

BAB I

PENDAHULUAN

A. LATAR BELAKANG MASALAH

Nyeri sering diartikan sebagai penderitaan yang dihasilkan dari persepsi rangsangan yang menyakitkan. Nyeri bukan penyakit, tetapi merupakan gejala yang umum, dan menunjukkan bahwa ada sesuatu yang salah dalam tubuh. Prosedur diagnostik yang sering membutuhkan manajemen nyeri terdapat pada beberapa penyakit seperti radang sendi, diabetes, sklerosis, kanker, dan AIDS (Lilley *et al.*, 2013). Obat yang mengubah sensitivitas nyeri atau menghilangkan nyeri, disebut sebagai obat penghilang rasa sakit atau analgesik (Mishra *et al.*, 2011).

Salah satu obat yang digunakan sebagai analgesik adalah aspirin yang merupakan obat golongan AINS (Anti Inflamasi Non Steroid). Mekanisme kerja obat golongan AINS ini adalah aspirin mengasetilasi gugus hidroksil 5-lipoksigenase secara selektif sehingga menghambat enzim siklooksigenase (COX 1 dan COX 2). Terhambatnya enzim siklooksigenase menghambat pembentukan prostaglandin (PGE₂, PGF₂) mengakibatkan penurunan ambang nyeri (Wilmana and Gan, 2007). 5-lipoksigenase (5-LO) adalah enzim penting yang terlibat dalam pembentukan asam arakidonat (Wilmana and Gan, 2007).

Efek samping aspirin yang sering muncul adalah mual, muntah, dan tinnitus. Pemberian aspirin dalam dosis tinggi dapat menyebabkan stimulasi sistem saraf pusat yang diikuti dengan depresi; selain itu dapat juga timbul kebingungan, pusing, tinnitus, gangguan pendengaran nada tinggi, delirium, psikosis, pingsan bahkan koma (Roberts and Morrow., 2001). Oleh karena itu dicari alternatif pengobatan yang mempunyai efek samping lebih ringan salah satunya menggunakan obat herbal. Masyarakat Indonesia banyak yang percaya dengan pengobatan tradisional lebih aman, mudah didapatkan dan dilakukan.

Obat tradisional Indonesia merupakan warisan budaya bangsa sehingga perlu dilestarikan, diteliti dan dikembangkan (Dewoto, 2007). Salah satu obat

herbal yang digunakan masyarakat untuk mengobati nyeri adalah daun afrika (Yeap *et al.*, 2010). Penelitian yang dilakukan oleh Ibrahim (2009) menunjukkan ekstrak etanol daun afrika yang diujikan pada tikus memberikan efek analgesik dengan hasil yang signifikan yaitu ($p < 0,05$) dengan dosis pemberian 100 mg/kg secara intraperitoneal.

Menurut Ijeh and Ejike (2011) skrining fitokimia tanaman daun afrika menunjukkan adanya vernoniosida A1, A2, A3, A4, B1, B2, B3, seskuiiterpen lakton, vernolida, vernodalol, vernolepin, vernodalin, vernomygdin, hidroksilvernolida, tanin, flavonoid, luteolin, luteolin 7-O- β -glucuronosida, luteolin 7-O- β -glukosida, terpen, kumarin, asam fenol, lignan, xanthon, anthrakuinon, edotida (peptida). Tanin merupakan kandungan senyawa terbesar kedua setelah hemaglutinin yaitu sebesar 22,8% (Emmanuel *et al.*, 2015).

Menurut Emmanuel *et al.* (2015) tanin mempunyai aktivitas analgesik dan antiinflamasi. Tanin merupakan senyawa polar yang larut dalam air dan pelarut organik polar (Haslam, 1996). Hasil penelitian dari Rehman *et al.* (2002) menunjukkan adanya peningkatan yang signifikan kadar tanin dengan peningkatan waktu dan suhu. Ekstraksi tanin optimal dilakukan pada suhu tinggi, antara 90°C - 100°C. Tanin tersari secara optimal pada menit ke-77 (Rajha *et al.*, 2014). Namun menurut Chemat and Strube (2016) waktu ekstraksi 15 menit sudah cukup untuk mengekstrak senyawa tanin.

Flavanoid mempunyai aktivitas analgesik karena senyawa flavonoid memiliki aktivitas yang mirip dengan aspirin yaitu menghambat pembentukan mediator inflamasi melalui penghambatan enzim siklooksigenase (Middleton and Kandaswami, 1992). Flavonoid merupakan senyawa polar karena memiliki sejumlah gugus hidroksil yang tidak tersubstitusi. Vernoniosida B2 merupakan glikosida polar yang mempunyai efek analgesik (Valverde *et al.*, 2001). Infusa menggunakan pelarut air yang dapat mengekstraksi kandungan senyawa aktif yang polar dari simplisia. Air termasuk pelarut yang polaritasnya cukup tinggi sehingga mampu melarutkan senyawa yang juga bersifat polar (Voight, 1995). Pada penelitian ini dilakukan penelitian tentang aktivitas analgesik infusa daun afrika.

B. RUMUSAN MASALAH

Apakah infusa daun afrika (*Vernonia amydalina*) mempunyai kemampuan sebagai analgesik pada mencit yang diinduksi asam asetat.

C. TUJUAN

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek analgesik yang ditimbulkan infusa daun afrika (*Vernonia amydalina*) pada mencit yang diinduksi asam asetat.

D. TINJAUAN PUSTAKA

1. Tanaman daun afrika

a) Deskripsi tanaman daun afrika

Daun afrika termasuk dalam genus *Vernonia* Schreb, famili dari komposit termasuk ordo dari asteralis merupakan asterida dan kelas dari dikotiledon (Yeap *et al.*, 2010). Daun afrika merupakan semak atau pohon kecil berukuran 1,5-3 m. Batang bercabang. Daun-daun sangat bervariasi dalam bentuk dan ukuran seperti : lanset-oblankeolat, beberapa bulat telur-elips dengan luas $3-17 \times 1,3-7$ cm, bergigi halus, gundul di permukaan atas, agak mengkilap, bertangkai pendek; panjang tangkai 1-4 cm, gagang bunga pendek. Bunga berjumlah 11-35 berwarna putih krem, lebar mahkota 0,2 - 0,5 cm. Daun mahkota secara bertahap menyempit di bawah. Berbunga dan berbuah pada bulan Desember – Maret. Tanaman daun afrika dapat dilihat pada Gambar 1 (Bhattacharjee *et al.*, 2013).



Gambar 1. Tanaman daun afrika (Bhattacharjee *et al.*, 2013)

b) Nama di setiap Daerah

Vernonia amygdalina mempunyai nama lokal berbeda di berbagai negara seperti di Inggris *bitter leaf*, Africa *akpa gbo*, *kossa fina*, *mponasere*, *ndumburghai*, *njenyani*, *oriwo*; China *ikaruga chrysanthemum tonsils*, *non-tree south*, Malaysia *south africa leaf* (Yeap *et al.*, 2010).

c) Khasiat daun afrika

Vernonia amygdalina, (keluarga-Asteraceae) yang dikenal sebagai *omubirizi*, dan secara empiris digunakan untuk analgesik dalam pengobatan infeksi malaria (Melariri *et al.*, 2011). Tanaman ini telah terbukti sebagai antimalaria, antitumor, menghilangkan nyeri perut, dan infeksi kulit (Usonomena, 2012). Menurut Yeap *et al.* (2010) penggunaan *ethnomedicinal* dari *Vernonia amygdalina* antara lain untuk mengobati nyeri, sakit kepala, sakit perut, nyeri uterus, luka lambung, nyeri kolik, demam. Ekstrak etanol daun afrika yang diujikan pada tikus memberikan efek analgetik (Ibrahim, 2009). Penelitian Adedapo and Aremu (2014) menyatakan bahwa daun afrika yang dimaserasi menggunakan akuades efektif memberikan efek analgesik. Mekanisme efek analgesik dari *Vernonia amygdalina* mungkin berhubungan dengan proses dalam pencegahan sensitisasi dari nociceptor, *down*-regulasi nociceptor dan memblokir nociceptor perifer. Mekanisme lain yang mungkin adalah bahwa ekstrak daun afrika memblokir pelepasan zat endogen, termasuk prostaglandin E₂ (PGE₂) dan PGF₂ α yang menyebabkan penurunan ambang nyeri (Njan, 2012).

d) Kandungan daun afrika

Pada beberapa penelitian, kandungan fitokimia ekstrak daun *Vernonia amygdalina* yang dilakukan baik secara kualitatif dan kuantitatif mengungkapkan adanya saponin (12,36%), flavonoid (5,34%), fitat (9,282%), alkaloid (3,94%), fenol (6,869%), hemaglutinin (28,38%), tanin (22,10%) dan glikosida jantung (1,40%) (Emmanuel *et al.*, 2015). Skrining fitokimia tanaman daun afrika menunjukkan adanya Vernoniosida A1, A2, A3, A4, B1, B2, B3, seskuiterpen lakton, vernolida, vernodalol, vernolepin, vernodalin, vernomygdin, hidroksilvernolida, tanin, flavonoid, luteolin, luteolin 7-O- β -glucuronisida,

luteolin 7-O- β -glukosida, terpen, kumarin, asam fenol, lignan, xanthon, anthrakuinon, edotida (peptida) (Ijeh and Ejike. 2011).

2. Nyeri

Nyeri didefinisikan sebagai sensorik tidak menyenangkan yang terkait dengan kerusakan jaringan. Patofisiologi nyeri melibatkan jaringan saraf kompleks di otak terkena rangsangan aferen dan menghasilkan pengalaman yang kita kenal sebagai nyeri (Dipiro *et al.*, 2008). Nyeri dibagi menjadi dua :

a) Nyeri Nosiseptif

Nyeri Nosiseptif (akut) meliputi nyeri somatik (sumber nyeri berasal dari kulit, tulang, sendi, otot, atau jaringan penghubung) atau viseral (berasal dari organ dalam, seperti usus besar atau pankreas) (Sukandar *et al.*, 2008).

b) Nyeri Neuropatik

Nyeri neuropatik (kronis) terjadi akibat pemrosesan input sensorik yang abnormal oleh sistem saraf pusat atau perifer. Terdapat sejumlah besar sindrom nyeri neuropatik yang seringkali sulit diatasi misal : nyeri punggung bawah, neuropatik diabetik, nyeri akibat kanker, luka pada sumsum tulang belakang) (Sukandar *et al.*, 2008).

3. Analgesik

Obat-obatan yang mengurangi rasa sakit tanpa menyebabkan hilangnya kesadaran disebut sebagai analgesik atau obat penghilang rasa sakit. Ada berbagai kelas analgesik, ditentukan oleh struktur kimia dan mekanisme aksi (Lilley *et al.*, 2013). Analgesik dibagi menjadi dua kelompok, yaitu :

a) Opioid

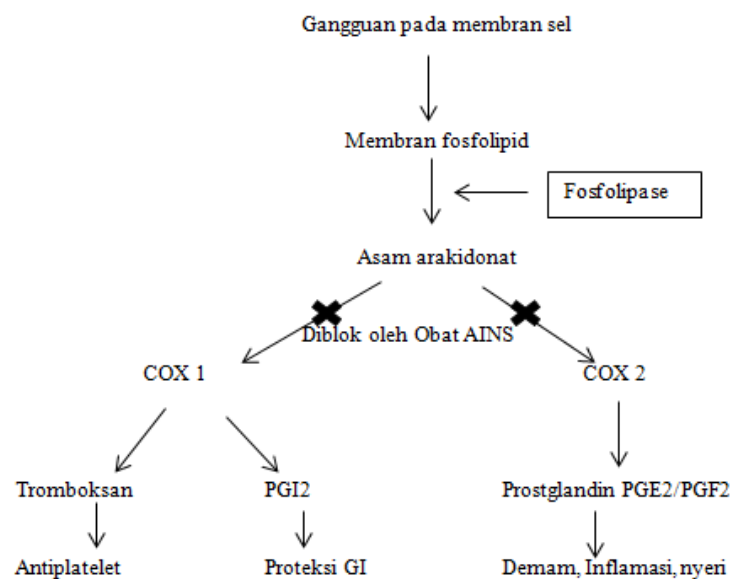
Opioid bersumber dari morfin yang didapat dari *Papaver Somniferun*, dan *Papaver album*. Morfin merupakan reseptor antagonis penuh pada μ (mu) yang merupakan analgesik opioid utama. Analgesik opioid tertentu dimodifikasi dalam hati. Opioid yang berasal dari opium adalah derivat fenantrena (Katzung *et al.*, 2012). Opioid digunakan dalam penatalaksanaan nyeri akut dan kronis yang

berhubungan dengan kanker. Opioid efektif pada pilihan pengobatan nyeri non kanker (Dipiro *et al.*, 2008).

b) Non Opioid

Analgesik non opioid merupakan agen analgesik yang paling efektif dan memiliki efek samping paling sedikit. Parasetamol, asam asetilsalisilat (Aspirin), dan AINS (Anti Inflamasi Non Opioid) sering lebih disukai daripada opioid dalam pengobatan nyeri ringan sampai sedang. Obat-obat ini (kecuali parasetamol) mencegah pembentukan produksi prostaglandin dalam menanggapi rangsangan rasa sakit, sehingga mengurangi jumlah impuls nyeri yang diterima oleh hasil CNS (Dipiro *et al.*, 2008).

Obat Anti Inflamasi Non Steroid (AINS) telah umum digunakan untuk mengurangi rasa sakit dan peradangan seperti rematik dan kondisi pasca operasi karena tiga aksi, yaitu, antiinflamasi, antipiretik, dan analgesik. Aspirin, fenilbutazon, diklofenak, meloksikam dan beberapa AINS lainnya yang digunakan sebagai terapi untuk nyeri, peradangan dan demam (Avale, 2012). Selain obat-obat sintetis/modern tersebut ada obat dari tanaman yang mempunyai efek analgetik. Mekanisme penghambatan nyeri obat AINS (Anti Inflamasi Non Opioid) dapat dilihat pada Gambar 2.



Gambar 2. Biosintesis prostaglandin (Wilmana and Gan, 2007)

Obat-obat alam banyak yang berpotensi sebagai analgetik. Beberapa contoh tanaman yang memiliki efek analgetik adalah daun afrika (*Vernonia amygdalina*) mengandung tanin yang dapat memberikan efek analgesik secara signifikan (Adedapo and Aremu, 2014). Daun pohon kamala (*Mallotus repandus*) juga diketahui memiliki kandungan tanin yang berfungsi sebagai analgetik. Tanin menghambat enzim siklooksigenase dari prostaglandin sehingga tanin mempunyai efek analgesik antiinflamasi (Hasan *et al.*, 2014).

4. Aspirin

Asam salisilat merupakan obat golongan AINS yang paling banyak digunakan sebagai analgesik, antipiretik, dan anti-inflamasi. Asam salisilat bermanfaat untuk mengobati nyeri tidak spesifik misalnya sakit kepala, nyeri sendi, nyeri haid, dan neuralgia. Asam asetil salisilat merupakan turunan dari asam salisilat lebih dikenal sebagai aspirin atau asetosal berfungsi sebagai analgesik antipiretik dan anti-inflamasi yang sangat luas digunakan. (Wilmana and Gan, 2007). Mekanisme aspirin adalah menghambat aktivitas enzim cyclooxygenase (COX 1 dan COX 2) menyebabkan pembentukan prostaglandin terhambat. Hal ini menyebabkan perubahan asam arakidonat terganggu yang mengakibatkan penurunan ambang nyeri (Vane and Botting, 2003). Dosis aspirin untuk dewasa 325 mg – 1000 mg, diberikan secara oral tiap 4-6 jam. Dosis maksimal untuk aspirin adalah 4g/hari (Dipiro *et al.*, 2008).

E. LANDASAN TEORI

Daun afrika memiliki kandungan tanin, flavanoid, alkaloid, saponin (Audu *et al.*, 2012). Ekstrak etanol daun afrika yang diujikan pada tikus memberikan efek analgetik dengan hasil yang signifikan yaitu ($p < 0,05$) dengan dosis pemberian 100 mg/kg secara intraperitoneal dengan persentase analgetik 97% (Ibrahim, 2009). Penelitian Adedapo and Aremu (2014) menyatakan bahwa daun afrika yang dimaserasi menggunakan akuades selama 48 jam dengan suhu

40°C dengan dosis sebesar 100 mg/kg (43,1%), dan 200 mg/kg (60,1%) efektif memberikan efek analgesik yang dihasilkan oleh senyawa aktif tanin, vernoniosida B2, dan flavonoid. Tanin merupakan senyawa polar yang larut dalam air, dan mempunyai aktivitas analgesik dan antiinflamasi (Haslam, 1996). Ekstraksi tanin optimal dilakukan pada suhu tinggi, antara 90° C - 100° C. Tanin tersari optimal pada menit ke-77 (Rajha *et al.*, 2014). Namun menurut Chemat and Strube (2016) waktu ekstraksi 15 menit sudah cukup untuk mengekstrak senyawa tanin. Flavonoid mempunyai aktivitas analgesik karena senyawa flavonoid memiliki aktivitas yang mirip dengan aspirin yaitu menghambat pembentukan mediator inflamasi melalui penghambatan enzim siklooksigenase (Middleton and Kandaswami, 1992). Flavonoid merupakan senyawa polar karena memiliki sejumlah gugus hidroksil yang tidak tersubstitusi. Vernoniosida B2 merupakan glikosida polar yang mempunyai efek analgesik (Valverde *et al.*, 2001). Infusa menggunakan penyari air yang bersifat polar sehingga dapat menyari zat aktif tanin, vernoniosida B2, dan flavonoid.

F. HIPOTESIS

Infusa daun afrika (*Vernonia amygdalina*) mempunyai efek analgesik pada mencit yang diinduksi asam asetat.