

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Nyeri**

Menurut International Association for Study of Pain (IASP), nyeri adalah pengalaman perasaan emosional yang tidak menyenangkan akibat terjadinya kerusakan aktual maupun potensial, atau menggambarkan kondisi terjadinya kerusakan.<sup>14</sup> Nyeri terutama adalah mekanisme protektif untuk menimbulkan kesadaran terhadap kenyataan bahwa sedang atau akan terjadi kerusakan jaringan.<sup>15</sup> Definisi tersebut menjelaskan konsep bahwa nyeri adalah hasil kerusakan struktural, bukan saja tanggapan sensorik dari suatu proses nosisepsi, tetapi juga merupakan tanggapan emosional (psikologik) yang didasari atas pengalaman termasuk pengalaman nyeri sebelumnya. Persepsi nyeri menjadi sangat subjektif tergantung kondisi emosi dan pengalaman emosional sebelumnya. Toleransi terhadap nyeri meningkat bersama pengertian, simpati, persaudaraan, pengetahuan, pemberian analgesik, anisolitik, antidepresan dan pengurang gejala. Sedangkan toleransi nyeri menurun pada keadaan marah, cemas, bosan, kelelahan, depresi, penolakan sosial, isolasi mental dan keadaan yang tidak menyenangkan.<sup>16</sup> Ketika suatu jaringan mengalami cedera, atau kerusakan mengakibatkan dilepasnya bahan – bahan yang dapat menstimulus reseptor nyeri seperti serotonin, histamin, ion kalium, bradikinin, prostaglandin, dan substansi P yang akan mengakibatkan respon nyeri.<sup>17</sup>

Klasifikasi nyeri berdasarkan lama berlangsungnya dibagi menjadi nyeri akut dan nyeri kronik. Nyeri akut terjadi kurang dari tiga bulan dapat disebabkan trauma jaringan atau luka akibat tindakan fisik seperti nyeri pasca operasi. Jika nyeri berlangsung lebih dari tiga bulan nyeri termasuk nyeri kronik, disebabkan karena adanya gangguan pada sistem saraf. Nyeri juga dibagi berdasarkan etiologinya menjadi nyeri nosiseptif dan nyeri neuropatik. Nyeri nosiseptif berasal dari aktivitas nosiseptor sebagai respon terhadap stimuli yang berbahaya pasca trauma dan inflamasi. Nyeri neuropatik terjadi karena lesi atau penyakit primer pada sistem saraf perifer atau pusat yang menggambarkan kerusakan sistem saraf.<sup>16,18,19</sup>

Nosiseptor adalah aferen primer di neuron-neuron ganglion sensorik yang berespon terhadap stimulus yang berbahaya, dan merupakan tahap pertama yang mengawali rasa nyeri, Reseptor ini merupakan saraf aferen primer untuk menerima dan menyalurkan rangsangan nyeri. Distribusinya bervariasi di seluruh tubuh dengan jumlah terbesar terdapat di kulit, dan juga terletak di jaringan subkutis, otot rangka, serta sendi. Sedangkan untuk reseptor nyeri di viseral terdapat pada permukaan peritoneum, membran pleura, duramater, dan dinding pembuluh darah.<sup>1</sup>

Impuls rasa nyeri yang berasal dari nosiseptor akan disalurkan ke susunan saraf pusat afferent melalui dua serat saraf, yaitu: Tipe saraf bermyelin (A-Delta fiber) atau dikenal dengan jalur nyeri cepat dan tipe saraf tak bermyelin (C fiber) atau dikenal dengan jalur nyeri lambat. Kemudian akan timbul emosi serta perasaan yang tidak menyenangkan sehingga timbul rasa nyeri dan reaksi menghindar.<sup>1</sup> Antara suatu stimulus

noksius sampai dirasakannya sebagai persepsi nyeri terdapat 4 rangkaian elektrofisiologik. Seluruh rangkaian tersebut disebut peristiwa nosisepsi yang dimulai dengan:

- a. Proses transduksi adalah rangsang noksius dapat berasal dari bahan kimia, seperti yang terjadi pada proses inflamasi menimbulkan sensitisasi dan mengaktifasi reseptor nyeri. Bisa juga diartikan sebagai pengubahan berbagai stimuli oleh reseptor menjadi impuls listrik yang mampu menimbulkan potensial aksi akhiran saraf.<sup>16</sup>
- b. Proses transmisi adalah penyaluran impuls saraf sensorik dilakukan oleh serabut A delta bermyelin dan serabut C tak bermyelin sebagai neuron pertama, kemudian dilanjutkan traktus spinothalamikus sebagai neuron kedua dan selanjutnya di daerah thalamus disalurkan sebagai neuron ketiga sensorik pada area somatik primer di korteks serebri.<sup>16</sup>
- c. Proses modulasi terjadi pada sistem saraf sentral ketika aktivasi nyeri dapat dihambat oleh analgesik endogen seperti endorphine, sistem inhibisi sentral serotonin dan noradrenalin, dan aktivitas serabut A beta.<sup>16</sup>
- d. Proses persepsi merupakan hasil akhir proses interaksi yang kompleks, dimulai dari proses transduksi, transmisi, dan modulasi sepanjang aktivasi sensorik yang sampai pada area primer sensorik korteks serebri dan masukan lain bagian otak yang pada gilirannya menghasilkan suatu perasaan subyektif yang dikenal sebagai persepsi nyeri atau disebut dengan kesadaran akan adanya nyeri.<sup>16</sup>

Stimulasi *noxius* sering diasosiasikan dengan sejumlah mediator inflamasi. Mediator inflamasi mungkin menyebabkan *directly algogenic* atau menimbulkan efek algogenik dari stimulus lain. Mediator kimiawi dari inflamasi memberikan efeknya pada kanal ion membran neuron nosiseptif melalui kopling langsung pada reseptor membran untuk substansi spesifik (ion hidrogen, ATP, serotonin 5-HT<sub>3</sub>) atau lebih sering melalui mekanisme tak langsung yang dimediasi oleh *intracellular second messenger* (bradikinin, sitokin, prostanooid, histamin H<sub>1</sub>, serotonin 5-HT<sub>1</sub>). Beberapa aksi mediator pada bagian-bagian lain neuron mengontrol ekspresi protein reseptor dan kanal ion atau mengontrol lepasnya mediator dari sel-sel lain. Banyak sel inflamasi mengekspresikan reseptor untuk neuropeptida yang dirilis dari akhiran saraf perifer (substansi P, CGRP). Mediator lain seperti *platelet-activating factor* (PAF) memberikan kontribusi aksi pada pembuluh darah dan sel-sel inflamasi untuk memberikan vasodilatasi arteriolar yang lama.<sup>20,21</sup>

Bradikinin adalah agen algogenik poten yang juga mensensitisasi nosiseptor pada aksi lain algogenik, meningkatkan permeabilitas vaskuler dan meningkatkan kemositaksis leukosit. Aktivasi reseptor bradikinin akan merilis prostaglandin dari serabut simpatis. Sisi penempelan bradikinin ditemukan pada serabut saraf sensoris dan di kornu dorsalis. Dua sub tipe reseptor bradikinin telah ditemukan dan keduanya adalah superfamili protein G yaitu BK-1 dan BK-2.<sup>21</sup>

Sitokin adalah peptida yang secara regular diproduksi di semua sel. Sitokin ini mempunyai aksi pleiotropik; sitokin anti inflamasi dan *growth*

*factor* berkontribusi pada hiperalgesia inflamasi. Pelepasan TNF- $\alpha$  distimulasi bradikinin. Stimulasi ini akan menghasilkan IL-1 dan IL-6, yang akan menginduksi adanya hiperalgesia melalui produksi produk-produk siklooksigenase. Efek IL-8 dimediasi melalui serabut saraf simpatis.<sup>21</sup>

Serotonin dilepaskan oleh platelet dalam respon pada PAF adalah *directly algogenic* dan meningkatkan efek nosisepsi bradikinin pada saraf sensoris. Serotonin yang terlibat adalah 5-HT1 dan 5-HT3.<sup>21</sup>

Prostaglandin dalam mekanisme berasal dari kerusakan jaringan yang akan melepas fosfolipid dari membran sel yang dipecah oleh fosfolipase untuk membentuk asam arakidonat. Oksidasi asam arakidonat yang dikatalasi siklooksigenase menghasilkan siklus prostaglandin. Enzim siklooksigenase dikode oleh dua enzim (COX-1 dan COX-2). COX-1 diproduksi oleh sel normal juga, karena prostaglandin ini juga penting untuk fungsi perlindungan misalnya produksi mukosa gaster dan perbaikan aliran darah ginjal. COX-2 adalah bentuk terinduksi dari enzim yang diasosiasikan dengan inflamasi. COX-2 diinduksi dalam sel endotel, makrofag dan *fibroblast synovial*, sel mast, kondrosit, dan osteoblas setelah trauma jaringan oleh agen inflamasi. Prostaglandin mensensitisasi nosiseptor pada aksi substansi algogenik lain dan pada stimulasi mekanis.<sup>21</sup>

## 2.2 Analgetik

Analgesik adalah kata yang berarti hilangnya atau bebas dari nyeri. Istilah ini pada masa kini menunjukkan makna ganda. Pertama, untuk menunjukkan proses penderita bebas dari nyeri tanpa kehilangan kesadaran. Kedua, dipergunakan oleh beberapa pakar dalam kaitannya dengan istilah anestesi lokal atau regional. Obat analgetik dibagi ke dalam dua kelompok, yakni obat golongan NSAID dan golongan opioid, yang bekerja di perifer atau sentral, sedangkan obat untuk melakukan analgesi lokal adalah kelompok obat anestesi lokal, seperti prokain, lidokain, dan bupivakain.<sup>16</sup>

Analgetik golongan opioid terutama digunakan untuk meredakan atau menghilangkan rasa nyeri sedang sampai berat dengan efek samping seperti mual, muntah, konstipasi, retensi urin, dan sedasi. Golongan opioid dibedakan menjadi opioid lemah seperti kodein, tramadol, dan opioid kuat seperti morfin, fentanil.<sup>16</sup>

Berbeda halnya dengan obat golongan opioid, obat golongan non opioid seperti parasetamol dan NSAID hanya dapat mengurangi nyeri paskaoperasi yang bersifat ringan sampai sedang. Golongan analgetik nonopioid ini digunakan sebagai tambahan penggunaan opioid dosis rendah untuk menghindari efek samping opioid yang berupa depresi napas dan jika kemungkinan terdapat banyak peradangan. Golongan ini selain bersifat antiinflamasi juga bersifat analgesik, antipiretik, dan anti pembekuan darah.<sup>22,23</sup>

Aktivitas anti-inflamasi NSAID diperantai inhibisi biosintesis prostaglandin. Berbagai macam NSAID mempunyai kemungkinan mekanisme kerja tambahan, termasuk inhibisi kemotaksis, penurunan produksi interleukin-1, penurunan produksi radikal bebas dan superoksida, dan gangguan dengan kejadian intrasel yang diperantarai kalsium.<sup>24</sup>

Aspirin, *acetaminophen* (paracetamol), dan *non steroidal anti inflammatory drugs* (NSAIDs) berguna untuk bermacam-macam pasien. Agen-agen ini berbeda dengan opioid karena ada efek *ceiling*, tidak menimbulkan toleransi ataupun ketergantungan fisik dan psikologis, sebagai antipiretik, dan mekanisme primer kerjanya adalah menghambat enzim *cyclooxygenase* yang berarti menghambat sintesis prostaglandin.<sup>25</sup>

### 2.3 Aspirin

Asam asetil salisilat yang lebih dikenal sebagai asetosal atau aspirin mempunyai efek terapeutik seperti antipiretik dan analgesik dengan dosis 325 sampai 650 mg untuk dewasa dan efek anti-inflamasi yang sering digunakan untuk penanganan artritis rheumatoid dengan dosis 4 sampai 6 gram sehari, serta mempunyai efek antikoagulan dengan dosis 40 sampai 80 mg per hari.<sup>26</sup> Sediaan aspirin memiliki aktivitas penghambat radang dengan mekanisme kerja menghambat biosintesis prostaglandin dari asam arakidonat melalui penghambatan aktivitas enzim siklooksigenase.<sup>27</sup> Asam arakidonat mulanya merupakan komponen normal yang disimpan pada sel dalam bentuk fosfolipid dan dibebaskan dari sel penyimpan lipid oleh asil hidrosilas.<sup>28</sup> Terdapat dua jalur utama

reaksi-reaksi yang dialami oleh asam arakidonat pada metabolisemenya yaitu jalur siklooksigenase serta jalur lipooksigenase. Jalur siklooksigenase menghasilkan prostaglandin, prostasiklin dan tromboksan, sementara jalur lipooksigenase menghasilkan leukotrin.<sup>29</sup> Prostaglandin yang dihasilkan melalui jalur siklooksigenase berperan dalam proses timbulnya nyeri, demam dan reaksi-reaksi peradangan. Serta merupakan sitoprotektor yang melindungi lambung dari faktor agresif (asam lambung dan pepsin).<sup>30</sup> Aspirin diabsorpsi dengan cepat dan praktis lengkap terutama di bagian pertama duodenum. Namun, karena bersifat asam sebagian zat diserap pula di lambung. Aspirin diserap dalam bentuk utuh, dihidrolisis menjadi asam salisilat terutama dalam hati.<sup>3</sup>

#### 2.4 Produk X

Produk X merupakan salah satu obat herbal yang diformulasikan dari bahan-bahan alami yaitu *Languatis Rhizoma* (Laos) 40 mg, *Zingiberis aromaticae* (Jahe) 40 mg, *Retrofracti fructus* (Cabe Jawa) 40 mg, *Curcuma Rizoma* (Temulawak) 40 mg. Produk X dikemas dalam sachet berisi 15 ml dengan dosis pemakaian 1-2 sachet.

##### a. Laos (*Languatis Rhizoma*)



Gambar 1. Rimpang *Alpinia galanga*



*Languatis Rhizoma* merupakan suatu simplisia rhizoma yang berasal dari rimpang tanaman Laos atau Lengkuas (*Alpinia galanga*). Lengkuas (*Alpinia galanga*) lebih dikenal sebagai bumbu masak berbagai kuliner di Indonesia dan Malaysia. Nama lainnya adalah *Languas galanga* atau lebih dikenal dengan *greater galangal*. Lengkuas diklasifikasikan ke dalam kingdom *Plantae*, divisi *Magnoliophyta*, kelas *Liliopsida*, ordo *Zingiberales*, subfamili *Alpinioideae*, dan genus *Alpinia*.<sup>31</sup> Ada 2 jenis lengkuas yang dikenal yaitu varietas dengan rimpang berwarna putih dan rimpang merah. Lengkuas putih banyak digunakan sebagai penyedap, sedangkan lengkuas merah lebih banyak digunakan sebagai obat. Lengkuas tumbuh di tempat terbuka yang mendapat sinar matahari penuh atau yang sedikit terlindung. Lengkuas diduga berasal dari Cina dan sekarang tersebar luas di berbagai daerah di Asia antara lain Indonesia, Malaysia, Filipina, Cina bagian selatan, Hongkong, India, Banglades, dan Suriname. Lengkuas mengandung minyak atsiri dengan komponen utama terpinen-4-ol dan 1-asetoksikalsiferol asetat yang mempunyai kemampuan sebagai antibakteri, serta flavonoid dengan komponen utama kaemferol, galangin, dan kuersetin.<sup>32</sup>

Pemanfaatan lengkuas antara lain untuk obat penyakit kulit, obat tetes telinga, pelancar kemih, penguat empedu, rematik, dan memperbaiki pencernaan.<sup>33</sup> Penelitian telah menunjukkan tanaman ini memiliki efek anti-inflamasi, analgesik, antioksidan, antijamur, antibiotik, antibakteri, antiulcer, dan anti kanker.<sup>34-36</sup> Efek anti inflamasi dan analgesik *Alpinia galanga* telah dipelajari dalam berbagai kasus rematologi.<sup>37,38</sup> Studi

konstituen fitokimia menunjukkan bahwa rimpang mengandung 1 'S'-1' *acetoxychavicol acetate*, 1 'S'-1' *hydroxychavicol acetate*, *trans-p-hydroxycinnamaldehyde*, dan *trans-p-coumaryl alcohol*.<sup>39,40</sup> Bahan aktif 1 'S'-1' *acetoxychavicol acetate* dilaporkan memiliki berbagai aktivitas seperti anti-inflamasi, antioksidan, antimikroba, dan aktivitas antioksidan.<sup>41</sup> Rimpang juga mengandung flavonoid yang merupakan anti-inflamasi dari tanaman ini. Flavonoid yang telah diisolasi dari akar lengkuas yaitu *galangin*, *alpinin*, and *kaempferide*.<sup>42</sup>

b. Jahe (*Zingiberis aromatica*)



Gambar 2. Tanaman *Zingiber officinale*

Sistematika tanaman

- Divisi : *Pterydophyta*  
 Sub Divisi : *Angiospermae*  
 Kelas : *Monocotyledonae*  
 Ordo : *Scitamineae*  
 Family : *Zingiberaceae*  
 Genus : *Zingiber*  
 Spesies : *Zingiber officinale Roscoe*

Zingiber Aromaticae Rhizoma atau jahe telah digunakan masyarakat sejak lama antara lain sebagai rempah, pemberi aroma, ataupun sebagai obat. Jahe mengandung pati, minyak atsiri, serat, sejumlah kecil protein, vitamin, mineral, dan enzim proteolitik yang disebut zingibain. Penggunaan jahe sudah secara luas dipakai untuk mengobati penyakit rematik, asma, stroke, sakit gigi, diabetes, sakit otot, tenggorokan, kram, hipertensi, mual, demam dan infeksi.<sup>43,44</sup>

Rimpang mengandung 0,6-3% minyak atsiri yang terdiri  $\alpha$ -pinen,  $\beta$ -phellandren, borneol, camphene, limonene, Linalool, citral, nonylaldehyde, decylaldehyde, methylheptenon, cineol, bisabolen, 1-  $\alpha$ -curcumen, farnesen, humulen, 60% Zingiberene, dan zingeberole menguap (zat pedas gingerol yaitu: (6)-gingerol 60-85%;(4)-gingerol;(8)-gingerol 5-15%, (10)-gingerol 6-22% (12)-gingerol; (6)-methylgingerdiol, Diarylheptanoide, Diaryl-3-hydroxy-5-heptanone, aryl-curcumene,  $\beta$ -bisabolone, (E)- $\alpha$ -farnesene.<sup>45</sup>

Rimpang jahe digunakan sebagai obat peluruh dahak atau obat batuk, dan penambah nafsu makan, selain itu jahe juga digunakan untuk mencegah terjadinya muntah akibat mabuk kendaraan, selain itu juga memiliki potensi sebagai antiinflamasi.<sup>9</sup>

c. Cabe Jawa (*Retrofracti fructus*)



Gambar 3. Tanaman *Piper retrofractum* Vahl

Cabe jawa (*Piper retrofractum* Vahl) dikenal juga dengan nama cabe jamu, termasuk divisi *Spermatophyta*, subdivisi *Angiospermae*, kelas *Dicotyldone*, ordo *Piperales*, famili *Piperaceae*, genus *Piper*, dan spesies *Piper retrofractum* Vahl. Terdapat dua jenis cabe jawa, yaitu:<sup>46</sup>

1. *Piper officinarum* DC (*Piper retrofractum* Vahl.) adalah suatu tumbuhan semak memanjat
2. *Piper longum* L. adalah suatu tumbuhan semak memanjat yang menyerupai *Piper orificinarum* DC, kecuali daunnya yang lebih lebar dan berbentuk jantung.

Bagian yang bermanfaat dari *Piper officinarum* adalah buahnya yang mengandung minyak atsiri, piperina, piperidina, asam palmitat, asam tetrahidropiperat, *undecylenyl 3-4 methylenedioxy benzene*, *N isobutyldeca-trans-2-trans-4-dienamide*, dan sesamin.<sup>47</sup> *Piperine* mempunyai daya antipiretik, analgesik, antiinflamasi, dan menekan susunan saraf pusat. Bagian akar mengandung *piperine*, *piplartine*, dan *piperlongumine*. *Piperine* memiliki efek analgesik dan antiinflamasi karena *piperine* menghambat aktivitas *cyclooxygenase* (Cox) dan *5-lypooxygenase* terhadap asam arakidonat sehingga jumlah prostaglandin menurun.<sup>10</sup>

d. Temulawak (*Curcuma Rizoma*)



Gambar 4. Rimpang *Curcuma xanthorrhiza* Roxb

Temulawak yang mempunyai nama ilmiah *Curcuma xanthorrhiza* Roxb adalah tanaman obat-obatan yang tergolong dalam suku temu-temuan (*Zingiberaceae*). Temulawak banyak ditemukan di hutan-hutan daerah tropis. Temulawak juga berkembang biak di tanah tegalan sekitar pemukiman, terutama pada tanah yang gembur, sehingga buah rimpangnya mudah berkembang menjadi besar. Daerah tumbuhnya selain di dataran rendah juga dapat tumbuh baik sampai pada ketinggian tanah 1.500 meter di atas permukaan laut.<sup>48</sup> Klasifikasi temulawak adalah sebagai berikut:

Divisi : *Spermatophyta*  
Sub divisi : *Angiospermae*  
Kelas : *Monocotyledonae*  
Ordo : *Zingiberales*  
Keluarga : *Zingiberaceae*  
Genus : *Curcuma*  
Spesies : *Curcuma xanthorrhiza* Roxb

Kandungan kimia rimpang temulawak sebagai sumber bahan pangan, bahan baku obat industri atau bahan baku obat dapat dibedakan atas beberapa fraksi yaitu fraksi pati, fraksi kurkuminoid dan fraksi minyak atsiri. Selain ketiga fraksi di atas, masih terdapat kandungan lain dalam rimpang temulawak, yaitu lemak, serat kasar, protein, flavonoid dan senyawa fenol.<sup>49</sup> Kurkumin rimpang temulawak berkhasiat menetralkan racun, menghilangkan rasa nyeri sendi, menurunkan kadar kolesterol darah dan mencegah pembentukan lemak dalam sel hati.<sup>50</sup> Kurkumin sendiri merupakan molekul dengan kadar polifenol yang rendah namun memiliki

aktivitas biologi yang tinggi sebagai antioksidan serta bersifat antiinflamasi karna dapat menekan pembentukan Nuclear Factor Kappa-B (NF-kB) yaitu suatu molekul transkripsi sitokin peradangan.<sup>51</sup>

## 2.5 Asam Asetat

Asam asetat merupakan nama trivial atau nama dagang dari senyawa ini, dan merupakan nama yang paling dianjurkan oleh IUPAC. Nama ini berasal dari kata bahasa Latin: *acetum*, yang berarti cuka. Nama sistematis dari senyawa ini adalah asam etanoat.<sup>52</sup> Asam asetat memiliki rumus empiris  $C_2H_4O_2$ . Rumus ini seringkali ditulis dalam bentuk  $CH_3-COOH$ ,  $CH_3COOH$ , atau  $CH_3CO_2H$ . Sekitar 75% asam asetat yang dibuat untuk digunakan dalam industri kimia diproduksi melalui karbonilasi metanol.<sup>53</sup> Asam asetat pekat bersifat korosif terhadap kulit dan karena itu harus digunakan dengan penuh hati-hati, karena dapat menyebabkan luka bakar, kerusakan mata permanen, serta iritasi pada membran mukosa.<sup>54,55</sup>

## 2.6 Metode Geliat

Metode-metode pengujian aktivitas analgesik dilakukan dengan menilai kemampuan zat uji untuk menekan atau menghilangkan rasa nyeri yang diinduksi pada hewan percobaan (mencit, tikus, marmot), yang meliputi induksi secara mekanik, termik, elektrik, dan secara kimia. Metode pengujian dengan induksi nyeri secara mekanik atau termik lebih sesuai untuk mengevaluasi obat-obat analgetik kuat. Pada umumnya daya kerja analgetika dinilai pada hewan dengan mengukur besarnya

peningkatan stimulus nyeri yang harus diberikan sampai ada respon nyeri atau jangka waktu ketahanan hewan terhadap stimulasi nyeri atau juga peranan frekuensi respon nyeri.<sup>56</sup>

Obat uji dinilai kemampuannya dalam menekan atau menghilangkan rasa nyeri yang diinduksi (pemberian asam asetat secara intraperitoneal) pada hewan percobaan mencit.<sup>56</sup> Manifestasi nyeri akibat pemberian perangsang nyeri asam asetat intraperitoneum akan menimbulkan refleks respon geliat (*writhing*) yang berupa tarikan kaki ke belakang, penarikan kembali abdomen (retraksi) dan kejang tetani dengan membengkokkan kepala dan kaki belakang. Metode ini dikenal sebagai *Writhing Reflex Test* atau *Abdominal Constriction Test*.<sup>57</sup> Frekuensi gerakan ini dalam waktu tertentu menyatakan derajat nyeri yang dirasakannya.<sup>56</sup> Metode ini tidak hanya sederhana dan dapat dipercaya tetapi juga memberikan evaluasi yang cepat terhadap jenis analgesik perifer.<sup>58</sup>

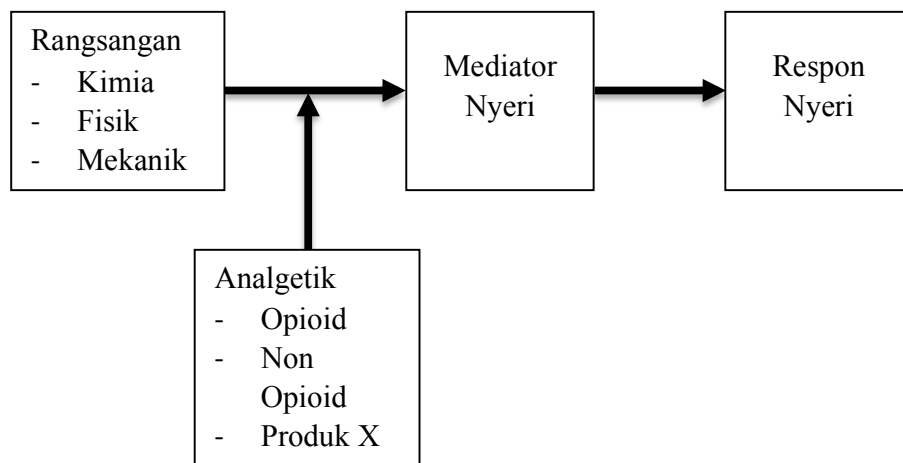
Pada metode geliat, mekanisme aksi stimulus nyeri berdasarkan pada produksi nyeri yang disebabkan oleh cairan tubuh.

- Pelepasan cairan tubuh kedalam peritoneum, dapat menyebabkan rasa nyeri yang parah. Hal ini disebabkan bahwa bagian parietal dari rongga peritoneum sangat sensitif terhadap stimulus fisik dan kimiawi, walaupun tanpa efek inflamasi.
- Pelepasan cairan gastrik dalam perforasi gastrik atau duodenum atau kebocoran dari kantong empedu, cairan pankreas atau urin kedalam rongga peritoneum dapat berakibat rasa nyeri yang parah.

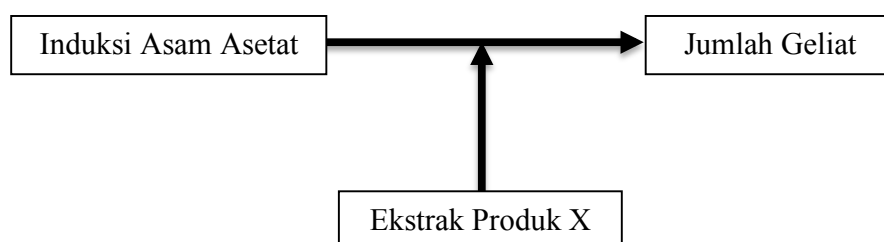


- Cairan gastrik dapat menyebabkan rasa nyeri yang parah apabila ekspos dengan ujung syaraf sensoris pada kulit, rasa nyeri ini akibat sifat keasaman dengan  $\text{pH} \leq 3$ . Rasa nyeri pada ulser peptik terutama disebabkan oleh asam HCl.
- Urin dapat menyebabkan rasa nyeri, sebagai akibat dari sifat hipertoniknya atau disebabkan oleh kandungan campuran buffer natrium fosfat serta ion kalium.
- Nyeri akibat cairan pankreas disebabkan oleh kandungan tripsin dan kalikerin.

## 2.7 Kerangka Teori



## 2.8 Kerangka Konsep



## **2.9 Hipotesis**

### **2.9.1 Hipotesis Mayor**

Terdapat pengaruh pemberian ramuan ekstrak produk X sebagai analgesik pada mencit.

### **2.9.2 Hipotesis Minor**

1. Terdapat perbedaan efek analgesik (penurunan jumlah geliat) pada mencit yang diberikan ekstrak produk X dengan mencit yang diberikan aspirin sebagai kontrol positif.
2. Terdapat perbedaan efek analgesik (penurunan jumlah geliat) pada mencit yang diberikan ekstrak produk X dengan mencit yang diberikan aquades sebagai kontrol negatif.
3. Terdapat perbedaan efek analgesik (penurunan jumlah geliat) pada mencit yang diberikan ekstrak produk X pada tingkatan dosis yang berbeda.