BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Nyeri

Nyeri adalah pengalaman sensoris dan emosional yang tidak menyenangkan, berkaitan dengan adanya kerusakan jaringan. Nyeri merupakan suatu perasaan subjektif pribadi dengan ambang toleransi nyeri yang berbeda-beda bagi setiap orang (Tjay dan Rahardja, 2007). Menurut Rang *et al.*, (2003) nyeri merupakan bentuk respon langsung terhadap kejadian tidak menyenangkan yang berkaitan langsung dengan kerusakan pada suatu jaringan, seperti luka, inflamasi atau kanker. Nyeri yang disebabkan oleh rangsangan mekanis, kimiawi, atau fisik (kalor atau listrik) dapat memicu pelepasan mediator-mediator nyeri, antara lain mediator histamin, bradikinin, leukotrien, dan prostaglandin (Tjay dan Rahardja, 2007).

Berdasarkan durasinya, nyeri diklasifikasikan menjadi dua, yaitu nyeri akut dan nyeri kronis. Nyeri akut adalah nyeri yang berlangsung selama ±7 hari dan biasanya terjadi secara tiba-tiba. Gejala yang timbul biasanya berlangsung selama berjam-jam, berhari-hari, hingga satu minggu dan sering dihubungkan dengan adanya luka pada jaringan, inflamasi, prosedur yang berhubungan dengan pembedahan, proses kelahiran bayi, atau gangguan penyakit yang singkat, dan bisa juga diikuti dengan kecemasan dan gangguan emosional (Ikawati, 2011). Nyeri kronik adalah nyeri menetap dengan durasi lebih lama biasanya berbulan-bulan atau bahkan bertahun-tahun. Nyeri kronik

sulit diobati karena biasanya nyeri ini tidak memberikan respon terhadap pengobatan sehingga dapat menyebabkan gangguan yang berat bagi pasien yang mengalaminya. Contoh nyeri kronis yaitu nyeri tulang belakang, nyeri diabetes neuropati, nyeri rematik, migrain, artritis, dan lain sebagainya (Baumann, *et al.*, 2014)

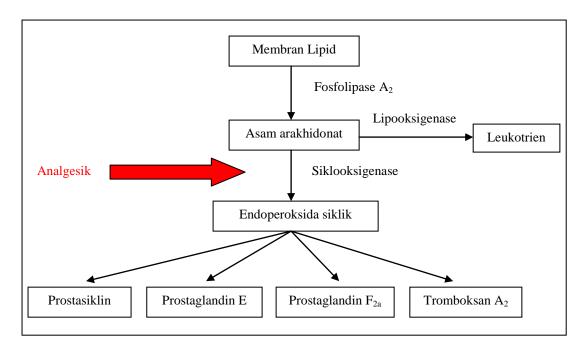
Mekanisme nyeri melibatkan presepsi dan respon terhadap nyeri tersebut. Mekanisme nyeri melibatkan empat proses, yaitu transduksi, transmisi, modulasi, dan presepsi. Transduksi adalah suatu proses timbulnya rangsangan yang mengganggu dan menyebabkan depolarisasi nosiseptor serta memicu stimulus nyeri. Stimulus nyeri ini terjadi karena adanya kerusakan pada jaringan, misalnya akibat trauma, peradangan, pembedahan, dan lain sebagainya. Transmisi adalah proses penerusan impuls nyeri dari tempat transduksi melewati saraf perifer ke medulla spinalis. Kemudian dari medulla spinalis, jaringan saraf akan naik (ascend) menuju ke batang otak dan thalamus. Selanjutnya dari thalamus, impuls akan disalurkan ke daerah somatosensoris di cortex serebi dan diintepretasikan sebagai rasa nyeri. Modulasi adalah proses terjadinya interaksi antara sistem analgesik endogen yang dihasilkan oleh tubuh dengan impuls nyeri yang masuk ke medulla spinalis. Sistem analgesik endogen meliputi serotonin, enkefalin, noradrenalin, dan endorphin yang memiliki efek dapat menekan impuls nyeri pada medulla spinalis. Proses modulasi ini dapat dihambat dengan obat golongan opioid (Hartwig dan Wilson, 2005). Presepsi adalah proses hasil akhir dari rangkaian proses transduksi, transmisi dan modulasi yang menghasilkan suatu perasaan bersifat subjektif yang dipengaruhi oleh kondisi individu seseorang. Presepsi nyeri juga dipengaruhi oleh proses fisiologis dan emosi yang dirasakan oleh seseorang (Ikawati, 2011).

B. Analgesik

Analgesik adalah obat yang dapat mengurangi atau menghilangkan rasa nyeri tanpa mempengaruhi kesadaran. Pada umumnya obat analgesik dibagi menjadi dua golongan, yaitu analgesik nonopioid dan analgesik opioid (Tjay dan Rahardja, 2007).

1. Analgesik Non-opioid

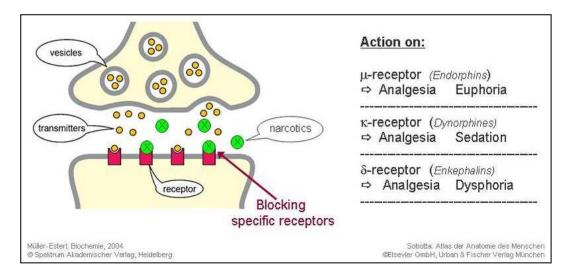
Analgesik nonopioid merupakan obat yang dapat mengurangi rasa nyeri dan bekerja di perifer sehingga tidak mempengaruhi kesadaran serta tidak menimbulkan ketergantungan. Obat ini dapat mengurangi gejala nyeri ringan sampai nyeri sedang. Mekanisme aksi obat golongan ini adalah menghambat kerja enzim siklooksigenase (COX) sehingga proses pembentukan asam arakhidonat menjadi prostaglandin terhambat. Selain sebagai obat penghilang nyeri, obat ini juga dapat mengurangi peradangan (inflamasi) dan menurunkan demam (antipiretik) (Tjay dan Rahardja, 2007). Biasanya obat yang bekerja sebagai analgesik, antiinflamasi, dan antipiretik digolongan sebagai obat NSAID (*Non Steroid Antiinflamatory Drugs*). Contoh obat analgesik NSAID ini antra lain: ibuprofen, diklofenak, asam mefenamat, indometasin, piroksikam, dan sebagainya (Tjay dan Rahardja, 2007).



Gambar 1. Mekanisme analgesik Non-opioid

2. Analgesik Opioid

Analgesik opioid merupakan obat yang bekerja di reseptor opioid pada sistem saraf pusat (SSP). Obat ini diberikan untuk mengatasi nyeri sedang sampai nyeri berat sesuai dengan kekuatan dari nyeri yang dirasakan dan kekuatan dari obat tersebut (Ikawati, 2011). Obat ini bekerja pada SSP secara selektif sehingga dapat mempengaruhi kesadaran dan menimbulkan ketergantungan jika dikonsumsi dalam jangka panjang. Mekanisme obat ini yaitu mengaktivasi reseptor opioid pada SSP untuk mengurangi rasa nyeri. Aktivasi dari obat tersebut diperantarai oleh reseptor *mu* (μ) yang dapat menghasilkan efek analgesik di SSP dan perifer (Nugroho, 2012). Contoh dari obat analgesik opioid antara lain: morfin, kodein, fentanil, nalokson, nalorfi, metadon, tramadol, dan sebagainya.



Gambar 2. Mekanisme analgesik opioid (Müller, 2004).

C. Asetosal

Asetosal atau aspirin atau asam asetil salisilat adalah obat turunan salisilat yang sering digunakan sebagai obat analgesik, antiinflamasi, dan antipiretik (Wilmana dan Gan, 2007). Asetosal merupakan salah satu senyawa organik yang dapat disintesis. Sintesis asetosal berasal dari senyawa asam salisilat yang direaksikan dengan asam asetat anhidrat dengan menggunakan katalis proton dan akan menghasilkan asam asetil salisilat dan asam asetat (Schrör, 2016).

Pada pemberian oral, asetosal yang diabsorpsi akan mengalami hidrolisis oleh esterase dalam mukosa gastrointestinal dan jaringan menjadi salisilat dan asam asetat sehingga hanya bertahan selama 30 menit dalam plasma. Sebagian besar salisilat akan dimetabolisme di hati menjadi konjugat larut air yang mudah diekskresikan di ginjal (Wilmana dan Gan, 2007). Asetosal memiliki onset sebagai analgesik yaitu 30 menit dengan durasi terapinya selama 3-6 jam (Baumann, *et al.*, 2014).

Pada umumnya mekanisme kerja obat asetosal sama dengan obat-obat analgesik lainnya, yaitu menghambat sintesis prostaglandin. Prostaglandin itu sendiri merupakan mediator nyeri dan inflamasi/peradangan yang berada dalam tubuh. Prostaglandin terbentuk dari asam arakidonat dengan bantuan enzim siklooksigenase (COX). Dengan dihambatnya kerja dari enzim COX ini, maka prostaglandin tidak akan terbentuk, sehingga asetosal efektif untuk mengobati nyeri dan peradangan ringan hingga sedang (Ikawati, 2010).

D. Asam Asetat sebagai Pemicu Nyeri

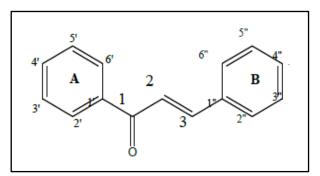
Asam asetat adalah senyawa asam organik yang berfungsi sebagai iritan yang dapat merusak jaringan secara lokal dan menyebabkan nyeri rongga perut pada pemberian intraperitonial (Wulandari dan Hendra, 2011). Asam asetat digunakan sebagai penginduksi rasa nyeri pada pengujian efek analgesik. Dalam pengujian ini, asam asetat menyebabkan peradangan pada dinding rongga perut sehingga menimbulkan respon geliat berupa kontraksi otot atau peregangan otot perut. Timbulnya respon geliat akan muncul maksimal 5-20 menit setelah pemberian asam asetat dan biasanya geliat akan berkurang 1 jam kemudian (Puente, *et al.*, 2015).

Asam asetat secara tidak langsung bekerja dengan cara mendorong pelepasan prostaglandin sebagai hasil produk dari COX ke dalam peritoneum. Asam asetat juga dapat merangsang sensitifitas nosiseptif terhadap obat NSAID, sehingga asam asetat cocok digunakan untuk mengevaluasi aktivitas analgesik (Prabhu *et al.*, 2011). Hal ini dikarenakan adanya kenaikan ion H⁺ akibat turunnya pH dibawah 6 yang akan menyebabkan luka pada abdomen

sehingga menimbulkan rasa nyeri (Wulandari dan Hendra, 2011). Penggunaan asam asetat sebanyak 10 ml/KgBB pada metode *writhing test* diketahui dapat menimbulkan respon geliat yang baik pada mencit mulai dari 5 menit pertama setelah penyuntikan (Gupta, *et al.*, 2015).

E. Senyawa Kalkon sebagai Analgesik

Senyawa kalkon ($C_{15}H_{12}O$) atau 1,3-difenil-1-propen-1-on merupakan senyawa turunan flavonoid yang memiliki dua cincin aromatik, yaitu cincin A dan B yang dihubungkan oleh suatu karbonil α , β -tak jenuh (Tiwari, *et al.*, 2011). Senyawa ini memiliki aktivitas farmakologi yang dapat dimanfaatkan sebagai antibakteri, antioksidan, antiinflamasi (Ramesh dan Sumana, 2010), analgesik, dan antidepresi (Ahmad, *et al.*, 2016). Selain itu, senyawa kalkon juga dapat digunakan sebagai inhibitor tirosin dan memiliki aktivitas hipoglikemik (Patil, *et al.*, 2010).



Gambar 3. Struktur senyawa kalkon

Beberapa uji aktivitas senyawa kalkon dan turunannya telah banyak di teliti. Penelitian yang dilakukan oleh Araico *et al*, (2007) menunjukkan bahwa senyawa 2,4-dikloro-4'N[N'(4"metilfenilsulfonil)-urenil]kalkon (Me-UCH9) yang merupakan senyawa turunan kalkon memiliki efektivitas analgesik dan

antiinflamasi. Senyawa Me-UCH9 mampu melakukan penghambatan secara ganda kerja dari enzim COX-2 dan 5-LO sehingga dapat mengendalikan pengeluaran yang berlebih dari mediator-mediator penyebab nyeri dan inflamasi. Turunan senyawa kalkon lainnya yaitu 1-(2,3,4-trimetoksifenil)-3-(3-(2-kloroquinolinil)-2-propen-1-on atau TQ (Gambar 4) telah diteliti memiliki aktivitas analgesik dan antiinflamasi (Leon, *et al.*, 2003). Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa senyawa TQ dapat menjadi agen analgesik yang efisien karena kemampuannya menghambat produksi eikosanoid yang berperan dalam proses peradangan dan nyeri serta menghambat kerja dari COX dan 5-LO (Leon, *et al.*, 2003).

Gambar 4. Struktur senyawa TQ

Heidari *et al*, (2009) telah menguji senyawa 3,4-dihidroksikalkon (RDHC) (menggunakan dua tes yaitu, uji formalin dan *hot plate test*. Hasil menunjukkan bahwa RDC memiliki aktivitas analgesik dan antiinflamasi yang signifikan dalam kedua tes tersebut. Turunan senyawa dihidroksi kalkon merupakan senyawa kimia yang mampu menghambat jalur COX (Lin, *et al.*, 1997). Oleh karena itu, senyawa RDC mampu menghambat jalur COX dan LO sehingga menimbulkan efek analgesik. Selain sebagai analgesik, RDC juga memiliki aktivitas antinosiseptif dalam tes *hot plate* dengan mekanisme aksi menghambat sintesis prostaglandin.

Gambar 5. Struktur RDC

F. Senyawa AEW1

Sintesis senyawa kalkon dan turunannya terus dikembangkan untuk menghasilkan senyawa baru yang dapat dijadikan penemuan obat baru. Salah satu senyawa turunan kalkon yang berhasil disintesis dan dikembangkan adalah senyawa AEW1 atau AEW1. Senyawa AEW1 adalah senyawa baru yang telah disintesis dari 2,5-dihidroksiasetofenon dan piridin-2-karbaldehid. Senyawa tersebut disintesis menggunakan katalis asam (tionil klorida/etanol) dan menggunakan radiasi *microwave* menggunakan katalis K₂CO₃ (Wibowo, 2013).

Sintesis menggunakan radiasi *microwave* katalis K₂CO₃ menjadi alternatif yang menguntungkan karena lebih murah dan dilakukan hanya satu tahap. Senyawa AEW1 berhasil disintesis sehingga menghasilkan padatan berwarna merah. Padatan tersebut direkristalisasi menggunakan etanol. Selanjutnya senyawa diuji kemurniannya dengan titik lebur dan Kromatografi Lapis Tipis (KLT). Hasil yang diperoleh dari percobaan tersebut menunjukkan bahwa padatan dapat melebur pada suhu 190°C dan diperoleh jumlah rendemen senyawa tersebut sebanyak 54,7% dalam waktu 4 menit serta power p6 (setara dengan suhu 41°C).

Gambar 6. Struktur senyawa AEW1 (Wibowo, 2013)

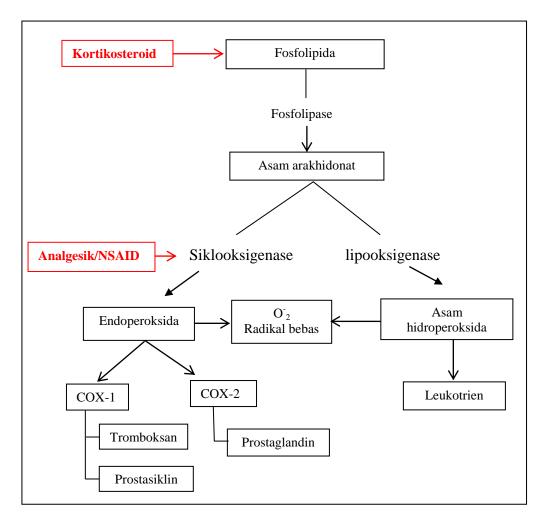
Setelah diperoleh hasil sintesis, selanjutnya dilakukan uji aktivitas pada senyawa AEW1. Untuk mengetahui aktivitas dari senyawa tersebut, maka dilakukan uji aktivitas antiinflamasi secara *in vivo* dengan mengukur volume edema kaki tikus yang terinduksi karagenin. Dosis yang diberikan pada percobaan ini adalah 200 mg/kgBB diberikan secara oral sebelum injeksi karagenin 1%. Volume edema tikus diukur setiap 30 menit selama 4 jam setelah induksi karagenin.

Pengukuran daya antiinflamasi dapat dilihat berdasarkan nilai *Area Under Curve* (AUC) yang dilihat berdasarkan volume edema pada menit ke 0 sampai menit ke 240 setelah injeksi versus waktu. Data AUC yang diperoleh digunakan untuk menghitung persentase Daya Antiinflamasi (% DAI) senyawa pembanding (ibuprofen) dan senyawa AEW1. Hasil menunjukkan bahwa senyawa ibuprofen dan senyawa AEW1 memiliki aktivitas antiinflamasi dengan kemampuan yang tidak berbeda signifikan. Senyawa ibuprofen mampu menghambat inflamasi dengan persentase DAI sebesar 57,22%±20,134% sedangkan senyawa AEW1 memiliki persentase DAI sebesar 50,05%±16,244% (Wibowo, 2013).

G. Hubungan Antiinflamasi dengan Analgesik

Inflamasi adalah suatu bentuk respon yang dikeluarkan tubuh apabila terjadi luka atau cedera maupun adanya infeksi. Pada umumnya inflamasi diikuti dengan munculnya rasa panas, kemerahan, bengkak, dan rasa nyeri pada bagian yang mengalami inflamasi (Stankov, 2012). Pada saat membran sel mengalami kerusakan karena adanya rangsangan oleh zat lain, maka timbul pelepasan mediator-mediator inflamasi, seperti prostaglandin dan leukotrien. Selanjutnya terjadi vasodilatasi pembuluh darah yang menyebabkan aliran darah keluar menuju daerah inflamasi sehingga timbul warna kemerahan di sekitar daerah tersebut. Selain terjadi vasodilatasi, permeabilitas pada sel juga mengalami peningkatan karena adanya perubahan volume darah. Hal ini yang membuat cairan keluar dari pembuluh dan menyebabkan edema (Gupta, et al., 2015).

Seperti yang sudah diuraikan di atas bahwa prostaglandin dan leukotrien sangat berpengaruh pada proses inflamasi. Biosintesis prostaglandin diawali dengan adanya perubahan foslipida menjadi asam arakhidonat dengan bantuan enzim fosfolipase. Selanjutnya asam arakhidonat yang telah tebentuk akan diubah kembali menjadi asam endoperoksida oleh enzim sikooksigenase dan pada akhirnya terbentuk prostaglandin. Asam arakhidonat juga dapat diubah menjadi leukotrien oleh enzim lipooksigenase. Baik prostaglandin maupun leukotrien memiliki keterkaitan pada proses terjadinya inflamasi dan nyeri (Tjay dan Rahardja, 2007).



Gambar 7. Mekanisme pembentukan asam arakhidonat (Tjay dan Rahardja 2007)

Secara umum COX memiki dua isoenzim, yaitu COX-1 dan COX-2. COX-1 merupakan enzim utama yang banyak terdapat pada jaringan, seperti di pelat-pelat darah, ginjal, dan saluran cerna. Fungsi dari enzim ini adalah menjaga aliran darah di ginjal dan menghambat produksi asam lambung. Pada keadaan normal COX-2 tidak terdapat pada jaringan. COX-2 terbentuk apabila ada inflamasi atau cedera sehingga menghasilkan prostaglandin. Oleh karena itu biosintesis dari prostaglandin dapat dihambat oleh obat-obat analgesik dan NSAID.

H. Metode Uji Analgesik

Metode yang digunakan untuk pengujian aktivitas analgesik suatu senyawa meliputi metode rangsangan panas (Singh, *et al.*, 2015), metode rangsangan mekanik (Turner, 1965), metode rangsangan listrik (Nilsen, 1961), dan metode rangsangan kimia (Parmar dan Prakash, 2006).

1. Metode Rangsangan Panas

Metode ini cocok digunakan untuk mengevaluasi analgesik sentral (Gupta, *et al.*, 2015). Prinsip pada metode ini adalah menggunakan rangsangan panas sebagai penginduksi rasa nyeri. Hewan percobaan diletakkan diatas pelat panas (*hot plate*) dengan suhu tetap, yaitu 55°C. pada hewan percobaan akan memberikan respon terhadap nyeri dalam bentuk menjilat kaki belakang atau loncat (Puspitasari, *et al.*, 2003). Selang waktu antara pemberian stimulus nyeri dan terjadinya respon disebut waktu reaksi. Peningkatan waktu reaksi ini dapat dijadikan parameter untuk mengevaluasi aktivitas analgesik (Adeyemi, *et al.*, 2002).

2. Metode Rangsangan Mekanik

Metode ini dilakukan dengan menggunakan tekanan sebagai penginduksi nyeri. Penggunaan rangsangan mekanik dapat digunakan pada hewan percobaan seperti, anjing, tikus, dan mencit. Prinsip kerja dari metode ini adalah dengan cara menekan kaki atau ekor hewan percobaan menggunakan alat yang dapat diatur tekanannya sehingga menimbulkan efek nyeri tekanan. Pengamatan dilakukan terhadap jumlah tekanan yang

diperlukan dalam memberikan nyeri sebelum dan sesudah diberi obat (Turner, 1965).

3. Metode Rangsangan Listrik

Metode ini dilakukan menggunakan aliran listrik sebagai penginduksi nyeri (Vohora dan Dandiya, 1992). Bentuk respon terhadap nyeri, hewan akan menunjukkan gerakan atau cicitan. Arus listrik dapat ditingkatkan sesuai dengan kekuatan analgesik yang diberikan. Metode ini dapat dilakukan terhadap kera, anjing, kucing, kelinci, tikus dan mencit (Nilsen, 1961).

4. Metode Rangasangan Kimia

Salah satu dari metode rangsangan kimia ini adalah metode writhing test. Prinsip dari metode ini adalah melihat dan mengamati jumlah respon geliat pada hewan uji (mencit) yang disebabkan oleh pemberiaan induksi asam asetat secara intraperitonial. Larutan asam asetat ini berfungsi sebagai pemicu rasa nyeri pada mencit. Larutan asam asetat juga diketahui dapat berguna sebagai iritan yang cocok untuk menghasilkan respon geliat (Parmar dan Prakash, 2006).

Respon geliat ini ditandai dengan bagian perut menyentuh dasar kaki tempat berpijak, terjadi kontraksi perut atau tarikan pada bagian perut, kedua pasang kaki ditarik ke belakang, badan meliuk, dan membengkokkan kepala ke belakang (Marlyne, 2012). Setelah mengamati jumlah geliat, selanjutnya dilakukan perhitungan persentase proteksi analgesik dan persentase efektivitas analgesik.



Gambar 8. Contoh geliat pada mencit

I. Metode Uji Penentuan Efficiency Dose (ED₅₀)

Pada dasarnya efek farmakologi suatu obat tergantung pada besarnya dosis yang diberikan. Sebelum suatu obat baru di berikan pada manusia, harus dilakukan uji efektivitas dosis obat pada hewan percobaan dengan menentukan nilai *Efficiency Dose* (ED₅₀). ED₅₀ merupakan dosis yang dapat menimbulkan efek terapi pada 50% subyek percobaan (Wulandari dan Hendra, 2011). ED₅₀ biasa digunakan untuk menentukan indeks terapi suatu obat, dimana indeks terapi merupakan parameter untuk menilai keamanan suatu obat. Nilai ED₅₀ dapat diperoleh dengan membuat persamaan regresi linear antara log dosis senyawa obat dengan respon (% proteksi geliat) (Yunita, 2009).

J. Hipotesis

- Senyawa AEW1 memiliki aktivitas analgesik yang baik terhadap mencit yang terinduksi oleh asam asetat.
- Senyawa AEW1 memiliki nilai ED₅₀ yang poten dalam memberikan efek analgesik.

K. Kerangka Konsep

