

# **BAB I**

## **TINJAUAN PUSTAKA**

### **1.1 Nyeri**

Nyeri adalah suatu persepsi yang merupakan mekanisme proteksi tubuh yang bertujuan untuk memberikan peringatan (*alerting*) akan adanya penyakit, luka atau merusakkan jaringan sehingga dapat segera diidentifikasi penyebabnya dan dilakukan pengobatan (2). Nyeri timbul jika rangsangan mekanik, termal, kimia atau listrik melampaui suatu nilai ambang tertentu (nilai ambang nyeri) dan karena itu menyebabkan merusakkan jaringan dengan pembebasan yang disebut senyawa nyeri (4).

#### **1.1.1 Penggolongan Nyeri**

Secara neurofisiologi, nyeri dapat dibagi atas nyeri nosiseptif dan nyeri non-nosiseptif.

##### **i) Nyeri nosiseptif**

Nyeri nosiseptif adalah nyeri yang disebabkan oleh aktivasi nosiseptor baik yang bersifat pada serabut A-delta maupun serabut C, oleh stimulus-stimulus nyeri yang bersifat baik mekanis, termal maupun kimia. Berdasarkan tempat kerjanya nyeri nosiseptif dibagi atas nyeri somatik dan nyeri viseral. Nyeri somatik bersifat tumpul, lokasinya jelas berhubungan dengan lesi dan biasanya membaik dengan istirahat. Nyeri somatik dibagi lagi atas 2 kualitas yaitu nyeri permukaan dan nyeri dalam. Apabila rangsangan berasal dari kulit

maka rasa yang terjadi disebut nyeri permukaan. Nyeri permukaan yang terbentuk kira-kira setelah tertusuk dengan jarum pada kulit, mempunyai karakter yang ringan, dapat dilokalisasi dengan baik dan hilang cepat setelah berakhirnya rangsangan. Nyeri permukaan digolongkan menjadi nyeri pertama yang menyebabkan suatu reaksi menghindar secara refleks, dan nyeri kedua yang bersifat menekan dan membakar yang sukar untuk dilokalisasi dan lambat hilang. Sedangkan nyeri dalam hampir sama dengan nyeri kedua yaitu sukar dilokalisasi dan kebanyakan menyebar kesekitarnya. Nyeri dalam merupakan nyeri yang berasal dari otot, persendian, tulang dan jaringan ikat. Contoh yang paling dikenal adalah sakit kepala yang merupakan bentuk nyeri yang paling sering. Nyeri dalam sering diikuti oleh reaksi efektif dan vegetatif seperti tidak bergairah, mual, berkeringat dan penurunan tekanan darah.

Nyeri viseral berhubungan dengan distensi organ yang berongga, lokasinya sulit dideskripsi, bersifat dalam seperti diremas, dan disertai keram. Nyeri viseral terjadi antara lain pada tegangan organ perut, kejang otot polos, aliran darah kurang dan penyakit yang disertai radang (2,4).

## **ii) Nyeri non-nosiseptif**

Nyeri non-nosiseptif dibagi atas nyeri neuropatik dan psikogenik. Nyeri neuropatik disebabkan oleh suatu kelainan di sepanjang suatu jalur saraf. Suatu kelainan akan mengganggu sinyal saraf, yang

kemudian akan diartikan secara salah oleh otak. Nyeri neuropatik bisa menyebabkan suatu sakit dalam atau rasa terbakar dan rasa lainnya (misalnya *hipersensitivitas* terhadap sentuhan), yang termasuk nyeri neuropatik adalah neuralgia trigeminal, neuralgia paska herpetik dan neuropati perifer. Sedangkan nyeri psikogenik merupakan nyeri yang disertai dengan gejala-gejala psikis (2).



Gambar I.1 Bagan penggolongan nyeri berdasarkan neurofisiologis.

### 1.1.2 Mediator Nyeri

Yang termasuk zat nyeri atau mediator nyeri yang potensinya kecil adalah ion hidrogen. Pada penurunan nilai pH di bawah 6 selalu terjadi rasa nyeri yang meningkat pada kenaikan konsentrasi ion  $H^+$  lebih lanjut. Kerja lemah yang mirip dipunyai juga oleh ion kalium yang ke luar dari ruang intrasel setelah terjadi kerusakan jaringan dan dalam interstisium pada

konsentrasi  $>20$  mmol/L menimbulkan rasa nyeri. Demikian pula berbagai neurotransmitter dapat bekerja sebagai zat nyeri pada kerusakan jaringan. Histamin pada konsentrasi relatif tinggi ( $10^{-8}$ g/L) terbukti sebagai zat nyeri. Asetalkolin pada konsentrasi rendah mensensibilisasi reseptor nyeri terhadap zat nyeri lain, sehingga senyawa asetalkolin bersama-sama dengan senyawa yang dalam konsentrasi yang sesuai sendiri tidak berkhasiat, dapat menimbulkan nyeri. Pada konsentrasi tinggi asetalkolin bekerja sebagai zat nyeri yang berdiri sendiri. Serotonin merupakan senyawa yang menimbulkan nyeri yang paling efektif dari kelompok transmitter. Sebagai kelompok senyawa penting lain dalam hubungan ini adalah kinin, khususnya bradikinin, yang termasuk senyawa penyebab nyeri kuat. Prostaglandin, yang dibentuk oleh banyak dalam peristiwa nyeri, mensensibilisasi reseptor nyeri dan di samping itu menjadi penentu dalam nyeri lama (4).

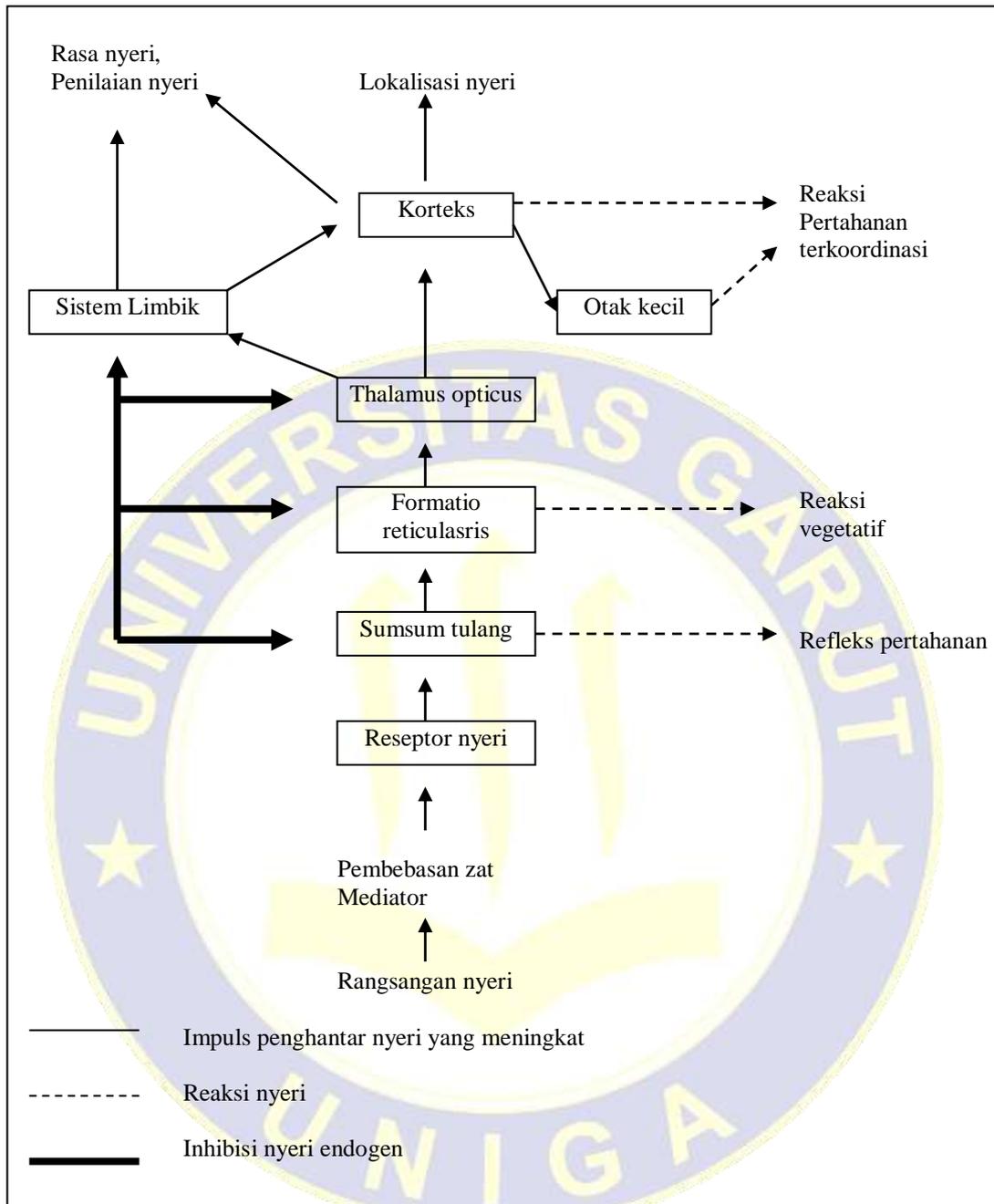
### **1.1.3 Mekanisme Nyeri**

Pengantaran nyeri, persepsi nyeri potensial aksi (impuls noniseptif) yang terbentuk pada reseptor nyeri diteruskan melalui serabut aferen ke dalam akar dorsal sumsum tulang belakang. Pada tempat kontak awal ini bertemu tidak hanya serabut aferen, yang impulsnya tumpang tindih, tetapi disini juga terjadi reflek somatik dan vegetatif awal (misalnya menarik tangan pada waktu tangan tersentuh benda panas, terbentuknya eritema lokal) melalui interneuron. Disamping itu pada tempat ini juga terjadi pengaruh terhadap serabut aferen melalui sistem penghambat nyeri menurun. Pembentukan impuls nyeri terjadi pada dasarnya melalui interneuron pada neuron-neuron

selanjutnya yang menyilang pada sisi yang lain dan menuju ke arah pusat dalam traktus spinothalamikus. Serabut-serabut yang terakhir dalam daerah *formatio reticularis* menimbulkan terutama reaksi vegetatif (misalnya penurunan tekanan darah, pengeluaran keringat). Tempat kontak lain yang khusus penting dari serabut nyeri adalah talamus optikus. Disini diteruskan tidak hanya perangsangan pada serabut yang menuju ke *gyrus postcentralis* (celah sentral belakang), tempat lokalisasi nyeri, kemudian impuls diteruskan ke sistem limbik, yang terutama terlihat pada penilaian emosional nyeri. Oleh otak besar dan otak kecil bersama-sama dilakukan reaksi perlindungan dan reaksi menghindar yang terkoordinasi. Yang secara klinik sistem neospinothalamikus pada tingkat talamus menekan aferen paleospinothalamikus. Apabila penghambatan ini gagal, maka dapat terjadi keadaan nyeri yang berat.

Sistem penghambat nyeri tubuh sendiri yang pada tingkat yang bereda, terutama pada batang otak dan sumsum tulang belakang, mempersulit penerusan impuls nyeri dan demikian menurunkan rasa nyeri. Sistem penghambatan endogen mempunyai fungsi untuk menekan melumpuhnya reaksi nyeri dalam situasi yang membutuhkan kegiatan penanganan dari organisme (4,8).

Terjadinya nyeri, penghantaran impuls, lokalisasi rasa nyeri, cara inhibisi nyeri endogen dapat dilihat pada bagan sederhana terdapat pada Gambar 1.2.



Gambar 1.2 Terjadinya nyeri, penghantaran impuls, lokalisasi rasa nyeri, cara inhibisi nyeri endogen (4).

## 1.2 Analgetik

Analgetik adalah senyawa yang dalam dosis terapeutik meringankan atau menekan rasa nyeri tanpa menghilangkan kesadaran penderita. Berdasarkan

potensi kerja, mekanisme kerja dan efek sampingnya, analgetik dibedakan menjadi dua kelompok yaitu analgetik yang berkhasiat kuat dan analgetik yang berkhasiat lemah (3,4).

### **1.2.1 Analgetika kuat (golongan narkotik/opiat)**

Analgetik narkotik mempunyai sifat analgetik dan hipnotik menyebabkan kesadaran berkurang yang bekerja terutama pada sistem saraf pusat dan pada umumnya dapat mengurangi kesadaran, menimbulkan perasaan nyaman, mengakibatkan toleransi dan habituasi, serta ketergantungan fisik dan psikis (3,9).

#### **i) Mekanisme kerja**

Analgetik kuat menstimulasi reseptor sistem penghambatan nyeri endogen. Faktor yang tampak menentukan adalah penghambat adenilat siklase dari neuron dan dengan demikian penghambatan sintesis c-AMP yang menyebabkan keseimbangan antara neuron noradrenergik, serotonergik, dan kolinergik berubah (4).

#### **ii) Indikasi**

Analgetik narkotik diindikasikan pada kondisi nyeri yang sangat kuat yang jika tidak, tak cukup untuk dipengaruhinya, terutama nyeri akibat kecelakaan, nyeri setelah operasi dan nyeri tumor (4).

#### **iii) Efek samping**

Opiat hanya diberikan dengan perhatian khusus pada pasien dengan penyakit paru-paru obstruktif serta pada pasien dengan emfisema karena kerja mendepresi pernapasan. Obstipasi spastik bermakna

secara klinik hanya pada penggunaan opiat jangka panjang. Karena kerja terhadap sifat-sifat urin maka kondisi pengisian kandung kemih perlu diawasi karena jika tidak, mungkin terjadi berlimpahnya kandung kemih yang kadang tidak dirasakan oleh pasien karena kerja analgetik. Yang termasuk kerja yang tidak diinginkan pada hipnoanalgetika yang terpenting adalah ketergantungan psikis dan fisik serta perkembangan toleransi pada pemberian jangka waktu panjang (4).

#### **iv) Contoh Obat**

Contoh analgetik narkotik antara lain: morfina, kodein, thebain petidin, diazepam, atropin (10).

### **1.2.2 Analgetika lemah (golongan non-narkotik)**

Analgetik non-narkotik tidak bersifat aditif dan kurang kuat dibandingkan dengan analgetik narkotik. Analgetik golongan non-narkotik dipakai untuk mengobati nyeri yang ringan sampai sedang juga dapat dipakai untuk menurunkan panas, memiliki spektrum kerja farmakologi yang mirip walaupun struktur kimianya berbeda. Obat-obatan ini efektif untuk nyeri yang tumpul pada sakit kepala, dismenorea, inflamasi, nyeri otot, dan arthitis ringan sampai sedang (3,4,9,11).

#### **i) Mekanisme Kerja**

Senyawa-senyawa analgetik lemah menghambat sistem siklooksigenasi yang menyebabkan asam arakidonat dan asam-asam C<sub>20</sub> tak jenuh menjadi endoperoksida siklik. Endoperoksida siklik

merupakan prazat dari prostaglandin serta prazat dari tromboksan  $A_2$  dan prostasiklin (4).

**ii) Indikasi**

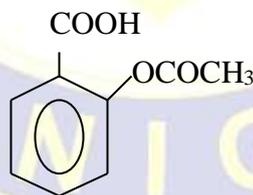
Analgetik yang berkhasiat lemah diindikasikan pada nyeri ringan sampai sedang, migrain, serta kondisi demam (4).

**iii) Efek samping**

Sebagai efek samping umum obat yang menghambat sintesis prostaglandin terjadi gangguan saluran cerna, perdarahan saluran cerna, peradangan saluran cerna, retensi natrium dan retensi air dan pada dosis tinggi somnolensia (4)

**iv) Contoh obat**

Salah satu contoh analgetik lemah adalah asam asetilsalisilat (asetosal). Asetosal merupakan hablur putih umumnya seperti jarum atau lempengan tersusun, tidak berbau atau berbau lemah, sukar larut dalam air, mudah larut dalam etanol, larut dalam kloroform, dan dalam eter(12).



Gambar I.3 Stuktur asam asetilsalisilat (12).

Efek utama asetosal adalah analgesik untuk mengatasi segala rasa sakit terutama sakit kepala dan pusing, pegal linu dan nyeri otot serta mempunyai efek antipiretik, dengan mekanisme kerja menghambat biosintesis prostaglandin. Kerjanya menghambat enzim

siklooksigenase secara irreversibel, yang mengkatalisis perubahan asam arakidonat menjadi senyawa endoperoksida (13,14).

Dosis asetosal untuk dewasa 325-650 mg/kg bb diberikan secara oral tiap 3 atau 4 jam. Untuk anak-anak 15-20 mg/kg bb diberikan tiap 4-6 jam dengan dosis total tidak melebihi 3,6 g /hari (14).

Efek samping asetosal adalah iritasi lambung, hipersensitivitas, kadar asam urat meningkat, salisilisme, tinitus, penurunan pendengaran, hepatitis ringan, penurunan laju filtrasi glomerulus. Asetosal dikontraindikasikan pada penderita hemofilia, dan tidak dianjurkan pada wanita hamil (14).

### **1.3 Tinjauan Metode Analgetik**

Metode yang digunakan untuk menguji dan mendeteksi daya analgetik antara lain metode panas, listrik, tekanan, dan zat kimia. Metode panas, listrik, tekanan sering digunakan untuk uji daya analgetik narkotik, sedangkan zat kimia digunakan untuk uji daya analgetik non-narkotik (20).

#### **1.3.1 Metode Panas**

Plat panas digunakan sebagai alat untuk menguji daya analgetik. Plat yang digunakan adalah plat zinc yang dipanaskan. Hewan percobaan diletakan pada plat panas, hewan akan merasakan sakit yang diperlihatkan dengan menjilat kaki depan, mengangkat kaki depan sampai melompat-lompat seperti ingin ke luar dari plat. Reaksi tersebut dapat diperlambat dengan pemberian analgetik jika dibandingkan dengan hewan normal (20).

### 1.3.2 Metode Listrik

Rangsangan listrik pada ekor hewan digunakan untuk menguji daya analgetik kuat dengan cara elektroda masuk ke lapisan bawah kulit ekor. Adanya rangsangan listrik hewan akan merspon berupa “*mencicit*”. Setelah pemberian obat, jika sampai rangsangan dengan kekuatan tertinggi tidak mencicit, maka hewan tersebut dianggap memiliki reaksi analgetik positif (20).

### 1.3.3 Metode Tekanan

Rangsangan berupa tekanan pada ekor untuk menguji daya analgetik. Klip arteri diletakkan pada pangkal ekor hewan. Hewan normal akan terus berusaha menghilangkan rangsangan dengan menggigit klip. Senyawa analgetik diberikan secara subkutan atau intraperitonal. Setelah pemberian obat, klip arteri diletakkan kembali. Kriteria analgetik adalah hilangnya respon gerakan membalikkan kepala setelah klip arteri ditempel (20).

### 1.3.4 Metode Kimia

Penginduksi berupa zat kimia diberikan secara intraperitonal, senyawa yang digunakan sebagai penginduksi adalah asam asetat, fenilquinon, benzoquinon. Respon yang diperlihatkan oleh hewan percobaan berupa menggeliat. Gerakan menggeliat didefinisikan sebagai peregang tubuh ke satu sisi, tarikan kaki ke depan dan ke belakang menjauhi tubuh, sehingga perut hewan menyentuh lantai, pemberian analgetik dapat menurunkan jumlah geliat sebanyak setengah dari yang tidak diberikan analgetik (19).

## 1.4 Tinjauan Tanaman Uji

### 1.4.1 Klasifikasi

Kembang sepatu diklasifikasikan ke dalam kingdom Plantae, divisi Spermathophyta, sub-divisi Angiospermae, kelas Dicotyledonae, ordo Malvales, famili Malvaceae, genus Hibiscus, Species *Hibiscus rosas-inensis* L. (15).

### 1.4.2 Sinonim

Sinonim Kembang sepatu (*Hibiscus rosa-sinensis* L.) adalah bungong raja (Aceh), bunga-bunga (Karo), soma-soma (Nias), bunga raja, kembang sepatu, uribang, kembang wera, wera-wari, bunga rebhang, mandhaleka (Jawa), Kembang wera (Sunda), pucuk, waribang (Bali). amburanga (Talaut), embu hanga (Sangir), kuyanga, ulango, bunga bisu (Bugis), bunga sepatu, Letae (Kai), Fua-fua (Seram), hua hualo, ubo-ubo, di oh (Sarmi), gerasa kando, Bungo rabhang, Merebhang (Madura). chaba (Thailand), jasud (India), fu sang (Cina), Rose de Chine (Prancis), Chinarose, Shoe flower (Jerman) (6,15,16,17,19).

### 1.4.3 Makroskopik Tanaman

Kembang sepatu termasuk tanaman perdu dengan ketinggian berkisar antara 4 m–8 m. Batang berstruktur keras, bercabang banyak. Perakaran cukup dalam dan kuat sehingga batang tumbuh tegak dan kokoh. Daunnya merupakan daun tunggal, berbentuk bundar telur (oval) atau hati dengan tepi bergerigi kasar, ujung daun meruncing, urat daun menjari dan menyirip,

memiliki daun penumpu. Daun berwarna hijau kecolatan, panjang daun 5–10 cm dan lebar 3-7,5 cm. Panjang tangkai daun 1,0 sampai 3,7 cm. Kembang sepatu berbunga tunggal yang ke luar dari ketiak daun, panjang tangkai bunga 1–4 cm, dan menjurai dengan lima mahkota yang tersusun berbentuk terompet atau lonceng. Helaian mahkota bunga tunggal atau ganda, warna bunga merah muda, bunga hanya bertahan mekar 1–2 hari, tersusun atas 5 kaliks, mahkota bunga, 15 tangkai sari dan 1 buah bakal buah yang memiliki banyak ruang (15,16,18,19).

#### **1.4.4 Khasiat dan Kegunaan**

Khasiat kembang sepatu adalah antiradang, antiviral, diuretik, menormalkan siklus haid (*regulates menses*), peluruh dahak (ekspektoran), menurunkan panas, melancarkan kelahiran, dan sakit kepala (6,16,19).

#### **1.4.5 Kandungan Kimia**

Kandungan kimia daun adalah flavonoid, saponin, tanin, steroid dan triterpenoid, lendir, kalsium oksalat, peroksidase, lemak, dan protein (6,15).