

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Tanaman Daun Cocor Bebek**



**Gambar 1. Tanaman cocor bebek (*Kalanchoe pinnata* L.) (Megawati & Oktarlina, 2023)**

#### **1. Klasifikasi tanaman cocor bebek**

Tanaman cocor bebek merupakan tanaman yang berasal dari Madagaskar dan tersebar di wilayah tropis. Cocor bebek tumbuhan yang umum terdapat di wilayah beriklim tropika seperti di Asia termasuk Indonesia, Australia, India Barat, Selandia Baru, Galapagos, Polinesia, dan Hawaii (Adiwangsa, 2024). Cocor bebek dapat tumbuh hingga ketinggian 1000 mdpl di dataran rendah, dengan curah hujan 250 cm/tahun untuk mencapai tingkat produksi terbaik (Elfianis, 2020).

Kedudukan daun cocor bebek dalam sistematika tanaman adalah sebagai berikut:

Kingdom	: Plantae
Divisi	: Magnoliophyta
Kelas	: Magnoliopsida
Ordo	: Rosales
Famili	: Crassulaceae
Genus	: Kalanchoe
Spesies	: <i>Kalanchoe pinnata</i> Pers. (Aji, 2021).

#### **2. Nama daerah**

Di Indonesia terdapat berbagai macam sebutan yang digunakan untuk tanaman cocor bebek pada beberapa daerah. Tanaman cocor bebek dikenal dengan

nama ceker itik (Sunda), suru bebek, sosor bebek, teres (Jawa), sidingin beueu (Aceh), glamet (Madura) (Dalimartha, 1999).

### **3. Morfologi tanaman**

Cocor bebek merupakan tanaman jenis dikotil yang memiliki akar tunggang. Tetapi budidaya tanaman cocor bebek dapat dilakukan dengan stek yang akan membuat tanaman cocor bebek memiliki akar serabut yang muncul dari ujung-ujung batang. Akar pada tanaman cocor bebek berwarna coklat tua, sedangkan akar yang masih muda atau baru membentuk akar akan berwarna lebih muda (Maya, 2019).

Batang pada tanaman cocor bebek berbentuk persegi yang berwarna hijau dengan pangkal berkayu dan memiliki batang yang lunak serta beruas. Bentuk dari batang cocor bebek yang bertumbuh tegak dan bercabang-cabang (Maya, 2019).

Cocor bebek memiliki warna daun hijau muda namun ada pula yang berwarna abu-abu. Daun cocor bebek mengandung air dan berdaging dan dibagian pinggirnya yang bergelombang. Daun dari tanaman ini adalah daun tunggal berbentuk lonjong dan ada pula yang bulat. Ukuran panjang daun cocor bebek berkisar antara 3 cm hingga 5 cm. Ujung daun berbentuk tumpul, dasar daunnya melengkung, dan permukaan daun halus tanpa bulu (Maya, 2019).

Bunga cocor bebek adalah jenis bunga majemuk yang terdiri dari banyak bagian, dengan mahkota yang tampak seperti corong berwarna merah dan daun yang saling melekat (Maya, 2019).

Buah dari tanaman cocor bebek memiliki warna ungu dengan bintik-bintik putih didalamnya. Bentuk buah cocor bebek menyerupai silinder, sedangkan bagian bunga cocor bebek memiliki ukuran pendek dan berbentuk oval atau seperti daun lanset. Benang sari terdiri dari delapan bagian, dengan tangkai putik panjang dan lembaran sisik yang berbentuk persegi. Biji dari tanaman cocor bebek memiliki ukuran kecil dan bentuk kotak, dan saat dikonsumsi, biji ini memberikan rasa yang sedikit asam (Maya, 2019).

### **4. Khasiat tanaman**

Cocor bebek, yang dikenal juga sebagai *Kalanchoe pinnata*, bisa dijadikan hiasan dirumah. Selain berfungsi sebagai tanaman hias, cocor bebek juga

dimanfaatkan untuk mengobati berbagai penyakit, seperti bisul, peradangan, amandel, sakit perut, muntah darah, nyeri sendi (rematik), serta wasir (Maya, 2019). Kandungan senyawa metabolit sekunder pada cocor bebek memiliki aktivitas sebagai analgetik, antiinflamasi, antipiretik, antibiotik (Rumagit, 2022).

## **5. Kandungan kimia tanaman**

Tanaman cocor bebek (*Kalanchoe pinnata* L.) terutama pada daun mengandung flavonoid, alkaloid, tanin, saponin (Saputra *et al.*, 2018).

**5.1. Flavonoid.** Senyawa flavonoid terbentuk melalui biosintesis yang menggabungkan unit-unit yang berasal dari asam sikimat dan jalur poliketida. Senyawa flavonoid memiliki peran penting dalam memberikan beragam warna dialam, khususnya pada daun. Senyawa flavonoid sangat bermanfaat bagi makanan karena merupakan senyawa fenolik, dan senyawa ini memiliki sifat sebagai antioksidan yang kuat. Oleh karena itu, makanan yang mengandung flavonoid dapat membantu mengatasi penyakit kanker dan jantung.

**5.2. Saponin.** Saponin adalah senyawa berupa glikosida dan dapat ditemukan secara luas pada tanaman tingkat tinggi. Saponin mampu membentuk larutan koloid ketika dicampurkan dengan air serta menghasilkan busa yang mantap saat dikocok, yang tidak akan hilang meskipun ditambahkan asam. Saponin juga berperan sebagai mikroba (Anggraeni Putri *et al.*, 2023).

**5.3. Alkaloid.** Alkaloid adalah golongan senyawa aktif yang paling besar dari tumbuhan. Ciri-ciri utama yang paling signifikan dari alkaloid adalah kelarutannya. Senyawa ini mengandung atom nitrogen yang sering kali ada dalam struktur cincin heterosiklik. Sebagian besar alkaloid muncul sebagai kristal padat dengan titik lebur yang spesifik, tidak berwarna, dan memiliki sifat basa (Maisarah *et al.*, 2023).

**5.4. Tanin.** Tanin adalah bagian dari senyawa organik yang kompleks, yang terdiri dari senyawa fenolik yang sulit untuk dibedakan dan tidak mudah membentuk kristal. Senyawa ini dapat melarutkan protein dan membentuk kombinasi dengan protein tersebut. Ada dua kategori tanin, yaitu tanin terhidrolisis dan tanin terkondensasi. Selain itu, tanin juga bisa berperan sebagai antioksidan alami (Nurfirzatulloh *et al.*, 2023).

## **B. Simplisia**

### **1. Definisi simplisia**

Simplisia merupakan bahan alami yang digunakan sebagai obat tanpa melalui proses pengolahan apapun, dan kecuali dinyatakan sebaliknya, berbentuk bahan yang telah dikeringkan tidak lebih dari 60°C, dapat diterapkan langsung sebagai obat yang masuk ke dalam tubuh atau sering dipakai sebagai obat dalam formulasi tertentu atau dimanfaatkan sebagai bahan utama untuk mendapatkan bahan mentah galenik tertentu atau bahan utama mendapatkan bahan mentah obat (Departemen RI, 2000).

Simplisia terdiri dari tiga jenis tanaman, yaitu yang pertama simplisia nabati yang mencakup tanaman secara utuh, bagian dari tanaman, atau eksudat yang berasal dari tanaman; yang kedua simplisia hewani yang meliputi hewan secara keseluruhan, bagian-bagian dari hewan, atau zat-zat yang bermanfaat yang dihasilkan oleh hewan dan belum berupa bahan kimia murni; yang ketiga simplisia mineral yang belum mengalami proses pengolahan dengan cara-cara sederhana dan masih dalam bentuk yang bukan zat-zat kimia murni (DepKes, 1979).

Simplisia nabati merujuk pada simplisia yang dapat terdiri dari tanaman utuh, bagian tertentu dari tanaman, eksudat dari tanaman, atau kombinasi antara ketiganya. Eksudat tanaman adalah isi sel yang keluar dari tanaman secara alami atau dikeluarkan dengan cara tertentu dari selnya. Eksudat ini bisa berupa senyawa atau bahan nabati lain yang telah dipisahkan atau diisolasi dari tanaman (Ulfah *et al.*, 2022).

### **2. Tahapan pembuatan simplisia (Midian, 1985)**

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

**2.1. Pengumpulan bahan baku.** Kandungan zat aktif dalam suatu simplisia bervariasi, dan ini tergantung pada beberapa faktor, yaitu 1) Bagian dari tanaman yang diambil 2) Usia tanaman atau bagian tanaman pada waktu panen 3) Saat panen 4) Lingkungan tempat tumbuh.

Waktu untuk memanen memiliki hubungan yang kuat dengan pembentukan zat aktif dalam bagian tanaman yang akan dipanen. Pemilihan waktu panen yang ideal adalah ketika bagian tanaman tersebut memiliki kandungan zat aktif paling banyak. Zat aktif berkembang dengan optimal didalam bagian tanaman atau pada usia tertentu.

**2.2. Sortasi basah.** Sortasi basah dilakukan untuk menyingkirkan kotoran atau bahan asing lainnya dari bahan simplisia. Contohnya, pada simplisia yang berasal dari akar tanaman obat, harus dibersihkan dari bahan asing seperti tanah dan kontaminan lainnya. Tanah mengandung berbagai macam mikroba dalam jumlah yang banyak, sehingga membersihkan simplisia dari tanah yang melekat dapat mengurangi jumlah mikroba yang ada.

**2.3. Pencucian.** Pencucian dilakukan untuk membersihkan atau menghilangkan kotoran dari kontaminan lain yang terdapat pada simplisia. Pencucian dilakukan menggunakan air bersih, seperti air dari sumber mata air, air dari sumur, atau air PAM. Bahan simplisia yang mengandung senyawa yang mudah larut dalam air yang mengalir harus dicuci dalam waktu yang singkat. Metode pemilahan dan pembersihan sangat berpengaruh terhadap jenis dan jumlah mikroba yang ada dalam simplisia.

**2.4. Perajangan.** Beberapa jenis bahan simplisia memerlukan poses pemotongan atau disebut dengan perajangan. Proses perajangan ini bertujuan untuk mempermudah tahap pengeringan, pengepakan, dan penggilingan. Tanaman yang baru dipanen sebaiknya tidak langsung dipotong, melainkan dijemur dalam bentuk utuh selama satu hari. Perajangan dapat dilakukan menggunakan pisau atau dengan menggunakan mesin pemotong khusus untuk menghasilkan irisan tipis atau potongan dengan ukuran sesuai keinginan. Semakin tipis bahan yang dikeringkan, semakin cepat proses penguapan airnya, sehingga mempercepat waktu pengeringannya. Namun, irisan yang terlalu tipis bisa menyebabkan hilangnya atau menurunnya kandungan zat berkhasiat yang mudah menguap, yang akan berampak pada komposisi, aroma, dan rasa yang diinginkan.

**2.5. Pengeringan.** Tujuan dari pengeringan untuk menghasilkan simplisia yang tahan lama, sehingga bisa disimpan lebih lama. Dengan menurunkan kadar air

dan menghentikan reaksi enzim, penurunan kualitas atau kerusakan simplisia dapat dihindari. Proses pengeringan simplisia dilakukan dengan bantuan alat pengering. Beberapa faktor yang perlu diperhatikan selama pengeringan mencakup suhu pengeringan, tingkat kelembaban udara, sirkulasi udara, durasi pengeringan, dan luas permukaan bahan.

**2.6. Sortasi kering.** Sortasi setelah pengeringan sejatinya adalah langkah terakhir dalam pembuatan simplisia. Tujuan dari sortasi adalah untuk memisahkan elemen-elemen lain seperti bagian tanaman yang tidak diinginkan dan kotoran lainnya yang masih tersisa pada simplisia yang telah kering. Langkah ini dilakukan sebelum simplisia dikemas untuk penyimpanan selanjutnya. Sama halnya dengan sortasi diawal, proses sortasi ini bisa dilakukan secara manual atau dengan teknik mekanis.

**2.7. Pengepakan dan penyimpanan.** Simplisia bisa mengalami kerusakan, penurunan, atau perubahan kualitasnya akibat berbagai faktor yang berasal dari dalam maupun luar, seperti: cahaya, oksigen di udara, reaksi kimia internal, kehilangan air, penyerapan air, kontaminasi, serangan serangga, dan jamur. Saat disimpan, ada kemungkinan simplisia mengalami kerusakan. Kerusakan ini bisa menyebabkan penurunan kualitas, sehingga simplisia tersebut tidak lagi memenuhi standar yang diperlukan atau ditetapkan. Oleh karena itu, saat menyimpan simplisia, penting untuk memperhatikan beberapa faktor yang dapat menyebabkan kerusakan, seperti metode pengepakan, pengemasan dan wadah, syarat penyimpanan simplisia, teknik pemilahan dan pemeriksaan kualitas, serta cara pengawetannya. Faktor utama yang menyebabkan kerusakan pada simplisia adalah air dan kelembaban.

**2.8. Pemeriksaan mutu.** Pemeriksaan mutu simplisia dilakukan saat penerimaan atau saat pembelian dari pedagang atau pengumpul simplisia. simplisia yang diterima harus berupa bentuk murni dan harus memenuhi kriteria umum untuk simplisia seperti yang tercantum dalam Farmakope Indonesia, atau Materia Medika Indonesia edisi terakhir. Jika simplisia yang bersangkutan terdapat dalam salah satu atau ketiga referensi tersebut, maka simplisia tersebut harus dinyatakan memiliki kualitas yang sesuai dengan Farmakope Indonesia, ekstra

Farmakope Indonesia, atau Materia Medika Indonesia, jika simplisia tersebut memenuhi ketentuan yang ada di buku-buku tersenut. Dalam pemeriksaan kualitas simplisia, penilaian dilakukan dengan metode organoleptik, makroskopik, atau menggunakan metode kimia. Beberapa jenis simplisia tertentu memerlukan pemeriksaan kualitas melalui uji biologi.

### **C. Ekstrak**

#### **1. Definisi ekstrak**

Ekstrak merupakan bentuk bahan kental yang bisa dihasilkan melalui proses pengambilan senyawa aktif dari nabati atau hewani dengan bantuan pelarut yang tepat, setelah itu semua pelarut akan diuapkan dan sisa serbuk yang ada akan dikelola sedemikian rupa agar sesuai dengan standar yang telah ditentukan (DepKes, 2000).

Ekstraksi merupakan teknik yang diterapkan untuk memisahkan suatu komponen dari campuran dengan memanfaatkan beberapa pelarut yang sesuai untuk proses pemisahan tersebut. Untuk menentukan metode yang tepat, pentingnya untuk memperhatikan karakteristik senyawa, jenis pelarut yang dipakai, dan peralatan yang ada. Susunan setiap senyawa, serta suhu dan tekanan, merupakan faktor yang harus diperhitungkan saat melakukan proses ekstraksi (Dr. Noor Hujjatusnaini et al., 2015). Simplisia yang diambil memiliki komponen aktif yang larut serta elemen yang tidak larut seperti serat, karbohidrat, protein, dan berbagai lainnya. Senyawa aktif yang ada di berbagai simplisia dapat dibedakan menjadi kategori minyak atsiri, alkaloid, flavonoid, dan lain-lain. Mengetahui jenis senyawa aktif dalam simplisia akan membantu dalam menentukan pelarut dan metode ekstraksi yang sesuai (Atikah, 2013).

Pembuatan ekstrak dibuat untuk memperoleh senyawa aktif yang ada dalam simplisia dalam bentuk yang memiliki konsentrasi yang tinggi, sehingga mempermudah pengaturan dosis senyawa aktif tersebut. Pada formulasi ekstrak, konsentrasi senyawa aktif dapat distandarisasi, sedangkan kadar senyawa aktif dalam simplisia diperoleh dengan cara yang setara (Anief, 1987).

## 2. Metode ekstraksi

Metode pengambilan ekstrak dibedakan menjadi dua jenis, yaitu metode ekstraksi cara panas dan metode dengan cara dingin. Metode cara panas meliputi refluks, destilasi uap air, digesti, infudasi, dan dekok. Sementara itu, marserasi, perkolasi, dan soxhletasi merupakan cara untuk ekstraksi yang menggunakan cara dingin. Pemilihan metode untuk penyarian ditentukan berdasarkan tujuan memperoleh senyawa kimia yang diinginkan (Atikah, 2013).

Marserasi merupakan metode untuk mengambil simplisia dengan memanfaatkan pelarut melalui beberapa kali perendaman dan pengocokkan pada suhu ruangan (kamar) (Athaillah *et al.*, 2024). Maserasi adalah proses yang digunakan untuk mengeluarkan ekstrak dari simplisia yang memiliki bahan aktif yang larut dalam cairan ekstrak dan tidak mengandung bahan yang bisa mengembang dalam cairan tersebut. Cairan yang sering dipakai dalam marserasi adalah pelarut yang dapat digolongkan sebagai non polar, semi polar, dan polar. Dalam memilih cairan untuk penyari, penting untuk memperhatikan bentuk serta karakteristik dari cairan penyari yang ideal. Cairan penyari harus memenuhi beberapa syarat, antara lain harus murah, mudah didapat, stabil, dalam aspek fisik dan kimia, bersifat netral, tidak mudah menguap, tidak mudah terbakar, selektif (hanya menarik komponen aktif yang diinginkan), dan tidak memengaruhi bahan aktif (Depkes, 1986).

Dalam penelitian ini, proses ekstraksi dilakukan dengan menggunakan metode maserasi. Salah satu kelebihan dari metode ini adalah bahwa proses dan alat yang digunakan cukup sederhana dan tidak sulit untuk diterapkan. Namun, ada juga kekurangan pada maserasi, yaitu waktu pengerjaan yang lama dan ekstraksinya tidak terlalu optimal (Depkes, 1986).

## 3. Pelarut

Ada beberapa hal yang perlu diperhatikan saat memilih pelarut yaitu pada kemampuan larutnya yang tinggi agar dapat memaksimalkan hasil senyawa yang diinginkan dan sebaiknya pelarut tersebut aman serta tidak beracun. Pertimbangan lain yang penting adalah sifat kepolaran dari pelarut yang digunakan dalam proses



pemisahan. Pelarut yang bersifat polar dapat melarutkan senyawa polar, sedangkan senyawa nonpolar lebih mampu melarutkan senyawa yang nonpolar (Utami, 2020).

Pemilihan pelarut wajib memenuhi beberapa syarat yaitu terjangkau dan mudah untuk didapatkan, stabil dari segi kimia dan fisika, tidak reaktif, memiliki titik didih yang tinggi, tidak mudah terbakar, selektif dalam penarikan zat aktif yang diinginkan, serta tidak mempengaruhi zat itu sendiri. Terdapat tiga jenis pelarut, yaitu pelarut polar seperti metanol, air, dan etanol. Semi polar seperti aseton, etil asetat, dan kloroform. Non polar seperti heksana, benzena, dan eter (Hartati, 2012).

Etanol adalah pelarut yang memiliki sifat polar dan non polar, mampu melarutkan alkaloid, glikosida, minyak atsiri, steroid, tanin, flavonoid, kurkumin, dan klorofil. Keunggulan menggunakan etanol sebagai pelarut adalah selektivitas yang lebih tinggi, tidak memungkinkan pertumbuhan jamur dan bakteri, tidak berbahaya, serta memiliki daya serap yang baik (Departemen, 2005). Campuran etanol dan air adalah formula etanol yang paling sering dipakai untuk ekstraksi. Etanol dengan konsentrasi 96% sangat efektif dalam memisahkan senyawa aktif dari bahan dasar dan hanya menyari bahan pengganggu dalam jumlah sedikit yang terbawa dalam proses ekstraksi, serta merupakan pelarut yang tidak mendukung pertumbuhan jamur, ragi, dan bakteri (Candra *et al.*, 2021)

#### **D. Binatang Percobaan**

##### **1. Mencit (*Mus musculus*)**

Penggunaan hewan uji dalam penelitian kesehatan sering dilakukan untuk menilai kelayakan atau keamanan suatu obat serta untuk studi yang berhubungan dengan penyakit. Hewan yang umum digunakan di laboratorium termasuk mencit (*Mus musculus*), tikus putih (*Rattus norvegicus*), kelinci, dan hamster. Sekitar 40-80% dari penggunaan mencit sebagai hewan uji laboratorium, mencit banyak dipilih karena masa hidupnya pendek, memiliki banyak keturunan setiap kali melahirkan, variasi sifatnya tinggi, mudah untuk ditangani, dan karakteristik anatomi serta fisiologinya telah dipelajari dengan baik (Dina Khairani, Ilyas dan Yurnadi, 2024).

Tikus putih dan mencit adalah hewan yang biasa digunakan dalam penelitian di laboratorium karena mereka memiliki laju reproduksi yang sangat baik (sekitar 19-12 perkelahiran/anak), harga dan biaya pemeliharaan yang cukup terjangkau, serta efisiensi waktu karena sifat genetik bisa disesuaikan dengan cepat dibandingkan dengan hewan ternak yang lebih besar (Lestari, 2020).

Persyaratan mencit yang dapat dipakai sebagai hewan uji coba menurut Sulaksono (1987) adalah sebagai berikut:

1. Hewan harus tidak terkontaminasi oleh mikroba penyebab penyakit, karena keberadaan mikroba tersebut bisa mengganggu proses pengujian yang akan dilakukan.
2. Kemampuan untuk menghasilkan reaksi kekebalan yang efektif.
3. Sensitivitas terhadap berbagai penyakit.
4. Pemenuhan kebutuhan gizi, serta perawatan, kebersihan, dan kesehatan hewan harus baik dan terjaga. (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	: <i>Mus musculus</i>



Gambar 2. Mencit (*Mus musculus* L.) (Akbar, 2010)

### 3. Karakteristik mencit

Mencit (*Mus musculus*) mempunyai karakteristik berupa ukuran tubuh yang kecil, berwarna putih, dan memiliki siklus estrus yang teratur, yaitu berlangsung selama 4-5 hari. Lingkungan untuk merawat mencit (*Mus musculus* L.) harus selalu bersih, kering, dan bebas dari suasana bising. Suhu di dalam tempat pemeliharaan harus dijaga tetap antara 18-19°C, dan kelembapan udara diatur antara 18-35 gram. Umur hidupnya berkisar antara 1-2 tahun, tetapi bisa mencapai 3 tahun. Periode reproduksi untuk mencit betina berlangsung selama 4-5 hari. Baik mencit betina maupun jantan dapat dikawinkan saat mereka berusia 8 minggu. Proses kehamilan berlangsung selama 19-20 hari. Rata-rata jumlah anak mencit yang dilahirkan berkisar antara 6-15 ekor, dengan berat saat lahir antara 0,5-1,5 gram. Berat badan mencit jantan dewasa biasanya berkisar antara 20-40 gram, sementara mencit betina memiliki berat badan berkisar 25-40 gram (Purwo *et al.*, 2018).

### 4. Penanganan hewan percobaan mencit

Cara mengambil dan memegang mencit dalam penelitian: Buka kandang dengan perlahan, cukup lebar untuk ukuran pergelangan tangan, angkat mencit dengan cara memegang ekornya (3-4 cm dari bagian ujung). Tempatkan di atas lembaran kawat atau permukaan kasar lainnya. Pegang lehernya di antara jari telunjuk dan ibu jari tangan kiri. Pindahkan ekornya dari tangan kanan ke antara jari manis dan jari kelingking tangan kiri. Mencit sudah siap untuk mendapatkan perlakuan (Radji, 2007).

### 5. Pemberian obat secara oral

Cara pemberian obat kepada mencit dilakukan dengan menggunakan alat suntik yang dilengkapi jarum serta kanula yang memiliki ujung tumpul dan berbentuk bulat. Jarum atau kanula yang memiliki ujung tumpul dan berbentuk bulat. Jarum atau kanula ditempatkan perlahan ke dalam mulut, kemudian diarahkan melalui langit-langit ke bagian belakang hingga mencapai esofagus (Radji, 2007). Untuk memberikan dosis yang tepat untuk mencit (*Mus musculus*), dosis dari manusia dapat dijadikan acuan. Berikut ini adalah tabel yang menunjukkan konversi perhitungan dosis dari manusia ke hewan (mencit):

**Tabel 1. Tabel konversi dosis (*Mus musculus* L.) (Laurence dan Bacharach, 1964)**

Hewan	Mencit 20 g	Tikus 200 g	Marmut 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
Marmut 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	0.31	0.07	0.076	0.16	0.32	1.0

## E. Nyeri

### 1. Definisi nyeri

Nyeri merupakan pengalaman yang tidak nyaman secara fisik maupun emosional yang terkait dengan kerusakan jaringan yang sudah terjadi atau yang mungkin terjadi, atau dijelaskan dengan istilah tersebut (IASP, 2020). Faktor penyebab nyeri dapat dikelompokkan dalam beberapa kategori, seperti cedera fisik, peradangan penyakit kronis seperti kanker atau arthritis, serta gangguan saraf. Nyeri terjadi akibat aktivitas nociceptor nyeri khusus yang bereaksi terhadap rangsangan berbahaya, misalnya cedera fisik, suhu yang sangat panas atau dingin, atau zat kimia tertentu (Tominaga *et al.*, 2003).

Berdasarkan lamanya waktu, rasa nyeri bisa dibedakan menjadi nyeri akut dan nyeri kronis. Nyeri akut sifatnya hanya sementara, umumnya tidak berlangsung lebih dari tiga bulan, serta berfungsi sebagai mekanisme pertahanan tubuh terhadap luka. Proses ini melibatkan aktivitas nociceptor secara langsung yang kemudian mengirim sinyal rasa nyeri melalui serabut saraf-A-delta dan C menuju otak (Treede *et al.*, 2019). Disisi lain, nyeri kronis berlangsung lebih lama dan sering kali tidak memiliki fungsi biologis yang jelas. Nyeri kronis biasanya berkaitan dengan perubahan pada sistem saraf pusat, seperti sensitisasi sentral, yang menyebabkan peningkatan kepekaan terhadap rasa sakit, meskipun sumber rasa sakit aslinya sudah sembuh (Treede *et al.*, 2019).

Penanganan nyeri melibatkan cara-cara farmakologi dan non-farmakologi. Cara medis mencakup penggunaan obat-obatan pereda nyeri, seperti NSAID, opioid, atau obat tambahan seperti antidepresan (Driscoll *et al.*, 2021). Obat-obatan ini berfungsi untuk menghalangi pelepasan zat inflamasi atau mengganggu

pengiriman sinyal nyeri di sistem syaraf pusat. Di sisi lain, metode non-farmakologi seperti fisioterapi, teknik relaksasi, pendekatan kognitif-perilaku dapat membantu menurunkan pengalaman nyeri dengan mengubah respon emosional dan kognitif terhadap rasa nyeri (Tjay dan Rahardja, 2002).

## 2. Penggolongan nyeri

**2.1. Nyeri ringan.** Nyeri ringan termasuk sakit gigi, sakit kepala, nyeri otot akibat infeksi virus, nyeri saat haid, dan keseleo. Untuk mengatasi nyeri ringan, analgetik perifer atau obat non-narkotik seperti paracetamol, acetosal, dan glafenin bisa digunakan (Azwar, 2012).

**2.2. Nyeri menahun.** Nyeri yang berkepanjangan seperti reumatik dan arthritis termasuk dalam kategori ini. Untuk nyeri yang bersifat menahun, dapat digunakan analgetik anti-inflamasi seperti acetosal, ibuprofen, dan indometasin (Azwar, 2012).

**2.3. Nyeri hebat menahun.** Rasa sakit yang parah dan berlangsung lama, seperti yang dialami penderita kanker atau neuralgia berat. Pada jenis nyeri ini, analgetik narkotik seperti amida, dan benzotramida digunakan (Azwar, 2012).

## 3. Mekanisme nyeri

Mekanisme terjadinya nyeri dimulai dengan adanya rangsangan nyeri yang mengaktifkan serabut C. Ketika serabut C ini aktif, akan terjadi transmisi sinyal saraf yang menyebabkan rasa sakit atau nyeri terasa (Khoirun Nisa' dan Kamidah, 2023). Peradangan dapat menyebabkan nyeri melalui beberapa cara, yaitu:

1. Peradangan atau disebut dengan antiinflamasi menyebabkan pelepasan zat kimia seperti bradikinin, serotonin (5-hidroksi triptamin), dan prostaglandin. Zat-zat kimia ini mengaktifkan serabut C sehingga rasa sakit atau nyeri muncul.
2. Peradangan juga merangsang pembentukan faktor pertumbuhan *neuron growth factor* (NGF). NGF ini selanjutnya menginduksi serabut C yang aktif untuk melepaskan neuropeptida seperti substansi-P dan calcitonin *gene-related peptide*, yang dapat menginduksi peningkatan transmisi saraf dan menyebabkan rasa nyeri (Katheline dan Hidayat, 2018).

Nyeri dapat diatasi dengan penggunaan obat penghilang rasa sakit, seperti NSAID dan obat golongan opioid. NSAID berfungsi dengan menghalangi

pelepasan zat kimia seperti bradikin, serotonin, dan prostaglandin, yang dapat menurunkan timbulnya rasa sakit. Di sisi lain, obat jenis opioid mengurangi nyeri melalui mekanisme penghambatan yang bersifat menurun. Opioid mendorong pelepasan serotonin dan norepinefrin, yang mengurangi perangsangan transmisi saraf sehingga nyeri tidak terjadi (I, 2021).

#### **4. Penanganan nyeri**

Nyeri bisa diatasi melalui beberapa metode, termasuk menghalangi rangsangan yang mengenai reseptor nyeri di bagian luar tubuh dengan penggunaan analgetik perifer, mencegah transmisi sinyal pada saraf sensorik, contohnya dengan anestetika lokal, serta menghentikan sinyal nyeri dipusat saraf dengan menggunakan obat penghilang rasa sakit, aspek psikologis juga berperan, seperti ketahanan individu dan kemampuan untuk menghadapi rasa sakit (Azwar, 2012).

### **F. Analgetik**

Analgetik, yang sering disebut sebagai obat pereda nyeri, adalah senyawa yang mampu mengurangi atau mengatasi rasa nyeri tanpa menghapus kesadaran seseorang. Terdapat dua kategori analgetik yang mengurangi efeknya, yaitu analgesik narkotik dan analgetik perifer (Tjay dan Rahardja, 2007).

#### **1. Analgetik non narkotik**

Analgetik ini sering dikenal sebagai analgetik yang bekerja secara perifer. Dari segi kimia, analgetik perifer bisa dibagi menjadi beberapa kategori, yang meliputi paracetamol, jenis salisilat (seperti asetosal, salisilamida, dan benorilat), penghambat prostaglandin (seperti ibuprofen), (asam mefenamat, glafenin) turunan antranilat serta turunan pirazolon (termasuk propifenazon, isopropilaminofenazon, dan metamizol), serta benzidamin (Tjay dan Rahardja, 2007). Jenis analgesik ini memiliki efektivitas yang cenderung lemah hingga sedang dan bekerja di bagian perifer, karena obat ini tidak mempengaruhi sistem saraf pusat, tidak menurunkan kesadaran, dan tidak menyebabkan ketergantungan. Analgesik ini dapat mempengaruhi cara sintesis prostaglandin dengan menghambat enzim siklooksigenase, yang mengakibatkan asam arakhidonat dan asam C<sub>2</sub>O yang tidak

jenuh tidak bisa membentuk endoperoxida, yang merupakan bahan dasar untuk prostaglandin (Tjay dan Rahardja, 2007).

Obat-obatan dalam kategori ini bertujuan untuk memengaruhi enzim, khususnya enzim siklooksigenase (COX). Enzim COX memiliki peran penting dalam memproduksi zat berkaitan dengan nyeri, salah satunya adalah prostaglandin. Cara kerja umum dari jenis analgesik ini adalah dengan menghambat pembentukan prostaglandin melalui inhibisi enzim COX di area yang mengalami cedera, sehingga mengurangi jumlah zat mediator nyeri. Mekanismenya mirip dengan NSAID dan penghambat COX (Zakiyah, 2015). Dalam penanganan nyeri menggunakan analgesik, aspek psikologis juga berperan penting, seperti tingkat kesabaran individu dan cara masing-masing dalam meredakan nyeri. Nyeri yang ringan bisa diatasi dengan obat perifer atau aminifezon. Obat ini menghilangkan nyeri tanpa memengaruhi sistem saraf pusat, tidak menurunkan kesadaran, dan tidak menyebabkan ketergantungan (Tjay dan Rahardja, 2002).

## **2. Analgetik narkotik**

Analgetik sentral, yang juga dikenal sebagai narkotik, terdiri dari obat-obatan dalam kategori narkotik (opioid) dan bekerja di sistem pusat. Zat-zat ini sangat efektif dalam mengurangi nyeri dengan titik aksi di sistem saraf pusat, sehingga sering juga disebut sebagai analgesik yang kuat (hipoanalgesik) (Tjay & Rahardja, 2002). Obat-obatan dalam kategori analgetik narkotik efektif untuk mengatasi nyeri yang parah, seperti pada pasien yang menderita kanker dan patah tulang. Efek utama dari analgetik narkotik terjadi melalui pengikatan pada reseptor dalam sistem saraf pusat, yang mencakup analgesia, euforia, sedasi, dan pengurangan pernapasan. Kategori analgetik terbagi menjadi tiga kelompok: pertama adalah agonis opiat, yang mencakup morfin, kodein, heroin, dan nikomorfin, serta zat sintesis seperti metadon dan turunannya (dekstromoramida, propoksifen, benzetramida), petidin dan turunannya (fentalin, sufentanil), serta tramadol. Kedua adalah antagonis opiat, yang terdiri dari nalokson, nalorfin, pentazosin, dan buprenorfin. Ketiga adalah kombinasi, seperti nalorfin dan nalbufin.

Mekanisme aksi dari analgetik narkotik adalah dengan mengikat sisa-sisa reseptor nyeri yang belum terisi oleh endorfin, sehingga penggunaan yang berkelanjutan dapat memicu pembentukan reseptor-reseptor baru, mengarah pada kebiasaan serta ketergantungan (Tjay dan Rahardja, 2007). Senyawa-senyawa ini berinteraksi dengan reseptor opioid tertentu di sistem saraf pusat, mengubah atau mengurangi persepsi serta reaksi emosional terhadap nyeri. Efeknya dapat dihalangi oleh nalokson. Dampak opioid dihasilkan melalui tiga reseptor, yaitu  $\mu$  (mu),  $\kappa$  (kappa), dan  $\delta$  (delta). Ketika analgetik ini dikonsumsi dalam waktu yang lama, stimulasi pada pembentukan reseptor nyeri dapat terjadi, menyebabkan munculnya rasa ketergantungan dan mengantuk (Sulistia *et al.*, 2004).

### **G. Tramadol**

Tramadol adalah salah satu jenis obat penghilang nyeri yang berfungsi secara sentral dan memiliki sifat agonis opioid (mirip dengan opium atau morfin). Obat ini dapat diberikan dengan cara oral, parental, intravena, atau intramuscular. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa efek samping yang mungkin muncul akibat pemberian tramadol secara bolus intravena antara lain adalah mual, muntah, pusing, gatal, sesak napas, serta mulut kering dan berkeringat. Selain itu, tramadol dianggap lebih aman dibandingkan dengan analgetik morfin lainnya (Ivail, 2013).

#### **1. Sifat farmakodinamik**

Tramadol bekerja dengan cara mengikat reseptor opioid yang terdapat di otak dan spinal, sehingga menghambat transmisi sinyal nyeri dan perifer ke otak, serta meningkatkan aktivitas saraf penghambat monoaminergik dari otak menuju spinal, sehingga mengakibatkan pengurangan transmisi sinyal nyeri (Ajartha, 2007). Bioavailabilitas tramadol mencapai 70% hingga 90% pada pemberian peroral, dengan pemberian dua kali sehari dapat mengendalikan nyeri secara efektif (Ivail, 2013).

#### **2. Sifat farmakokinetik**

Dalam penggunaan secara oral seperti tablet atau kapsul, tramadol akan muncul dalam plasma dalam rentang waktu 15 hingga 45 menit, dengan efek mulai terasa setelah 1 jam dan mencapai konsentrasi plasma rata-rata dalam waktu 2 jam.



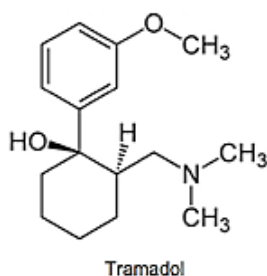
Absolute oral bioavailability tramadol diperkirakan sekitar 68% setelah pemberian satu dosis dan dapat meningkat menjadi 90% hingga 100% pada penggunaan berulang (Imail, 2013). Tramadol mengalami metabolisme hepatic secara cepat dapat diserap pada traktus gastrointestinal, 20% mengalami first pass metabolisme pada hati. Mean elimination half-life dari tramadol setelah pemakaian oral atau pemakaian secara intravena yaitu 5 hingga 6 jam. Hampir 90% dari dosis oral akan dikeluarkan melalui ginjal. Elimination half-life meningkat sekitar dua kali lipat pada pasien yang mengalami gangguan fungsi hepatic atau renal (Stefan *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 (Imail, 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 ( $C_{max}$ ) sebesar 280 hingga 308 ug/L tercapai pada 1,6 hingga 22 jam pasca dosis ( $t_{max}$ ) (Imai, 2013).



Gambar 3. Struktur kimia tramadol (Putra & Subarnas, 2019)

## **H. Metode Uji Analgetik**

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

Metode ini dilakukan dengan mengamati reaksi hewan percobaan yang berupa melompat dan atau menjilat ketika diberikan rangsangan panas. Reaksi hewan percobaan yang berupa lompatan dan atau jilatan ini adalah respon terhadap rasa sakit yang disebabkan oleh rangsangan panas (Mantiri *et al.*, 2013).

### **2. Metode rangsangan kimia (*Writhing Test*)**

Metode writhing test ialah suatu cara uji yang dilakukan dengan memberikan induksi asam asetat secara intraperitoneal pada hewan uji. Evaluasi obat tersebut dilakukan dengan melihat kemampuannya dalam mengurangi rasa sakit yang disebabkan pada hewan uji. Rasa sakit yang diamati ditunjukkan dengan gerakan menggeliat, di mana kedua pasang kaki bergerak maju dan mundur serta perut menekan ke lantai, yang terjadi maksimal setelah 5 menit pasca induksi (Sentat *et al.*, 2016).

### **3. Metode *tail flick***

Metode ini dilaksanakan pada hewan percobaan dengan ekor yang ditempatkan pada permukaan datar. Cara kerjanya melibatkan penerapan radiasi panas pada ekor hewan uji, yang menyebabkan ekor terangkat dengan gerakan yang cepat dan kuat. Dalam prosedur ini, waktu yang dihabiskan oleh hewan uji untuk menarik ekornya dari sumber panas dicatat. Waktu penarikan biasanya berkisar antara 2 hingga 20 detik, karena kulit ekor dapat mengalami luka bakar. Suatu elemen pemanas dimasukkan ke dalam alat untuk mengatur tingkat panas. Metode ini sangat baik untuk mengevaluasi senyawa analgesik yang bekerja pada sistem opioid, karena opioid secara langsung meningkatkan ambang nyeri termal yang diukur dengan tail flick (Ummah, 2019).

## **I. Landasan Teori**

Nyeri adalah pengalaman yang tidak menyenangkan baik secara fisik maupun emosional, yang muncul akibat kerusakan atau potensi kerusakan pada jaringan (Ikawati, 2014). Pengalaman sensoris yang dialami pada nyeri akut timbul dari rangsangan nokius yang diperantai oleh sistem sensorik nosiseptif. Proses ini

berjalan mulai dari perifer melalui medula spinalis, batang otak, talamus dan korteks serebri. Apabila terjadi kerusakan jaringan, maka sistem nosiseptif bergeser dari melindungi menjadi membantu proses penyembuhan jaringan yang rusak (Kurniawan, 2015). Rasa nyeri seringkali berfungsi sebagai sinyal perlindungan bagi tubuh dan harus dianggap sebagai indikasi adanya masalah dalam jaringan, seperti peradangan (misalnya rematik atau encok), infeksi jasad renik, atau kejang otot. Nyeri yang disebabkan oleh rangsangan yang bersifat rematis, kimiawi atau fisis (kalor listrik) juga dapat menyebabkan kerusakan pada jaringan. Rangsangan tersebut memicu pelepasan senyawa tertentu yang dikenal sebagai mediator nyeri (Tjay & Rahardja, 2002).

Analgesik, yang sering disebut sebagai obat pereda nyeri, adalah senyawa yang berfungsi untuk menenangkan atau menghentikan rasa sakit tanpa mengganggu kesadaran. Analgesik memiliki dua kategori berdasarkan cara kerjanya, yaitu analgesik narkotik dan analgesik perifer. Secara kimia, analgesik perifer dapat diklasifikasikan menjadi beberapa kelompok, termasuk paracetamol, salisilat (asetosal, salisilamida, dan benorilat), obat yang menghambat prostaglandin seperti ibuprofen, derivat-antranilat (mefenaminat dan glafenin), dan derivat-pirazolon (propifenazon, isopropilaminofenazon, dan metamizol), serta benzidamin (Tantum) (Tjay & Rahardja, 2007). Sementara itu, analgesik narkotik dapat menurunkan kesadaran dan memiliki efek menenangkan atau memicu tidur, yang dapat menyebabkan toleransi dan kebiasaan serta ketergantungan baik fisik dan psikis, contohnya adalah kelompok morfin dan turunannya seperti morfin, kodein, heroin, hidromorfin, hidrokodon, dan diionin (Tjay & Rahardja, 2002).

Daun cocor bebek adalah tanaman yang dikenal memiliki manfaat sebagai analgetik. Banyak penelitian yang menunjukkan bahwa daun cocor bebek mengandung flavonoid. Flavonoid berfungsi sebagai analgetik dengan mekanisme kerjanya menghambat enzim siklooksigenase. Rasa nyeri akan berkurang karena pengurangan produksi prostaglandin yang disebabkan oleh asam arakidonat (Safitri, 2013). Pada tumbuhan cocor bebek (*Kalanchoe pinnata* L.) terdapat berbagai macam senyawa metabolit sekunder. Senyawa tersebut bisa digunakan sebagai bahan untuk obat tradisional. Beberapa senyawa metabolit sekunder yang

ada di dalamnya meliputi flavonoid, alkaloid, tanin, dan saponin (Saputra *et al.*, 2018). Beberapa flavonoid menunjukkan afinitas terhadap reseptor  $\mu$ -opioid, yang berperan dalam mengurangi rasa nyeri dan menghasilkan efek analgesik dengan cara meningkatkan pelepasan opioid endogen, seperti endorfin dan enkephalin, yang mengurangi persepsi rasa sakit (Katavic *et al.*, 2007). Alkaloid bekerja dengan mengikat reseptor opioid di otak dan sumsum tulang belakang, menghambat pelepasan neurotransmitter pro-nyeri (seperti substansi P dan glutamat) dan meningkatkan toleransi terhadap rasa sakit. Efek analgesik ini diperantarai oleh pengaktifan jalur penghambatan di sistem saraf pusat (Mathew & Mahadevan, 2002). Saponin dapat mengurangi pelepasan neurotransmitter pro-nyeri, seperti substansi P, melalui aktivasi jalur reseptor opioid. Saponin diketahui menekan produksi sitokin inflamasi yang membantu mengurangi sensasi nyeri yang disebabkan oleh peradangan (Shi *et al.*, 2018). Tanin memiliki sifat anti-inflamasi yang signifikan, yang membantu mengurangi nyeri melalui penghambatan jalur inflamasi, termasuk penurunan produksi prostaglandin dan sitokin inflamasi (Khan, 2016). Berdasarkan penelitian Lara (2015) ekstrak daun cocor bebek menggunakan pelarut yang berbeda yaitu etanol 70% memiliki aktivitas analgetik dengan dosis 100 mg/kg BB, 200 mg/kg BB, 300 mg/kg BB menunjukkan adanya aktivitas analgetik pada mencit menggunakan metode *writhing refleks*, dosis 100 mg/kg BB memiliki efek analgetik yang efektif dibandingkan dengan dosis lainnya.

## J. Hipotesis

Hipotesis pada penelitian ini adalah

Pertama, ekstrak etanol daun cocor bebek (*Kalanchoe pinnata* L.) dapat memberikan aktivitas analgetik pada mencit putih jantan (*Mus musculus*) yang diujikan menggunakan metode *tail flick*.

Kedua, dosis ekstrak etanol daun cocor bebek (*Kalanchoe pinnata* L.) dengan dosis 100 mg/kg BB dapat memberikan efek analgetik pada mencit putih jantan (*Mus musculus*) yang diuji dengan metode *tail flick*.