

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tanaman Buah Pare



Gambar 1. Tanaman pare (*Momordica charantia* L.) (MD, 2021)

1. Klasifikasi tanaman pare

Pare, yang juga dikenal sebagai *bitter melon* atau *balsam pear*, adalah tanaman obat yang banyak diteliti karena kandungan antioksidannya yang melimpah. Tanaman ini, dengan nama ilmiah *Momordica charantia* L., termasuk dalam keluarga Cucurbitaceae dan sering disebut karela. Pare merupakan tumbuhan semusim yang merambat, menghasilkan buah berbentuk lonjong dengan permukaan berbintil dan daging buah yang tebal, serta mengandung banyak biji di dalamnya. Kriteria untuk menentukan bahwa pare sudah siap untuk dipanen adalah ketika buahnya telah menunjukkan bintil-bintil, memiliki bentuk lonjong yang meruncing, serta kulit yang tampak mengkilap. Selain itu, keriput pada kulit buah tidak terlalu rapat dan alur-alurnya belum melebar (Ahmad *et al.*, 2016). Tanaman pare memiliki berbagai manfaat diantaranya sebagai obat untuk penyakit analgetik dan antipiretik (Subahar, 2004).

Berdasarkan taksonomi atau klasifikasi tanaman, pare (*Momordica charantia* L.) dikelompokkan sebagai berikut (Syahputra, 2024):

Kingdom	: Plantae
Divisi	: Spermatophyte
Kelas	: Icotyledoneae
Ordo	: Cucubitales
Family	: Cucurbitaceae
Genus	: Momordica
Spesies	: <i>Momordica charantia</i> L.

2. Nama daerah

Pare atau dikenal dengan nama ilmiah (*Momordica charantia* L.) dapat tumbuh diberbagai wilayah di Indonesia. Tanaman pare memiliki banyak sebutan lokal di berbagai daerah antara lain: pare (Jawa), *periu* (Gayo), *peria* (Toba), *foria* (Nias), *kambenh/ peria* (Minangkabau), *paria* (Sunda), *pepareh* (Madura), *paria* (Bali), *paita* (Sumba), *paliek* (Roti), *belenggede* (Gorontalo), *pania* (Timor), *paria* (Makasar/ Bugis), *papare* (Ternate), *papare* (Halmahera), dan *peria* (Melayu) (Situmorang & Hasibuan, 2023).

3. Morfologi tanaman

Tanaman pare memiliki batang yang berusuk lima dengan panjang sekitar 2,5 meter. Batang tanaman muda dilindungi oleh bulu yang tebal. Setiap daun tunggal memiliki tangkai panjang antara 1,5 hingga 5,3 cm, dan berwarna hijau pucat. Bunga tanaman pare tumbuh secara tunggal dan hermafrodit pada setiap pohon, dengan tangkai panjang dan berwarna kuning. Batang tanaman pare sendiri memiliki lima rusuk dengan panjang antara 2 hingga 5 cm. Selain itu, batang yang masih muda dilapisi rambut yang sangat tebal (Mauliddiana & Usmadi, 2022).

Daun pare memiliki bentuk tunggal yang lonjong, lebat, dan melengkung. Pola urat daun terlihat seperti jari. Tangkai daun tumbuh dari ketiak daun dan memiliki panjang antara 7 hingga 12 cm. Bagian atas daun berwarna hijau pucat, sementara bagian bawahnya berwarna hijau muda atau kekuningan. Daun pare biasanya terdiri dari lima helai yang tersusun rapi, dengan panjang ekor mencapai 1,5 hingga 5,3 cm. Daun tersebut berbentuk tunggal dengan pangkal yang menyerupai hati dan lebar antara 4 hingga 7 cm (Bastari *et al.*, 2017).

Bunga pare muncul dari ketiak daun dan memiliki variasi warna kuning cerah. Terdapat dua jenis bunga, yaitu bunga jantan dan bunga betina, yang memiliki bentuk runcing, halus, dan berbulu. Kelopak bunga mekar berbentuk lonceng dengan banyak garis. Tangkai bunga jantan memiliki panjang antara 2 hingga 5,5 cm, sedangkan tangkai bunga betina bisa mencapai 1 hingga 10 cm (Rahmatullah & Sari, 2021).

Tanaman pare memiliki buah berwarna hijau muda hingga jingga tua, berbentuk bulat memanjang dengan 8 sampai 10 rusuk dan panjang buah 8 sampai 30 cm. Permukaan buah pare berkerut dengan beberapa tonjolan tak beraturan dengan rasa pahit bila dikonsumsi. Biji pare terdapat dalam buahnya, satu buahnya terdapat banyak biji, berwarna coklat kekuningan, pipih memanjang dan keras (Maghfoer *et al.*, 2019).

Tanaman pare memiliki batang yang berusuk lima dengan panjang sekitar 2,5 meter. Batang tanaman muda dilindungi oleh bulu yang tebal. Setiap daun tunggal memiliki tangkai panjang antara 1,5 hingga 5,3 cm, dan berwarna hijau pucat. Bunga tanaman pare tumbuh secara tunggal dan hermafrodit pada setiap pohon, dengan tangkai panjang dan berwarna kuning. Batang tanaman pare sendiri memiliki lima rusuk dengan panjang antara 2 hingga 5 cm. Selain itu, batang yang masih muda dilapisi rambut yang sangat tebal (Mauliddiana & Usmadi, 2022).

4. Khasiat tanaman

Secara tradisional pare telah dikenal sebagai obat antidiabetes, antikanker, antipiretik, analgetik, antiinflamasi, antivirus dan sebagai penurun kolesterol. Seluruh bagian dari pare mulai dari buah, daun, akar dan batangnya telah digunakan dalam pengobatan tradisional yaitu untuk membantu mengobati penyakit hiperlipidemia, gangguan pencernaan, infeksi mikroba serta terkait masalah menstruasi. Pare berkhasiat sebagai obat tradisional seperti antidiabetes, antelmintik, antimalaria dan kontrasepsi (Jia *et al.*, 2017).

5. Kandungan kimia tanaman

Buah pare mengandung berbagai senyawa kimia yang berkontribusi sebagai pereda nyeri berupa alkaloid, flavonoid, tanin, steroid dan saponin. (Maghfoer *et al.*,

2019). Pare juga kaya akan vitamin (seperti vitamin C dan vitamin A), mineral (kalium, magnesium, dan zat besi), serta serat (AS *et al.*, 2018).

5.1. Alkaloid. Alkaloid merupakan metabolisme sekunder pada tanaman. Alkaloid terdapat pada bagian buah, daun, biji dan kulit pada batang. Alkaloid memiliki beberapa khasiat di bidang kesehatan diantaranya pemicu sistem saraf, menaikkan tekanan darah, mengurangi rasa sakit, penenang, obat penyakit jantung dan antimikroba (Imani, 2014).

5.2. Flavonoid. Flavonoid adalah senyawa polifenol yang bersifat polar. Flavonoid mudah larut dalam pelarut polar seperti etanol, metanol, butanol dan aseton. Flavonoid merupakan antioksidan kuat yang dapat mengobati kanker dan penyakit jantung (Imani, 2014).

5.3. Tanin, Tanin adalah senyawa aktif metabolit sekunder yang berkhasiat sebagai adstringen, antidiare, antibakteri dan antioksidan. Tanin termasuk zat organik yang sangat kompleks, terdiri dari fenolik yang sulit dipisahkan dan sulit mengkristal, dapat mengendapkan dan bersenyawa dengan protein (Imani, 2014).

5.4. Saponin. Saponin adalah bentuk glikosida dari sapogenin, memiliki sifat polar dan dapat membentuk busa setelah dilakukan pengocokan dalam air. (Kristanti, 2008). Busa yang terbentuk menunjukkan glikosida yang berpotensi membentuk buih dalam air yang terhidrolisis menjadi glukosa (Imani, 2014).

5.5. Steroid. Steroid adalah kelompok metabolit sekunder yang juga berasal dari proses siklisasi squalena, membentuk struktur dasar tetrasiklik (empat cincin) yang khas. Senyawa steroid biasanya terikat pada gugus alkohol, asam karboksilat, atau aldehid. Steroid memiliki berbagai aktivitas farmakologis, seperti antivirus, antibakteri, anti-inflamasi, antikanker (Darshani *et al.*, 2022) serta berpotensi sebagai analgetik (Chen *et al.*, 2018).

B. Simplisia

1. Definisi simplisia

Simplisia merupakan bahan alamiah yang belum mengalami proses pengolahan apapun dan kecuali dinyatakan lain berbentuk bahan yang telah

dikeringkan dan dimanfaatkan sebagai obat. Terdapat tiga macam simplisia, yaitu simplisia nabati, simplisia hewani dan simplisia mineral (pelikan) (Pranoto, 2024).

Simplisia nabati adalah simplisia yang berasal dari bagian tanaman utuh atau eksudat tanaman yaitu sel yang keluar secara spontan dari tanaman atau isi sel yang dipisahkan dengan cara tertentu dari tanaman akan tetapi belum berupa zat kimia murni (Arsyad *et al.*, 2023).

Simplisia hewani adalah simplisia yang berasal dari bagian tubuh hewan utuh atau zat – zat yang dihasilkan hewan akan tetapi belum berupa zat kimia murni. Simplisia mineral (pelikan) adalah simplisia yang berasal dari mineral (pelikan) yang sudah diolah maupun belum diolah dengan cara sederhana dan belum berupa zat kimia murni (Arsyad *et al.*, 2023).

2. Tahapan pembuatan simplisia

Pembuatan simplisia yang baik dimulai dari pengumpulan bahan baku, sortasi basah, pencucian, penirisan, perajangan, pengeringan, sortasi kering, pengemasan dan penyimpanan (Arsyad *et al.*, 2023).

2.1 Pengumpulan bahan baku. Senyawa aktif dalam suatu simplisia dengan simplisia lain memiliki kadar yang berbeda – beda tergantung pada bagian tanaman yang digunakan, waktu panen dan umur atau bagian tanaman saat proses pemanenan.

2.2 Sortasi basah. Tujuan dilakukannya sortasi basah adalah untuk memisahkan cemar berupa kotoran dan bahan asing lain dari bahan yang akan dibuat menjadi simplisia. Pencucian simplisia dengan air bersih dapat mengurangi jumlah kontaminan dan mengurangi jumlah mikroba awal.

2.3 Pencucian. Simplisia harus melewati tahapan pencucian menggunakan air bersih dengan tujuan mengurangi jumlah mikroba awal.

2.4 Perajangan. Tujuan dilakukannya perajangan bahan simplisia adalah mempermudah proses pengeringan, pengepakan dan penggilingan.

2.5 Pengeringan. Untuk memperoleh simplisia yang tahan lama perlu dilakukan pengeringan sehingga simplisia dapat disimpan dalam jangka waktu lebih lama. Penurunan kadar air dapat menghentikan reaksi enzimatik sehingga dapat mencegah penurunan mutu atau rusaknya simplisia.

2.6 Sortasi kering. Sortasi kering dilakukan sebelum simplisia dikemas untuk disimpan. Tujuan dari sortasi kering adalah untuk memisahkan bahan pengotor dan benda asing seperti bagian tanaman yang tidak diinginkan yang masih tertinggal pada simplisia kering. Sortasi kering merupakan tahapan terakhir pembuatan simplisia.

2.7 Pengepakan dan penyimpanan. Selama penyimpanan, simplisia dapat mengalami kerusakan. Kerusakan yang terjadi disebabkan oleh berbagai faktor eksternal dan internal, meliputi cahaya, oksigen dalam udara, reaksi kimia, dehidrasi, penyerapan air, pengotoran, serangga dan kapang. Kerusakan pada simplisia dapat menurunkan mutu, sehingga menyebabkan simplisia tidak memenuhi persyaratan yang telah ditentukan. Oleh sebab itu, penyimpanan simplisia harus memperhatikan beberapa hal yang dapat menyebabkan kerusakan simplisia, diantaranya cara pengepakan, cara pengemasan dan penampungan, persyaratan gudang, cara sortasi dan pemeriksaan mutu serta proses pengawetan. Penyebab utama kerusakan simplisia adalah kelembapan dan air.

2.8 Pemeriksaan mutu. Simplisia yang telah diterima harus melalui pemeriksaan mutu simplisia. Simplisia harus berupa simplisia murni dan memenuhi persyaratan umum simplisia, sesuai yang tertera dalam Farmakope Indonesia, Ekstra Farmakope Indonesia maupun Materia Medika Indonesia edisi terakhir. Apabila pada simplisia terdapat paparan dari salah satu atau ketiga buku tersebut maka harus memenuhi persyaratan yang disebutkan dalam paparan. Simplisia dikatakan bermutu, apabila memenuhi persyaratan yang tertera dalam Farmakope Indonesia, Ekstra Farmakope Indonesia maupun Materia Medika Indonesia edisi terakhir. Beberapa cara yang dilakukan dalam pemeriksaan mutu simplisia diantaranya uji organoleptik, makroskopik dan cara kimia, serta uji mutu secara biologi untuk jenis simplisia tertentu.

C. Ekstraksi

1. Definisi kstrak

Ekstrak adalah sediaan kental yang diperoleh dengan mengekstraksi senyawa aktif dari simplisia baik nabati maupun hewani dengan pelarut yang sesuai, selanjutnya seluruh pelarut diuapkan dan sisa serbuk yang diperoleh diproses sesuai dengan standar yang telah ditentukan (RI, 2000).

Ekstraksi adalah metode untuk menarik atau memisahkan satu atau lebih komponen aktif dari senyawa metabolit sekunder yang terdapat pada jaringan tumbuhan atau hewan, dengan menggunakan pelarut yang sesuai melalui prosedur yang telah ditetapkan. Selama proses ekstraksi, pelarut akan meresap ke dalam material padat tumbuhan atau hewan, yang menyebabkan dinding sel mengalami pembengkakan dan pelonggaran pada kerangka selulosa. Pori-pori dinding sel menjadi lebih lebar, sehingga pelarut dapat dengan mudah masuk ke dalam sel. Komponen di dalam sel akan pecah dan berbagai bahan akan larut ke dalam pelarut sesuai dengan tingkat kelarutannya, lalu berdifusi keluar karena adanya perbedaan konsentrasi bahan terlarut di dalam dan di luar sel. Jumlah serta jenis senyawa yang terlarut dalam pelarut tergantung pada jenis pelarut yang digunakan (Wahyuningsih *et al.*, 2024).

Pembuatan ekstrak bertujuan untuk memperoleh zat berkhasiat dari simplisia dengan konsentrasi tinggi, sehingga mempermudah dalam pengaturan dosisnya. Dalam sediaan ekstrak, kadar zat berkhasiat dapat distandarisasi, sedangkan pada simplisia, kadar zat berkhasiat sering kali bervariasi (Wahyuningsih *et al.*, 2024).

2. Metode Ekstraksi

Metode ekstraksi terbagi menjadi dua, yaitu ekstraksi dengan cara panas dan cara dingin. Ekstraksi dengan cara panas meliputi metode refluks, destilasi uap air, digesti, infundasi dan dekok. Sedangkan, ekstraksi dengan cara dingin meliputi metode maserasi, perkolasi dan segmentasi. Pemilihan metode ekstraksi disesuaikan dengan tujuan untuk mendapatkan kandungan kimia yang diinginkan (Utami *et al.*, 2020).

Maserasi merupakan proses pengekstrakan simplisia menggunakan pelarut dengan beberapa kali pengocokkan atau pengadukan pada temperatur ruang (kamar). Maserasi adalah metode penyarian simplisia paling sederhana, dengan merendam serbuk simplisia dalam pelarut yang sesuai, disertai dengan pengocokkan atau pengadukan beberapa kali pada suhu kamar. Berbeda dengan remaserasi, remaserasi melibatkan penambahan pelarut berulang kali setelah penyaringan maserat pertama dan maserat seterusnya. Maserasi digunakan untuk menyaring simplisia yang mengandung zat yang mudah larut dalam cairan penyari. Cairan penyari yang umumnya digunakan dalam maserasi adalah pelarut dengan sifat nonpolar, semipolar dan polar. Pemilihan cairan penyari harus mempertimbangkan bentuk serta faktor – faktor yang membuat cairan penyari efektif. Cairan penyari yang baik harus memenuhi kriteria seperti murah, mudah diperoleh, stabil secara fisika dan kimia, tidak reaktif, tidak mudah menguap, tidak mudah terbakar, selektif dan tidak mempengaruhi zat berkhasiat (Pamungkas *et al.*, 2023).

Dalam penelitian ini, menggunakan metode maserasi sebagai metode penyariannya. Hal ini, dikarenakan cara pengerjaan dan peralatan yang digunakan sederhana serta mudah dilaksanakan. Namun, kerugian dari metode maserasi adalah waktu pengerjaan lama dan hasil penyarian kurang sempurna.

3. Pelarut

Pilihan pelarut yang tepat akan sangat mempengaruhi proses transfer massa zat terlarut yang diinginkan. Beberapa hal penting yang harus dipertimbangkan dalam memilih pelarut meliputi kemampuan pelarut untuk melarutkan zat secara optimal agar menghasilkan senyawa yang diinginkan sebanyak mungkin, serta memastikan pelarut tersebut aman dan tidak beracun. Selain itu, tingkat kepolaran pelarut juga menjadi faktor yang perlu diperhatikan dalam proses pemisahan. Pelarut polar melarutkan senyawa polar, sedangkan pelarut non polar melarutkan senyawa non polar (Pralisa Putri *et al.*, 2015)

Pemilihan cairan penyari harus mempertimbangkan beberapa kriteria, seperti harga terjangkau, mudah didapat serta stabil secara fisika dan kimia. Selain itu, cairan penyari harus bereaksi netral, tidak mudah menguap atau terbakar, penarikan zat berkhasiat secara selektif dan tidak mempengaruhi zat berkhasiat

yang dikehendaki. Terdapat tiga jenis pelarut atau cairan penyari yaitu pelarut polar, semi polar, dan non polar. Beberapa contoh cairan penyari adalah etanol, etanol-air dan air (Fakhruzy *et al.*, 2020).

Senyawa – senyawa yang terkandung dalam tanaman dapat diekstraksi dengan bantuan pelarut. Pemilihan pelarut yang dapat menjadi faktor krusial dalam proses ekstraksi. Jenis dan kualitas pelarut yang digunakan sangat mempengaruhi keberhasilan ekstraksi. Ekstraksi dengan pelarut didasarkan pada sifat kepolaran zat yang akan diekstraksi. Senyawa polar hanya dapat larut dalam pelarut polar seperti etanol, methanol, butanol dan air. Senyawa non polar hanya akan larut dalam pelarut non polar seperti eter, kloroform dan n-heksana (Jumasna, 2022).

Etanol adalah pelarut yang memiliki sifat polar dan non polar, sehingga dapat melarutkan berbagai senyawa seperti alkaloid, glikosida, minyak atsiri, steroid, tanin, flavonoid, kurkumin dan klorofil. Penggunaan etanol sebagai cairan penyari memiliki beberapa keuntungan, antara lain lebih selektif, mampu mencegah pertumbuhan kapang dan jamur, tidak beracun, dan memiliki daya serap yang baik (Depkes RI, 2020). Campuran etanol-air sering digunakan sebagai pelarut dalam proses ekstraksi. Etanol 96% memiliki keunggulan dalam ekstraksi senyawa kimia, mampu melarutkan lebih banyak senyawa dibandingkan pelarut lain seperti metanol dan air (Riwanti *et al.*, 2020). Etanol 96% merupakan pelarut yang sangat efektif untuk memisahkan bahan aktif dari simplisia, hanya menyaring sedikit bahan pengotor serta kapang dan kuman sukar berkembang biak (Khoirunnisa & Fuadi, 2023).

D. Hewan Uji Mencit

1. Mencit (*Mus musculus*)

Penggunaan hewan percobaan dalam penelitian kesehatan, umum dilakukan untuk menguji kelayakan atau keamanan suatu obat serta penelitian yang berkaitan dengan berbagai penyakit. Hewan laboratorium yang sering dimanfaatkan antara lain mencit (*Mus musculus*), tikus putih (*Rattus norvegicus*), kelinci dan hamster. Sekitar 40 – 80% penggunaan hewan model laboratorium melibatkan mencit. Hal

ini disebabkan mencit memiliki siklus hidup yang singkat, mampu melahirkan banyak anak dalam satu kelahiran, memiliki variasi sifat yang beragam, mudah ditangani serta karakteristik anatomi dan fisiologi yang telah dipelajari dengan baik (Tolistiawaty, 2014).

Tikus putih dan mencit banyak digunakan sebagai hewan laboratorium karena memiliki tingkat reproduksi yang tinggi, yaitu sekitar 12 – 19 anak per kelahiran. Selain itu, karena biaya pemeliharaan yang relative murah, efisiensi waktu yang baik, sifat genetik yang dapat diseragamkan dalam waktu yang lebih singkat dibandingkan dengan hewan ternak besar (Khairani *et al.*, 2024).

Syarat mencit yang dapat digunakan sebagai hewan percobaan meliputi : (1) bebas dari kuman patogen, karena keberadaan kuman tersebut dapat mengganggu reaksi percobaan yang diuji. (2) memiliki kemampuan menghasilkan respon imunitas yang baik. (3) peka terhadap suatu penyakit. (4) mendapat nutrisi yang baik, kebersihan terjaga, serta pemeliharaan dan kesehatan yang optimal. Mencit yang dikembangbiakkan di instalasi hewan coba layak digunakan dalam penelitian karena bebas dari parasit dan dipelihara dengan baik (Tolistiawaty, 2014).

2. Sistematika mencit

Sistematika dari hewan percobaan mencit adalah sebagai berikut :

Kingdom	: Animalia
Filum	: Chordata
Kelas	: Mamalia
Ordo	: Rodentia
Famili	: Muridae
Genus	: Mus
Species	: <i>Mus musculus</i> (Khairani <i>et al.</i> , 2024)



Gambar 2. Mencit (*Mus musculus* L.) (Inhabit, 2013)

3. Karakteristik mencit

Mencit (*Mus musculus*) memiliki ukuran tubuh yang kecil dengan panjang 12-20 cm termasuk ekor dan berat badan dewasa berkisar antara 20-45 gram. Warna tubuhnya bervariasi, mulai dari putih, coklat, hingga abu-abu, dengan rambut perut yang lebih pucat. Mencit memiliki ekor yang panjang, tipis, berbulu, dan moncong berbentuk segitiga dengan kumis panjang. Mencit sebagai hewan nokturnal, sangat aktif di malam hari. Mencit dapat hidup selama 1-2 tahun dan dalam kondisi tertentu bisa mencapai umur 3 tahun. Mencit yang berusia 8 minggu, sudah siap untuk dikawinkan, di mana siklus estrus betina berlangsung selama 4-5 hari, dengan masa kebuntingan selama 19-21 hari. Berat badan mencit jantan dewasa berkisar antara 20-40 gram, sedangkan betina dewasa memiliki berat 25-40 gram (Purwo *et al.*, 2018).

4. Penanganan hewan percobaan mencit

Handling mencit dapat dilakukan dengan cara mengangkat bagian pangkal ekor, sekitar setengah bagian dari ekor, karena metode ini aman bagi mencit maupun orang yang menangkapnya. Mencit yang sulit dikendalikan, cara menundukkannya adalah dengan meletakkannya di permukaan tidak licin agar mencit mencengkeram alas dengan kakinya. Mencit diangkat dengan memegang lipatan kulit di bagian tengkuk menggunakan ibu jari dan telunjuk, sambil memegang ekornya dengan jari kelingking pada tangan yang sama. Memastikan ekor menempel pada telapak tangan penting untuk mencegah mencit bergerak dan melepaskan cengkeraman (Kasiyati & Tana, 2020).

5. Pemberian obat secara oral

Pemberian bahan uji secara oral pada mencit dilakukan dengan memasukkan cairan uji ke lambung melalui esofagus menggunakan alat seperti canula logam, sonde, atau pipa karet (polietilen kateter) berukuran 15-16 gauge. Beberapa hal penting yang harus diperhatikan adalah memastikan mencit dalam kondisi tenang, panjang alat sesuai dengan jarak antara mulut dan rusuk terakhir, serta posisi mencit harus tepat untuk menghindari risiko jarum masuk ke trakhea atau saluran napas (Kasiyati & Tana, 2020).

Tabel 1. Konversi Dosis Obat Berdasarkan luas Permukaan Hewan Uji (Suhardjono, 1995).

	Mencit 20 g	Tikus 200 g	Marmot 400 g	Kelinci 1,5 kg	Kucing 2 kg	Kera 4 kg	Anjing 12 kg	Manusia 70 kg
Mencit 20 g	1,0	7,0	12,25	27,8	29,7	64,1	124,2	387,9
Tikus 200 g	0,14	1,0	1,74	3,9	4,2	9,2	17,8	56,0
Marmot 400 g	0,08	0,57	1,0	2,25	2,4	5,2	10,2	31,5
Kelinci 1,5 kg	0,04	0,25	0,44	1,0	1,08	2,4	4,5	14,2
Kucing 2 kg	0,03	0,23	0,41	0,92	1,0	2,2	4,1	13,0
Kera 4 kg	0,016	0,11	0,19	0,42	0,45	1,0	1,9	6,1
Anjing 12 kg	0,008	0,06	0,10	0,22	0,24	0,52	1,0	3,1
Manusia 70 kg	0,0026	0,0018	0,031	0,07	0,076	0,16	0,32	1,0

E. Nyeri

1. Definisi nyeri

Nyeri adalah pengalaman sensorik dan emosional yang tidak menyenangkan yang berkaitan dengan kerusakan jaringan aktual atau potensial (Zulkifli & Octaviany, 2019). Penyebab nyeri dapat dibagi menjadi beberapa kategori, termasuk cedera fisik, peradangan, penyakit kronis seperti kanker atau artritis, serta gangguan neurologis. Nyeri muncul karena aktivasi nosiseptor, reseptor nyeri khusus yang merespon stimulus berbahaya, seperti trauma mekanik, suhu ekstrem, atau senyawa kimia tertentu (Bahrudin, 2018).

Berdasarkan durasinya, nyeri dapat diklasifikasikan menjadi nyeri akut dan nyeri kronis. Nyeri akut bersifat sementara, biasanya berlangsung kurang dari tiga bulan, dan berfungsi sebagai mekanisme perlindungan tubuh terhadap cedera. Mekanisme nyeri melibatkan aktivasi langsung *nosiseptor*, diikuti oleh transmisi impuls nyeri melalui serabut saraf A-delta dan C menuju sistem saraf pusat (Treede *et al.*, 2018). Nyeri kronis berlangsung lebih lama dan sering kali tidak memiliki fungsi biologis yang jelas. Nyeri kronis biasanya melibatkan perubahan

neuroplastis pada sistem saraf pusat, seperti sensitisasi sentral, yang menyebabkan peningkatan kepekaan terhadap nyeri, bahkan setelah sumber nyeri asli telah sembuh (Sari, 2017).

Penanganan nyeri mencakup pendekatan farmakologis dan non-farmakologis. Pendekatan farmakologis melibatkan penggunaan obat analgesik, seperti NSAID, opioid, atau adjuvan analgesik seperti antidepresan (Eccleston *et al.*, 2016). Obat-obatan ini bekerja dengan menghambat pelepasan mediator inflamasi atau mengganggu transmisi sinyal nyeri di sistem saraf pusat. Terapi non-farmakologis seperti terapi fisik, relaksasi, dan teknik kognitif-behavioral dapat membantu mengurangi persepsi nyeri melalui modulasi respon emosional dan kognitif terhadap nyeri (Williams *et al.*, 2020).

2. Penggolongan nyeri

2.1 Nyeri ringan. Nyeri ringan memiliki intensitas rendah dan biasanya bersifat sementara. Contoh obat untuk mengatasi nyeri ringan adalah parasetamol dan ibuprofen, yang menghambat prostaglandin untuk meredakan peradangan dan nyeri (Treede *et al.*, 2018).

2.2 Nyeri menahun. Nyeri menahun berlangsung lebih dari tiga bulan dan sering terkait dengan kondisi medis jangka panjang seperti osteoarthritis. Obat yang digunakan termasuk NSAID seperti diklofenak, dan antidepresan seperti amitriptilin untuk mengurangi sensitisasi sentral (Bahrudin, 2018).

2.3 Nyeri berat menahun. Nyeri hebat menahun terjadi pada kondisi seperti kanker dan neuropati. Obat yang digunakan termasuk opioid seperti morfin dan fentanil, serta antikonvulsan seperti gabapentin untuk nyeri neuropatik (Williams *et al.*, 2020).

3. Mekanisme nyeri

Nyeri dimulai dengan aktivasi nosiseptor, yang merupakan reseptor sensorik yang merespon rangsangan berbahaya seperti trauma, suhu ekstrem, atau bahan kimia. Setelah teraktivasi, nosiseptor mengirimkan impuls listrik melalui serabut saraf A-delta dan C menuju medula spinalis. Di medula spinalis, sinyal nyeri disalurkan ke otak melalui jalur aferen, seperti jalur spinothalamik, yang mengirimkan informasi ke korteks somatosensori untuk diproses sebagai sensasi

nyeri. Reaksi nyeri akut, terjadi dengan cepat, tetapi pada nyeri kronis, sistem saraf mengalami sensitisasi sentral, yang mengakibatkan peningkatan sensitivitas terhadap rangsangan nyeri meskipun sumber nyeri sudah tidak ada lagi (Williams *et al.*, 2020).

Obat-obatan penghambat rasa nyeri bekerja dengan cara menghalangi transmisi sinyal nyeri di berbagai titik. NSAID (*Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs*) seperti ibuprofen dan Na diklofenak menghambat enzim siklooksigenase (COX), yang mengurangi produksi prostaglandin, senyawa yang menyebabkan peradangan dan nyeri (Arfania *et al.*, 2023). Opioid, seperti morfin dan fentanil, bekerja dengan mengikat reseptor opioid di otak dan sumsum tulang belakang untuk mengurangi persepsi nyeri (Darnall, 2021). Obat antidepresan seperti amitriptilin dan antikonvulsan seperti gabapentin digunakan untuk mengurangi sensitisasi sentral pada nyeri kronis dan neuropatik, dengan cara memodulasi transmisi sinyal saraf di sistem saraf pusat (Treede *et al.*, 2018).

4. Penanganan nyeri

Penanganan nyeri berdasarkan proses terjadinya dapat dilakukan dengan berbagai cara, salah satunya adalah dengan menghalangi rangsangan pada reseptor nyeri perifer menggunakan analgetik perifer. Penyaluran rangsangan pada saraf sensoris dapat dihentikan dengan anestetika lokal, sementara penghambatan di sistem saraf pusat dilakukan menggunakan analgetik narkotik atau non-narkotik. Aspek psikologis juga memengaruhi pengobatan nyeri, seperti kesabaran individu dan kemampuan untuk mengatasi rasa sakit (Azrul, 2012).

F. Analgetik

Analgetik, yang sering disebut sebagai obat pereda nyeri, adalah senyawa yang mampu mengurangi atau meredakan rasa nyeri tanpa menyebabkan hilangnya kesadaran. Berdasarkan cara kerjanya, analgetik dapat dikelompokkan menjadi dua jenis utama, yaitu analgetik narkotik dan analgetik perifer (Mita & Husni, 2017).

1. Analgetik non narkotik

Analgetik ini sering disebut sebagai analgetik perifer. Secara kimia, analgetik perifer dapat dikelompokkan ke dalam beberapa golongan, seperti,

golongan salisilat (asetosal, salisianida, dan benorilat), penghambat prostaglandin (ibuprofen, natrium diklofenak), derivat antranilat (mefenamat, glafenin), derivat pirazolon (propifenazon, isopropilaminofenazon, dan metamizol), serta benzidiamin (tantum). Analgesik ini memiliki efek yang lemah hingga sedang dan bekerja di perifer, karena obat ini tidak memengaruhi sistem saraf pusat (SSP), tidak menurunkan kesadaran, atau menyebabkan ketergantungan. Obat ini bekerja dengan mempengaruhi proses sintesis prostaglandin, yaitu dengan menghambat enzim siklooksigenase, yang menyebabkan asam arakhidonat dan asam C₂ O tak jenuh tidak dapat membentuk endoperoksida, senyawa yang merupakan prekursor dari prostaglandin (Nandar & Handoko, 2018).

Obat-obatan dalam kelompok ini bekerja dengan menargetkan enzim siklooksigenase (COX), yang berperan dalam sintesis mediator nyeri, salah satunya adalah prostaglandin. Mekanisme umum dari jenis analgesik ini adalah dengan menghambat pembentukan prostaglandin melalui inhibisi enzim COX di area yang terluka, sehingga mengurangi produksi mediator nyeri. Mekanismenya serupa dengan cara kerja NSAID dan penghambat COX inhibitor (Hadi *et al.*, 2022). Pada pengobatan nyeri dengan analgesik, faktor psikis turut memegang peranan seperti kesabaran individu dan gaya menghambat nyerinya. Nyeri ringan dapat ditangani dengan obat perifer atau aminifezon. Obat ini menghilangkan rasa nyeri tanpa mempengaruhi sistem saraf pusat atau tidak menurunkan kesadaran dan juga tidak menimbulkan ketagihan (Wardoyo & Oktarlina, 2019).

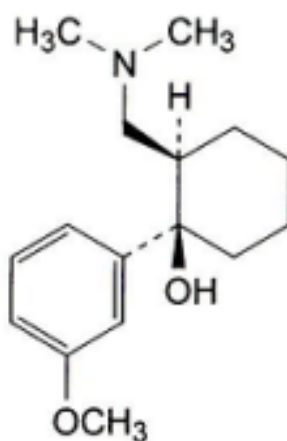
2. Analgetik narkotik

Analgetik sentral (narkotik) adalah obat-obatan yang termasuk dalam golongan opioid dan bekerja di sistem saraf pusat (SSP). Zat-zat ini memiliki kemampuan mengatasi nyeri yang sangat kuat dengan titik kerja di SSP, sehingga sering disebut sebagai analgesik kuat (hipoanalgesik) (Mita & Husni, 2017). Obat-obat golongan analgetik narkotik efektif untuk meredakan nyeri berat, seperti pada penderita kanker atau patah tulang. Efek utama dari analgetik narkotik adalah pengikatan pada reseptor di SSP, yang menghasilkan efek analgesia, euforia, sedasi, dan depresi pernapasan (Santoso *et al.*, 2018).

Golongan obat ini terbagi menjadi tiga jenis, yaitu: pertama, agonis opiat seperti morfin, kodein, heroin, nikomorfin, serta zat sintesis seperti metadon dan turunannya (dekstromoramida, propoksifen, benzetramida), petidin dan turunannya (fentalin, sufentanil), serta tramadol. Kedua, antagonis opiat seperti nalokson, nalorfin, pentazosin, dan buprenorfin. Ketiga, campuran seperti nalorfin dan nalbufin.(Lestari & Hastuti, 2022).

Mekanisme kerja analgetik narkotik adalah dengan mengaktifkan reseptor nyeri yang belum terikat oleh endorfin, sehingga pemakaian yang terus-menerus dapat merangsang pembentukan reseptor baru, yang berpotensi menyebabkan kebiasaan dan kecanduan. Senyawa-senyawa ini beraksi pada reseptor opioid spesifik di sistem saraf pusat (SSP), sehingga persepsi nyeri dan respon emosional terhadap nyeri dapat berubah atau berkurang. Efek kerjanya dapat dibalik oleh nalokson. Opioid memengaruhi tiga jenis reseptor utama, yaitu μ (mu), κ (kappa), dan δ (delta). Penggunaan jangka panjang analgetik ini dapat merangsang pembentukan reseptor nyeri baru, yang akhirnya menyebabkan ketergantungan, seperti perasaan mengantuk (Mita & Husni, 2017).

G. Tramadol



Gambar 3. Struktur Kimia Tramadol (Depkes RI, 2020)

Tramadol merupakan analgesik golongan opioid yang bekerja sebagai agonis selektif pada reseptor μ -opioid (mu-opioid). Selain itu, tramadol juga menghambat reuptake serotonin dan norepinefrin di sistem saraf pusat, yang

berkontribusi terhadap efek analgetiknya (Fanelli et al., 2021). Obat ini dapat diberikan melalui berbagai cara, termasuk oral dan intravena. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa efek samping dari pemberian tramadol secara bolus intravena meliputi mual, muntah, pusing, gatal, sesak napas, mulut kering, dan berkeringat. Selain itu, tramadol dianggap lebih aman dibandingkan dengan analgetik opioid lainnya seperti morfin dalam penggunaannya (Fajar *et al.*, 2024).

1. Sifat farmakodinamik

Tramadol bekerja dengan berikatan pada reseptor opioid yang terdapat di otak dan spinal cord, sehingga menghambat transmisi sinyal nyeri dari perifer ke otak. Tramadol juga meningkatkan aktivitas saraf penghambat monoaminergik yang mengalir dari otak ke spinal, yang berkontribusi pada inhibisi transmisi sinyal nyeri. Obat ini memiliki bioavailabilitas antara 70% hingga 90% saat diberikan secara oral, dan dengan pemberian dua kali sehari, tramadol dapat secara efektif mengendalikan nyeri (H. Putra & Subarnas, 2019).

2. Sifat farmakokinetik

Pada penggunaan peroral dalam bentuk kapsul atau tablet, tramadol mulai terdeteksi dalam plasma antara 15 hingga 45 menit, dengan onset efek setelah 1 jam dan mencapai konsentrasi plasma rata-rata dalam waktu 2 jam. Bioavailabilitas oral tramadol sekitar 68% setelah satu dosis, dan meningkat menjadi 90-100% dengan penggunaan berulang. Tramadol dimetabolisme dengan cepat di hati dan diserap oleh saluran pencernaan, di mana sekitar 20% mengalami metabolisme pertama di hati. Waktu paruh eliminasi tramadol setelah pemakaian oral atau intravena adalah sekitar 5 hingga 6 jam, dengan hampir 90% dosis oral diekskresikan melalui ginjal. Waktu paruh eliminasi dapat meningkat dua kali lipat pada pasien dengan gangguan fungsi hati atau ginjal (Vazzana *et al.*, 2015).

3. Dosis

Tramadol dapat digunakan melalui berbagai metode, termasuk oral, parenteral, intramuskular, rektal, dan subkutan. Dosis yang dianjurkan adalah 50 mg hingga 100 mg, diberikan empat kali sehari untuk mengatasi nyeri yang cukup efektif. Untuk suntikan intravena, pemberian harus dilakukan secara perlahan untuk meminimalkan risiko efek samping, seperti mual (Vazzana *et al.*, 2015).

4. Distribusi

Pada penggunaan tramadol secara oral dengan dosis tunggal 100 mg dalam bentuk kapsul atau tablet, konsentrasi plasma dapat terdeteksi dalam rentang waktu 15 hingga 45 menit. Puncak konsentrasi plasma obat (C_{max}) tercapai antara 1,6 hingga 2 jam setelah pemberian dosis, dengan nilai C_{max} berkisar antara 280 hingga 308 $\mu\text{g/L}$ (Vazzana *et al.*, 2015).

H. Metode uji analgetik

1. Metode hot plate

Metode *hot plate* dilakukan dengan melihat hewan uji yang telah diberi rangsangan panas berupa melompat atau menjilat kaki. Reaksi nyeri yang ditimbulkan oleh rangsangan panas adalah lompatan atau jilatan (Putri *et al.*, 2024).

2. Metode rangsangan kimia (*writhing test*)

Metode *writhing test* merupakan pengujian yang dilakukan dengan cara memberikan induksi asam asetat secara intraperitoneal pada hewan uji. Penilaian terhadap obat dilakukan berdasarkan kemampuannya dalam mengurangi rasa nyeri yang diinduksi pada hewan uji. Respon nyeri yang diamati berupa gerakan geliat, yaitu pergerakan kedua pasang kaki ke depan dan ke belakang serta tekanan perut yang menyentuh lantai 5 menit setelah induksi (Jumain *et al.*, 2019).

3. Metode tail flick

Metode *tail flick* dilakukan dengan memposisikan ekor hewan uji pada permukaan datar. Prinsip metode ini melibatkan paparan radiasi termal pada ekor hewan uji yang dapat memicu gerakan refleks berupa penarikan ekor secara cepat dan singkat. Waktu yang diperlukan oleh hewan uji untuk menarik ekornya dari sumber panas diukur dan dicatat. Penarikan biasanya terjadi dalam rentang waktu 2 hingga 20 menit untuk mencegah risiko terbakarnya kulit ekor hewan uji. Untuk mengatur intensitas panas, alat dilengkapi dengan tahanan panas yang mengontrol arus listrik melalui filamen, sehingga radiasi termal dapat dikendalikan (Delisma *et al.*, 2018).

I. Landasan Teori

Nyeri adalah sensasi subjektif dan emosional tidak menyenangkan yang muncul akibat adanya kerusakan jaringan nyata atau menunjukkan keadaan yang melibatkan kerusakan jaringan dalam tubuh (Zulkifli & Octaviany, 2019). Pengalaman sensoris yang terjadi pada nyeri akut disebabkan oleh rangsangan nyeri yang ditransmisikan melalui sistem sensorik nosiseptif. Proses ini dimulai dari perifer dan berlanjut melalui medulla spinalis, batang otak, thalamus hingga mencapai korteks serebri. Ketika terjadi kerusakan jaringan, fungsi sistem nosiseptif bergeser dari perannya sebagai mekanisme yang mendukung proses pemulihan jaringan yang mengalami kerusakan (Nandar & Handoko, 2018). Rasa nyeri umumnya merupakan peringatan atau sinyal yang melindungi tubuh dari ancaman. Nyeri adalah tanda atau sinyal adanya gangguan jaringan dalam tubuh, seperti peradangan berupa rematik, infeksi mikroorganisme maupun kejang otot. Nyeri yang berasal dari rangsangan rematis, kimiawi dan fisik seperti panas dan listrik dapat merusak jaringan dan memicu pelepasan zat yang disebut dengan mediator nyeri (Bahanrudin, 2018).

Analgetik, yang sering disebut sebagai obat pereda nyeri, adalah senyawa yang mampu mengurangi atau meredakan rasa nyeri tanpa menyebabkan hilangnya kesadaran. Berdasarkan cara kerjanya, analgetik dapat dikelompokkan menjadi dua jenis utama, yaitu analgetik narkotik dan analgetik perifer. Secara kimia, analgetik perifer dapat dikelompokkan ke dalam beberapa golongan, seperti parasetamol, golongan salisilat (asetosal, salisianida, dan benorilat), penghambat prostaglandin (ibuprofen, natrium diklofenak), derivat antranilat (mefenamat, glafenin), derivat pirazolon (propifenazon, isopropilaminofenazon, dan metamizol), serta benzidiamin (tantum) (Nandar & Handoko, 2018). Analgetik narkotik dapat mengurangi kesadaran, meredakan dan menidurkan, menyebabkan toleransi, kebiasaan, ketergantungan fisik dan psikis. Beberapa contoh obat dari golongan analgetik narkotik yaitu morfin dan turunannya diantaranya morfin, kodein, heroin,

Tramadol adalah analgetik yang berfungsi secara sentral dan memiliki sifat agonis opioid, mirip dengan morfin. Tramadol dapat diberikan melalui berbagai cara, termasuk oral dan intravena (Fajar *et al.*, 2024). Tramadol bekerja dengan

berikatan pada reseptor opioid yang terdapat di otak dan spinal cord, sehingga menghambat transmisi sinyal nyeri dari perifer ke otak. Tramadol juga meningkatkan aktivitas saraf penghambat monoaminergik yang mengalir dari otak ke spinal, yang berkontribusi pada inhibisi transmisi sinyal nyeri. Pada penggunaan peroral dalam bentuk kapsul atau tablet, tramadol mulai terdeteksi dalam plasma antara 15 hingga 45 menit, dengan onset efek setelah 1 jam dan mencapai konsentrasi plasma rata-rata dalam waktu 2 jam. Bioavailabilitas oral tramadol sekitar 68% setelah satu dosis, dan meningkat menjadi 90-100% dengan penggunaan berulang (Vazzana *et al.*, 2015).

Induksi panas menggunakan metode *tail flick* adalah metode yang digunakan untuk mengukur respon nyeri pada hewan percobaan, terutama tikus dan mencit. Metode *tail flick* dilakukan dengan memposisikan ekor hewan uji pada permukaan datar. Prinsip metode ini melibatkan paparan radiasi termal pada ekor hewan uji yang dapat memicu gerakan refleks berupa penarikan ekor secara cepat dan singkat (Keswara & Handayani, 2019). Waktu yang diperlukan oleh hewan uji untuk menarik ekornya dari sumber panas diukur dan dicatat. Penarikan biasanya terjadi dalam rentang waktu 2 hingga 20 menit untuk mencegah risiko terbakarnya kulit ekor hewan uji. Intensitas panas dapat diatur, alat dilengkapi dengan tahanan panas yang mengontrol arus listrik melalui filamen, sehingga radiasi termal dapat dikendalikan (Delisma *et al.*, 2018). Metode ini memberikan data kuantitatif mengenai efek analgesik dari berbagai senyawa yang diuji, dengan periode latensi yang diukur sebelum dan setelah perlakuan. Metode *tail flick* merupakan metode yang efektif karena dapat memberikan hasil yang konsisten dan tidak merusak jaringan hewan (Safitri *et al.*, 2022).

Buah pare merupakan tanaman obat yang diketahui memiliki khasiat sebagai pereda rasa nyeri. Secara tradisional buah pare telah dikenal sebagai obat antidiabetic, antikanker, antipiretik, analgetik, antiinflamasi, antivirus dan sebagai penurun kolesterol (Situmorang & Hasibuan, 2023). Beberapa penelitian menunjukkan bahwa kombinasi kandungan dalam buah pare yaitu alkaloid, flavonoid, tanin dan saponin berkontribusi dalam meredakan rasa nyeri (Jia *et al.*, 2017). Hanapi (2021) menjelaskan bahwa alkaloid berfungsi sebagai analgetik

dengan berinteraksi dengan reseptor opioid pada sistem saraf pusat yang mengurangi persepsi dan respon emosional terhadap nyeri. Saponin berperan sebagai analgetik dengan menghambat enzim COX2 yang selanjutnya dapat mengurangi biosintesis mediator analgesik prostaglandin (Sharma *et al.*, 2023). Buah pare memiliki aktivitas antiinflamasi dengan meredakan gejala – gejala yang timbul seperti kemerahan, panas, nyeri dan bengkak (Parawansah *et al.*, 2016). Penelitian yang dilakukan oleh Parawansah *et al.* (2016) menunjukkan bahwa buah pare mengandung metabolit sekunder berupa flavonoid, alkaloid, tanin, saponin dan steroid yang berkhasiat sebagai penurun panas, meredakan nyeri karena demam dan meredakan nyeri karena peradangan. Dosis ekstrak etanol 96% buah pare yang digunakan ada tiga, yaitu 50 mg/kgBB, 150 mg/kgBB, dan 250 mg/kgBB. Dengan dosis yang efektif menurunkan suhu terbesar dan kemampuan hambat radang terbesar adalah Dosis II yaitu 150 mg/kgBB. Penelitian yang dilakukan oleh Parawansah *et al.*, (2016) tidak berfokus pada efek analgetik dari ekstrak etanol 96% buah pare, akan tetapi apabila dilihat dari efek terapinya, analgetik, antipiretik dan antiinflamasi memiliki persamaan dalam mekanisme kerja, yaitu dengan menghambat sintesis prostaglandin melalui penghambatan enzim siklooksigenase (COX-1 dan COX-2) (Jasmine, 2014). Penelitian yang dilakukan Patel *et al* (2010) menunjukkan adanya aktivitas analgetik pada mencit menggunakan metode geliat yang sebelumnya telah diinduksi asam asetat. Kelompok ekstrak etanol buah pare 250 mg dan 500 mg/kgBB memberikan hasil bahwa ekstrak etanol buah pare memiliki efek analgetik yang signifikan mengurangi geliat mencit sebesar 51.22% dan 55.99%.

J. Hipotesis

Hipotesis pada penelitian ini adalah

Pertama, ekstrak etanol 96% buah pare (*Momordica charantia* L.) dapat memberikan aktivitas analgetik pada mencit putih jantan (*Mus musculus*) yang diujikan menggunakan metode *tail flick*.

Kedua, dosis efektif dari ekstrak etanol 96% buah pare (*Momordica charantia* L.) dengan dosis 1000 mg/kgBB dapat memberikan efek analgetik pada mencit putih jantan (*Mus musculus*) yang diuji dengan metode *tail flick*.