

EFEK ANALGETIK KOMBINASI EKSTRAK DAUN PEPAYA (*Carica Papaya L*) DAN EKSTRAK DAUN ASAM JAWA (*Tamarindus Indica L*) PADA MENCIT PUTIH JANTAN

Sari Meisyayati¹, Josafin Immanuel, David Darwis

Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Bhakti Pertiwi Palembang

Jl. Ariodillah III No. 22A Ilir Timur I Palembang, Sumatera Selatan

e-mail :¹sari.meisyayati@gmail.com

ABSTRAK

Pada penelitian terdahulu diketahui bahwa daun pepaya dan daun asam jawa (memiliki efek analgetik. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui efek analgetik kombinasi ekstrak daun pepaya dan ekstrak daun asam jawa . Uji analgetik dilakukan dengan metode Sigmund menggunakan mencit putih jantan galur Swiss Webster . 35 ekor mencit dikelompokkan menjadi kelompok perlakuan, yaitu kontrol negatif yang diberi tween 80 2%, kontrol positif yang diberiasetosal 65 mg/kgBB, serta kelompok yang diberi ekstrak daun pepaya dosis tunggal 200 mg/kgBB, ekstrak daun asam jawa dosis tunggal 400 mg/kgBB, kombinasi dosis tunggal masing-masing ekstrak, kombinasi setengah dosis tunggal masing-masing ekstrak, kombinasi seperempat dosis tunggal masing-masing ekstrak. Tiap hewan diberikan sediaan uji secara per oral lalu dilanjutkan induksi asam asetat 1% secara intraperitoneal satu jam kemudian. Setelahnya jumlah geliat diamati dan dihitung mulai menit ke-10 dengan interval lima menit selama satu jam. Hasil penelitian menunjukkan adanya perbedaan signifikan jumlah geliat dari seluruh kelompok perlakuan terhadap kontrol negatif. Pemberian kombinasi seperempat dosis tunggal menunjukkan jumlah geliat yang sebanding dengan pemberian dosis tunggal ekstraknya. Hal ini menunjukkan adanya efek analgetik yang bersifat sinergis dari penggabungan keduanya karena penggunaan dosis yang jauh lebih kecil memiliki efektifitas yang besarnya sama dengan dosis besar sehingga penggunaannya dapat lebih efisien dan dapat lebih meminimalisasi kemungkinan adanya efek samping.

Kata kunci : Analgetik, antidiakombinasi, daun asam jawa, daun pepaya, efek sinergis betes, ekstrak, *Fragaria x ananassa* Duchesne, induksi sukrosa

PENDAHULUAN

Nyeri adalah perasaan sensoris dan emosional yang tidak nyaman, berkaitan dengan terdapatnya atau ancaman timbulnya kerusakan jaringan. Keadaan psikis sangat mempengaruhi nyeri, misalnya emosi dapat menimbulkan sakit (kepala) atau memperhebatnya, tetapi dapat pula menghindari sensasi rangsangan nyeri. Nyeri merupakan suatu perasaan subyektif dan ambang toleransi nyeri berbeda-beda bagi setiap orang. Batas nyeri untuk suhu konstan, yaitu pada 44-45⁰C. Analgetik atau obat penghalang nyeri adalah zat-zat yang mengurangi atau menghalau rasa nyeri tanpa

menghilangkan kesadaran (Tjay dan Rahardja, 2015).

Nyeri ringan dapat ditangani dengan obat perifer, seperti parasetamol, asetosal, asam mefenamat, magnesium salisilat, natrium salisilat, ibuprofen, ketoprofen (Sukandar dkk, 2008). Untuk nyeri sedang sampai nyeri berat ditangani dengan penggunaan analgetik sentral yang bekerja sebagai agonis reseptor opioid untuk meningkatkan kapasitas system antinosiseptif yang dimiliki oleh tubuh . Obat-obat yang termasuk ke dalam golongan ini diantaranya adalah morfin, fentanil, oksikodon, kodein dan tramadol (Brunton, L.2010).

Pada aplikasi klinis sering kali ditemukan kombinasi 2 obat atau lebih dengan tujuan

peningkatan efek obat tersebut. Kombinasi dari dua atau lebih analgetik sering kali digunakan, karena terjadi efek potensiasi. Lagi pula efek sampingnya dapat berkurang, sehingga dosis masing-masing analgetik dapat diturunkan. Beberapa contoh aplikasi penggunaan kombinasi obat diantaranya adalah metformin dan glibenklamid pada terapi diabetes tipe 2. Efek yang diinginkan pada kombinasi tersebut adalah untuk memaksimalkan penurunan kadar glukosa darah dan menurunkan kerja pankreas. Dalam memproduksi insulin melalui mekanisme kerja yang berbeda yaitu meningkatkan sensitifitas reseptor insulin pada jaringan perifer serta menstimulasi sel beta pankreas.

Kombinasi lainnya adalah antibiotik golongan penisilin dengan antibiotik golongan aminoglikosida. Kombinasi tersebut bertujuan untuk meminimalisasi efek samping penggunaan obat golongan aminoglikosida yang dapat menyebabkan ketulian permanen dan gagal ginjal.

Kombinasi analgetik dengan kafein dan kodein sering kali digunakan, khususnya dalam sediaan dengan parasetamol dan asetosal (Tjay dan Rahardja, 2015).

Efek samping yang paling sering terjadi pada asetosal yaitu iritasi saluran cerna. Efek samping lainnya yaitu gangguan fungsi trombosit karena terjadi penghambatan biosintesis tromboksan A₂ (TXA₂) yang mengakibatkan perpanjangan waktu perdarahan (Wilmana dan Gan, 2007). Untuk analgetik sentral, efek samping yang ditimbulkan obat-obat tersebut diantaranya adalah depresi pernafasan, konstipasi, sedasi serta euphoria dan peningkatan nafsu makan. Pada penggunaannya dapat timbul pula ketergantungan dan reaksi putus obat yang sangat menyakitkan seperti lakrimasi, berkeringat, insomnia dan diare. Lebih lanjut, apabila terjadi overdosis maka dapat timbul kematian akibat depresi pernafasan yang berat (Brunton, L.dkk.2010).

Dengan demikian, dilakukan penelitian untuk mencari terapi alternatif yang memberikan efek analgetik dan mempunyai

efek samping ringan yaitu dengan menggunakan obat tradisional.

Efek samping obat tradisional relatif lebih kecil bila digunakan secara benar dan tepat, baik tepat takaran, waktu penggunaan, ketepatan pemilihan bahan, dan ketepatan pemilihan obat tradisional atau ramuan tanaman obat untuk induksi tertentu. Bila dosis yang diberikan berlebihan, hal tersebut dapat membahayakan kesehatan. Formulasi dan komposisi ramuan dibuat setepat mungkin agar tidak menimbulkan efek kontraindikasi (Herbie, 2015). Beberapa tumbuhan herbal yang digunakan untuk pengobatan analgetik diantaranya adalah daun pepaya (*Carica papaya* L) dan daun asam jawa (*Tamarindus indica* L).

Daun pepaya sering dijadikan bahan makanan sehari-hari walaupun rasanya pahit, dan juga sering digunakan dalam pengobatan tradisional. Dilaporkan bahwa tanaman ini memiliki kandungan kimia yaitu alkaloid, saponin dan flavonoid pada daun, akar dan kulit batangnya, mengandung polifenol pada daun dan akarnya, serta mengandung saponin pada bijinya (Depkes, 2000). Daun pepaya mempunyai efek analgetik karena pada jaman dahulu digunakan untuk pereda nyeri pada saat haid. Zat yang mempunyai aktivitas analgetik pada kandungan daun pepaya adalah flavonoid dan alkaloid karpain. Tumbuhan pepaya juga memiliki efek negatif seperti getah atau pepsin pada daun pepaya dan buah pepaya muda yang dapat menyebabkan kontraksi rahim yang bisa mengarah pada keguguran pada ibu hamil (Herbie, 2015). Pada penelitian yang dilakukan oleh (Prasdetya dan Sri, 2014) diketahui bahwa ekstrak daun pepaya pada dosis 200 mg/kgBB memberikan efek analgetik paling besar dibandingkan ekstrak daun pepaya pada dosis 50 mg/kgBB dan 100 mg/kgBB.

Daun asam jawa biasa digunakan untuk membuat jamu sinom, selain untuk membuat sinom, daun asam jawa mempunyai khasiat menurunkan panas dalam, membantu mengeluarkan keringat, menambah nafsu makan, melancarkan pengeluaran empedu, menghilangkan nyeri, menurunkan kolestrol

tinggi, anti radang, menurunkan demam, rematik, sariawan, susah tidur, luka dan bersifat antiseptik. Daun asam jawa memiliki kandungan flavonoid (quercetin), tannin, glukosida, peroksidase, sitexin, isovitexin, orientin, isoorientin dan L-malic acid (Nuraini, 2014). Tumbuhan asam jawa juga memiliki efek negatif seperti menyebabkan hipoglikemia apabila dikonsumsi dengan dosis yang berlebihan (Herbie, 2015). Pada penelitian yang dilakukan oleh (Akor dkk, 2015) diketahui bahwa ekstrak daun asam jawa pada dosis 400 mg/kgBB memberikan efek analgetik paling besar dibandingkan ekstrak daun asam jawa pada dosis 200 mg/kgBB.

Berdasarkan hasil penelitian tersebut, peneliti tertarik untuk mengetahui kemungkinan adanya efek analgetik yang sinergis dari kombinasi keduanya yaitu ekstrak daun pepaya dan ekstrak daun asam jawa dengan menggunakan dosis yang lebih kecil.

METODE PENELITIAN

Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah seperang kata latrefluks, destilasivakum, *rotary evaporator*, labu ukur, corong gelas, timbangan analitik, spuit injeksi 1cc, spuit oral 1cc, *stop watch*.

Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah ekstrak daun pepaya, ekstrak daun asam jawa, asetosal, kertasperkamen, kertassaring, asamasetat glasial, NaCl fisiologis, tween 80 dan aquadest.

Pembuatan Sediaan Uji

Sediaan uji dibuat dengan mensuspensikan senyawa uji untuk masing-masing kelompok perlakuan menggunakan tween 80 2% dan kelompok kontrol negatif hanya diberikan tween 80 2%.

Larutan asam asetat dibuat dengan cara mengencerkan asam asetat glasial dengan

NaCl Fisiologis hingga diperoleh konsentrasi 1%.

Sediaan ekstrak dosis tunggal dibuat dengan cara mensuspensikan ekstrak dengan larutan Tween 80 2%.

Sediaan kombinasi ekstrak dibuat dengan cara mencampurkan kedua ekstrak yang kemudian disuspensikan dengan larutan tween 2 %

Desain Penelitian

Sebanyak 35 ekor mencit putih jantan dibagi dalam 7 kelompok perlakuan secara acak. Kelompok kontrol adalah kelompok hewan yang diberi sediaan uji berupa larutan tween 80 2%. Kelompok selanjutnya adalah kelompok hewan yang diberikan larutan suspensi asetosal dosis 65 mg/kgBB, kelompok hewan yang diberikan ekstrak tunggal daun pepaya dengan dosis 200 mg/kg BB, kelompok hewan diberikan daun asam jawa sebanyak 400 mg/kg BB, kelompok hewan yang diberikan sediaan uji kombinasi dosis tunggal ekstrak daun pepaya sebanyak 200 mg/kgBB dan ekastrak daun asam jawa sebanyak 400 mg/kgBB, kelompok yang diberikan sediaan uji kombinasi setengah dosis tunggal ekstrak daun pepaya sebanyak 100 mg/kg BB dan ekstrak daun asam jawa sebanyak 200 mg/kg BB, dan kelompok terakhir sediaan uji kombinasi seperempat dosis tunggal ekstrak daun pepaya sebanyak 50 mg/kg BB dan ekstrak daun asam jawa sebanyak 100 mg/kg BB.

Masing-masing hewan uji dari tiap kelompok diberi sediaan uji secara oral dengan dosis yang telah ditentukan, setelah satu jam diberikan induksi asam asetat 1% secara intraperitoneal. Setelah selang sepuluh menit, jumlah geliat mencit dihitung dengan interval waktu lima menit selama satu jam.

Analisa Data

Data berupa tabel dan grafik batang yang memperlihatkan hubungan jumlah geliat kumulatif rata-rata masing-masing kelompok perlakuan terhadap waktu. Kemudian data

jumlah respon geliat kumulatif yang diperlihatkan dianalisa dengan uji ANOVA (*Analysis of varians*) one way dan Duncan.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Dari hasil penelitian diketahui repon geliat mulai timbul pada menit ke-10 setelah penginduksian nyeri menggunakan larutan asam asetat. Respon geliat muncul berupa adanya gerakan menggesekkan perut dari mencit yang disertai dengan pemanjangan kaki belakang sebagai upaya mencit untuk mengurangi rasa nyeri yang dirasakannya pada bagian intraperitoneal. Asam asetat dapat bertindak sebagai penginduksi nyeri dengan cara merusak jaringan mukosa yang terdapat pada rongga intraperitoneal sehingga kerusakan tersebut mampu menguraikan polimer fosfolipid yang menyebabkan pembentukan asam arakidonat serta selanjutnya meningkatkan pembentukan prostaglandin yang bertanggungjawab menimbulkan sensasi nyeri.

Pemberian ekstrak daun pepaya (*Carica papaya Linn*) dan ekstrak daun asam jawa (*Tamarindus Indica Linn*) masing-masing komponen pada hewan uji menunjukkan nilai ANOVA persentase analgetik menunjukkan perbedaan yang nyata ($P = 0,000$) dibanding kelompok kontrol positif. Hasil pengujian analgetik menunjukkan bahwa kontrol negatif memiliki jumlah geliat paling banyak dibandingkan kontrol positif dan sediaan uji. Hal ini disebabkan karena pada kontrol negatif tidak terkandung zat aktif yang dapat mengurangi nyeri. Pada kelompok yang diberi asetosal, menunjukkan terjadinya penurunan respon rata-rata hewan uji terhadap rangsangan nyeri.

Pada semua dosis pengujian sediaan tunggal dan kombinasi mengalami penurunan jumlah geliat dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif. Hal ini menunjukkan bahwa ekstrak daun pepaya dan ekstrak daun asam jawa serta kombinasinya dapat mengurangi timbulnya geliat mencit sebagai respon nyeri yang ditimbulkan oleh pemberian asam asetat

secara intraperitoneal. Semakin sedikit jumlah geliat, maka semakin baik efek analgetiknya. kumulatif rata-rata sebesar 83,6.

Pada kombinasi seperempat dosis tunggal didapat hasil jumlah geliat kumulatif rata-rata sebesar 68,8.

Pada kelompok ekstrak daun asam jawa dosis tunggal memperlihatkan efek analgetik yang sebanding dengan kelompok kombinasi seperempat dosis tunggal. Sedangkan pada kelompok ekstrak daun pepaya dosis tunggal memperlihatkan efek analgetik yang sebanding dengan kelompok kombinasi setengah dosis tunggal. Pada kombinasi dosis tunggal kurang memberikan efek analgetik dibandingkan kombinasi setengah dosis tunggal dan kombinasi seperempat dosis tunggal.

Pada jumlah geliat kumulatif rata-rata sediaan ekstrak daun asam jawa pada dosis tunggal 400 mg/kgBB memberikan efek analgetik lebih besar dibandingkan dengan ekstrak daun pepaya dosis tunggal 200 mg/kgBB, Pada kombinasi seperempat dosis tunggal menunjukkan sifat kerja analgetik yang sinergis, dimana gabungan dari kombinasi ekstrak pepaya 50 mg/kgBB dan ekstrak daun asam jawa 100 mg/kgBB efek yang dihasilkan sama dengan jumlah efek ekstrak bila diberikan secara sendiri-sendiri atau menggunakan dosis tunggalnya masing-masing.

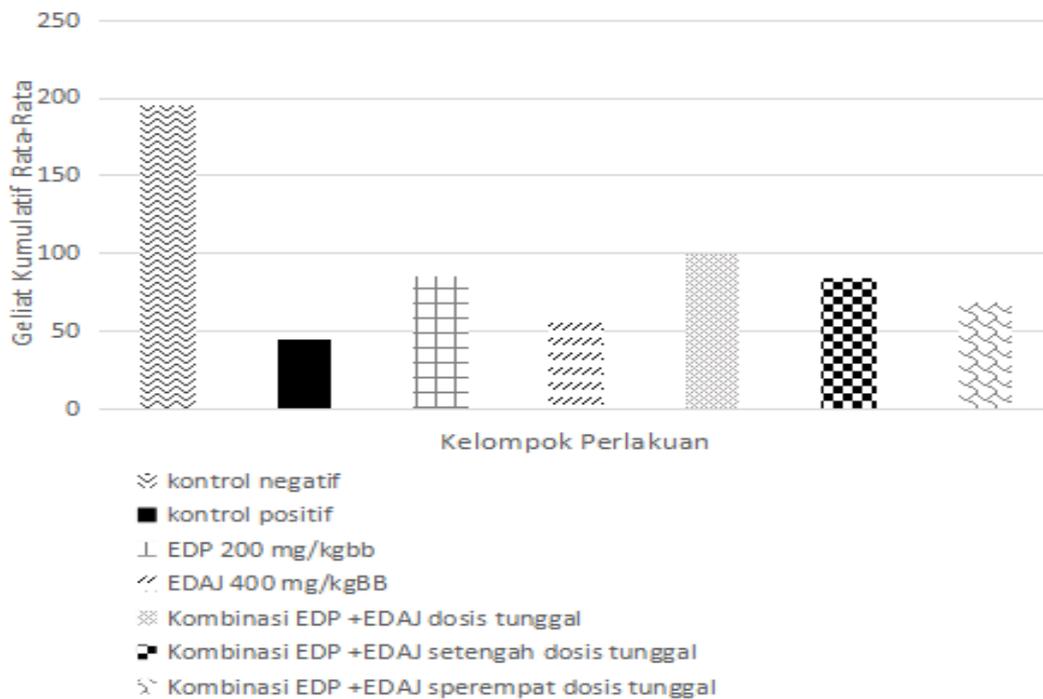
Efek analgesik sinergis yang ditunjukkan pada kombinasi seperempat dari dosis tunggal masing-masing diduga karena kadar flavonoid dari kombinasi sudah cukup untuk menghambat kerja dari enzim siklooksigenase dan prostaglandin. Sedangkan dengan bertambahnya dosis kombinasi terjadi penurunan efek diduga karena adanya senyawa yang dapat menghambat kerja dari flavonoid dalam jumlah yang lebih tinggi sehingga menurunkan kerja dari flavonoid secara signifikan. Oleh sebab itu formulasi dan komposisi ramuan harus dibuat setepat mungkin agar mendapatkan efek yang dikehendaki dan tidak menimbulkan efek kontraindikasi (Herbie, 2015).

Belum diketahui jenis flavonoid yang bertanggung jawab untuk menghasilkan efek analgesik dari kedua tumbuhan sehingga

untuk penelitian selanjutnya perlu diteliti lebih lanjut senyawa spesifik yang ada pada kedua tumbuhan tersebut.

Tabel 1. Jumlah geliat kumulatif rata-rata dan standar deviasi mencit pada setiap kelompok perlakuan selama 60 menit setelah diinduksi asam asetat

Kelompok Perlakuan	Rata-Rata Jumlah Geliat Kumulatif ± SD
Kontrol Negatif	195,2 ± 9,985
Kontrol Positif	44,4 ± 1,517
Ekstrak Daun Pepaya 200 mg/kg BB	85,4 ± 4,037
Ekstrak Daun Asam Jawa 400 mg/kgBB	60,8 ± 1,924
Kombinasi Dosis Tunggal EDP 200 mg/kg BB dan EDAJ 400 mg/kg B	99,6 ± 7,301
Kombinasi Setengah Dosis Tunggal EDP 100 mg/kgBB dan EDAJ 200 mg/kg BB	83,6 ± 8,620
Kombinasi Seperempat Dosis Tunggal EDP 50 mg/kg BB dan EDAJ 100 mg/kg BB	68,8 ± 2,775



Gambar 1. Grafik batang geliat kumulatif rata-rata efek analgetik selama 60 menit

SIMPULAN

Pemberian ekstrak daun pepaya dan ekstrak daun asam jawa secara tunggal pada hewan percobaan menimbulkan efek analgesic pada dosis masing-masing berturut-turut 100 mg/kgBB dan 400 mg/kgBB. Secara umum pemberian kombinasi kedua ekstrak juga menimbulkan efek analgetik akan tetapi pada dosis tunggal dan dosis setengah tiap ekstrak belum menunjukkan adanya penambahan efek ataupun efek yang sinergis.

Kombinasi seperempat dosis tunggal menunjukkan jumlah geliat yang sebanding dengan pemberian dosis tunggal ekstrak. Hal ini menunjukkan adanya efek analgetik yang bersifat sinergis dari penggabungan keduanya karena penggunaan dosis yang jauh lebih kecil memiliki efektifitas yang besarnya sama dengan dosis besar sehingga penggunaannya dapat lebih efisien dan dapat lebih meminimalisasi kemungkinan adanya efek samping.

DAFTAR PUSTAKA

- Akor, S.T., Wampana, B., Sodipo, O.A. 2015. Antinociceptive and Anti-inflammatory activities of the aqueous leaf extract of (*Tamarindus indica* L) in albino rats. *Journal university of maidugri Nigeria*, 4 (2), 44-52.
- A'yun, Q., dan Lailly A.N. 2015. Analisis fitokimia daun pepaya (*Carica papaya* L) di balai penelitian tanaman aneka kacang dan umbi, Kendalpayak, Malang. *Jurnal Universitas Islam Negri Maulana Malik Ibrahim Malang*, 20, 134-137.
- Djamal, R. 2010. *Prinsip-prinsip dasar isolasi dan identifikasi*. Padang: Penerbit Universitas Baiturrahmah.
- Goodman & G. 2007. *Dasarfarmakologi terapi*, Volume 1. (Edisi X). Jakarta: EGD.
- Brunton, L.dkk. 2010. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 12th edition. United States of America: McGraw Hill Professional
- Guyton, A.C.,Hall, John E. 1997. *Buku ajar fisiologi kedokteran*, (Edisi IX). Jakarta: EGC.
- Harbone, J. B. 1997. *Metode fitokimia*. Terbitan kedua. Bandung: Penerbit ITB
- Herbie, T. 2015. *Kitab tanaman berkhasiat obat: 226 tumbuhan obat untuk penyembuhan penyakit dan kebugaran tubuh cetakan Pertama*. Yogyakarta: Octopus Publishing House.
- Isselbacher, K.J dan Asdie, A. H. 1999. *Horrison: prinsip-prinsip ilmu penyakit dalam*. Yogyakarta:EGC
- Marlyne, R. 2012. *Uji efek analgesik ekstrak etanol 70% bunga mawar (Rosa chinensis Jacq.) pada mencit yang diinduksi asam asetat*. (Skripsi). Depok: Universitas Indonesia.
- Neal, M. J. 2006. *At a gace farmakologi medis*. (Edisi V). Jakarta: Erlangga.
- Nuraini, D. N. 2014. *Aneka daun berkhasiat untuk obat*. Yogyakarta: Gava Media.
- Pandey, P.V., Widhi, B., dan Aditya, Y. 2013. Uji efek analgetik ekstrak rumput teki (*Cyprus rotundus*) pada tikus putih jantan galur wistar. *Pharmacon*, 2 (02), 44-48.
- Payan, D.G dan Katzung, B. G. 1998. *Obat anti-inflamasi nonsteroid; analgetik nonopioid; obat yang digunakan pada gout*. Jakarta: EGC.
- Prasditya, Y. dan Sri, R. 2014. Uji aktivitas ekstrak etanol daun pepaya (*Carica papaya* L) sebagai analgetik. *Jurnal Poltekkes Bhakti Mulia Sukaharjo*.1 (1), 64-68.
- Poch, G.2012. *Combined Effect of Drugs and Toxic Agent. Modern Evaluation in Theory and Practice*. New York : Springer Verlagh Wien

Wei, Z & Harry Yang. 2015. *Statistical Methods in Drug Combination Studies*. United States of America: Chapman & Hal/CRC Biostatistic Press.

Wilmana, P. F. dan Gan, S. 2007. *Analgesik-antipiretik analgesik anti-inflamasi nonsteroid dan obat gangguan sendi lainnya, farmakologi dan terapi*, (Edisi V). Jakarta: Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.

