

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Hasil Penelitian Terdahulu

Berikut merupakan beberapa hasil penelitian terdahulu yang dijadikan dasar dalam penelitian yang akan dilakukan:

Tabel 2. 1 Keaslian penelitian

Nama Peneliti	Judul Penelitian	Hasil Penelitian
(Tumewu <i>et al.</i> , 2021)	The Role of Andrographolide in <i>Andrographis paniculata</i> as a Potential Analgesic for Herbal Medicine based Drug Development	Tablet fraksi etil asetat Andrografolida dosis 50 mg/kg berat badan dapat menunjukkan aktivitas analgesik dengan adanya penurunan jumlah geliat sebesar (66,73%) pada mencit.
(Shivaprakash <i>et al.</i> , 2011)	Evaluation of <i>Andrographis paniculata</i> leaves extract for analgesic activity	Ekstrak sambiloto dengan dosis 100 mg/kg dan 500 mg/kg memiliki aktifitas analgesik yang ditunjukkan dengan menurunkan persentase pengurangan jumlah geliat yang lebih baik daripada aspirin dengan dosis 150 mg/kg.
(Suebsasana <i>et al.</i> , 2009)	Analgesic, antipyretic, anti-inflammatory and toxic effects of andrographolide derivatives in experimental animals	Dari pengujian <i>hot plate</i> diketahui bahwa efek analgesik derivat andrografolid dosis 4 mg/kg sebanding dengan efek parasetamol 1,25 mmole/kg atau 189 mg/kg.
(Hassan <i>et al.</i> , 2013)	Analgesic and anti-inflammatory effects of ethanol extracted leaves of selected medicinal plants in animal model	Pemberian ekstrak etanol daun sambiloto secara oral dapat mengurangi respon menggeliat sebesar 34%.

Berdasarkan hasil penelitian diatas, penelitian ini memiliki kesamaan dengan penelitian diatas yaitu menggunakan ekstrak daun sambiloto sebagai bahan utamanya untuk mengatasi nyeri. Sedangkan perbedaan dari penelitian di atas adalah penelitian diatas masih dalam bentuk ekstrak sedangkan penelitian ini diformulasikan dalam sediaan *patch* dan krim.

B. Landasan Teori

1. Nyeri

a. Definisi nyeri

Nyeri merupakan rasa yang tidak nyaman yang disebabkan oleh rangsangan indra dan perasaan emosi, yang berhubungan dengan rusaknya jaringan atau tergambaran seperti adanya kerusakan. Nyeri dihubungkan dengan penggambaran secara subyektif sehingga nyeri dapat di terjemahkan sebagai gambaran rasa tidak nyaman yang dilaporkan oleh pasien (Kepmenkes RI, 2019).

Nyeri merupakan permasalahan dunia karena setiap tahunnya 20% orang mengalami nyeri dan setengahnya adalah nyeri kronis. Prevalensi nyeri di Amerika tahun 2012, terdapat 86,6 juta orang dewasa mengalami nyeri akut dan 25,5 juta menderita nyeri kronis. Banyaknya prevalensi keseluruhan nyeri di Indonesia belum diteliti, akan tetapi dapat diprediksi nyeri kanker yang dialami oleh sekitar 12,7 juta orang atau sekitar 5% dari keseluruhan masyarakat Indonesia. Kasus nyeri punggung bawah (LBP) sebanyak 40% penduduk dengan jumlah prevalensi kejadian yang dialami oleh sebanyak wanita 13,6% dan laki-laki 18,2%, sedangkan prevalensi angka terjadinya nyeri rematik di Indonesia setiap tahunnya mencapai angka 23,6-31,3% (Setyaningsih *et al.*, 2022).

b. Mekanisme nyeri

Mekanisme dasar dari kejadian rasa nyeri dimulai dengan rangsangan dari nosisepsi yang kemudian diubah menjadi rangsangan listrik (induksi), selanjutnya didistribusi oleh susunan saraf perifer menuju medulla spinalis (konduksi) dan terjadi proses modulasi di daerah kornu dorsalis medulla spinalis dan susunan saraf pusat yang lebih tinggi (modulasi). Proses terjadinya modulasi lalu diterjemahkan sebagai perasaan nyeri pada susunan saraf pusat seperti somatosensorik, korteks dan struktur lainnya (Kepmenkes RI, 2019).

c. Klasifikasi nyeri

Nyeri dapat dikelompokkan berdasarkan 4 hal, yakni berdasarkan penyebab, intensitas, onset dan waktu terjadinya nyeri dan patogenesis.

- 1) Berdasarkan penyebabnya maka nyeri dapat diklasifikasikan menjadi nyeri reumatik, nyeri persalinan, nyeri trauma, nyeri pasca bedah dan lainnya.
- 2) Berdasarkan intensitas nyeri maka dapat diklasifikasikan nyeri dapat dibagi menjadi 3 yakni nyeri hebat, nyeri sedang dan nyeri ringan.
- 3) Berdasarkan onset dan waktu perjalanan terjadinya nyeri maka nyeri dapat dikelompokkan menjadi nyeri kronik dan nyeri akut. Nyeri akut timbul secara tiba-tiba dan dapat hilang dengan sendirinya dalam waktu kurang dari 6 bulan, nyeri akut ditandai dengan tegangan otot. Sedangkan nyeri kronis timbul secara perlahan, tidak hilang secara tiba-tiba tanpa terapi dan berlangsung cukup lama lebih dari 6 bulan.
- 4) Berdasarkan patogenesis terjadinya nyeri maka nyeri dapat dikelompokkan menjadi nyeri neuropatik, nyeri inflamasi dan nyeri nosisepsi (Kepmenkes RI, 2019).

2. Analgesik

a. Definisi analgesik

Analgesik merupakan suatu zat yang dapat meminimalkan atau menghadang rasa nyeri tanpa menimbulkan hilangnya kesadaran (Bakarbesy *et al.*, 2016). Analgesik merupakan obat dengan aktivitas farmakologi mengurangi atau menekan nyeri dalam sistem saraf pusat atau mekanisme perifer tanpa menyebabkan kehilangan kesadaran. Obat ini jika dikonsumsi dengan konsentrasi tinggi dapat menimbulkan efek samping kerusakan saluran gastrointestinal dan memberikan efek buruk pada sistem peredaran darah, ginjal dan hati jika dikonsumsi dalam jangka panjang. NSAID merupakan obat golongan analgesik yang dapat menimbulkan gangguan fungsi ginjal karena obat ini dapat meningkatkan kadar kreatinin serum akibat

adanya toksisitas pada ginjal dan gagal ginjal akut (Slocum, M, H., & S, 2012).

b. Klasifikasi analgetik

Analgesik dikelompokkan ke dalam dua kelompok besar yakni analgesik perifer (golongan zat non-narkotik) dan analgesik sentral (golongan zat narkotik):

1) Analgetika perifer (golongan non-narkotik), yang tergolong dari golongan obat-obat yang tidak memiliki sifat narkotik dan tidak bekerja di area sentral. Cara kerja obat-obat golongan analgetika perifer adalah dengan menghambat sekresi prostaglandin dengan menggunakan enzim siklooksigenase yang telah dirangsang oleh stimulus nyeri.

2) Analgetik sentral (golongan narkotik) digunakan secara khusus untuk menghadang rasa nyeri yang hebat, seperti pada kanker dan fraktur. Mekanisme kerjanya dengan cara memblokir jalur nyeri di sistem syaraf pusat yang menyebabkan implus nyeri tidak bisa diteruskan ke otak (Tjay, Tan Hoan dan Rahardja, 2007).

3. Sambiloto (*Andrographis paniculata*)

a. Tanaman sambiloto



Gambar 2. 1 Sambiloto (*Andrographis paniculata*)
(Ratnani *et al.*, 2012)

b. Klasifikasi sambiloto (Prapanza, I., & Adi, 2003)

Kingdom	: Plantae
Divisio	: Spermatophyta
Kelas	: Dicotyledoneae
Sub Kelas	: Gamopetalae
Ordo	: Lamiales
Familia	: Lamiaceae
Genus	: <i>Andrographis</i>
Spesies	: <i>Andrographis paniculata</i> (Burn.f) Ness

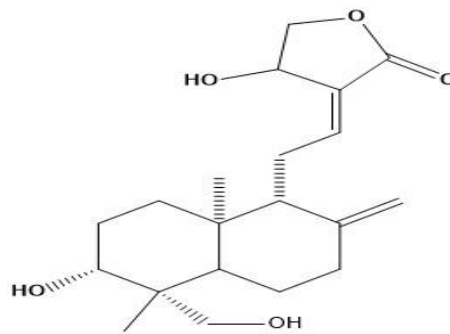
c. Definisi sambiloto

Tanaman sambiloto atau *Andrographis paniculata* (*A. Paniculata*), memiliki julukan sebagai 'King of Bitter'. Sambiloto merupakan tanaman tahunan, tergolong tanaman kecil dan memiliki cabang serta termasuk dalam famili *Acanthaceae*. Populasi sambiloto banyak ditemukan didaerah Asia Tenggara termasuk Indonesia, Malaysia, Sri Lanka, Pakistan dan India. Secara tradisional, sambiloto umum digunakan dalam metode pengobatan Unani, Ayurveda dan Siddha untuk mengobati beberapa penyakit. Sambiloto memiliki aktivitas antihipertensi, antimalaria, antipiretik, antitrombolitik, hepatoprotektor dan antidot gigitan ular (Royani *et al.*, 2014).

d. Kandungan kimia daun sambiloto

Dalam tumbuhan sambiloto terkandung diterpen lakton yang baik bagi kesehatan. Terdapat beberapa komponen utama dari senyawa diterpen lakton pada daun sambiloto, yakni *andrographolide*, *deoxyandrographolide-19-β-D-Glukosa*, *dehydroandrographolide*, *deoxyandrographolide* dan *neoandrographolide*. Selain komponen dari senyawa utama tersebut terkandung juga senyawa yang lain, di antaranya tanin, flavonoid, saponin dan alkaloid. Pada daun dan batang sambiloto juga terkandung zat kimia yang lain yaitu kalmegin, panikulin, lakton dan butiran berwarna kuning yang memiliki rasa pahit (Royani *et al.*, 2014).

4. Androgafolid



Gambar 2. 2 Struktur androgafolida
(Ratnani *et al.*, 2012)

Androgfalid adalah komponen utama di dalam tanaman sambiloto yang bisa didapatkan pada seluruh bagian tanaman sambiloto. Di dalam daun sambiloto terdapat kandungan senyawa andrografolid tertinggi yaitu 5-4,8% yang dihitung dari berat keringnya. Senyawa andrografolid mempunyai aktivitas farmakologi, antara lain yaitu sebagai antikanker, antihelmintik, antipiretik, antidiabetes, analgesik, antihiperlipidemia, hepatoprotektif, antipiretik, antioksidan dan antihiperqlikemik (Susanti *et al.*, 2016).

5. Metode pengujian aktivitas analgesik

Saat ini banyak dilakukannya penelitian menggunakan hewan percobaan untuk mengetahui aktivitas analgesik suatu bahan. Percobaan ini beralasan karena stimulus syaraf hewan percobaan memiliki kesamaan yang hampir sama dengan yang ada pada manusia. Metode percobaan untuk menguji efek analgesik yang bisa dilakukan adalah metode stimulasi panas, metode stimulasi kimiawi (*writhing test*), metode stimulasi tekanan dan metode stimulasi listrik..

a. Metode stimulasi panas

Metode dengan stimulasi panas (rangsangan panas) atau sering dikenal dengan metode *hot plate* ini pertama kali diperkenalkan oleh Eddy dan Leimbach (1953). Metode ini pada umumnya di pergunakan untuk menguji aktivitas analgesik narkotik. Metode ini memiliki keunggulan sederhana, cepat, sederhana dan hasil yang diperoleh

reproduktif. Pengujian ini dilakukan dengan cara tikus atau mencit diberikan rangsangan panas di bagian kakinya dengan suhu $50^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$. Kemudian dilakukan pengamatan dengan cara melihat respons pada mencit yaitu meloncat, menjilat kaki, menyembunyikan kakinya dan mengangkat kaki dengan cepat dari *hot plate* (Domer, 1971).

b. Metode stimulasi kimia

Pemberian beberapa sampel secara intraperitoneal dapat menimbulkan respon khas pada tubuh mencit berupa respon menggeliat respon tersebut dapat terlihat terutama pada kontraksi otot abdominal. Senyawa yang dapat menginduksi rasa nyeri sangat bervariasi, antara lain adalah asam asetat, trifosfat, fenilkuinon, asetilkolin, adenosin trifosfat, asam asetat dan fenilkuinon (Domer, 1971).

c. Metode stimulasi tekanan

Stimulasi tekanan adalah metode uji analgesik dengan meletakkan klip di ujung dari ekor tikus dengan waktu 30 detik. Pada keadaan tikus yang normal, bertambahnya tekanan yang diberikan kepada tikus membuat tikus menunjukkan respon menggigit klip sebagai bentuk perlawanan. Obat anti nyeri dapat diberikan melalui rute subkutan atau intraperitoneal. Dalam waktu 30 menit setelah pemberian obat antinyeri, kemudian pasang klip arteri lagi pada ujung ekor tikus. Hasil persen dari perilaku menggigit klip dari tikus menunjukkan aktifitas analgesik yakni ketidakpekaan stimulus noxious setelah diberikannya obat analgesik pada dosis tertentu (Domer, 1971).

d. Metode stimulasi listrik

Penggunaan pengujian stimulasi elektrik dibagian ekor dari tikus telah dipergunakan sebagai bentuk pengujian efek analgesik. Metode ini dilakukan dengan cara tikus dimasukkan kedalam *holder* dengan bentuk silinder fungsinya sebagai tempat pengamatan hewan uji saat test berlangsung. Kemudian elektroda yang diletakan di bagian

kulit bawah ekor tikus selanjutnya tikus diberikan rangsangan listrik menggunakan tegangan 1 Hz dengan waktu 20 detik. Tegangan ditinggikan secara bertingkat dengan peningkatan 100% dari mulai tegangan 2-64 volt hingga hewan percobaan tersebut menunjukkan respons dengan bersuara pada rangsangan pertama ataupun kedua (Domer, 1971).

6. Uraian bahan

a. Asam asetat



Gambar 2. 3 Struktur asam asetat (*stearic acid*)
(Rowe, R. C. 2009)

Asam asetat merupakan senyawa karboksilat yang memiliki sifat beraroma sangat menusuk, tidak berwarna (bening), higroskopis, korosif terhadap jaringan dan logam. Asam asetat memiliki beberapa penyebutan nama yang lain yaitu asam etilat, asam etanoat, asam *metanakarboxilat* dan asam cuka. Asam asetat rumus struktur kimia yaitu $C_2H_4O_2$ atau CH_3COOH , asam asetat mempunyai berat molekul 60,05 g/mol. Asam asetat mempunyai kegunaan diantaranya yaitu : 5% berguna dalam pembuatan tekstil dan asam, 7% untuk produksi asam tereftalat, 11% untuk membuat ester asetat, 36% untuk membuat selulosa asetat dan asetat anhidrida, kloroasetat 41% digunakan dalam produksi vinil asetat (Bahtiarul, 2019).

b. Mencit (*Mus musculus*)

Mencit (*Mus musculus*) adalah mamalia jenis pengerat (*rodensia*) mencit merupakan hewan yang cepat dalam perkembangbiakannya, mudah dalam pemeliharaan, dapat dipelihara dalam jumlah banyak, memiliki variasi genetik yang cukup besar serta mempunyai sifat karakteristik anatomi dan fisiologi yang baik. Mencit

sering dipergunakan sebagai hewan percobaan dalam penelitian di laboratorium. Jenis mencit yang paling sering dipergunakan dalam penelitian biomedis adalah jenis *Mus musculus*.

Mencit memiliki perbedaan dengan hewan lainnya, perbedaan tersebut adalah mencit tidak mempunyai kelenjar keringat. Di usia 4 minggu kehidupan, mencit dapat memiliki berat badan hingga 18-20 gram. Hewan ini lebih aktif di malam hari di bandingkan pada siang hari (nokturnal). Dari jenis hewan yang lainnya, mencit merupakan hewan yang paling banyak digunakan untuk tujuan penelitian medis sekitar (60-80%) hal ini dikarenakan mencit memiliki harga yang relatif murah dan mudah dalam berkembang biak (Oktoby, 2001).



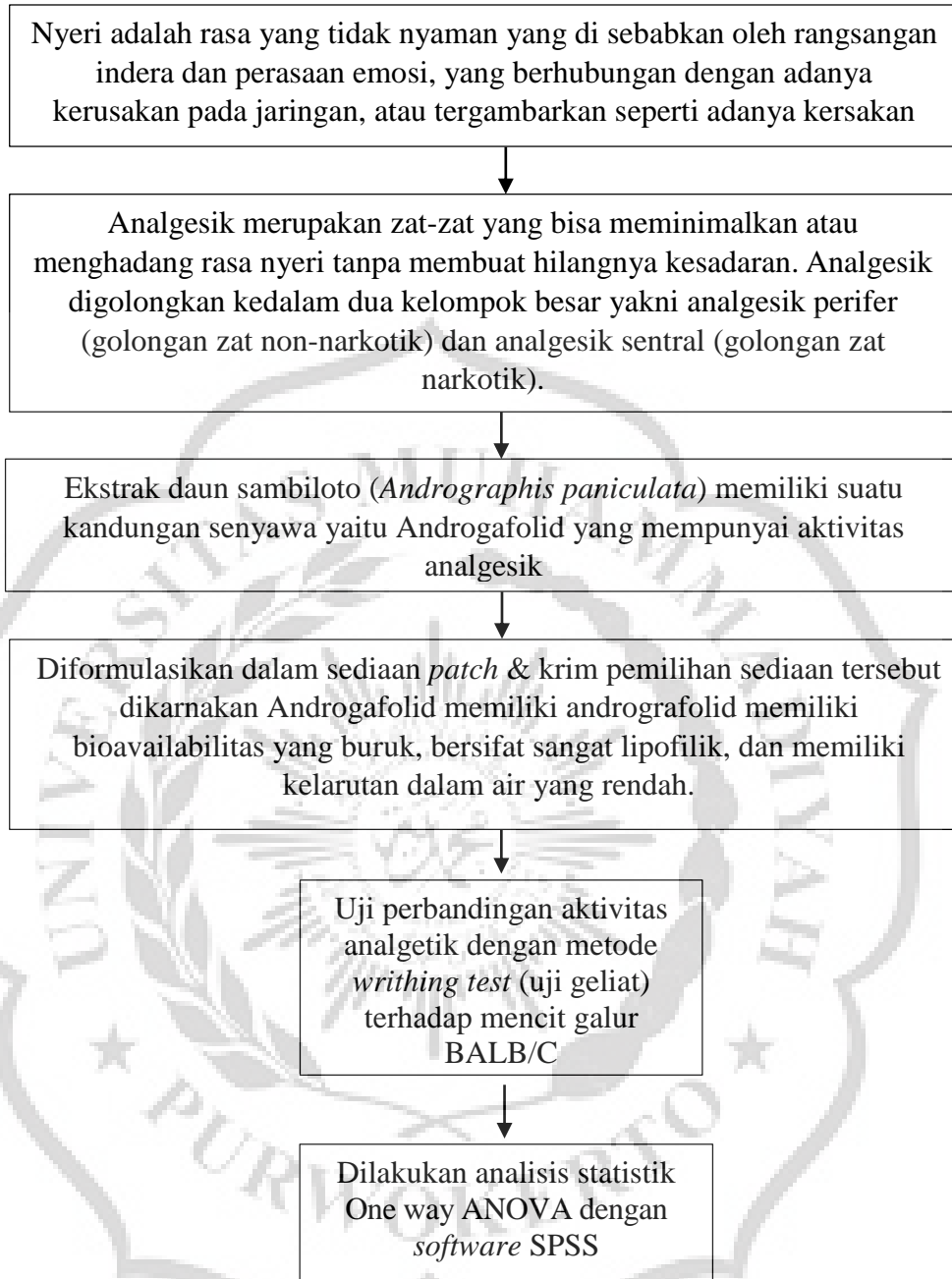
Gambar 2. 4 Mencit galur BALB/C (*Mus musculus*) (Rejeki *et al.*, 2018).

Klasifikasi Mencit (*Mus musculus*) (Rejeki *et al.*, 2018).

Kingdom : Animalia
Filum : Chordata
Kelas : Mamalia
Ordo : Rodentia
Famili : Murinane
Genus : Mus
Spesies : *Mus musculus*

Tikus atau mencit tergolong kedalam kingdom animalia dan kelas mamalia (memiliki kelas sama dengan manusia), oleh karena itu mencit mempunyai beberapa ciri-ciri anatomi dan fisiologi yang sama dengan manusia dan juga mamalia lainnya. Pemilihan mencit galur BALB/c dikarenakan mencit galur ini mempunyai respon imunologi yang mudah untuk diamati (Rejeki *et al.*, 2018).

C. Kerangka Konsep



D. Hipotesis

Sediaan *patch* ekstrak etanol memiliki aktivitas analgesik yang lebih tinggi dari sediaan krim ekstrak etanol daun sambiloto.

