

 DOI : 10.35311/jmpi.v9i1.338

## Studi In Vivo Ekstrak Etanol Kulit Buah Nangka (*Artocarpus heterophyllus* L.) Sebagai Kandidat Obat Analgetik Terhadap Model Hewan Uji Mecit (*Mus musculus*)

Muh Nur Amir<sup>2</sup>, Rifdah Aulia<sup>1</sup>, Harfiana Suardi<sup>1</sup>, Zainah Aura Hatifah<sup>1</sup>, Ismail<sup>3</sup>, Muh. Raihan<sup>3</sup> dan Yayu Mulsiani Evary<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Farmasi, Universitas Hasanuddin, Makassar

<sup>2</sup>Departemen Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Hasanuddin, Makassar

<sup>3</sup>Departemen Farmasi Sains dan Teknologi, Fakultas Farmasi, Universitas Hasanuddin, Makassar

**Sitasi:** Amir, M. N., Aulia, R., Suardi, H., Hatifah, Z. A., Ismail, Raihan, M., & Evary, Y. M. (2023). Studi In Vivo Ekstrak Etanol Kulit Buah Nangka (*Artocarpus heterophyllus* L.) Sebagai Kandidat Obat Analgetik Terhadap Model Hewan Uji Mecit (*Mus musculus*). *Jurnal Mandala Pharmacon Indonesia*, 9(1), 139-147. <https://doi.org/10.35311/jmpi.v9i1.338>

Submitted: 22 Mei 2023

Accepted: 19 Juni 2023

Published: 30 Juni 2023

\*Penulis Korespondensi:  
Muh Nur Amir  
Email: nuramir@unhas.ac.id



Jurnal Mandala Pharmacon Indonesia is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

### ABSTRAK

Nyeri merupakan tanda bahwa telah terjadi kerusakan jaringan, inflamasi, atau infeksi. Terapi yang umum digunakan dalam penatalaksanaan nyeri adalah menggunakan NSAID (*Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs*). Namun, penggunaan jangka panjang serta penggunaan yang kurang tepat dapat memicu berbagai efek samping, seperti *ulcer pepticum*. Tanaman Nangka (*Artocarpus heterophyllus* L.) telah banyak diteliti terkait khasiat dan kandungannya, namun hanya sedikit eksplorasi terhadap bagian kulitnya. Penelitian ini dilakukan untuk melihat aktivitas analgetik dari ekstrak etanol kulit buah Nangka (*Artocarpus heterophyllus* L.). Pengujian aktivitas analgetik menggunakan tiga metode *in vivo* model hewan uji mencit (*Mus musculus*), yaitu metode *hot plate*, *tail immersion* dan induksi kimia asam asetat. Setiap metode pengujian analgetik menggunakan 25 ekor mencit jantan yang dibagi ke dalam 5 kelompok perlakuan. Ekstrak etanol kulit buah Nangka (EEKN) yang diuji dibuat dalam tiga variasi dosis, 100 mg/kg, 300 mg/kg dan 500 mg/kg. Pada pengujian dengan metode *hot plate*, EEKN dosis 500 mg/kg menunjukkan hasil yang terbaik dengan persen aktivitas analgesik sebesar 97,26%. Hal ini juga terlihat pada pengujian menggunakan metode *tail immersion*, EEKN dengan dosis 500 mg/kg memiliki waktu latensi terbaik di menit ke 30 yaitu 6.8 ±1.20 detik. Untuk metode induksi geliat menggunakan asam asetat, EEKN dengan dosis 300 mg/kg dan 500 mg/kg menghasilkan persen penghambatan geliat paling baik dengan nilai 78.28% dan 89.14%. Berdasarkan hasil analisis statistik yang digunakan EEKN 500 mg/kg memiliki nilai signifikansi jika dibandingkan dengan kelompok negatif ( $p < 0.05$ ). Adapun kesimpulan yang dapat ditarik dalam penelitian ini yaitu ekstrak etanol kulit buah Nangka pada rentang dosis 300 mg/kg hingga 500 mg/kg memiliki aktivitas sebagai obat analgetik walaupun masih membutuhkan penelitian lebih lanjut kedepannya.

**Kata Kunci:** Kulit Buah Nangka, *Mus musculus*, Aktivitas Analgesik, *Hot-plate*, *Tail Immersion*

### ABSTRACT

Pain is a sign that tissue damage, inflammation, or infection has occurred. NSAIDs are the standard therapy used in managing pain (*Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs*). However, long-term and improper use can trigger side effects, such as peptic ulcers. The Jackfruit plant (*Artocarpus heterophyllus* L.) has been extensively studied for its benefits and constituents, but more bark must be explored. This study was conducted to see the analgetic activity of ethanol extract of jackfruit peel (*Artocarpus heterophyllus* L.). Analgetic activities were tested using three *in vivo* mice (*Mus musculus*) model methods: the hot plate method, tail immersion, and chemical induction of acetic acid. Each analgetic testing method uses 25 male mice divided into five groups. The ethanol extract of jackfruit peel (EEKN) tested was made in three dosage variations, 100 mg/kg, 300 mg/kg, and 500 mg/kg. An EEKN dose of 500 mg/kg in the hot plate method showed the best results, with a percentage of analgesic activity of 97.26%. This is also seen in the tail immersion method; EEKN with a dose of 500 mg/kg has the best latency time in the 30th minute, which is 6.8 ±1.20 seconds. For the writhing induction method using acetic acid, EEKN at 300 mg/kg and 500 mg/kg produces the best percent of writhing inhibition with values of 78.28% and 89.14%. Based on the statistical analysis results, EEKN 500 mg/kg has a significant discount compared to the negative group ( $p < 0.05$ ). The conclusion that can be drawn from this study is that ethanol extract of jackfruit peel in the dosage range of 300 mg/kg to 500 mg/kg has activity as an analgetic drug, although it still requires further research.

**Keywords:** Jackfruit Peel, *Mus musculus*, Analgesic Activity, *Hot-plate*, *Tail Immersion*

## PENDAHULUAN

Sensasi nyeri merupakan pengalaman perasaan emosional seseorang yang tidak menyenangkan akibat terjadinya kerusakan aktual maupun potensial, atau menggambarkan kondisi terjadinya kerusakan (Nandar, 2015). Nyeri berperan sebagai sinyal peringatan dari tubuh terhadap jaringan yang sedang mengalami kerusakan (Rosdahl, 2014).

Analgetik adalah obat yang selektif mengurangi rasa sakit dengan bertindak dalam sistem saraf pusat atau pada mekanisme nyeri perifer, tanpa mengubah kesadaran (Chandra et al., 2016). Obat-obat yang umumnya digunakan untuk mengatasi nyeri yaitu obat golongan Anti Inflamasi Non-Steroid (AINS) seperti ketoprofen, natrium diklofenak, piroksikam, tenoksikam, indometasin dan aspirin. Akan tetapi obat tersebut dapat memberikan efek toksik terhadap saluran cerna yang sangat besar, efek samping penggunaan natrium diklofenak terjadi pada sekitar 30% penderita meliputi ulserasi gastrointestinal, kenaikan enzim hepar, serta dapat mengakibatkan gangguan fungsi ginjal (Mangampa & Nugroho, 2015). Efek samping yang timbul dari penggunaan analgesik yang berkepanjangan menjadi dorongan untuk mengembangkan analgesik alternatif dengan efektivitas yang lebih baik dan efek samping yang lebih rendah.

Salah satu jenis tanaman yang dapat dijadikan sebagai alternatif pengobatan analgesik yaitu tanaman nangka (*Artocarpus heterophyllus* L.). Nangka (*Artocarpus heterophyllus* L.) merupakan tanaman yang potensial untuk dikembangkan. Namun, pemanfaatan tanaman nangka dalam dunia kesehatan masih terbatas. Menurut beberapa hasil penelitian, kulit batang tanaman nangka memiliki aktivitas antibakteri, akar tanaman memiliki aktivitas antioksidan dan antimalaria, sedangkan penelitian terkait kulit buah nangka masih sangat jarang dieksploitasi. Berdasarkan salah satu penelitian yang telah dilakukan menunjukkan bahwa senyawa fenolik dari *Artocarpus heterophyllus* Lamk. yang terdiri atas artokarpesin, norartokarpetin, dan oksiresveratrol dapat menghambat kerja enzim siklooksigenase yang merupakan jalur pertama sintesis mediator nyeri seperti prostaglandin (Fang et al., 2008).

Berdasarkan uraian tersebut, maka perlu dilakukan penelitian terkait uji aktivitas analgetik dari ekstrak etanol kulit buah nangka muda

(*Artocarpus heterophyllus* Lamk.) pada mencit (*Mus musculus*) putih jantan yang diinduksi nyeri dengan metode *hot plate*, *tail immersion*, dan induksi kimia.

## METODE PENELITIAN

### Pengambilan dan Pengolahan Sampel

#### 1. Pengambilan sampel

Sampel yang digunakan pada penelitian ini yaitu kulit buah nangka muda yang diperoleh dari Desa Gunturu, Kecamatan Herlang, Kabupaten Bulukumba, Sulawesi Selatan. Beberapa bagian sampel seperti daun dan buah kemudian dilakukan determinasi di Laboratorium Biologi, FMIPA, UNM.

#### 2. Pengolahan Sampel

Sebanyak 4 kg sampel kulit buah nangka diambil, lalu dikupas kemudian bagian eksokarp dan mesokarp disortasi basah, dicuci, dirajang, dikeringkan, dan disortasi kering. Pengerangan sampel dilakukan menggunakan oven simplisia dengan suhu 50°C hingga diperoleh simplisia kering. Simplisia kering yang diperoleh ditimbang, lalu disimpan di dalam wadah penyimpanan.

#### 3. Ekstraksi Sampel

Ekstraksi dilakukan dengan metode maserasi. Simplisia kering masing-masing dimasukkan ke dalam 4 wadah maserasi (toples kaca) dengan jumlah yang berbeda yaitu, 3 wadah maserasi masing-masing berisi 250 gram dan 1 wadah maserasi berisi 225 gram, lalu rendam dengan pelarut etanol 96% sebanyak 2,5 L masing-masing dimasukkan ke dalam 4 wadah tersebut hingga simplisia terendam seluruhnya. Wadah maserasi ditutup rapat, lalu didiamkan selama 3-7 hari sambil diaduk setiap hari. Filtrat yang diperoleh dari ekstraksi disaring hingga diperoleh ekstrak cair yang dikumpulkan di dalam satu wadah. Residu dari ekstraksi diremaserasi dengan menggunakan pelarut yang sama sebanyak 1 kali. Cairan penyari dari ekstrak cair diuapkan menggunakan alat *rotary evaporator* hingga diperoleh ekstrak kental. Hasil yang diperoleh kemudian ditimbang dan dihitung persen rendemen ekstrak etanol kulit buah nangka.

### Pembuatan Sediaan Uji

#### 1. Pembuatan Larutan Asam Asetat Glasial 0,7% v/v

Asam asetat glasial mengandung tidak kurang dari 99,5% dan tidak lebih dari 100,5% b/b asam asetat (Depkes RI, 1995). Untuk membuat 10 mL larutan asam asetat glasial 0,7% v/v, diambil

sebanyak 0,07 mL asam asetat glasial, kemudian dimasukkan ke dalam labu tentukur 10 mL, tambahkan NaCl fisiologis sebagai pelarut, dan dicukupkan hingga batas tanda (Marlyne, 2012).

#### 2. Pembuatan Larutan koloidal Natrium CMC 0,1% b/v

Larutan koloidal Natrium CMC 1% dibuat sebanyak 100 mL dengan cara diambil sebanyak 1 gram Natrium CMC, dimasukkan sedikit demi sedikit ke dalam beaker yang berisi aquadest panas dengan suhu 70°C lalu dicukupkan hingga batas tanda, kemudian diaduk menggunakan alat *Magnetic stirrer* selama 15 menit hingga didapatkan larutan koloidal Na-CMC yang homogen.

#### 3. Pembuatan suspensi Natrium Diklofenak

Natrium diklofenak digunakan sebagai kontrol positif, karena digunakan secara luas secara luas sebagai terapi nyeri dan bengkak, serta kemampuannya dalam menghambat mediator nyeri yaitu prostaglandin (Choi et al., 2022; Md et al., 2020). Dosis natrium diklofenak yang digunakan sebanyak 50mg/70 kgBB manusia yang akan dikonversi kedalam dosis hewan uji. Sebanyak 20 tablet natrium diklofenak ditimbang lalu dihitung bobot rata-ratanya, kemudian digerus hingga menjadi serbuk. Serbuk ditimbang sesuai dengan perhitungan konversi dan didispersikan ke dalam larutan koloidal natrium CMC 1% (Marlyne, 2012).

#### 4. Pembuatan suspensi Ekstrak Kulit Buah Nangka

Ekstrak kental Kulit Buah Nangka dibuat suspensi dengan 3 variasi dosis yaitu 100 mg/kg BB, 300 mg/kg BB dan 500 mg/kg BB. Ekstrak ditimbang sesuai dengan variasi dosis yang digunakan kemudian disuspensikan dengan Natrium CMC 1% hingga 5 ml ke dalam labu ukur hingga diperoleh dosis yang diinginkan.

### Penyiapan dan Perlakuan Hewan Uji

#### 1. Penyiapan hewan uji

Hewan uji yang digunakan adalah mencit (*Mus musculus*) dengan bobot 20-35 gram sebanyak 25 ekor yang diperoleh dari unit hewan Laboratorium Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin. Masing-masing kelompok terdiri dari 5 ekor mencit. Sebelum masuk ke tahap perlakuan, semua hewan diaklimatisasi atau diadaptasikan di lingkungan kandang selama satu minggu. Aklimatisasi pada hewan uji dilakukan dengan tujuan agar hewan uji teradaptasi dengan kondisi yang akan ditempati selama percobaan.

Selama aklimatisasi, hewan uji diberi pakan standar dan minum secara *ad libitum*.

#### 2. Perlakuan hewan uji

Hewan uji yaitu Mencit (*Mus musculus*) dibagi dalam 5 kelompok yang terlebih dahulu diadaptasikan selama 7 Hari, dan dilakukan perlakuan sebagai berikut; Kelompok 1 (Kontrol positif): Hewan uji diberi larutan obat Natrium diklofenak secara oral. Kelompok 2 (Kontrol negatif): Hewan uji diberi larutan koloidal Natrium CMC 1% secara oral. Kelompok 3 (Perlakuan 1): Hewan uji diberi ekstrak etanol Kulit Buah Nangka sebanyak 100 mg/kg BB secara oral. Kelompok 4 (Perlakuan 2): Hewan uji diberi ekstrak etanol Kulit Buah Nangka sebanyak 300 mg/kg BB secara oral. Kelompok 5 (Perlakuan 3): Hewan uji diberi ekstrak etanol Kulit Buah Nangka sebanyak 500 mg/kg BB secara oral.

### Pengujian Aktivitas Analgesik

#### 1. Metode *Hot-plate*

Pengujian dilakukan dengan tes nyeri reflektif dengan mengevaluasi respon perilaku yang ditimbulkan setelah adanya rangsangan panas menggunakan *Hot-plate* pada hewan coba. Waktu latensi respon ditentukan pada menit 0 (*initial time*) sebelum diberikan perlakuan. Mencit dibagi dalam 5 kelompok, dan dilakukan pengujian. Setelah diberi perlakuan pada tiap kelompok uji, hewan uji yaitu mencit (*Mus musculus*) ditempatkan di atas *Hot-plate* dengan suhu  $\pm 50-55^{\circ}\text{C}$ . Waktu respon latensi dicatat sebagai waktu dimana hewan bereaksi terhadap rangsangan nyeri baik menjilati telapak kaki atau melompat dari permukaan *Hot-plate* dalam hitungan detik. Kemudian, diukur waktu respon latensi dari perilaku pertama yang ditimbulkan oleh hewan uji pada menit 0 (*initial time*), 30, 60, 90, 120, 180 setelah pemberian obat standar dan ekstrak etanol kulit buah nangka dengan waktu *cut off* untuk latensi plat panas ditetapkan pada 15 detik. Setelah diperoleh hasil, dihitung persen aktivitas analgesik (Uddin et al., 2017).

$$\% \text{ Aktivitas Analgesik (MPE)} = \frac{T_n - T_0}{C - T_0} \times 100 \quad (1)$$

Keterangan:

T<sub>0</sub>: waktu respon latensi sebelum diberi perlakuan (*initial time*)

T<sub>n</sub>: waktu respon latensi setelah diberi perlakuan (n= 30-180 min)

C: waktu *cut off* (15 detik)

#### 2. Metode *Tail Immersion*

Hewan uji sebanyak 25 ekor mencit putih (*Mus musculus*) jantan diberi pemberian sesuai kelompok perlakuan. Kemudian sekitar 2-3 cm bagian bawah ekor hewan uji masing-masing dicelupkan ke dalam air hangat dengan suhu kurang lebih 50-55°C, sehingga menyebabkan reaksi nyeri. Waktu (dalam detik) yang dibutuhkan mencit untuk menarik ekor dari air dicatat sebagai waktu respon terhadap nyeri, dengan batas waktu perendaman yang ditetapkan selama 15 detik. Waktu latensi respon perendaman ekor ditentukan pada menit 0 (*initial time*), 30, 60, 90, 120, 180 setelah pemberian obat standar dan ekstrak etanol kulit buah nangka. Setelah itu persentase penghambatan nyeri dihitung (Gunji & Seru, 2020).

$$\% \text{ Penghambatan Nyeri} = \frac{Ln - L_0}{15s - L_0} \times 100\% \quad (2)$$

Lo: waktu laten sebelum pemberian obat dalam detik (*initial time*)

Ln: waktu laten setelah pemberian obat dalam detik (n=30-180 min)

15s: waktu *cut off* (15 detik)

### 3. Metode Induksi Kimia

Setelah diberikan perlakuan pada semua kelompok, mencit diinduksi nyeri menggunakan asam asetat glasial 0,7% secara i.p sebanyak 0,2 mL/20 gramBB mencit kemudian mencit diletakkan diatas *plate form* dan dihitung jumlah geliat yang terjadi setiap 5 menit selama 1 jam. Geliat dihitung pada saat mencit mulai merasakan sakit yang ditandai dengan meregangnya tubuh mencit diikuti dengan menggesekkan perutnya pada *plate form*. Hasilnya dikumulatifkan sebagai daya geliat hewan percobaan perjam. Kekuatan aktifitas analgetik dihitung berdasarkan kemampuan hambatan sampel terhadap penurunan geliatan hewan percobaan (% inhibisi nyeri).

Perhitungan persen inhibisi nyeri:

$$\% \text{ inhibisi} = \frac{\text{rata-rata jumlah geliat (kelompok kontrol negatif - kelompok bahan uji)}}{\text{kelompok kontrol negatif}} \times 100 \quad (3)$$

### Analisis Data dan Penarikan Kesimpulan

Data yang diperoleh dari masing-masing uji aktivitas analgesik ekstrak kulit buah Nangka dengan metode *Hot-plate*, *Tail immersion*, dan Metode induksi kimia dianalisis secara statistik dengan menggunakan metode *One way ANOVA* dengan nilai  $p < 0,05$  dianggap signifikan, selanjutnya dilakukan uji lanjutan berupa (*Post hoc*

*test*) berupa Tukey HSD. Pembahasan hasil dibuat berdasarkan hasil pengamatan dan analisis data Kesimpulan diambil berdasarkan analisis data dan pembahasan hasil.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Hasil ekstraksi Kulit Buah Nangka

Sampel yang digunakan pada penelitian ini adalah kulit buah nangka muda (*Artocarpus heterophyllus* Lam.). Pada penyiapan sampel kulit buah nangka, setelah melewati proses perajangan dan sortasi basah didapatkan bobot basah sebanyak 2-kilogram yang kemudian dilakukan proses pengeringan pada suhu 50°C selama 1 x 24 jam dan diperoleh bobot kering sebesar 0,975 kilogram. Metode ekstraksi yang digunakan pada penelitian ini yaitu metode maserasi dengan pelarut etanol 96% kemudian diuapkan menggunakan alat *Vaccum rotary evaporator*.

Ekstrak cair yang diperoleh selanjutnya diuapkan menggunakan alat *rotary evaporator*. Hal ini dilakukan dengan tujuan untuk mengurangi pelarut yang terdapat pada ekstrak sehingga nantinya diperoleh ekstrak kental. Adapun hasil ekstraksi dengan menggunakan metode maserasi, didapatkan ekstrak kental sebanyak 85,32-gram yang telah dibebaskan dengan metode destilasi sehingga diperoleh persen rendemen sebesar 8,75%. Rendemen yang relatif sama (8,25%) juga diperoleh pada penelitian yang dilaporkan oleh Miriam et.al (2020) untuk ekstrak yang diperoleh dengan etanol 96%. Sementara, Raihan et al. (2020) melaporkan bahwa rendemen untuk ekstrak kulit buah nangka dengan pelarut yang sama relative lebih kecil yakni sekitar 2,184 %. Selain itu, pada ekstraksi yang dilakukan menggunakan etanol 70%, rendemen ekstrak dapat mencapai sekitar 40% (Tara Inastu et al., 2021). Hal ini menunjukkan bahwa terdapat variasi yang besar pada rendemen ekstraksi kulit buah nangka. Namun, untuk membuktikan hal tersebut diperlukan suatu penelusuran yang lebih mendalam.

Prosedur bebas alkohol diterapkan pada ekstrak yang digunakan penelitian ini bertujuan untuk meminimalkan adanya bias dan pengaruh etanol pada uji analgesik yang dilakukan pada hewan uji. Menurut FDA, kadar alkohol yang diperbolehkan paling tinggi sebesar 1.06% sedangkan menurut Kemenkes (1994) batas residu etanol pada sediaan jamu tidak boleh melebihi 1%. Alkohol sendiri telah dilaporkan memiliki aktivitas antinosiseptif pada pemberian oral baik

secara kronis maupun akut khususnya untuk pemberian dengan konsentrasi sekitar 0.5 g/kg bobot badan (Franklin & Abbott, 1993). Oleh karena itu, pada penelitian ini, prosedur bebas alkohol dilakukan tidak hanya untuk memenuhi

persyaratan ekstrak sebagai bahan obat namun juga diharapkan agar efek analgesia yang ditimbulkan tidak dipengaruhi oleh sisa residu etanol pada ekstrak kulit buah nangka yang digunakan pada penelitian ini.

Tabel 1. Hasil Rendemen Proses Ekstraksi Kulit Buah Nangka

Nama sampel	Bobot basah (kg)	Bobot kering (kg)	Bobot ekstrak (kg)	Persen rendamen (%)
Kulit Buah Nangka	2 kg	0,975	0,0853	8,75%

### Hasil pengujian aktivitas analgesik (Metode Hot-plate)

Rangsangan panas dari Hot-plate akan menyebabkan hewan coba memberikan respon perilaku berupa menjilati telapak kaki atau melompat dari permukaan Hot-plate untuk menghindari rasa nyeri. Hasil pengamatan menunjukkan bahwa respon mencit yang telah diberikan perlakuan ekstrak kulit buah nangka terhadap rangsangan panas menunjukkan waktu yang cukup lama dalam memberikan respon berupa menjilati telapak kaki atau melompat dari permukaan Hot-plate dan mengalami penurunan Pada menit ke-90,120, dan 180 (Tabel 2), hal ini mengindikasikan bahwa variasi dosis ekstrak tersebut memiliki aktivitas analgesik. Semakin lama waktu yang ditimbulkan untuk menahan rasa nyeri akibat rangsangan panas maka semakin tinggi daya analgesiknya (Uddin et al., 2017). Kemampuan analgesik dari ekstrak kulit buah nangka ini didasarkan atas kandungan senyawa kimia yang terdapat didalamnya yaitu golongan alkaloid, flavanoid, fenol dan terpenoid (Raihan et al., 2020). Kandungan senyawa kimia berupa Flavonoid bekerja dengan menghambat kerja enzim *siklooksigenase* dalam proses kerja analgesik. Oleh karena itu, produksi prostaglandin oleh asam arakidonat menurun sehingga dapat mengurangi nyeri (Octavianus & Lolo, 2014).

Hasil analisis uji *post-hoc Tukey* antara kelompok positif dan kelompok ekstrak kulit buah nangka variasi dosis 100mg/kgBB, 300mg/kgBB, dan 500 mg/kgBB menunjukkan tidak adanya perbedaan bermakna ( $p > 0,05$ ) antar kelompok perlakuan, dan Perbedaan yang bermakna ( $p < 0,05$ ) terhadap kelompok kontrol negatif. Sehingga, dapat terlihat adanya aktivitas analgesik pada kelompok ekstrak variasi dosis 100, 300 dan 500 mg/kg BB apabila dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif yang diberi perlakuan pemberian Natrium CMC 1% secara peroral pada hewan coba.

Hal ini dapat terlihat pula pada nilai persen *maximal possible effect* (MPE) atau % aktivitas analgesik dari masing-masing perlakuan pada tabel 3, dimana kontrol positif (natrium diklofenak) pada menit 30 dengan nilai %MPE sebesar 68,42 % yang kemudian meningkat pada waktu paruh dari kontrol positif yaitu 1-3 jam telah menunjukkan hasil yang sesuai (Altaher et al., 2006). Sedangkan pada ekstrak variasi dosis 500 mg/kgBB menunjukkan persentasi nilai aktivitas analgesik yang tinggi pada menit 30 yaitu sebesar 97,29% apabila dibandingkan pada tiap kelompok perlakuan.

Menurut Prakash et.al (2013), dilaporkan bahwa kandungan yang terdapat pada tanaman Nangka memiliki aktivitas sebagai penurun demam, pereda nyeri serta sebagai imunomodulator. Beberapa kandungan yang terdapat pada daun buah nangka seperti morin, dihydromorin, cynomacurin, artocarpin, isoartocarpin, cyloartocarpin, cycloheterophyllin (C30H30O7), artocarpesin, oxydihydroartocarpesin, artocarpetin, norartocarpetin, cycloartinone, betulinic acid, artocarpanone dan heterophyllol.

### Hasil pengujian Aktivitas analgesik (Metode Tail immersion)

Berdasarkan pada Tabel 4, diketahui bahwa rata-rata waktu periode latensi awal (sebelum perlakuan) atau waktu ke-0 (*initial time*) pada tiap perlakuan adalah 3,08 detik, sehingga dapat dibandingkan waktu respon yang diberikan hewan uji setelah diberi perlakuan. Pada menit ke-30 rata-rata periode latensi meningkat pada masing-masing kelompok perlakuan. Rata-rata periode latensi tertinggi yaitu pada kelompok ekstrak 500 mg/kgBB di menit ke 30 menunjukkan waktu latensi paling lama yaitu  $6.8 \pm 1.20$  detik dan juga memiliki efek yang signifikan ( $p < 0.05$ ) terhadap kontrol negatif.

Hal ini juga dapat dilihat dari perhitungan persentase penghambatan nyeri (analgesik) pada Tabel 5. Dimana pada menit ke-30 nilai persentase analgesik terbesar yaitu 26,78% pada kelompok ekstrak 500 mg/kgBB. Sehingga dapat dikatakan bahwa pada menit ke-30 kelompok ekstrak 500 mg/kgBB memiliki efektivitas yang lebih baik dibandingkan kelompok ekstrak dosis 100 dan 300 mg/kg BB. Hal ini disebabkan karena kandungan dari ekstrak kulit buah nangka yang diduga dapat mengurangi rasa nyeri dan juga lebih banyak pada dosis 500 mg/kgBB (Octavianus & Lolo, 2014). Kandungan alkaloid, steroid, tannin dan saponin pada tanaman yang berkhasiat obat berkaitan erat dengan kemampuan penghambatan rasa nyeri

(Fan et al., 2014), hal inilah yang diduga terjadi pada ekstrak kulit buah nangka ini. Selanjutnya, seperti yang terlihat pada Tabel 5. nilai persentase analgesik berturut-turut terus meningkat pada kelompok kontrol positif yaitu 21,31%, 22,95%, dan 24,59%. Hal ini dipengaruhi oleh waktu paruh dari natrium diklofenak sebagai kontrol positif yaitu selama 1-3 jam, sehingga pada menit ke-180 terjadi penurunan aktivitas analgesik yang disebabkan oleh proses metabolisme obat yang terjadi dalam tubuh hewan uji merupakan proses perubahan bentuk senyawa obat ke dalam bentuk inaktifnya (Sri Sunarsih et al., 2011).

Tabel 2. Hasil Aktivitas Analgesik Tiap Kelompok Perlakuan Menggunakan Metode *Hot Plate*

No.	Waktu perlakuan (Menit)	Waktu Latensi (detik)				
		Kontrol +	Kontrol -	EKN 100 mg/kgbb	EKN 300 mg/kgbb	EKN 500 mg/kgbb
1	0	7.4 ± 0.66	7.2 ± 0.37	7.2 ± 0.73	6.8 ± 0.48	7.6 ± 0.24
2	30	12.6 ± 0.92	7.6 ± 0.24	13.4 ± 1.02	12 ± 0.31	15 ± 0
3	60	13.8 ± 0.52	9.4 ± 0.4	11.6 ± 0.50	12.4 ± 0.81	13.6 ± 0.87
4	90	14 ± 0.89	9 ± 0.54	10.2 ± 0.48	10.8 ± 0.81	11.6 ± 0.67
5	120	9.6 ± 0.92	8.6 ± 1.07	11.4 ± 0.24	10.2 ± 0.37	11.4 ± 0.6
6	180	8.4 ± 0.45	7.8 ± 0.48	9.4 ± 0.24	10 ± 0.31	9.6 ± 0.4

Keterangan: (Kontrol + = Natrium Diklofenak 50mg/70kgbb, Kontrol - = Natrium CMC, EKN = Ekstrak Kulit Buah Nangka). SEM = Standar Kesalahan, n = 5 dimana n merupakan jumlah Mencit yang digunakan. Nilai pada hasil tabel di atas dinyatakan sebagai nilai rata-rata (*mean*) ± SEM

Tabel 3. Hasil Perhitungan % Aktivitas Analgesik (MPE) Tiap Kelompok Perlakuan

No.	Kelompok Perlakuan	Aktivitas analgesik (%)					
		0	30	60	90	120	180
1	Kontrol +	7,4	68,42	94,73	86,84	28,94	13,15
2	Kontrol -	7,2	5,12	28,20	23,07	17,94	7,69
3	EKN 100mg	7,2	79,48	56,41	41,02	53,84	28,20
4	EKN 300mg	6,8	63,41	68,29	48,78	41,46	39,02
5	EKN 500mg	7,6	97,29	81,08	54,05	51,35	24,32

Keterangan: (Kontrol + = Natrium Diklofenak 50mg/70kgbb, Kontrol - = Natrium CMC, EKN = Ekstrak Kulit Buah Nangka). Waktu ke-0,30,60,90,120, dan 180 menunjukkan waktu pengamatan mencit setelah diberi perlakuan dalam satuan menit.

### Hasil pengujian aktivitas analgesik (Metode Induksi Kimia)

Asam asetat digunakan sebagai penginduksi nyeri karena nyeri yang dihasilkan berasal dari reaksi inflamasi akut lokal yaitu pelepasan asam arakidonat dari jaringan fosfolipid melalui jalur siklooksigenase dan menghasilkan prostaglandin terutama prostaglandin E2 (PGE2) dan prostaglandin F2a (PGF2a) di dalam cairan peritoneal. Prostaglandin tersebut akan

menyebabkan rasa nyeri dan meningkatkan permeabilitas kapiler. Oleh sebab itu suatu senyawa yang dapat menghambat geliat pada hewan coba memiliki efek analgesik yang cenderung menghambat sintesis prostaglandin (Marlyne, 2012).

Berdasarkan hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian ekstrak etanol kulit buah nangka variasi dosis (300, 500 mg/kg BB) dan Natrium diklofenak (50 mg/70 kg BB)

menurunkan rata-rata jumlah geliat (Tabel 6). Semakin sedikit jumlah geliat rata-rata yang dihasilkan, maka aktivitas analgesik semakin baik. Rata rata jumlah geliat yang paling sedikit adalah kelompok uji yang diberikan ekstrak etanol dengan dosis 500 mg/kg BB yaitu 3,8. Kelompok uji kontrol positif menghasilkan rata-rata jumlah

geliat yaitu 5,0. Serta Kelompok uji yang diberikan ekstrak etanol dengan dosis 300 mg/kg BB menghasilkan rata-rata jumlah geliat yaitu 7,6 jika dibandingkan dengan rata-rata jumlah geliat pada kelompok ekstrak dosis 100 mg/kg BB dan kelompok kontrol negatif.

Tabel 4. Hasil Uji Waktu Latensi Analgesia Menggunakan metode Tail immersion

No.	Kelompok Perlakuan	Waktu Latensi (detik)					
		Menit ke-0	Menit ke-30	Menit ke-60	Menit ke-90	Menit ke-120	Menit ke-180
1	Kontrol -	2.6 ± 0.24	4.0 ± 0.89	3.4 ± 0.97	3.6 ± 0.5	3.4 ± 0.4	2.8 ± 0.37
2	Kontrol +	2.8 ± 0.20	4.4 ± 0.74	5.4 ± 1.24	5.6 ± 0.67*	5.8 ± 0.7*	4.2 ± 0.48
3	EKN 100 mg/kgBB	3.0 ± 0.44	5.4 ± 0.87	3.6 ± 0.24	3.2 ± 0.37	4.2 ± 0.2	3.4 ± 0.24
4	EKN 300 mg/kgBB	3.2 ± 0.20	4.0 ± 0.63	3.4 ± 0.50	3.6 ± 0.40	3.8 ± 0.37	3.4 ± 0.24
5	EKN 500 mg/kgBB	3.8 ± 0.37	6.8 ± 1.20*	5.6 ± 0.74*	5.2 ± 0.37	4 ± 0.31	4.2 ± 0.37

Keterangan: \*Berbeda signifikan dengan kelompok kontrol negatif ( $p < 0.05$ ), Natrium Diklofenak 50mg/70kgbb. SEM = Standar Kesalahan, n = 5 dimana n merupakan jumlah Mencit yang digunakan. Nilai pada hasil tabel di atas dinyatakan sebagai nilai rata-rata (mean) ± SEM

Tabel 5. Hasil Perhitungan Persen Penghambatan Nyeri Menggunakan metode Tail Immersion

No.	Kelompok Perlakuan	Persen Penghambatan Nyeri (%)				
		Menit ke-30	Menit ke-60	Menit ke-90	Menit ke-120	Menit ke-180
1	kontrol -	11,29	6,45	3,22	6,45	1,61
2	kontrol +	13,11	21,31	22,95	24,59	11,47
3	EKN 100 mg/kgBB	20	5	1,66	10	3,33
4	EKN 300 mg/kgBB	6,77	1,69	3,38	5,08	1,69
5	EKN 500 mg/kgBB	26,78	16,07	12,50	1,78	3,57

Tabel 6. Rata-rata jumlah geliat mencit selama 60 menit

No.	Kelompok Perlakuan	Rata-rata jumlah geliat mencit selama 60 menit
1	Kontrol Negatif (Natrium CMC 1%)	35,0 ± 10,99
2	Kontrol positif (Natrium diklofenak)	5,0 ± 2,40
3	Ekstrak Etanol (100 mg/kg BB)	29,2 ± 11,61
4	Ekstrak Etanol (300 mg/kg BB)	7,6 ± 3,77
5	Ekstrak Etanol (500 mg/kg BB)	3,8 ± 2,10

Keterangan: Natrium Diklofenak 50mg/70kgbb. SEM = Standar Kesalahan, n = 5 dimana n merupakan jumlah Mencit yang digunakan. Nilai pada hasil tabel di atas dinyatakan sebagai nilai rata-rata (mean) ± SEM

Persen daya proteksi diperoleh dengan membandingkan rata-rata jumlah geliat kelompok bahan uji terhadap kelompok kontrol negatif (Vogel, 2008). Berdasarkan Tabel 7, terlihat bahwa kelompok ekstrak kulit angka dengan dosis 500 mg/kg BB memiliki persen daya

proteksi terhadap nyeri yang paling besar dibandingkan dengan kelompok ekstrak dosis 100 dan 300 mg/kg BB. Hal ini bisa saja disebabkan oleh semakin tinggi dosis maka semakin banyak pula metabolit sekunder yang terkandung di dalamnya, begitu pula sebaliknya dimana

semakin rendah dosis maka semakin sedikit pula metabolit sekunder yang terkandung di dalamnya. Semakin banyak metabolit sekunder

dalam satu dosis, kemungkinan aktivitas analgesik yang diberikan juga lebih besar.

Tabel 7. Persen daya proteksi kelompok uji terhadap nyeri yang diinduksi menggunakan metode induksi kimia

No.	Kelompok Perlakuan	Persen daya proteksi (%)
1	Kontrol positif (Natrium diklofenak)	85,71%
2	Ekstrak Etanol (100 mg/kg BB)	16,57%
3	Ekstrak Etanol (300 mg/kg BB)	78,28%
4	Ekstrak Etanol (500 mg/kg BB)	89,14%

## KESIMPULAN

Ekstrak etanol kulit buah nangka muda (*Artocarpus heterophyllus* L.) memiliki potensi sebagai analgesik berdasarkan hasil uji dengan metode induksi rangsangan panas (*hot plate*), metode jepitan ekor (*tail immersion*), dan induksi kimia. Pada metode *hot plate* dan *tail immersion* didapatkan bahwa variasi dosis 500 mg/kg BB memiliki persentase daya hambat terbesar pada menit ke-30 yaitu 97,29% dan 26,78. Sementara itu, pada metode induksi kimia didapatkan bahwa variasi dosis 300 dan 500 mg/kg BB memiliki aktivitas analgesik ditinjau dari penurunan jumlah geliat pada hewan coba yang diinduksi asam asetat dan memberikan presentase daya hambat berturut-turut 78,28% dan 89,14%. Berdasarkan hal tersebut, peneliti berkesimpulan bahwa Ekstrak etanol kulit buah nangka muda dengan rentang dosis 300-500 mg/kg BB memiliki aktivitas sebagai analgetik, serta dapat dijadikan sebagai dosis rujukan untuk pengembangan kedepannya.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Universitas Hasanuddin yang telah memberikan biaya untuk pelaksanaan penelitian ini dan juga kepada Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin yang telah menyediakan fasilitas hingga penelitian ini selesai.

## DAFTAR PUSTAKA

Altaher, A. Y., Alkharfy, K. M., Al-Hadiya, B. M., & Khan, R. M. A. (2006). Pharmacokinetics of diclofenac in sheep following intravenous and intramuscular administration. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 33(4), 241–245. <https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2005.00256.x>

Chandra, C., Tjitrosantoso, H., & Lolo, W. A. (2016). Studi Penggunaan Obat Analgesik Pada Pasien Cedera Kepala (Conclusion) di

RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado Periode Januari-Desember 2014. *PHARMACONJurnal Ilmiah Farmasi-UNSRAT*, 5(2), 2302–2493.

- Choi, S., Kim, S., Park, J., Lee, S. E., Kim, C., & Kang, D. (2022). Diclofenac: A Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Inducing Cancer Cell Death by Inhibiting Microtubule Polymerization and Autophagy Flux. In *Antioxidants* (Vol. 11, Issue 5). <https://doi.org/10.3390/antiox11051009>
- Fan, S.-H., Ali, N. A., & Basri, D. F. (2014). Evaluation of Analgesic Activity of the Methanol Extract from the Galls of *Quercus infectoria* (Olivier) in Rats. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2014, 976764. <https://doi.org/10.1155/2014/976764>
- Fang, S.-C., Hsu, C.-L., & Yen, G.-C. (2008). Anti-inflammatory effects of phenolic compounds isolated from the fruits of *Artocarpus heterophyllus*. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 56(12), 4463–4468. <https://doi.org/10.1021/jf800444g>
- Franklin, K. B., & Abbott, F. V. (1993). Pentobarbital, diazepam, and ethanol abolish the interphase diminution of pain in the formalin test: evidence for pain modulation by GABAA receptors. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 46(3), 661–666. [https://doi.org/10.1016/0091-3057\(93\)90558-b](https://doi.org/10.1016/0091-3057(93)90558-b)
- Gunji, V., & Seru, G. (2020). Anti-inflammatory and Analgesic Effects of *Limnophila repens* (Benth.). *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*, 17(3), 329–336. <https://doi.org/10.4274/tjps.galenos.2018.60566>

- Mangampa, I., & Nugroho, T. E. (2015). Pengaruh Pemberian Natrium Diklofenak Dosis 1,4 Mg/kgbb Dan 2,8 Mg/kgbb Terhadap Kadar Serum Kreatinin Tikus Wistar. *Jurnal Kedokteran Diponegoro*, 4(4), 1004–1012.
- Marlyne, R. (2012). Uji Efek Analgesik Ekstrak Etanol 70% Bunga Mawar (*Rosa chinensis* Jacq.) Pada mencit Yang Diinduksi Asam Asetat. *Fakultas Matematika Dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Indonesia Program Studi Farmasi Depok*, 1–78.
- Md, S., Alhakamy, N. A., Aldawsari, H. M., Kotta, S., Ahmad, J., Akhter, S., Shoaib Alam, M., Khan, M. A., Awan, Z., & Sivakumar, P. M. (2020). Improved Analgesic and Anti-Inflammatory Effect of Diclofenac Sodium by Topical Nanoemulgel: Formulation Development—*In Vitro* and *In Vivo* Studies. *Journal of Chemistry*, 2020, 4071818. <https://doi.org/10.1155/2020/4071818>
- Nandar, S. (2015). *Nyeri Secara Umum (General Pain)* (pp. 48–111).
- Octavianus, S., & Lolo, W. A. (2014). Uji Efek Analgetik Ekstrak Etanol Daun Pepaya (*Carica Papaya* L) Pada Mencit Putih Jantan (*Mus Muculus*). *Pharmacon*, 3(2), 87–92.
- Raihan, M., Taqwa, N., Hanifah, A. R., Lallo, S., Ismail, I., & Amir, M. N. (2020). Skrining Fitokimia Ekstrak Kulit Buah Nangka (*Artocarpus heterophyllus*) Dan Aktifitas Antioksidannya Terhadap [2,2'-azinobis-(3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonate)] (ABTS). *Majalah Farmasi Dan Farmakologi*, 23(3 SE-), 101–105. <https://doi.org/10.20956/mff.v23i3.9400>
- Rosdahl, C. B. (2014). *Buku ajar keperawatan dasar vol:5*. EGC.
- Sri Sunarsih, E., Hadi Setya Palupi, D., & Hapsari, I. (2011). Pengaruh Praperlakuan Jus Kubis Bunga (*Brassica oleracea* L. var *botrytis* L.) Terhadap Aktivitas Diklofenak Dalam Terapi Inflamasi. *Majalah Obat Tradisional*, 16(1), 2011.
- Tara Inastu, K., Prasetyaningsih, A., & Cantya Prakasita, V. (2021). Uji Efektivitas Epikarpium Buah Nangka (*Artocarpus heterophyllus* lamarck.) Sebagai Sediaan Krim Tabir Surya UV-B. *EduMatSains : Jurnal Pendidikan, Matematika Dan Sains*, 6(1 SE-Articles), 31–46. <https://doi.org/10.33541/edumatsains.v6i1.2798>
- Uddin, M. M. N., Ahmed, S., Kabir, M., Mohammad Sofiqur, R., Sultan, R., & Emran, T. (2017). In vivo analgesic, anti-inflammatory potential in Swiss albino mice and in vitro thrombolytic activity of hydroalcoholic fruits extract from *Daemonorops robusta* Warb. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 7, 104–113. <https://doi.org/10.7324/JAPS.2017.70114>
- Vogel, H. G. (2008). *Analgesic, Anti-inflammatory, and Anti-pyretic Activity BT - Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assays* (H. G. Vogel (ed.); pp. 983–1116). Springer Berlin Heidelberg. [https://doi.org/10.1007/978-3-540-70995-4\\_9](https://doi.org/10.1007/978-3-540-70995-4_9)