

Artikel Penelitian

Evaluasi Farmakologis dan Toksikologis Ekstrak Etanol Daun Kratom (*Mitragyna speciosa*) sebagai Kandidat Analgesik Selektif COX-2 dengan Aktivitas Stimulan Sistem Saraf Pusat dan Profil Keamanan Akut pada Mencit

Pharmacological and Toxicological Evaluation of Ethanol Extract of Kratom (*Mitragyna speciosa*) Leaves as a Selective COX-2 Analgesic Candidate with Central Nervous System Stimulant Activity and Acute Safety Profile in Mice

Fajar Prasetya^{1*}, Mentarry Bafadal¹, Nurul Muhlisa¹, Fikri Ramdhani Sahar¹, Onny Ziasti Fricillia¹, Pryenalvend Khisanta Piter¹, Gayuk Kalih Prasesti¹

¹Fakultas Farmasi, Universitas Mulawarman, Samarinda, Indonesia

*Email korespondensi: fajarprasetya@farmasi.unmul.ac.id

Abstrak

Kratom (*Mitragyna speciosa*) merupakan tanaman tropis yang mengandung berbagai alkaloid bioaktif seperti mitragynine, 7-hydroxymitragynine, speciogynine, dan paynantheine yang diketahui memiliki aktivitas analgesik dan stimulan. Berbeda dengan opioid klasik, kratom dilaporkan memiliki risiko ketergantungan yang lebih rendah dan kemungkinan bekerja melalui penghambatan jalur inflamasi non-opioid seperti siklooksigenase (COX) dan reseptor Toll-like 4 (TLR4). Penelitian ini bertujuan mengevaluasi aktivitas penghambatan enzim COX-1 dan COX-2 dari ekstrak etanol daun kratom, menilai toksisitas akut pada mencit, serta menilai potensi stimulan sistem saraf pusat (SSP) melalui uji natatory exhaust. Ekstrak etanol 96% daun kratom diuji terhadap aktivitas COX-1 dan COX-2 menggunakan metode TMPD assay. Uji toksisitas akut mengikuti pedoman OECD 423 dengan dosis 5–2000 mg/kgBB pada mencit betina. Uji aktivitas stimulan dilakukan dengan metode natatory exhaust menggunakan mencit jantan dosis 50, 100, dan 150 mg/kgBB. Analisis statistik menggunakan ANOVA dan uji Tukey dengan taraf kepercayaan 95%. Ekstrak menunjukkan penghambatan COX-2 sebesar 74,38% dan COX-1 sebesar 2,47% pada konsentrasi 1000 ppm, dengan rasio selektivitas 30:1. Uji toksisitas akut menunjukkan LD₅₀ > 2000 mg/kgBB, dikategorikan toksik ringan tanpa perubahan organik signifikan. Aktivitas stimulan SSP meningkat hingga 280% pada dosis 150 mg/kgBB dibanding kontrol negatif. Ekstrak etanol daun kratom berpotensi sebagai analgesik selektif COX-2 dengan efek stimulan SSP dan profil keamanan akut yang baik. Mekanisme farmakologinya melibatkan penghambatan COX-2 dan peningkatan transmisi dopaminergik.

Diterima: 19 Juli 2025
Disetujui: 27 Juli 2025
Publikasi : 31 Juli 2025

Sitasi: F. Prasetya, M. Bafadal, N. Muhlisa, F.R Sahar, O.Z Fricillia, P.K Piter, G.K Prasesti, "Evaluasi Farmakologis dan Toksikologis Ekstrak Etanol Daun Kratom (*Mitragyna speciosa*) sebagai Kandidat Analgesik Selektif COX-2 dengan Aktivitas Stimulan Sistem Saraf Pusat dan Profil Keamanan Akut pada Mencit", J. Sains. Kes, vol. 6, no. 2, pp 82-91, Jul. 2025, doi:10.30872/jsk.v6i2.942

Copyright : © tahun, Jurnal Sains dan Kesehatan (J. Kes.). Published by Faculty of Pharmacy, University of Mulawarman, Samarinda, Indonesia. This is an Open Access article under the CC-BY-NC License



Kata kunci: Kratom, Mitragnya speciosa, COX-2 inhibitor, analgesik alami, toksisitas akut, stimulan saraf pusat

Abstract

Kratom (*Mitragnya speciosa*) is a tropical plant containing various bioactive alkaloids such as mitragynine, 7-hydroxymitragynine, speciogynine, and paynantheine, known for their analgesic and stimulant activities. Unlike classical opioids, kratom has been reported to possess a lower risk of dependence and may act through inhibition of non-opioid inflammatory pathways such as cyclooxygenase (COX) and Toll-like receptor 4 (TLR4). This study aimed to evaluate the inhibitory activity of kratom leaf ethanol extract on COX-1 and COX-2 enzymes, assess its acute toxicity in mice, and determine its central nervous system (CNS) stimulant potential through the natatory exhaust test. The 96% ethanol extract of kratom leaves was tested for COX-1 and COX-2 inhibition using the TMPD assay method. Acute toxicity was evaluated following OECD guideline 423 at doses ranging from 5 to 2000 mg/kg BW in female mice. The stimulant activity test was conducted using the natatory exhaust method in male mice at doses of 50, 100, and 150 mg/kg BW. Statistical analysis was performed using ANOVA followed by Tukey's test with a 95% confidence level. The extract exhibited 74.38% inhibition of COX-2 and 2.47% inhibition of COX-1 at a concentration of 1000 ppm, yielding a selectivity ratio of 30:1. Acute toxicity testing showed an LD₅₀ > 2000 mg/kg BW, categorized as mildly toxic, with no significant organic alterations. CNS stimulant activity increased up to 280% at a dose of 150 mg/kg BW compared to the negative control. The ethanol extract of kratom leaves demonstrates potential as a selective COX-2 analgesic with CNS stimulant effects and a favorable acute safety profile. Its pharmacological mechanism likely involves COX-2 inhibition and enhanced dopaminergic transmission.

Keywords: Kratom, Mitragnya speciosa, COX-2 inhibitor, natural analgesic, acute toxicity, central nervous system stimulant

1 Pendahuluan

Nyeri merupakan pengalaman sensorik dan emosional yang kompleks akibat kerusakan jaringan atau proses patologis. Salah satu mediator utama nyeri dan inflamasi adalah prostaglandin, yang disintesis dari asam arakhidonat melalui enzim siklooksigenase (COX). Enzim COX memiliki dua isoform: COX-1, yang berperan fisiologis dalam melindungi mukosa lambung dan menjaga aliran darah ginjal, serta COX-2, yang diinduksi selama inflamasi dan bertanggung jawab terhadap sensasi nyeri, demam, dan edema (Ricciotti & FitzGerald, 2011). Obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID) merupakan agen utama penghambat COX. Namun, sebagian besar NSAID bersifat non-selektif dan menghambat kedua isoform, sehingga menimbulkan efek samping seperti ulserasi lambung dan gangguan ginjal (Rao & Knaus, 2008). Oleh karena itu, pengembangan agen selektif COX-2 menjadi salah satu tujuan penting dalam farmakologi analgesik modern. Kratom (*Mitragnya speciosa* Korth.) adalah tanaman endemik Asia Tenggara dari famili Rubiaceae yang telah lama digunakan secara tradisional sebagai stimulan ringan dan pereda nyeri. Secara etnobotanis, masyarakat di Kalimantan

dan Thailand mengonsumsi daun kratom untuk meningkatkan stamina selama bekerja di ladang atau untuk meredakan nyeri otot. Dalam dua dekade terakhir, kratom menarik perhatian dunia medis karena potensinya sebagai alternatif alami terhadap opioid dengan efek samping yang lebih ringan (Hassan et al., 2013). Kandungan alkaloid utama kratom, mitragynine, merupakan agonis parsial reseptor μ -opioid (MOR), sedangkan 7-hydroxymitragynine memiliki potensi analgesik hingga 10 kali lebih kuat dari morfin (Kruegel & Grundmann, 2018). Namun, penelitian terbaru menunjukkan bahwa efek farmakologis kratom tidak semata bergantung pada sistem opioid. Alkaloid seperti speciogynine dan paynantheine menunjukkan aktivitas antiinflamasi melalui penghambatan ekspresi COX-2 dan jalur transduksi NF- κ B (Kamble et al., 2022; Chear et al., 2021). Selain itu, beberapa studi mengindikasikan keterlibatan jalur Toll-like receptor 4 (TLR4) dalam efek analgesik kratom. TLR4 berperan dalam aktivasi mikroglia dan pelepasan sitokin proinflamasi seperti IL-6, TNF- α , dan IL-1 β yang dapat menyebabkan hiperalgesia serta toleransi terhadap opioid (Hutchinson et al., 2011). Dengan menghambat TLR4, kratom berpotensi menekan pelepasan sitokin dan menurunkan ekspresi COX-2, sehingga memberikan efek analgesik tanpa menimbulkan toleransi yang cepat. Menariknya, pada dosis rendah kratom berfungsi sebagai stimulan, meningkatkan kewaspadaan dan energi. Efek ini dihubungkan dengan antagonisme reseptor adenosin A₁/A_{2A} dan peningkatan aktivitas dopaminergik (Daly et al., 2020). Hal tersebut menjadikan kratom unik karena mampu menghasilkan efek bifasik: stimulan pada dosis rendah dan analgesik pada dosis tinggi (Vicknasingam et al., 2020).

Dengan melihat kompleksitas tersebut, penting dilakukan evaluasi ilmiah terhadap aktivitas penghambatan COX, efek stimulan, serta toksisitas akut ekstrak etanol daun kratom untuk menilai potensinya sebagai kandidat analgesik alami selektif COX-2.

2 Metode Penelitian

Bahan dan Peralatan. Daun kratom segar diperoleh dari Kabupaten Kutai Barat, Kalimantan Timur, dikeringkan dan diekstraksi menggunakan etanol 96% dengan metode maserasi selama 3 \times 24 jam. Filtrat diuapkan hingga kental menggunakan *rotary evaporator*. Metode Uji Aktivitas Penghambatan Enzim COX in Vitro. Uji ini dilakukan menggunakan metode TMPD secara kolorimetri yang tertera pada katalog kit *colorimetric COX (ovine) inhibitor screening assay* No. 760111. Sebanyak 160 μ L dapar tris-HCl dan 10 μ L heme dimasukkan ke dalam 2 *wells* sebagai *background wells*. Dapar tris-HCl 150 μ L, heme 10 μ L, dan enzim 10 μ L dimasukkan dalam 2 *wells* sebagai *100 % initial activity wells*. Dapar tris-HCl 150 μ L, 10 μ L heme, enzim 10 μ L, dan 10 μ L sampel uji dengan konsentrasi 40 ppm, 80 ppm, 160 ppm, 320 ppm, dan 640 ppm dimasukkan ke dalam *inhibitor wells*. Pelarut 10 μ L ditambahkan ke dalam *100 % initial activity wells* dan *background wells*. *Plate* dikocok beberapa detik dan diinkubasi selama 5 menit pada 25 °C. Larutan substrat kolorimetrik 20 μ L dan asam arakhidonat 20 μ L dimasukkan ke dalam semua *wells* yang digunakan. *Plate* dikocok secara hati-hati selama beberapa detik dan diinkubasi kembali selama 5 menit pada 25 °C, lalu dilakukan pembacaan absorbansi pada λ 590 nm menggunakan *microplate reader*.

Persen penghambatan enzim dihitung dengan rumus:

$$\% \text{ Inhibisi: } \frac{(\text{Absorbansi Kontrol} - \text{Absorbansi Sampel})}{\text{Absorbansi Kontrol}} \times 100 \%$$

Uji Toksisitas Akut. Mengikuti pedoman OECD 423 (2019). Mencit betina dibagi menjadi kelompok dosis 5, 50, 300, dan 2000 mg/kgBB. Pengamatan dilakukan selama 14 hari terhadap mortalitas, perubahan berat badan, konsumsi makanan, serta pemeriksaan makroskopik organ.

Uji Aktivitas Stimulan SSP. Uji *natatory exhaust* dilakukan pada mencit jantan dengan dosis 50, 100, dan 150 mg/kgBB. Parameter utama adalah waktu berenang hingga kelelahan. Kafein (13 mg/kg) digunakan sebagai kontrol positif. Analisis statistik menggunakan ANOVA dan uji Tukey ($p < 0,05$).

3 Hasil dan Pembahasan

Aktivitas Penghambatan Enzim COX

Uji *in vitro* aktivitas penghambatan enzim COX bertujuan untuk menilai kemampuan ekstrak etanol daun kratom dalam menekan aktivitas siklooksigenase isoform 1 (COX-1) dan isoform 2 (COX-2), yang berperan penting dalam pembentukan prostaglandin penyebab nyeri dan inflamasi. Data hasil pengujian dapat dilihat pada Tabel 1 berikut.

Tabel 1. Aktivitas penghambatan enzim COX oleh ekstrak kratom

Sampel	Konsentrasi (ppm)	Absorbansi COX-1	Absorbansi COX-2	% Inhibisi COX-1	% Inhibisi COX-2
Kontrol (tanpa sampel)	-	1,623	1,587	-	-
Ekstrak kratom 96 %	200	1,579	1,362	2,70	14,23
Ekstrak kratom 96 %	1000	1,583	0,406	2,47	74,38
Natrium diklofenak	200	1,521	0,517	6,26	67,39
Natrium diklofenak	1000	1,460	0,372	10,01	76,50

Analisis komparatif antara ekstrak daun kratom 96% etanol dan natrium diklofenak menunjukkan profil farmakologis yang berbeda dalam penghambatan enzim siklooksigenase. Pada konsentrasi 200 ppm, ekstrak kratom menunjukkan penghambatan COX-1 yang sangat kecil (2,7%) dibandingkan dengan penghambatan COX-2 yang moderat (14,22%), sementara natrium diklofenak menunjukkan aktivitas yang lebih kuat terhadap kedua isoform tersebut (6,26% COX-1 dan 67% penghambatan COX-2). Pola ini menjadi lebih jelas pada konsentrasi 1000 ppm, di mana penghambatan COX-2 oleh kratom meningkat secara drastis menjadi 74,38% dengan tetap mempertahankan efek minimal pada COX-1 (2,47%), berbanding terbalik dengan penghambatan diklofenak yang lebih seimbang (10% COX-1 dan 76,5% COX-2).

Selektivitas COX-2 yang diamati pada ekstrak kratom sangat penting dari perspektif terapeutik. NSAID tradisional seperti diklofenak memberikan efek antiinflamasi melalui penghambatan COX yang non-selektif, yang sekaligus menjelaskan efikasi dan efek samping gastrointestinalnya (Ricciotti & FitzGerald, 2011). Preferensi penghambatan COX-2 oleh kratom menunjukkan bahwa ekstrak ini dapat menawarkan manfaat antiinflamasi dengan potensi risiko komplikasi lambung yang lebih rendah, suatu karakteristik yang juga dimiliki oleh inhibitor COX-2 selektif (Rao & Knaus, 2008).

Peningkatan penghambatan COX-2 yang bergantung pada dosis oleh ekstrak kratom mengindikasikan adanya senyawa aktif dengan afinitas spesifik terhadap isoform ini. Meskipun fitokonstituen spesifik yang bertanggung jawab belum teridentifikasi, studi sebelumnya telah mendokumentasikan sifat antiinflamasi pada berbagai ekstrak tanaman melalui modulasi COX-2 (Altemimi et al., 2017). Penghambatan COX-2 yang hampir setara antara kratom (74,38%) dan diklofenak (76,5%) pada konsentrasi 1000 ppm menunjukkan potensi efikasi yang sebanding pada konsentrasi tinggi, meskipun relevansi klinis dari konsentrasi tersebut memerlukan investigasi lebih lanjut. Ekstrak etanol kratom menunjukkan efek penghambatan COX-2 yang signifikan secara konsentrasi-tergantung (*dose-dependent*). Pada konsentrasi 1000 ppm, penghambatan COX-2 mencapai 74,38 %, hampir setara dengan diklofenak natrium (76,50 %). Sebaliknya, penghambatan

COX-1 sangat rendah (2,47 %), menunjukkan bahwa aktivitas analgesik kratom kemungkinan berasal dari selektivitas terhadap COX-2.

Rasio selektivitas dihitung dari perbandingan % inhibisi COX-2 terhadap COX-1, menghasilkan nilai 30:1. Berdasarkan klasifikasi *selectivity index*, nilai >20:1 menandakan inhibitor sangat selektif terhadap COX-2 (Rao & Knaus, 2008).

Interpretasi Mekanistik. Aktivitas ini dapat dijelaskan oleh keberadaan gugus metoksi-indol pada alkaloid mitragynine dan speciogynine, yang memiliki afinitas terhadap kantong aktif COX-2. Hasil *molecular docking* yang dilakukan oleh Kamble et al. (2022) menunjukkan energi ikatan mitragynine sebesar $-8,7$ kcal/mol terhadap residu Tyr385 dan Arg120 pada situs aktif COX-2, mendekati nilai meloksikam ($-8,9$ kcal/mol).

Selain alkaloid, kandungan flavonoid (rutin, isoquercetin, chlorogenic acid) yang terdeteksi dalam ekstrak etanol kratom juga memiliki kemampuan menurunkan ekspresi COX-2 melalui penekanan jalur NF- κ B dan AP-1 (Akinmoladun et al., 2022). Flavonoid bekerja secara tidak langsung dengan menghambat aktivasi IKK- β , sehingga menghambat translokasi NF- κ B ke inti sel dan menurunkan ekspresi gen COX-2. Kombinasi efek penghambatan langsung (enzimatik) dan tidak langsung (transkripsional) menjelaskan mengapa kratom dapat menimbulkan efek analgesik kuat tanpa efek ulserogenik seperti NSAID non-selektif. Perbandingan dengan Literatur.

Penelitian oleh Chear et al. (2021) melaporkan bahwa fraksi alkaloid dari kratom menunjukkan penghambatan COX-2 sebesar 68 % pada konsentrasi 500 μ g/mL. Nilai ini sejalan dengan hasil penelitian ini (74,38 % pada 1000 ppm), mengonfirmasi konsistensi bioaktivitasnya. Penelitian lain oleh Yap et al. (2020) juga menunjukkan bahwa mitragynine memiliki skor docking tinggi terhadap COX-2, dengan orientasi mirip dengan diklofenak dalam situs pengikatan.

Uji Toksisitas Akut

Uji toksisitas akut dilakukan untuk menilai keamanan ekstrak kratom setelah pemberian tunggal dosis tinggi. Pengamatan dilakukan selama 14 hari untuk mendeteksi perubahan perilaku, berat badan, konsumsi makanan, dan organ vital.

Tabel 2. Mortalitas dan gejala klinis mencit setelah pemberian ekstrak kratom

Dosis (mg/kgBB)	Mortalitas (%)	Gejala Klinis	Hari Onset	Status Hari ke-14
5	0	Normal	-	Sehat
50	0	Sedikit hiperaktif	1	Sehat
300	0	Ptosis ringan, cepat pulih	1	Sehat
2000	16,7	Hiperaktif, tremor, tidur lama	1	1 ekor mati, lainnya sehat

Tidak terdapat kematian pada dosis hingga 2000 mg/kgBB, kecuali satu ekor (16,7 %) yang mati pada 4 jam pertama. Nilai LD₅₀ yang tidak tercapai (>2000 mg/kgBB) menunjukkan bahwa ekstrak termasuk kategori **toksik ringan** menurut klasifikasi OECD (2019).

Rata-rata berat badan meningkat secara signifikan ($p < 0,05$) pada semua kelompok dibanding kontrol, menandakan tidak adanya gangguan metabolisme atau nafsu makan. Pemeriksaan makroskopis menunjukkan organ hati dan ginjal berwarna normal tanpa pembesaran. Indeks organ dihitung dengan rumus: Indeks Organ = berat organ (g) / berat tubuh (g) \times 100. Rata-rata indeks hati ($4,92 \pm 0,11$), ginjal ($0,75 \pm 0,04$), dan jantung ($0,54 \pm 0,02$) tidak berbeda signifikan ($p > 0,05$) dibanding kontrol.

Histopatologi menunjukkan hepatosit dengan inti sentral dan sinusoid normal tanpa degenerasi lemak. Nefron dan tubulus ginjal tidak menunjukkan nekrosis. Temuan ini menunjukkan tidak adanya toksisitas organik, mendukung studi Warner et al. (2016) dan Singh et al. (2019) yang melaporkan bahwa mitragynine tidak bersifat hepatotoksik pada dosis terapeutik.

Analisis Biokimia Pendukung. Pemeriksaan SGOT, SGPT, kreatinin, dan ureum serum menunjukkan hasil dalam rentang fisiologis:

- SGOT: $48,3 \pm 2,1$ U/L
- SGPT: $42,7 \pm 3,0$ U/L
- Kreatinin: $0,71 \pm 0,08$ mg/dL
- Ureum: $18,4 \pm 2,2$ mg/dL

Tidak ada peningkatan signifikan ($p > 0,05$) dibanding kelompok kontrol, memperkuat bahwa ekstrak kratom aman pada dosis tinggi tunggal.

Uji Aktivitas Stimulan Sistem Saraf Pusat

Uji *nataatory exhaust* digunakan untuk mengevaluasi kemampuan ekstrak dalam meningkatkan ketahanan fisik yang dikaitkan dengan stimulasi SSP.

Tabel 3. Efek ekstrak kratom terhadap waktu berenang mencit

Kelompok	Dosis (mg/kgBB)	Waktu Berenang (menit \pm SD)	Peningkatan (%)
Kontrol Negatif	-	$14,58 \pm 1,23$	-
Kafein (13 mg/kg)	-	$33,83 \pm 2,09$	+132 %
Kratom 50	$36,32 \pm 0,79$	+149 %	
Kratom 100	$45,54 \pm 0,94$	+213 %	
Kratom 150	$55,46 \pm 1,21$	+280 %	

Analisis Statistik. Data berdistribusi normal (Shapiro–Wilk $p > 0,05$) dan homogen (Levene $p > 0,05$). Analisis ANOVA menunjukkan perbedaan signifikan antar kelompok ($p < 0,001$). Uji Tukey HSD menunjukkan bahwa semua dosis kratom berbeda nyata dibanding kontrol negatif dan kafein.

Efek peningkatan stamina bersifat dosis-tergantung dengan korelasi linear kuat ($r = 0,94$). Hal ini menunjukkan bahwa peningkatan ketahanan berenang mencerminkan peningkatan kapasitas metabolik otot dan stimulasi sistem dopaminergik pusat. Interpretasi Mekanistik

Efek stimulan SSP kratom berkaitan dengan antagonisme reseptor adenosin A_1/A_2A yang menghambat pengikatan adenosin — suatu neuromodulator penginduksi kantuk dan kelelahan (Daly et al., 2020). Mekanisme ini meningkatkan pelepasan dopamin dan norepinefrin di korteks prefrontal dan nucleus accumbens, serupa dengan efek kafein namun dengan onset lebih lambat dan durasi lebih panjang. Pada dosis tinggi (150 mg/kgBB), efek stimulan meningkat signifikan namun tanpa menyebabkan tremor berat, menunjukkan bahwa ekstrak kratom memiliki *therapeutic window* yang lebar. Efek ini sejalan dengan laporan Grundmann (2017) yang menemukan bahwa pengguna kratom dosis rendah mengalami peningkatan kewaspadaan, mood positif, dan performa kerja. Studi elektrofisiologis oleh Obeng (2021) menunjukkan bahwa mitragynine meningkatkan firing rate neuron dopaminergik ventral tegmental area (VTA) sebesar 40 %, mendukung temuan ini. Korelasi Antara Efek Stimulan dan Analgesik. Menariknya, efek stimulan ini tidak menurunkan aktivitas analgesik, tetapi justru dapat memperkuat efek antinyeri melalui peningkatan pelepasan dopamin dan serotonin, yang berperan dalam modulasi nyeri sentral (Kruegel & Grundmann, 2018). Dengan demikian, kratom memiliki karakter *analgesik-energizing*, berbeda dengan opioid klasik yang bersifat sedatif.

Integrasi Farmakodinamik dan Farmakotoksik. Hasil penelitian ini menegaskan bahwa kratom memiliki dua mekanisme kerja utama:

1. Perifer: penghambatan COX-2 dan penurunan produksi PGE_2 yang mengurangi inflamasi dan sensasi nyeri.
2. Sentral: peningkatan neurotransmisi dopaminergik dan noradrenergik yang memperbaiki mood dan stamina.

Efek bifungsional ini memberikan keuntungan klinis karena pasien dengan nyeri kronis sering mengalami kelelahan dan depresi; kratom dapat meredakan keduanya secara simultan.

Dari sisi keamanan, tidak adanya perubahan biokimia dan histologi organ vital menunjukkan bahwa ekstrak etanol kratom relatif aman pada dosis tinggi akut. Namun, penggunaan kronik perlu diuji lebih lanjut untuk memastikan tidak terjadi akumulasi metabolit aktif seperti 7-hydroxymitragynine yang berpotensi memicu toleransi bila digunakan jangka panjang. Perbandingan dengan Obat Konvensional

Parameter	Kratom (Ekstrak Etanol 96%)	Diklofenak	Morfin
Target utama	COX-2, adenosin, dopamin	COX-1 & COX-2	Reseptor μ -opioid
Efek analgesik	74,38 % inhibisi COX-2	76,50 %	100 % (standar)
Efek samping GI	Minimal	Sedang-Tinggi	Rendah
Efek stimulan	Ada (\uparrow dopamin, noradrenalin)	Tidak ada	Tidak ada (sedatif)
Risiko ketergantungan	Rendah–Sedang	Rendah	Tinggi
LD ₅₀ (mg/kgBB)	>2000	124	350

Tabel di atas menunjukkan bahwa kratom memiliki profil farmakodinamik yang menjanjikan dengan rasio keamanan tinggi dibanding analgesik konvensional. Kesimpulan Umum Bagian Pembahasan

1. Ekstrak etanol 96 % daun kratom menunjukkan penghambatan COX-2 yang kuat, sebanding dengan diklofenak, namun dengan selektivitas tinggi dan risiko gastrointestinal rendah.
2. Tidak ditemukan toksisitas akut maupun kerusakan organik signifikan pada dosis tinggi.
3. Efek stimulan SSP terbukti nyata, dengan peningkatan ketahanan berenang hingga hampir tiga kali lipat dibanding kontrol.
4. Integrasi mekanisme analgesik dan stimulan menjadikan kratom kandidat fitofarmaka unik yang bekerja sebagai “analgesik-energetik”.

4 Kesimpulan

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa ekstrak etanol 96% daun kratom (*Mitragyna speciosa* Korth.) memiliki potensi farmakologis yang signifikan sebagai analgesik selektif COX-2 alami. Uji *in vitro* menunjukkan bahwa ekstrak mampu menghambat aktivitas enzim COX-2 hingga 74,38%, sedangkan penghambatan terhadap COX-1 hanya 2,47% pada konsentrasi 1000 ppm, sehingga menghasilkan rasio selektivitas sebesar 30:1. Nilai ini menempatkan ekstrak kratom dalam kategori inhibitor COX-2 yang sangat selektif, mendekati aktivitas natrium diklofenak sebagai pembanding. Temuan ini memperkuat dugaan bahwa efek analgesik kratom dapat berasal dari jalur non-opioid melalui penghambatan enzim siklooksigenase-2. Selain aktivitas penghambatan enzim, uji toksisitas akut menunjukkan bahwa ekstrak kratom relatif aman. Nilai LD₅₀ lebih dari 2000 mg/kgBB mengindikasikan tingkat toksisitas yang sangat rendah sesuai pedoman OECD 423. Tidak ditemukan perubahan perilaku ekstrem, mortalitas signifikan, maupun kelainan organ makroskopik dan histopatologis pada hati dan ginjal. Parameter biokimia seperti SGOT, SGPT, ureum, dan kreatinin juga berada dalam rentang normal. Hasil ini menunjukkan bahwa ekstrak kratom memiliki profil keamanan akut yang baik, mendukung potensinya untuk dikembangkan sebagai fitofarmaka analgesik yang aman untuk penggunaan oral. Dari sisi aktivitas sistem saraf pusat (SSP), uji natatory exhaust menunjukkan peningkatan waktu ketahanan berenang mencit hingga 280% dibanding kontrol negatif, yang mengindikasikan efek stimulan signifikan. Peningkatan ini menunjukkan bahwa kratom tidak hanya berpotensi sebagai analgesik, tetapi juga memiliki efek peningkat energi dan mood melalui mekanisme peningkatan transmisi dopaminergik dan antagonisme reseptor adenosin. Dengan demikian, kratom dapat dikategorikan sebagai analgesik-energizing phyto compound, yaitu senyawa

yang mampu meredakan nyeri tanpa menyebabkan sedasi seperti opioid konvensional. Secara keseluruhan, penelitian ini membuktikan bahwa ekstrak etanol daun kratom memiliki aktivitas bifungsional—analgesik selektif COX-2 dan stimulan SSP—serta profil toksisitas yang rendah, menjadikannya kandidat kuat untuk dikembangkan sebagai fitofarmaka modern berbasis bahan alam Indonesia. Potensi ini sejalan dengan arah pengembangan obat analgesik yang lebih aman, efektif, dan memiliki nilai tambah neuropsikologis positif. Untuk pengembangan lebih lanjut, diperlukan penelitian lanjutan secara *in vivo* dan *in silico* untuk mengonfirmasi mekanisme penghambatan COX-2 pada tingkat molekuler, serta studi farmakokinetik dan toksisitas subkronik untuk menilai keamanan penggunaan jangka panjang. Isolasi senyawa aktif dominan dan pengujian pada model nyeri neuropatik juga penting untuk menentukan profil klinis analgesik kratom yang lebih spesifik.

5 Deklarasi/Pernyataan

5.1. Etik

Semua prosedur eksperimental telah disetujui oleh Komisi Etik Penelitian Kesehatan, Fakultas Farmasi, Universitas Mulawarman, Samarinda, Kalimantan Timur, Indonesia, dengan keterangan Nomor Surat Keterangan Etik: 179/KEPK-FFUNMUL/EC/EXP/11/2023; 030/KEPK-FFUNMUL/EC/EXE/03/2024; 241/KEPK-FFUNMUL/EC/EXE/10/2024.

5.2. Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Fakultas Farmasi Universitas Mulawarman dalam kegiatan Hibah Penelitian Fakultas dan Pendanaan dari LPDP-BRIN dalam bagian riset mandatori terkait kratom. Kemudian tim pada Laboratorium Farmakologi dan Toksikologi Fakultas Farmasi Universitas Mulawarman atas dukungan fasilitas penelitian, serta kepada seluruh rekan peneliti yang turut membantu proses analisis dan validasi data.

5.3. Konflik Kepentingan

Tidak ditemukan konflik kepentingan dalam penelitian ini.

6 Daftar Pustaka

1. Akinmoladun, A. C., Adefegha, S. A., & Oboh, G. (2022). *Flavonoids as modulators of cyclooxygenase-2 (COX-2) and NF- κ B pathways: therapeutic perspectives in inflammation and cancer*. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 151, 113138.
2. Ali, Z., Demir, M., & Khan, I. A. (2021). *Chemical characterization and pharmacological potential of *Mitragyna speciosa* (kratom) alkaloids*. *Journal of Natural Products*, 84(3), 861–875.
3. Altemimi, A., Lakhssassi, N., Baharlouei, A., Watson, D. G., & Lightfoot, D. A. (2017). *Phytochemicals: Extraction, Isolation, and Identification of Bioactive Compounds from Plant Extracts*. *Plants*, 6(4), 42. <https://doi.org/10.3390/plants6040042>
4. Armitage, E. G., & Wilson, I. D. (2021). *Metabolomic profiling in natural product pharmacology: assessing plant-based drug candidates*. *Pharmacological Research*, 170, 105733.
5. Ashton, M. J., & Basit, A. (2023). *Toxicological safety assessment of ethnobotanical analgesics: case study on *Mitragyna speciosa**. *Toxicology Reports*, 10, 948–962.
6. Awang, A. D., et al. (2021). *Comparative analysis of opioid receptor binding affinities of *Mitragyna speciosa* alkaloids*. *Frontiers in Pharmacology*, 12, 676348.
7. Berkov, S., et al. (2022). *Alkaloid diversity in *Mitragyna speciosa* and related Rubiaceae species*. *Phytochemistry Reviews*, 21, 599–615.

8. Chear, N. J. Y., Hassan, Z., & Mansor, S. M. (2021). *Inhibition of cyclooxygenase enzymes by Mitragyna speciosa alkaloids*. *Journal of Ethnopharmacology*, 273, 113957.
9. Daly, J. W., et al. (2020). *Adenosine receptor antagonism as a mechanism of psychostimulation: evidence from caffeine and kratom analogs*. *Neuropharmacology*, 180, 108274.
10. Grundmann, O. (2017). *Patterns of kratom use and health impact in the US: results from an online survey*. *Drug and Alcohol Dependence*, 176, 63–70.
11. Hanapi, N. A., Ismail, S., & Mansor, S. M. (2022). *Mitragynine suppresses proinflammatory cytokine expression in LPS-stimulated macrophages*. *International Immunopharmacology*, 108, 108858.
12. Hassan, Z., et al. (2021). *Pharmacological profile and abuse potential of kratom alkaloids: an updated review*. *CNS Drugs*, 35(4), 403–426.
13. Heng, W. Y., et al. (2023). *COX-2 selective inhibition by flavonoid-rich extracts from medicinal plants: potential analgesic development*. *Frontiers in Pharmacology*, 14, 1184567.
14. Hiranita, T., & Obeng, S. (2021). *Mitragynine-induced dopaminergic activation in the ventral tegmental area*. *NeuroReport*, 32(5), 412–419.
15. Johnson, L. E., et al. (2022). *Toxicological assessment of kratom alkaloids in rodents*. *Toxicology Letters*, 370, 42–51.
16. Kamble, S. H., Sharma, A., & León, F. (2022). *Molecular docking analysis of Mitragyna speciosa alkaloids against COX-2 enzyme*. *Computational Biology and Chemistry*, 98, 107655.
17. Kawai, T., et al. (2022). *Comparative gastrointestinal toxicity of selective and nonselective COX inhibitors*. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 112(6), 1284–1295.
18. Kruegel, A. C., & Grundmann, O. (2018). *The medicinal chemistry and neuropharmacology of kratom: a preliminary discussion*. *Frontiers in Pharmacology*, 9, 407.
19. Kumar, R., et al. (2021). *Antioxidant and anti-inflammatory potential of Mitragyna speciosa leaves*. *Journal of Medicinal Plants Research*, 15(4), 178–186.
20. Latif, Z., & Likhitwitayawuid, K. (2023). *Natural COX-2 inhibitors from tropical medicinal plants: structure–activity relationship and potential applications*. *Phytomedicine*, 120, 155010.
21. León, F., et al. (2021). *Kratom alkaloids: pharmacological diversity and metabolic pathways*. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 21(13), 1152–1165.
22. Li, Y., et al. (2023). *Dual COX-2 inhibition and antioxidant potential of polyphenolic plant extracts*. *Antioxidants*, 12(4), 896.
23. Lim, J. R., & Tan, C. K. (2020). *Acute and chronic toxicity assessment of kratom extract in mice*. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 116, 104753.
24. Makri, A., et al. (2024). *Mitragynine as a bifunctional analgesic–stimulant: implications for chronic pain management*. *Pharmacological Research*, 197, 106937.
25. Mansor, S. M., & Hassan, Z. (2021). *Kratom pharmacokinetics and therapeutic potential*. *Frontiers in Pharmacology*, 12, 633405.
26. Mordi, R. C., et al. (2023). *Natural flavonoids as COX-2 selective inhibitors: computational and biochemical validation*. *Molecules*, 28(5), 2134.
27. Ng, C. H., et al. (2022). *Evaluation of analgesic and antipyretic activity of Mitragyna speciosa leaf extract*. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, 22, 78.
28. Obeng, S. (2021). *Neuropharmacological evidence of kratom-induced dopamine system modulation*. *Journal of Psychopharmacology*, 35(8), 908–916.
29. OECD. (2019). *OECD Guideline for Testing of Chemicals: Acute Oral Toxicity – Fixed Dose Procedure (423)*. Organisation for Economic Co-operation and Development, Paris.
30. Palazzolo, D. L. (2020). *Evaluating kratom safety profile and hepatotoxicity risks*. *Toxicology Reports*, 7, 1483–1491.
31. Papoutsis, I., et al. (2021). *Kratom metabolism and toxicity: insights from preclinical studies*. *Forensic Science International*, 324, 110853.

32. Rao, P. N., & Knaus, E. E. (2008). Evolution of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): cyclooxygenase (COX) inhibition and beyond. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*, 11(2), 81s-110s. <https://doi.org/10.18433/J3T886>
33. Ricciotti, E., & FitzGerald, G. A. (2011). Prostaglandins and inflammation. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 31(5), 986-1000. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.110.207449>
34. Saingam, D., et al. (2021). *Clinical implications of kratom consumption in Southeast Asia: a review*. Drug Science, Policy and Law, 7, 205032452110563.
35. Singh, D., Narayanan, S., & Grundmann, O. (2023). *Kratom use in pain and opioid withdrawal: pharmacology, benefits, and risks*. Current Addiction Reports, 10, 127–139.
36. Smith, J. A., et al. (2022). *Comparative toxicity of traditional NSAIDs and COX-2 inhibitors in rodent models*. Toxicology and Applied Pharmacology, 454, 116243.
37. Tan, W., et al. (2024). *Alkaloid–flavonoid synergy in kratom extract modulates inflammatory pathways*. Journal of Ethnopharmacology, 319, 117055.
38. Taufiqurrahman, M., et al. (2023). *Profil fitokimia dan potensi analgesik ekstrak daun kratom (Mitragyna speciosa) asal Kalimantan Timur*. Jurnal Farmasi Indonesia, 9(2), 145–158.
39. Thongpraditchote, S., et al. (2022). *Acute and subchronic safety evaluation of kratom extract in rats*. Regulatory Toxicology and Pharmacology, 129, 105108.
40. Vane, J. R., & Botting, R. M. (2020). *The mechanism of action of anti-inflammatory drugs*. International Journal of Clinical Pharmacology, 56(11), 1231–1244.
41. Warner, M. L., Kaufman, N. C., & Grundmann, O. (2016). *The pharmacology and toxicology of kratom: from traditional use to modern research*. International Journal of Legal Medicine, 130, 127–138.
42. Yap, J. Y., et al. (2020). *Binding and docking studies of kratom alkaloids to cyclooxygenase-2 enzyme*. Computational Biology Journal, 17(3), 211–222.