat ini menyebabkan vasodilatasi kuat dan meningkatkan permeabilitas kapiler dan menyebabkan inflamasi dan udema (Tjay & Raharja 2007).

4. Proses penghantaran nyeri

Perjalanan nyeri termasuk suatu rangkaian proses neurofisiologis kompleks yang disebut sebagai nosiseptif (*nociception*) yang merefleksikan empat proses komponen nyata yaitu transduksi, transmisi, modulasi dan persepsi, dimana terjadinya stimulasi yang kuat diperifer sampai dirasakannya nyeri di susunan saraf pusat (cortex cerebri).

4.1 Stimulasi. Stimulasi merupakan proses dimana suatu stimulasi nyeri (*noxious, stimuli*) diubah menjadi suatu aktivasi listrik yang akan diterima ujung-ujung saraf (*nerve ending*).

4.2 Transmisi. Transmisi merupakan proses dimana suatu stimulus dipindahkan dari saraf perifer melalui media spinalis (*spinal cord*) menuju otak.

4.3 Persepsi. Persepsi merupakan proses interaksi kompleks dan unik yang dimulai dari proses transduksi dan transmisi pada gilirannya menghasilkan suatu perasaan subyektif yang dikenal sebagai persepsi nyeri. Sedangkan fungsi kognitif dan tingkah laku akan memodifikasi nyeri sehingga tidak lebih parah.

4.4 Modulasi. Modulasi merupakan proses dari mekanisme nyeri dimana terjadi interaksi antara sistem analgetik endogen yang dihasilkan oleh tubuh kita dengan input nyeri yang masuk ke komu posterior medulla spinalis. Jadi proses ini merupakan proses desenden yang dikontrol oleh otak (Zakiyah 2015).

5. Ambang dan toleransi nyeri

Ambang dan toleransi nyeri adalah tingkat pertama kali di persepsikan sebagai nyeri. Secara umum, manusia memiliki ambang nyeri yang sama. Ambang nyeri setiap individu sedikit bervariasi sepanjang waktu. Toleransi nyeri adalah kemampuan untuk menahan stimulus nyeri tanpa memperlihatkan tanda fisik nyeri. Toleransi nyeri bergantung pada pengalaman sebelumnya, harapan budaya, keluarga dan peran serta keadaan emosi dan fisik individu saat ini. Faktor

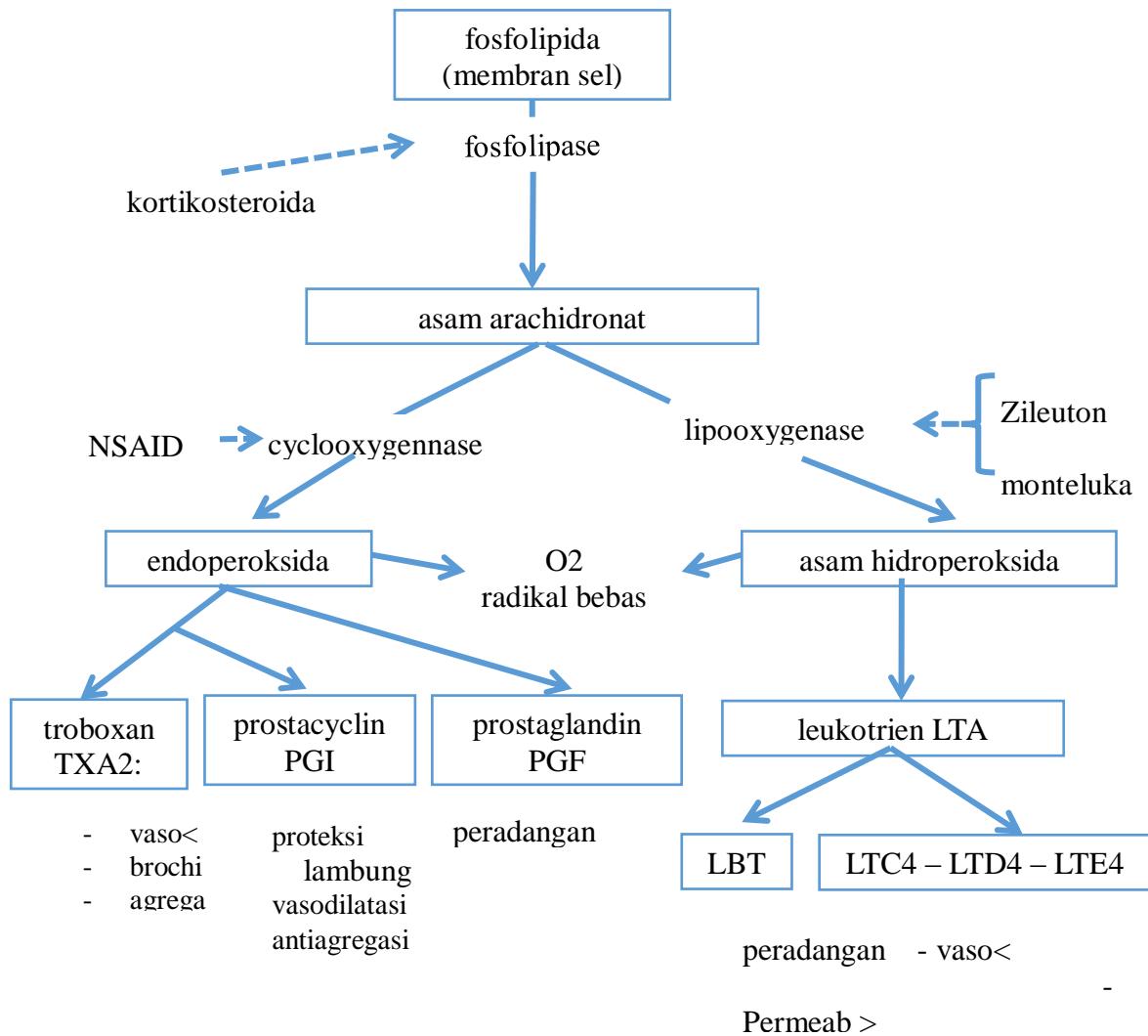
yang menurunkan toleransi nyeri antara lain adalah pajanan berulang kali, kelelahan, kekurangan tidur, rasa cemas dan ketakutan, keadaan hangat, dingin, konsumsi alkohol, dan hipnosis yang dapat meningkatkan toleransi nyeri (Hartwig & Wilson 2006).

H. Obat-obat Analgesik

Analgesik atau dikenal dengan obat penghilang rasa nyeri terdiri dari dua kelompok yaitu golongan opioid dan NSAID. Golongan opioid bekerja pada sistem saraf pusat, sedangkan golongan NSAID bekerja di reseptor perifer (Tjay & Raharja 2007).

1. Analgesik perifer (non-narkotik)

Secara kimiawi analgesik perifer dapat dibagi dalam beberapa kelompok, yaitu parasetamol, golongan salisilat (asetosal, salisilamida dan benorilat), penghambat prostaglandin (ibu profen), derivat antranilat (mefenamat dan glafenin), derivat pirazolon (propifenazon, isopropilaminofenazon dan metamizol), benzamidin (tatum) (Tjay & Raharja 2007). Analgesik ini berkhasiat lemah sampai sedang yang bekerja pada perifer karena obat ini tidak mempengaruhi SSP, tidak menurunkan kesadaran atau mengakibatkan ketagihan. Mekanisme kerja analgesik ini adalah mempengaruhi proses sintesa prostaglandin dengan jalan menghambat enzim siklooksigenase. Kortikosteroid yang dapat merangsang biosintesis protein lipomudolin yang dapat menghambat kerja enzimatik fosfolipase, yaitu enzim yang bertanggung jawab terhadap pelepasan asam arakidonat sehingga metabolitnya yaitu prostaglandin, prostasiklin, tromboksan dan leukotrin tidak terbentuk (Tjay & Raharja 2007).



Gambar 7. Diagram perombakan asam arachidonat & mekanisme kerja NSAID (Kumar 2005; Thay & Raharja 2007).

NSAID ideal hanya menghambat COX-2 (inflamasi) dan tidak menghambat COX-1 (adanya perlindungan mukosa lambung yang dilakukan oleh prostacyclin). Obat dengan kerja selektif yang disebut COX-2 inhibitor dengan hanya menghambat COX-2 tanpa mempengaruhi COX-1 yaitu etoricoxib, celecoxib, valdecoxib, nabumeton. Obat-obat tersebut cenderung lebih aman terhadap efek samping gangguan gastrointestinal (Tjay & Raharja 2007). Inhibisi sintesis prostaglandin yang berfungsi sebagai proteksi mukosa lambung, menstimulasi mukus dan sekresi bikarbonat dan menyebabkan vasodilatasi

menjadi terganggu. Gangguan pada lambung ini disebut pula efek ulcerogen atau traktus gastrointestinal yang ditandai mual, muntah, nyeri lambung, gastritis, tukak lambung-usus dan pendarahan samar (Harvey 2014 ; Tjay & Raharja 2007).

2. Analgesik sentral

Analgesik sentral (narkotik) adalah obat-obat yang termasuk golongan narkotik (opioid) serta bereaksi sentral. Jadi analgetik narkotik termasuk golongan opioid (Tjay & Raharja 2007). Golongan obat analgetik narkotik berkhasiat untuk menghilangkan rasa nyeri tipe berat contohnya pada penderita kanker dan fractura. Efek utama analgesik narkotik adalah berikatan pada reseptor di sistem saraf pusat, yang penting terdiri atas analgesia, euphoria, sedasi dan depresi pernafasan (Katzung 2002). Golongan analgetik narkotik adalah pertama golongan agonis opiat : morfin, kodein, heroin dan nikomorfin dan zat-zat sintesis contohnya matadon dan derivatnya (dekstromoramida, propoksifensin, benzitramida), petidin dan derivatnya (fentalin dan sufentalil) dan tamadol. Kedua antagonis opiat : (nalokson, nalorfin, pentazosin, buprenorfin). Ketiga campuran : (nalorfin, nalbufin).

Mekanisme kerja analgesik narkotik adalah berikatan pada reseptor-reseptor opiat di susunan saraf pusat dan medulla spinalis. Efek utama opioid diperantarai oleh tiga reseptor yaitu μ (mu), κ (kappa), σ (delta). Apabila analgesik dikonsumsi dalam jangka panjang maka pembentukan reseptor-reseptor nyeri akan distimulir sehingga menyebabkan timbulnya rasa ketergantungan dan mengantuk (Sulustia *et al.* 2009).

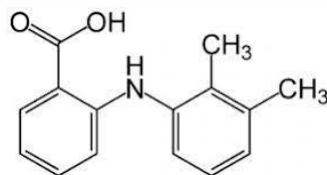
3. Asam mefenamat

Asam mefenamat merupakan golongan obat NSAID yang berkhasiat sebagai obat analgesik, antipiretik dan antiinflamasi. Asam mefenamat dapat digunakan untuk mengurangi nyeri akibat reumatik (nyeri sendi), cedera jaringan lunak, dismenorhea dan nyeri pada otot rangka (Roberts & Marrow 2008).

Asam mefenamat diabsorbsi dari gastrointestinal. Asam mefenamat mencapai puncaknya dalam 2 hingga 4 jam setelah pemberian. Asam mefenamat diekskresikan 50% dalam urin sebagai metabolit 3-hidroksimetil, karboksil dan

konjugasinya. 20% asam mefenamat pada feses sebagai metabolit 3-karboksil tidak terkonjugasi (Goodman & Gilman 2007).

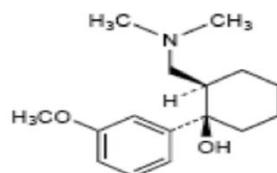
Mekanisme kerja asam mefenamat adalah menghambat sintesa prostaglandin dengan cara menghambat kerja enzim cyclooxygenase (COX-1 dan COX-2). Asam mefenamat diabsorbsi cepat dan mempunyai durasi kerja yang pendek. Sekitar 50% dosis asam mefenamat diekskresikan dalam urin dan sekitar 20% diekskresikan dalam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



Gambar 8. Struktur kimia asam mefenamat (Goodman & Gilman 2007).

4. Tramadol

Tramadol merupakan obat analgesik yang bekerja sentral, bersifat agonis opioid (memiliki sifat seperti opium/morfin). Tramadol mengurangi nyeri sedang hingga berat apabila kombinasi parasetamol-kodein dan NSAIDs kurang efektif (Tjay & Rahardja 2007). Tramadol bekerja dengan dua mekanisme yang saling memperkuat yaitu dengan reseptor opioid yang ada di spinal dan otak sehingga menghambat tranmisi sinyal nyeri dari perifer ke otak dan meningkatkan aktifitas saraf penghambat monoaminergik yang berjalan dari otak ke spinal sehingga terjadi inhibisi transmisi sinyal nyeri (Ajartha 2007). Tramadol dimetabolisme di hati dan diekskresi di urin. Efek analgetik tercapai dalam 1 jam dan mencapai puncaknya pada 2 hingga 3 jam dan bertahan hingga 6 jam. Dosis maksimal tramadol sehari adalah 400 mg. Penggunaan tramadol sebagai nyeri dengan pemberian 2 kali sehari. Tramadol aman digunakan dalam jangka pendek dengan efek samping utama pusing, mual dan sedasi. Tramadol memiliki efek samping lebih rendah dibandingkan dengan opioid lainnya (Tjay & Rahardja 2007).

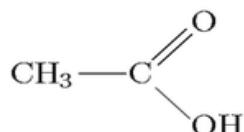


Gambar 9. Struktur kimia tramadol (Ajartha 2007)

I. Penginduksi Nyeri

1. Asam asetat

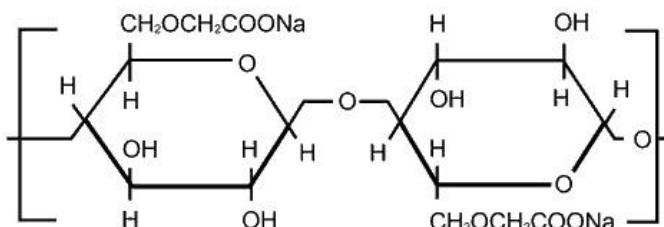
Penginduksi nyeri yang digunakan dalam penelitian ini adalah asam asetat atau yang disebut asam etanoat atau asam cuka (CH_3COOH) adalah senyawa kimia dalam bentuk cairan yang memiliki ciri-ciri yaitu tidak berwarna, berbau menyengat, dapat larut dalam air, alkohol, eter, memiliki rasa asam, mudah terbakar (titik didih $118,1^{\circ}\text{C}$ dan titik beku 17°C , tidak teroksidasi dan terfotosensitisasi (Hardoyo *et al.* 2007). Bentuk murni asam asetat adalah asam asetat glasial. Asam asetat glasial adalah cairan higroskopis yang memiliki ciri-ciri yaitu tidak berwana dan memiliki titik beku $16,7^{\circ}\text{C}$ (Sari 2010). Pemilihan asam asetat sebagai induksi nyeri karena nyeri yang diberikan berasal dari reaksi inflamasi akut lokal, yaitu pelepasan asam arakidonat dengan jaringan fosfolipid melalui jalur sikloksigenase dan terbentuknya prostaglandin di dalam cairan peritoneal (Marlyne 2012).



Gambar 10. Struktur kimia asam asetat (Pratiwi 2011).

2. Na-CMC

Na-CMC (*Carboxyl Methyl Cellulose*) sering merupakan bagian komposisi minuman yakni berperan sebagai zat pengental. Struktur Na-CMC (*Carboxyl Methyl Cellulose*) merupakan rantai polimer yang terdiri dari unit molekul *cellulosa*. Setiap unit anhidroglukosa memiliki tiga gugus hidroksil dan beberapa atom hidrogen dari gugus hidroksil tersebut disubstitusi oleh carboxymethyl (Kamal 2010).



Gambar 11. Struktur kimia Na-CMC (*Carboxyl Methyl Cellulose*) (Kamal 2010).

J. Hewan Uji

Hewan uji adalah setiap hewan yang dipelihara secara intensif dipelihara di Laboratorium dan digunakan dalam penelitian biologis maupun biomedis (Smith & Mangkoewidjojo 1988). Hewan yang digunakan dalam penelitian ini harus memenuhi standar dasar yang diperlukan sebagai hewan percobaan.

1. Sistematika hewan

Sistematika mencit menurut Sugiyanto (1995) adalah :

Filum	: Chordata
Sub filum	: Vertebrata
Kelas	: Mammalia
Sub kelas	: Placentalia
Bangsa	: Rodentia
Suku	: Muridae
Marga	: Mus
Jenis	: <i>Mus musculus</i>

2. Biologis mencit

Mencit liar atau mencit rumahan adalah hewan semarga dengan mencit laboratorium. Hewan tersebut tersebar diseluruh dunia dan sering ditemukan didalam gedung dan rumah yang dihuni manusia. Semua galur di Laboratorium yang ada pada waktu ini merupakan turunan dari mencit liar melalui peternakan selektif (Smiht & Mangkoewidjaja 1988).

Banyak peneliti yang menggunakan mencit sebagai hewan percobaan yang dibutuhkan untuk penelitian di Laboratorium. Mencit adalah hewan peliharaan yang mempunyai karakteristik produksi cepat, mudah dipelihara dengan biaya murah dan cara penanganan yang mudah. Mencit adalah salah satu hewan yang banyak digunakan di Laboratorium karena memiliki anatomi yang mirip dengan mamalia dan beberapa keunggulan dari mencit antara lain mudah dalam penanganan, siklus hidup pendek, pengadaan hewan ini tidak sulit dan dapat dipelihara dalam kandang yang terbuat dari bahan yang relatif lebih murah,

meskipun hewan ini lebih rentan terhadap penyakit yang disebabkan oleh virus, kuman, jamur dan cacingan (Malole & Pramono 1989).

3. Reproduksi mencit

Lama bunting 19-21 hari, umur disapih 21 hari, umur dewasa 35 hari, umur dikawinkan 8 minggu, berat dewasa jantan 20-40 gram, betina 18-35 gram, berat lahir 0,5-1,0 gram, jumlah anak rata-rata 6-15 ekor, kecepatan tumbuh 1 gram/hari. Siklus estrus 4-5 hari, perkawinan pada waktu estrus, fertilisasi 2 jam setelah kawin, aktivitas hidup misalnya makanan dan minum lebih banyak terjadi di sore dan malam hari (Smith & Mangkoewidjojo 1988). Mencit putih hidup di daerah yang cukup luas penyebarannya mulai dari iklim dingin, sedang maupun panas dan dapat hidup terus menerus dalam kandang atau secara bebas sebagai hewan liar (Malole & Pramono 1989).

4. Jenis kelamin

Hewan uji yang digunakan adalah mencit putih jantan galur balb/c. Mencit putih jantan galur balb/c ini bersifat mudah dipelihara, peka terhadap perlakuan terkait diet dan umumnya dipergunakan sebagai hewan coba. Penggunaan mencit jantan pada penelitian ini dikarenakan mencit jantan tidak mengalami daur estrus yang melibatkan reseptor estrogen sebagai molekul yang berperan dalam metabolisme reseptor glukosa, yang berperan dalam regulasi biosintesis insulin, sekresi insulin, dan ketahanan sel- β (Smith & Mangkoewidjaja 1988).

5. Pengambilan dan pemegangan

Mencit ditempatkan dikandang dengan cara membuka kandang, mengangkat mencit dengan tangan kanan, dan meletakannya diatas permukaan kasar atau kawat. Tangan kiri diletakkan di punggung mencit, kepala mencit diletakkan diantara ibu jari dan jari tengah, jari manis dan kelingking di sekitar perut mencit sehingga kaki depan kiri dan kanan terselip diantara jari-jari. Mencit juga dapat dipegang dengan cara menjepit kulit pada tengkuknya (Harmita & Maksum 2005).

K. Uji Aktivitas Analgesik

Banyak penelitian yang telah dilakukan untuk mengetahui pengaruh besarnya rasa nyeri dengan menggunakan hewan uji sehingga dapat memberikan

informasi kepada masyarakat tentang obat analgesik jenis baru. Metode pengujian daya analgesik ada dua yaitu berdasarkan tipe analgesik.

1. Analgesik narkotik

1.1 Rangsang panas. Uji analgesik metode ini dilakukan dengan menggunakan perangsang nyeri berupa panas dari lempeng panas dengan suhu 55^0C . Cara pengujian dengan meletakkan hewan uji diatas pelat panas bersuhu 55^0C . Hewan uji akan memberikan respon menjilat dan melompat dari tabung pembatas. Selang waktu antara pemberian perangsang nyeri dan terjadinya respon disebut waktu reaksi. Waktu reaksi dapat dipertahankan lama dengan memberikan obat-obat analgetik. Mempertahankan waktu reaksi lebih lama untuk mengetahui aktivitas analgetik. Metode ini menggunakan *stopwatch* dalam mengetahui waktu reaksi sehingga metode ini kurang efektif karena kemungkinan terjadinya kesalahan dalam mengetahui waktu selama pengujian dilakukan (Yusuf 2001).

1.2 Metode jepitan ekor. Uji analgetik pada metode ini dilakukan dengan cara hewan uji diberi senyawa uji dengan dosis tertentu melalui subkutan atau intravena. Jepitan arteri yang terbuat dari karet tipis yang dipasang pada pangkal ekor dalam waktu 30 menit. Hewan uji yang tidak diberikan obat analgesik dapat melepaskan diri dari jepitan sedangkan hewan uji yang diberi obat analgesik akan mengabaikan jepitan tersebut. Respon positif adanya efektivitas analgesik dapat dicatat jika tidak usaha untuk melepaskan diri dari jepitan dalam waktu 15 menit. Presentasi hewan uji dalam satu kelompok yang tidak sensitif menunjukkan potensi senyawa (Yusuf 2001).

1.3 Metode potensi petidin. Uji analgesik pada metode ini dilakukan dengan menggunakan panas sebagai rangsangan dengan bantuan alat dalam menentukan persen analgesik. Cara percobaan setiap hewan uji terdiri dari 20 ekor, kelompok lainnya dibagi menjadi 3 kelompok yang diinjeksikan petidin dengan dosis 2,4,8 mg/gBB. Kelompok lain diinjeksikan petidin dengan senyawa uji dengan dosis 25% dari LD₅₀. Metode ini memiliki kekurangan yaitu membutuhkan hewan uji dalam jumlah besar (Yusuf 2001).

1.4 Metode *Tail flick*. Metode ini menggunakan alat *tail flick analgesy-meter* yang terbuat dari logam antikarat dilengkapi termometer,

stopwatch dan pengatur suhu. Parameter yang digunakan pada metode *Tail flick* adalah waktu reaksi dan suhu hingga memberikan respon nyeri pada ekor hewan uji, setelah diberi rangsangan termal (aliran listrik) berupa panas yang berasal dari *infra-red*. Waktu reaksi (*tail flick time*) dapat dilihat dari reaksi hewan uji berupa mengibaskan ekor secara tiba-tiba (Yusuf 2001).

2. Analgesik non narkotik

2.1 Rangsangan tekanan (Rendal dan Selito). Metode ini berdasarkan tekanan yang diberikan pada ekor hewan dengan semprit yang berisi minyak mineral. Semprit tersebut dihubungkan dengan semprit lain dan suatu manometer air raksa sehingga membentuk pipa T. Respon ditandai dengan hewan meronta dan mencicit, bila ekornya diberi tekanan yang cukup besar (Syamsudin & Damono 2011)

2.2 Rangsangan zat kimia (Sigmund) atau metode *Writhing test*. Metode ini menggunakan senyawa kimia yang dapat menimbulkan rasa nyeri seperti asam asetat, HCl 2%, 5-hidroksi triptamin, fenilbenzokuinon, bradikinin dan lain-lain. Senyawa tersebut diberikan secara intraperitoneal 30 menit sebelum diberikan obat. Prinsip dari metode ini adalah reaksi nyeri yang yang diperlihatkan hewan antara lain, menggeliat, menggeser-geserkan perut ke alas kandang. Efek analgetik dari obat atau ekstrak dapat mengurangi atau menghilangkan respon tersebut (Syamsudin & Damono 2011).

L. Landasan Teori

Nyeri merupakan tresor yang dapat menimbulkan stres dan ketegangan dimana individu dapat berespon secara biologi dan perilaku yang menimbulkan respon fisik dan psikis. Respon fisik meliputi perubahan keadaan umum, wajah, denyut nadi, pernafasan, suhu badan, sikap badan dan apabila nafas makin berat dapat menyebabkan kolaps kardiovaskuler dan syok sedangkan respon psikis akibat nyeri dapat merangsang respon stres yang dapat mengurangi sistem imun dalam peradangan, serta menghambat penyembuhan. Respon yang lebih parah akan mengarah pada ancaman merusak diri sendiri (Priliana & Kardiyudiaani 2014). Obat yang sering digunakan dalam mengobati nyeri adalah obat golongan

NSAID dan opioid. NSAID sebagai analgesik, antipiretik dan antiinflamasi pada dosis lebih tinggi digunakan untuk mengurangi rasa nyeri dan inflamasi (Tjay & Rahardja 2007). Obat anagesik tersebut jika digunakan dalam jangka panjang dan terus menerus dapat memiliki efek samping yang merugikan bagi kesehatan. Berdasarkan efek samping yang ditimbulkan, maka masyarakat mulai mencari alternatif pengobatan yang relatif lebih aman yaitu dengan menggunakan obat tradisional.

Daun koro (*Phaseolus lunatus* L.) merupakan salah satu tanaman yang secara empiris digunakan untuk pengobatan diantaranya adalah memiliki khasiat sebagai obat penambah nafsu makan pada anak dan obat sariawan (Depkes RI 1994). Masyarakat Sumatera Barat juga menggunakan daun koro sebagai minuman dengan cara diekstrak menjadi minuman kesehatan untuk menurunkan demam dan gangguan panas dalam yang biasa dikenal dengan sebutan air tujuh jurai. Cara pengolahannya adalah dengan menghancurkan daun koro dengan penambahan air yang kemudian disaring untuk mendapatkan ekstrak (Natalia 2011).

Menurut Depkes RI (1994), daun, batang, akar dan biji dari daun koro (*Phaseolus lunatus* L.) mengandung saponin, disamping daun, akar dan batangnya juga mengandung polifenol, selain itu akarnya juga mengandung flavonoid. Daun koro diduga mempunyai efek analgesik karena memiliki kandungan senyawa flavonoid, saponin dan polifenol. Flavonoid sebagai analgesik bekerja dengan menghambat enzim siklooksigenase yang dapat menurunkan sintesis prostaglandin sehingga mengurangi terjadinya vasodilatasi pembuluh darah dan aliran darah lokal sehingga migrasi sel radang pada area radang akan menurun (Pandey *et al.* 2013). Mekanisme saponin sebagai analgesik adalah dengan menghambat prostaglandin yang berperan menyebabkan peradangan dan menghambat kenaikan permeabilitas vaskuler (Fitriyani *et al.* 2011). Senyawa polifenol yang diduga memiliki khasiat analgesik adalah tanin dan flavonoid. Tanin bekerja sebagai analgesik dengan cara menghambat oksidasi asam arakidonat menjadi endoperoksid dan menurunkan aktivitas enzim lipooksigenase (Sari 2010).

Metode ekstraksi yang digunakan pada penelitian ini adalah metode maserasi dengan menggunakan pelarut etanol 96%. Etanol 96% digunakan sebagai pelarut karena etanol 96% dapat melarutkan senyawa organik dalam tumbuhan baik yang bersifat polar maupun non polar, tidak beracun, tidak mudah ditumbuhinya kapang dan kuman dan waktu pemanasan yang diperlukan untuk pemekatan lebih sedikit (Depkes RI 1986). Aktivitas analgesik dari ekstrak etanol 96% daun koro (*Phaseolus lunatus* L.) akan diuji pada mencit putih jantan galur balb/c berumur 2-3 bulan dengan dua metode yaitu metode *Tail flick* dan *Writhing test*. Metode *Tail flick* digunakan untuk mengetahui aktivitas analgesik yang bersifat narkotik (sentral) dengan menggunakan panas sebagai penginduksi nyeri. Rasa nyeri di lihat dalam respon gerakan menjentikkan ekor. Hasil yang dicatat adalah respon nyeri yang dilakukan dengan mengamati waktu yang dibutuhkan pada saat ekor mencit dalam keadaan diam sampai ekornya ditarik secara tiba-tiba, pengamatan dilakukan selama 2 jam pada menit ke 30, 60, 90 dan 120 menit. Metode kedua adalah metode *Writhing test*. Metode *Writhing test* digunakan untuk menentukan aktivitas analgesik yang berisifat non-narkotik (perifer). Hasil yang dicatat adalah dalam jumlah geliat pada setiap 10 menit selama 90 menit.

M. Hipotesis

Hipotesis dalam penelitian ini yaitu :

Pertama, ekstrak etanol daun koro dapat memberikan efek analgesik pada hewan uji mencit putih jantan yang diuji dengan metode *Tail flick* dan *Writhing test*.

Kedua, dosis ekstrak etanol daun koro pada dosis tertentu memiliki efek analgesik optimal pada mencit putih jantan yang diuji dengan metode *Tail flick* dan *Writhing test*.

Ketiga, ekstrak etanol daun koro efektif terhadap analgesik dengan metode narkotik dengan metode *Tail flick* atau analgesik non narkotik dengan metode *Writhing test*.