

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Nyeri

2.1.1. Definisi

Nyeri menurut *International Association for the Study of Pain* (IASP) adalah suatu pengalaman tidak menyenangkan secara sensoris maupun emotional yang berkaitan dengan adanya kerusakan pada jaringan, maupun kondisi yang secara potensial dapat menyebabkan kerusakan jaringan. Nyeri sebenarnya adalah refleks fisiologis yang berfungsi sebagai mekanisme protektif sebagai respon dari adanya stimulus yang membahayakan tubuh.¹⁸

Persepsi nyeri merupakan interaksi multidimensional yang dipengaruhi berbagai macam faktor mulai dari fisiologis, biokimiawi, kognitif, psikologis dan sosiokultural. Keseluruhan faktor tersebut kemudian diintegrasikan oleh otak menjadi sebuah informasi yang dipahami sebagai suatu rasa nyeri. Respon terhadap rangsang nosiseptif yang menimbulkan nyeri tidak hanya dipengaruhi oleh proses rangsangan fisiologis atau tanggapan sensoris, namun juga dipengaruhi tanggapan emosional dari tiap - tiap individu. Oleh karena itu, nyeri

menjadi bersifat sangat subjektif pada setiap individu dan tergantung dari pengalaman nyeri yang sebelumnya.¹⁹

Klasifikasi nyeri menjadi sebuah hal yang cukup penting dalam penentuan manajemen penatalaksanaan secara klinis.²⁰ Berdasarkan penyebabnya nyeri terbagi atas²¹ :

- a. Nyeri nosiseptif yaitu nyeri yang diakibatkan oleh adanya impuls nyeri atau nosiseptif yang menstimulasi reseptor nyeri secara spesifik akibat dari respon normal atas impuls yang berpotensi maupun secara faktual menyebabkan kerusakan jaringan tubuh seperti kulit, otot, tendon, persendian, organ – organ dalam atau visceral dan tulang. Nyeri nosiseptif juga terbagi atas dua jenis yaitu nyeri somatik yang letaknya dapat terlokalisasi dengan jelas dan umumnya bersumber dari kulit, otot, persendian, maupun tulang. Jenis yang lain yaitu nyeri visceral yang umumnya ditemukan sebagai nyeri alih (*referred pain*) yang bersumber dari organ – organ dalam.
- b. Nyeri neuropatik yaitu nyeri yang disebabkan akibat adanya masalah pada serabut saraf yang juga mengganggu penghantaran impuls. Nyeri neuropatik dapat disebabkan oleh berbagai hal namun umumnya terjadi akibat kerusakan maupun penyakit pada sistem saraf.

- c. Nyeri Inflamasi yaitu nyeri sebagai respon tubuh akibat adanya kerusakan jaringan, maupun keadaan tertentu yang mengaktifkan proses inflamasi pada tubuh misal pada kasus apendisitis, *arthritis rheumatoid*, maupun infeksi virus seperti *herpes zoster*.

Adapun klasifikasi nyeri berdasarkan waktu berlangsungnya dibagi atas nyeri akut yang berlangsung kurang dari 3 bulan dan nyeri kronik yang berlangsung lebih dari 6 bulan. Terkadang nyeri akut juga dapat diasosiasikan dengan kondisi nyeri kronik yang juga disebut sebagai nyeri kronik eksaserbasi akut atau secara umum dianggap sebagai suatu kekambuhan.²¹

2.1.2. Patofisiologi Nyeri

Nyeri diperantarai oleh reseptor sensoris yang disebut sebagai nosiseptor. Nosiseptor merupakan reseptor yang sangat sensitif terhadap adanya kerusakan jaringan tubuh maupun berbagai stimulus yang berpotensi menimbulkan kerusakan jaringan. reseptor ini merupakan ujung bebas dari saraf primer afferen yang terdistribusi pada di seluruh jaringan saraf perifer tubuh.²² Impuls rasa nyeri yang berasal dari nosiseptor akan disalurkan ke susunan saraf pusat afferent melalui dua serat syaraf, yaitu: Tipe syaraf bermyelin (A-Delta fiber) atau dikenal dengan jalur nyeri cepat dan tipe syaraf tak bermyelin (C fiber) atau dikenal dengan jalur nyeri lambat.²³

Proses timbulnya nyeri yang terjadi mulai dari adanya stimulus nosiseptif sampai timbulnya respons nyeri.²⁴ Proses tersebut dijelaskan melalui 4 rangkaian peristiwa yang secara garis besar meliputi :

- a. Proses transduksi adalah rangsang noxius berupa konversi energi menjadi energi elektrofisiologik dari stimulus mekanik, termal, maupun bahan kimia, seperti yang terjadi pada proses inflamasi menimbulkan sensitisasi dan mengaktifasi reseptor nyeri. Kerusakan pada jaringan tubuh menyebabkan sel - sel melepaskan berbagai macam mediator inflamasi yang dapat menstimulus reseptor nyeri seperti serotonin, histamin, ion kalium, bradikinin, prostaglandin, dan substansi P yang akan mengakibatkan respon nyeri. Beberapa jalur fisiologik dan farmakologik yang diduga berperan dalam proses transduksi impuls eksternal menjadi rangsang nyeri diantaranya *acid sensing ion channel*, beberapa jenis dari *transient receptor potensial (TRP) cation channel (TRPV1, TRPA1, TRPV3, and TRPM8)*, dan *voltage-gated sodium channel*. Perubahan berbagai stimuli oleh reseptor menjadi impuls listrik yang mengakibatkan timbulnya potensial aksi akhiran saraf yang kemudian berperan sebagai impuls nosiseptif atau impuls nyeri.²⁴
- b. Proses transmisi adalah penyaluran impuls saraf sensorik perifer ke medula spinalis dan otak.²⁵ Diperantarai serabut A delta bermyelin

dan serabut C tak bermyelin sebagai neuron pertama, menuju kornu dorsalis medula spinalis kemudian dilanjutkan menuju somatik primer di korteks serebri melalui traktus spinothalamikus.²⁵

- c. Proses modulasi terjadi pada sistem saraf pusat yang melakukan penghambatan terhadap impuls dari kornu dorsalis menuju korteks serebri. Nyeri dapat dihambat oleh analgesik endogen seperti opioid endogen, endorphine, serotonin, dan noradrenalin. Proses ini yang memunculkan rentan variasi respon nyeri dari setiap individu meskipun berasal dari jenis stimulus yang sama.²⁶
- d. Proses persepsi merupakan lanjutan dari proses pengolahan informasi nosiseptif yang didapatkan dari proses interaksi yang kompleks, dimulai dari proses transduksi, transmisi, dan modulasi sepanjang aktivasi sensorik yang sampai pada area primer sensorik korteks serebri sehingga memunculkan pemahaman berupa lokasi, kualitas dan intensitas nyeri. Selain itu talamus juga menyalurkan impuls nosiseptif ke sistem limbik sehingga menimbulkan respon emosional, yang juga dipengaruhi oleh berbagai faktor luar seperti lingkungan dan sosial dari individu sehingga menciptakan persepsi yang bervariasi dari setiap individu.²⁵

Stimulasi *noxius* sering diasosiasikan dengan sejumlah mediator inflamasi. Mediator inflamasi mungkin menyebabkan

rangsang nyeri secara langsung ataupun menimbulkan efek nyeri akibat 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-HT₃) atau lebih sering melalui mekanisme tak langsung yang dimediasi oleh *intracellular second messenger* (bradikinin, sitokin, prostanoïd, histamin H₁, serotonin 5-HT₁).²⁷

Substansi yang sering dikaitkan dengan proses penghantaran nyeri adalah Asam Arakidonat (AA) yang merupakan *polyunsaturated fatty acid* dengan 20 atom karbon (4 rantai ganda) dan terdapat di dalam tubuh sebagai suatu komponen fosfolipid membran sel. Berbagai rangsangan dapat melepaskan Asam Arakidonat dari fosfolipid, seperti rangsang mekanik, fisik, kimiawi, ataupun oleh mediator peradangan. Dalam tubuh Asam Arakidonat mengalami salah satu atau dua jalur utama yaitu siklooksigenase dan lipoksigenase.²⁸

Pada jalur siklooksigenase dihasilkan produk berupa prostaglandin E₂ (PGE₂), PGD₂, prostasiklin (PGI₂), dan tromboksan A₂ (TXA₂) yang masing-masing disintesis oleh enzim spesifik. Beberapa enzim didistribusikan secara terbatas pada jaringan, seperti

trombosit dan endotel yang secara berurut-urutan mengandung tromboksan sintase dan prostasiklin sintase. TXA₂ yang dihasilkan oleh tromboksan sintase menyebabkan agregasi trombosit dan vasokonstriksi, sedangkan PGI₂ yang dihasilkan oleh prostasiklin sintase menjadi vasodilator dan menghambat agregasi trombosit. Sedangkan PGD₂ dan PGE₂ yang merupakan metabolit utama pada jalur siklooksigenase dalam sel mast menyebabkan terjadinya vasodilatasi dan peningkatan pembentukan edema. Prostaglandin juga berperan dalam patogenesis nyeri dan demam pada inflamasi.²⁹

Sedangkan jalur metabolisme Asam Arakidonat yang kedua adalah lipooksigenase. Lipooksigenase adalah enzim pemetabolisme asam arakidonat yang utama pada sel radang jenis neutrofil. Hasil metabolisme ini diantaranya adalah leukotrien A₄ (LTA₄) yang selanjutnya melalui hidrolisis enzimatis akan menjadi LTB₄ yang menjadi agen kemotaksis dan menyebabkan agregasi neutrofil yang juga berpengaruh terhadap terjadinya proses inflamasi yang selanjutnya menghasilkan respon nyeri.²⁹

2.2. Analgesik

Analgesik adalah istilah penyebutan untuk obat atau zat - zat yang digunakan untuk mengurangi atau menghalau rasa nyeri.⁵ Obat analgetik dibagi atas tiga kelompok yaitu :

- a. Analgesik non opioid yaitu obat - obatan pereda nyeri yang paling sering digunakan dan mudah didapatkan oleh masyarakat. Digunakan untuk meredakan nyeri ringan sampai sedang dan cukup efektif untuk nyeri somatik seperti nyeri sendi atau otot, nyeri akibat inflamasi, dan nyeri pada sakit gigi. Analgesik non opioid terdiri atas golongan asetaminofen, Obat Anti Inflamasi Non Steroid (OAINS), Aspirin dan derivat asam salisilat lainnya.³⁰ OAINS memiliki efek analgesik dengan cara menghambat enzim siklooksigenase (COX) sehingga mencegah produksi prostaglandin yang mampu menginduksi nyeri. Enzim siklooksigenase terdiri dari 2 isoform yaitu COX-1 yang terdapat di berbagai jaringan khususnya ginjal, saluran cerna dan trombosit serta COX-2 di endotel yang selain diinduksi oleh berbagai stimulus inflamasi seperti sitokin dan endotoksin juga memiliki fungsi fisiologis pada ginjal, jaringan vaskular dan perbaikan jaringan. Selain itu dikenal juga COX-3 sebagai isoenzim variasi dari COX-1. Berbagai jenis OAINS berfokus pada penghambatan COX dengan berbagai tingkat selektifitas yang juga berkaitan dengan efek samping yang dihasilkan. Misalnya pada inhibitor COX-2 selektif memiliki efek toksisitas saluran cerna dan pendarahan yang lebih rendah dibandingkan jenis OAINS yang menghambat COX-1 dan COX-2 sekaligus seperti aspirin. Sedangkan golongan non opioid lain seperti asetaminofen mengurangi rasa nyeri lewat mekanisme sentral dengan menghambat COX-3.⁵

- b. Analgesik opioid biasanya digunakan ketika nyeri tidak terkontrol secara efektif oleh golongan non opioid. Golongan analgesik opioid umumnya digunakan pada kasus nyeri sedang sampai berat. Cara kerja golongan opioid adalah dengan cara berikatan pada reseptor opioid di sistem saraf pusat, menghambat transmisi nosiseptif dari perifer ke sentral, mengaktifkan jalur modulasi penghambatan transmisi nyeri, dan mempengaruhi aktifitas sistem limbic sehingga golongan opioid mampu memodifikasi aspek sensoris dan afektif dari nyeri. Obat - obat yang termasuk golongan ini diantaranya morfin, fentanil, tramadol, dan kodein.^{25,31,32}

Selain kedua jenis analgesik diatas, terdapat pula istilah analgetik adjuvan atau ko-analgesik yaitu berbagai obat yang memiliki indikasi utama selain sebagai pereda nyeri namun memiliki sifat analgesik yang relevan pada beberapa kondisi.³² Contohnya penggunaan obat anti depresan yang diperkirakan dapat mengurangi rasa nyeri dengan mencegah reuptake serotonin dan norepinefrin yang mengaktifkan inhibisi endogen rangsang nyeri pada sistem saraf pusat.³³ Contoh lain dari ko-analgesik adalah penggunaan obat anti epilepsi pada kasus nyeri neuropatik berdasarkan kemampuannya mengurangi eksitabilitas membran neuron dan mencegah abnormalitas akibat proses kerusakan patologis sel neuron.³⁴

2.3. Aspirin

Asam asetil salisilat atau yang lebih dikenal sebagai asetosal atau aspirin merupakan analgesik antipiretik yang biasa digunakan dan digolongkan sebagai obat bebas dan banyak digunakan oleh masyarakat. Dosis salisilat untuk dewasa adalah 325 – 650 mg, diberikan setiap 3 atau 4 jam. Untuk anak – anak 15-20 mg/kg BB, diberikan setiap 4-6 jam. Kadar puncak plasma aspirin adalah 1 – 2 jam dengan onset analgesik 0,5 jam dan durasi analgesik mencapai 3 sampai 4 jam.⁵

Sediaan aspirin memiliki aktivitas antiinflamasi dengan cara menghambat biosintesis prostaglandin dari asam arakidonat melalui penghambatan aktivitas enzim siklooksigenase (COX) secara ireversibel. Jalur siklooksigenase menghasilkan prostaglandin, prostasiklin dan tromboksan, sementara jalur lipooksigenase menghasilkan leukotrien.⁵

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).⁵ Secara farmakokinetis, aspirin diabsorpsi secara cepat terutama di bagian pertama duodenum. Namun, karena bersifat asam sebagian zat juga diserap di lambung. Aspirin diserap dalam bentuk utuh, kemudian dihidrolisis menjadi asam salisilat terutama dalam hati. Dalam peredaran darah aspirin

berikatan dengan protein albumin. Aspirin akan diekskresikan melalui urin setelah dihidrolisis menjadi asam asetat dan salisilat.³⁵

Aspirin merupakan salah satu OAINS yang meskipun dalam dosis rendah yaitu 75mg sudah mampu memberikan efek analgesik pada pemakaian harian.³⁶ Onset dari aspirin pada tikus timbul setelah 15 menit dari pemberian per oral dengan efek maksimum pada durasi setelah 120 menit dari pemberian obat per oral.³⁷ Efek samping yang dapat ditimbulkan akibat penggunaan aspirin antara lain berbagai kasus pendarahan, iritasi saluran cerna, kerusakan hati dan ginjal, maupun hiperventilasi pada saluran pernafasan.^{5,38}

2.4. Bawang Dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr.)

Bawang dayak merupakan salah satu potensi herbal yang banyak dimanfaatkan oleh masyarakat Indonesia. Sesuai dengan namanya di Indonesia tanaman ini banyak ditemukan di daerah Kalimantan.³⁹ Klasifikasi bawang dayak adalah sebagai berikut⁴⁰ :

Tabel 2. Klasifikasi Bawang Dayak

Superdivisi	Spermathopyta
Divisi	Magnoliophyta
Kelas	Monocotyledoneae
Ordo	Asparagales
Keluarga	Iridaceae
Species	<i>Eleutherine palmifolia</i> (L.) Merr.



Gambar 1. *Eleutherine palmifolia (L.) Merr.*

Bawang dayak secara tradisional banyak dikonsumsi untuk meningkatkan produksi ASI, perawatan diabetes, stroke, hipertensi dan gangguan seksual.⁴¹ Senyawa bioaktif yang ada pada bawang dayak diantaranya adalah fenol, flavonoid, tannin, saponin, triterpenoid, steroid dan glikosida.⁹ Kandungan yang ada pada bawang dayak menjadikan tanaman ini memiliki beragam potensi efek farmakologis mulai dari antikolesterol, antihipertensif, antidiabetik, antiinflamasi sampai antimikroba.^{9-13,42} Kandungan flavonoid yang ada di dalamnya diduga dapat digunakan sebagai obat anti nyeri atau analgesik.¹⁴

Senyawa flavonoid adalah senyawa polifenol yang terdiri dari 15 atom karbon tersusun dengan konfigurasi C₆-C₃-C₆. Flavonoid merupakan derivat benzo- γ -pyrone yang memiliki cincin fenolik and pyran. Flavonoid dapat ditemukan pada berbagai jenis tumbuhan seperti sayuran, buah – buahan, daun the, hingga biji coklat. Kandungan flavonoid pada makanan sehari – hari secara

primer masuk kedalam saluran pencernaan sebagai glikosida dan polimer yang kemudian didegradasi pada saluran pencernaan.⁴³ Penelitian farmakologi pada senyawa flavonoid menunjukkan berbagai efek herbal seperti antioksidan dengan cara menghambat pembentukan *Reaktif Oxygen Spesies* (ROS) akibat paparan radikal bebas.⁴⁴

Selain itu flavonoid juga banyak diteliti sebagai senyawa antimikroba, antikolesterol, dan berbagai efek herbal lainnya. Flavonoid juga diduga dapat digunakan sebagai analgesik atau pereda nyeri pada organisme hidup. Pada mekanisme nyeri, terjadi sensitisasi pada nosiseptor oleh berbagai mediator inflamasi seperti PGE₂, endotelin, bradikinin, substansi P, dan NGF yang diproduksi akibat adanya stimulus noksius yang mengakibatkan atau berpotensi menimbulkan kerusakan pada jaringan. Mediator inflamasi tersebut menstimulasi G-Protein Coupled Receptor yang kemudian mengaktifkan enzim adenilat siklase untuk memproduksi cyclic adenosine monophospat. cAMP memicu aktivasi protein kinase A (PKA) dan Protein Kinase CC (PKC) yang kemudian mengakibatkan fosforilasi kanal ion pada membran saraf yang memfasilitasi penghantaran nyeri.^{14,45}

Flavonoid memiliki efek analgesik yang menghambat nyeri neuropatik maupun nyeri akibat inflamasi melalui beberapa mekanisme mulai dari penghambatan produksi sitokin (seperti IL-1 β), prostaglandin, induksi produksi Nitrit Oksida (NO) maupun mekanisme penghambatan nyeri lewat opioid

endogen.¹⁴ Sebagai salah satu contoh yaitu penelitian menggunakan sintesis 2,3-dihydroquinazolin-4(1H) salah satu derivat flavonoid yang mengandung gugus chalcone memiliki efek analgesik yang signifikan pada penelitian hewan coba yang induksi asam asetat dengan metode geliat (*writing reflex*) dan pengukuran edema yang diinduksi karagenan dibandingkan dengan celecoxib (OAINS selektif yang menghambat COX-2) dan Indometasin (COX-1 inhibitor) dengan efek samping pada lambung yang relatif lebih kecil.⁴⁶

Salah satu jenis flavonoid yang terkandung dalam bawang dayak dan berpotensi menjadi zat analgesic adalah quercetin.⁴⁷ Dalam sebuah penelitian didapatkan jumlah quercetin dalam ekstrak bawang dayak yaitu $15,03 \pm 0,11$ mg ekuivalen/gram bawang dayak dalam sediaan kering.⁴⁸ Quercetin menunjukkan aktivitas analgesik pada dosis 3,5 mg/kg yang diberikan secara intraperitoneal pada hewan coba yang diinduksi nyeri lewat metode *hot plate*.³⁷ Adapun dosis efektif quercetin adalah sekitar 60-200 mg/kg pada beberapa hewan coba yang ekuivalen dengan 100 mg/kg Aspirin dan 2 mg/kg morfin.⁴⁹ Quercetin juga terbukti mampu mengurangi intensitas nyeri neuropatik pada tikus diabetic yang diinduksi streptozotocin.³⁷

2.5. Asam Asetat

Nama sistematis dari senyawa ini adalah asam etanoat. Asam asetat memiliki rumus empiris $C_2H_4O_2$. Rumus ini seringkali ditulis dalam bentuk CH_3-COOH , CH_3COOH , atau CH_3CO_2H . Sedangkan Asam asetat merupakan

nama trivial atau nama dagang dari senyawa ini yang dianjurkan oleh IUPAC.⁵⁰ 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.⁵⁰ Sekitar 75% asam asetat yang dibuat untuk digunakan dalam industri kimia diproduksi melalui karbonilasi metanol.⁵¹

Pada penelitian farmakologi dalam rangka menguji efek analgesik asam asetat sering digunakan sebagai bahan penginduksi nyeri yang diberikan lewat injeksi secara intraperitoneal. Refleks yang diukur pada induksi asam atetat dalam uji analgesik adalah respon geliat atau *writhing reflex* dimana terdapat adanya konstiksi abdomen dan penekanan ke dasar kandang, serta adanya tarikan kaki ke belakang.⁵²

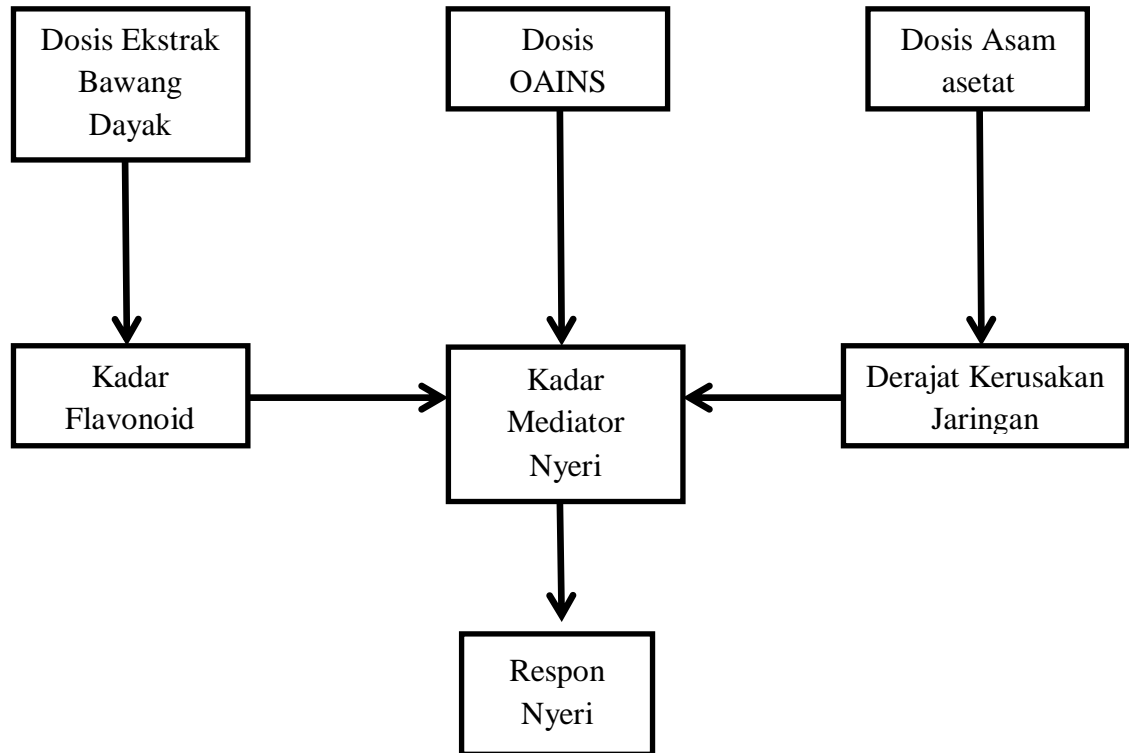
2.6. Metode Geliat

Merupakan salah satu metode untuk mengukur daya analgetik suatu zat ataupun obat. Metode ini menggunakan zat kimia sebagai induksi nyeri yaitu asam asetat secara intraperitoneal. Manifestasi nyeri akibat pemberian perangsang nyeri asam asetat intraperitoneal akan menimbulkan reflex 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*.³¹

Secara umum, asam asetat yang diinduksikan secara intraperitoneal menyebabkan pelepasan substansi endogen pemicu nyeri seperti, histamine, serotonin, dan mediator inflamasi yaitu prostaglandin, bradikinin dan substansi P yang kemudian merangsang reseptor local pada daerah peritoneal sehingga memicu refleksi berupa kontriksi abdomen atau respon geliat.⁵³ Setelah 60 menit dari pemberian injeksi asam asetat, frekuensi respon geliat diukur dalam jangka waktu 30 menit. Pada intervensi obat yang mengakibatkan penurunan jumlah respon geliat menunjukkan tingkat aktifitas analgesik dari obat tersebut. Metode ini sangat efektif dan sensitive untuk menguji aktifitas analgesik perifer pada suatu zat maupun obat sebagai intervensi.⁵⁴

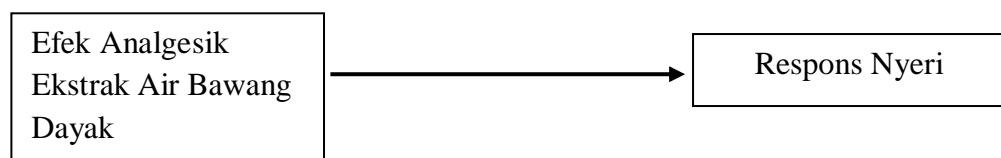
2.7. Kerangka Teori

Ekstrak bawang dayak, OAINS, dan asam asetat pada dosis tertentu dapat mempengaruhi kadar mediator nyeri yang kemudian berperan pada munculnya respon nyeri. Asam asetat meningkatkan kadar mediator nyeri, sedangkan OAINS dan ekstrak bawang dayak menurunkan kadarnya.



Gambar 2. Kerangka Teori

2.8. Kerangka Konsep



Gambar 3. Kerangka Konsep

2.9. Hipotesis

2.9.1. Hipotesis Mayor

Terdapat pengaruh pemberian ekstrak air bawang dayak sebagai analgesik pada mencit.

2.9.2 Hipotesis Minor

1. Pemberian ekstrak bawang dayak pada mencit memberikan efek analgesik yang lebih efektif dibandingkan dengan mencit yang diberikan aspirin sebagai kontrol positif.
2. Pemberian ekstrak bawang dayak pada mencit memberikan efek analgesik yang lebih efektif dibandingkan dengan mencit yang diberikan aquades sebagai kontrol negatif.
3. Pemberian ekstrak bawang dayak pada mencit dengan dosis 0,12 mg/gramBB memberikan efek analgesik yang lebih efektif dibandingkan dengan mencit yang diberi ekstrak bawang dayak dengan dosis 0,06 mg/gramBB.

