

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Nyeri

1. Definisi

Menurut International Association for Study of Pain (IASP), nyeri merupakan pengalaman sensoris dan emosional yang tidak menyenangkan serta berhubungan dengan terjadinya kerusakan jaringan (Afifah, 2016). Kerusakan ini dapat disebabkan oleh rangsangan kimia, mekanik, termal, dan kondisi patologis (contoh: tumor, inflamasi, kerusakan syaraf dan lain-lain). Rangsangan mekanik, termal, kimia atau listrik melampui suatu batas nilai ambang tertentu, dapat menyebabkan kerusakan-kerusakan pada jaringan tertentu, dan melepaskan zat-zat tertentu yang disebut mediator nyeri (prostaglandin, histamin, bradikinin, leukotrien dan serotonin), kemudian rangsangan akan disalurkan ke otak melalui sumsum tulang belakang sampai di thalamus implus kemudian diteruskan ke pusat nyeri di otak besar, dimana implus dirasakan sebagai nyeri (Arianti, 2016).

Pengungkapan terhadap rasa nyeri bersifat sangat subjektif dan hanya orang yang mengalami yang dapat mengungkapkan, menjelaskan dan mengevaluasi perasaan tersebut (Lee & Tracey, 2010). Menurut International Association for Study of Pain (IASP) nyeri diartikan sebagai sensasi fisik atau kondisi emosi yang tidak diinginkan akibat rusaknya saraf atau jaringan di dalam tubuh seseorang. Nyeri terjadi bersama banyak proses penyakit atau bersamaan dengan beberapa pemeriksaan diagnostic maupun pengobatan lain (Brunner & Suddarth's, 2010)

Nyeri dapat berasal dari setiap bagian tubuh manusia seperti kulit, otot, ligament, sendi, tulang (nyeri noninceptive), jaringan terluka (nyeri inflamasi), saraf (nyeri neuropatik), organ internal (nyeri visceral) atau kombinasi dari jenis rasa sakit (nyeri campuran) (The British Pain Society, 2010).

2. Etiologi

Nyeri dapat disebabkan oleh beberapa hal yaitu trauma, mekanik, thermos, elektrik, neoplasma (jinak dan ganas), peradangan (inflamasi), gangguan sirkulasi darah dan kelainan pembuluh darah serta yang terakhir adalah trauma psikologis (Handayani, 2015).

3. klasifikasi

Klasifikasi nyeri dibedakan menjadi empat berdasarkan beberapa hal adalah sebagai berikut :

1) Nyeri berdasarkan tempatnya

a) Pheriperal pain

Merupakan nyeri yang terasa pada permukaan tubuh. Nyeri ini termasuk nyeri pada kulit dan permukaan kulit. Stimulus yang efektif untuk menimbulkan nyeri dikulit dapat berupa rangsangan mekanis, suhu, kimiawi, atau listrik. Apabila hanya kulit yang terlibat, nyeri sering dirasakan sebagai menyengat, tajam, meringis, atau seperti terbakar.

b) Deep pain

Merupakan nyeri yang terasa pada permukaan tubuh yang lebih dalam (nyeri somatik) atau pada organ tubuh visceral. Nyeri somatis mengacu pada nyeri yang berasal dari otot, tendon, ligament, tulang, sendi dan arteri. Struktur-struktur ini memiliki lebih sedikit reseptor nyeri sehingga lokalisasi sering tidak jelas.

c) Referred pain

Merupakan nyeri dalam yang disebabkan karena penyakit organ/ struktur dalam tubuh yang ditransmisikan ke bagian tubuh di daerah yang berbeda bukan dari daerah asalnya misalnya, nyeri pada lengan kiri atau rahang berkaitan dengan iskemia jantung atau serangan jantung.

d) Central pain

Merupakan nyeri yang didahului atau disebabkan oleh lesi atau disfungsi primer pada sistem saraf pusat seperti spinal cord, batang otak, thalamus.

2) Nyeri berdasarkan sifatnya

a) Incidental pain

Merupakan nyeri yang timbul sewaktu-waktu lalu menghilang. Nyeri ini biasanya sering terjadi pada pasien yang mengalami kanker tulang.

b) Steady pain

Merupakan nyeri yang timbul dan menetap serta dirasakan dalam jangka waktu yang lama. Pada distensi renal kapsul dan iskemik ginjal akut merupakan salah satu jenis.

- c) Proximal pain
Merupakan nyeri yang dirasakan berintensitas tinggi dan kuat sekali. Nyeri tersebut biasanya menetap selama kurang lebih 10-15 menit, lalu menghilang kemudian timbul lagi.
- 3) Nyeri berdasarkan ringan beratnya
 - a) Nyeri ringan
Merupakan nyeri yang timbul dengan intensitas ringan. Nyeri ringan biasanya pasien secara obyektif dapat berkomunikasi dengan baik.
 - b) Nyeri sedang
Merupakan nyeri yang timbul dengan intensitas yang sedang. Nyeri sedang secara obyektif pasien mendesis, menyerengai, dapat menunjukkan lokasi nyeri dan mendeskripsikannya, dapat mengikuti perintah dengan baik.
 - c) Nyeri berat
Merupakan nyeri yang timbul dengan intensitas berat. Nyeri berat secara obyektif pasien terkadang tidak dapat mengikuti perintah tapi masih respon terhadap tindakan, dapat menunjukkan lokasi nyeri, tidak dapat mendeskripsikannya, tidak dapat diatasi dengan alih posisi nafas panjang.(Wartonah, 2015)
- 4) Nyeri berdasarkan waktu serangan
 - a) Nyeri akut
Nyeri Akut adalah nyeri yang terjadi setelah cedera akut, penyakit, atau intervensi bedan memiliki awitan yang cepat, dengan intensitas yang bervarian (ringan sampe berat) dan berlangsung untuk waktu yang singkat.
 - b) Nyeri kronik
Nyeri Kronik adalah nyeri konstan atau intermiten yang menetap sepanjang waktu periode waktu. Nyeri kronik berlangsung lama, intensitas yang bervariasi, dan biasanya berlangsung lebih dari 6 bulan biasanya timbul akibat cedera jaringan yang tidak progresif atau yg menyembuh (Andarmoyo, 2013)

2. Mekanisme nyeri

Mekanisme timbulnya nyeri didasari oleh proses multipel yaitu nosiseptif, sensitisasi perifer, perubahan fenotip, sensitisasi sentral, eksitabilitas ektopik, reorganisasi struktural, dan penurunan inhibisi. Antara stimulus cedera jaringan dan pengalaman subjektif nyeri terdapat empat proses tersendiri : stimulasi, transmisi, dan persepsi, dan modulasi.

Nyeri nosiseptif terbagi dalam 4 proses, yaitu :

1) Stimulasi

Rangsangan (mekanik, panas, kimia) dari luar tubuh akan merangsang reseptor tertentu dalam tubuh yang dikenal sebagai nosiseptor yang terdapat pada struktur somatik dan visceral. Rangsangan tersebut mensensitisi nosiseptor sehingga menyebabkan pelepasan mediator-mediator kimia seperti bradikinin, K +, prostaglandin, histamin, leukotrien, serotonin dan substansi P (substansi peptide) yang juga mensensitisasi nosiseptor. Aktivitas ini digunakan untuk menghasilkan potensial aksi yang akan ditransmisikan sepanjang serabut saraf menuju serabut saraf spinal.

2) Transmisi

Proses transmisi nosiseptif berlangsung melewati serabut A δ dan C. Rangsangan yang melewati serabut saraf A δ (diameternya besar, mempunyai myelin) biasanya tajam, lokasi nyerinya jelas sedangkan yang melewati serabut saraf C (diameter kecil, tidak mempunyai myelin) biasanya bersifat tumpul, rasa sakit yang menyebar, dan biasanya tidak terlokalisasi dengan baik. Rangsangan nyeri ini kemudian disampaikan melalui banyak lapisan dari serabut saraf spinal pada sumsum tulang belakang dengan pelepasan bermacam-macam neurotransmitter termasuk glutamat, substansi P, dan gen kalsitonin terikat peptida (CGRP). Transmisi ini berlangsung lebih kurang 5 jalur : traktus spinothalamic, traktus spinoretikular, traktus spinomesenphalic, jalur kolom dorsal spinomedula postsinaptik, system propiospinal multisinaptik menaik.

3) Persepsi

Ketika transmisi nyeri berjalan dengan baik, seseorang akan merasakan nyeri secara sadar. Timbulnya nyeri berasal dari aktivitas akhiran saraf tertentu yang menghasilkan respon terhadap rangsang yang kuat. Perangsangan ini menimbulkan impuls saraf yang berjalan sepanjang saraf sensorik dan mencapai medula spinalis, lalu dikirim ke korteks cerebral di hipotalamus. Serat saraf rasa sakit mengadakan sinaps dengan neuron-neuron lain di sumsum tulang belakang naik keatas melalui tractus spinothalamicus. Aktivasi nosiseptor dimungkinkan karena pada setiap kerusakan jaringan, akan dihasilkan zat mediator seperti prostaglandin, bradikinin, leukotrien, histamin, dan serotonin yang kemudian akan menghasilkan sensitiasi reseptor.

4) Modulasi

Merupakan proses penanganan alami tubuh terhadap rangsang nosiseptif. Proses ini melibatkan sistem opiat endogen, terdiri dari neurotransmitter (contohnya enkefalin, dinorfin, dan beta endorfin) dan reseptornya (antara lain mu, kappa, dan delta) yang ditemukan di system saraf pusat. Proses modulasi alami yang dilakukan tubuh terhadap nyeri dilakukan oleh opiat endogen yang terikat reseptornya yang menghambat transmisi nyeri. Proses modulasi ini dapat dihambat oleh tipe reseptor lain, yaitu reseptor N-metil-DAspartat (NMDA) yang berada di dorsal horn dapat menurunkan tanggapan reseptor mu terhadap agonisnya. Sistem saraf pusat juga mempunyai suatu sistem menurun yang terorganisasi untuk mengontrol transmisi nyeri, neurotransmitter yang penting dalam proses ini antara lain opiat endogen, serotonin, norepinefrin, asam γ -aminobupirat (GABA) dan neurotensin (Baumann, 2005).

B. Analgetik

1. Definisi analgetik

Analgetika atau obat penghalang nyeri adalah zat-zat yang mengurangi atau menghalau rasa nyeri tanpa menghilangkan kesadaran (Siswandono, 2008). Analgesik adalah obat yang selektif mengurangi rasa sakit dengan bertindak dalam sistem saraf pusat atau pada mekanisme nyeri perifer, tanpa secara signifikan mengubah kesadaran.

Analgesik menghilangkan rasa sakit, tanpa mempengaruhi penyebabnya. Analgesik apabila digunakan dengan dosis yang berlebihan maka dapat menimbulkan beberapa efek samping (Chandra *et al.*, 2016).

2. Penggolongan analgetik

Atas dasar kerja farmakologisnya, analgetik dibagi dalam dua kelompok besar, yakni:

- 1) Analgetika perifer (non-narkotik) yang terdiri dari obat-obat yang tidak bersifat narkotik dan tidak bekerja sentral. Analgesik antiradang termasuk dalam kelompok ini.
 - a. Analgesik Non Steroid (AINS)

Obat golongan AINS mempunyai khasiat sebagai analgetik, antipiretik, dan antiinflamasi merupakan suatu kelompok obat yang heterogen bahkan beberapa obat ini memiliki banyak persamaan dalam efek terapi maupun efek samping berdasarkan mekanisme kerjanya, yaitu menghambat biosintesis prostaglandin. AINS menghambat sikloooksiginase (COX) sehingga konversi asam arakidonat menjadi prostaglandin, prostasiklin dan tromboksan yang berperan dalam menimbulkan reaksi nyeri menjadi terganggu. Tetapi anti inflamasi non steroid tidak menghambat biosintesis leukotrien yang diketahui ikut berperan dalam proses nyeri (Anggraini, 2016).

Sikloooksiginase (COX) terdiri dari dua isoform, yaitu COX-1 dan COX-2. COX-1 berperan dalam pengaturan faal berbagai organ tubuh seperti mempunyai aktivitas mempertahankan keutuhan selaput lendir (mukosa) lambung (gester) dan saluran cerna, aliran darah ke ginjal, dan aktivitas pembekuan darah (koagulasi). Jika aktivitas COX-1 dihambat oleh OAINS, maka resiko efek samping yang bisa timbul antara lain pendarahan lambung dan duoudenum, terganggunya fungsi ginjal, dan timbul pendarahan di tempat lain karena gangguan fungsi trombosit. COX-2 berperan dalam pengaturan bahan proinflamasi, termasuk endotoksin, sitokin, dan faktor pertumbuhan. Penghambatan sintesis prostaglandin melalui jalur COX-2 akan memberikan khasiat antiradang, antinyeri dan pereda demam. COX-2 lebih sedikit mengganggu

saluran cerna, tetapi mempunyai efek samping yang lain yaitu serangan jantung akut, mengganggu penyembuhan tulang patah (Dalimarta, 2008).

AINS non selektif antara lain aspirin, indometasin, naproxen dan sodium diklofenak. AINS selektif penghambat COX-2 antara lain selekoksib, rofekoksib, valdekokksib, dan etorikoksib (Anggraini, 2016).

Macam-macam obat golongan AINS Inhibitor COX-1 Non selektif diantaranya adalah :

a) Derivat Asam Salisilat

Sebagai analgesik, aspirin diindikasikan untuk mengurangi nyeri dari intensitas ringan sampai sedang. Aspirin tidak efektif pada kasus nyeri viseral hebat. Dengan menghambat sintesis prostglandin, PGE2 tidak akan tersedia untuk mensiatasi ujung saraf terhadap kerja brakidin, histamin, dan mediator kimia inflamasi lainnya sehingga rasa nyeri dihambat. Aspirin memiliki waktu paruh 2-19 jam. Aspirin harus dihindari pada anak-anak untuk mengeliminasi resiko sindrom reye (Raymon dan Mozayani, 2012).

b) Derivat Asam Propinoat

Ibuprofen memiliki sifat antiinflamasi, analgesik, dan antipiretik. Ibuprofen sebagian besar dimetabolisme dihati. Ibuprofen memiliki waktu paruh relatif pendek yaitu 2 jam. Ibuprofen diindikasikan untuk pengobatan osteoarthritis, arthritis rheumatoid, dan dismenorrhoe. Selain ibuprofen terdapat obat lainnya yang termasuk derivat asam propinoat seperti ketoprofen, fenoprofen, naproksen (Raymon dan Mozayani, 2012).

c) Derivat Asam Fenamat

Asam mefenamat dan meklofenamat digunakan sebagai analgesik dan antiinflamasi untuk arthritis reumatoid, osteoarthritis dan dismenorrhoe. Penggunaan asam mefenamat khususnya, dihubungkan dengan insiden tinggi reaksi kulit. Efek merugikan pada GI (terutama diare) yang disebabkan kedua obat ini lebih sering dari pada OAINS yang lain. Karena itu, kedua obat ini tidak memiliki penggunaan klinis yang luas

untuk pengobatan gangguan inflamasi (Raymon dan Mozayani, 2012).

d) Derivat Oksikam

Meloksikam dan pirosikam merupakan OAINS derivat oksikam yang biasanya digunakan untuk pengobatan arthritis reumatoid dan osteoarthritis. Meloksikam diabsorbsi lebih lambat daripada piroksikam. Pirosikam memiliki waktu paruh yang lebih panjang dari meloksikam yaitu meloksikam 20 jam dan piroksikam 57 jam (Raymon dan Mozayani, 2012).

e) Derivat Asam Asetat

Indometasin memiliki efek analgesik, antiinflamasi, dan antipiretik 20-30 kali lebih kuat daripada aspirin. Indometasin diindikasikan untuk gejala osteoarthritis, arthritis reumatoid dan artritis gout akut. Diklofenak dan ketorolak merupakan contoh lain OAINS yang termasuk dalam derivat ini. Diklofenak memiliki potensi yang sama dengan indometasin, sedangkan ketorolak biasanya digunakan untuk nyeri pasca-operasi akut jangka pendek (Raymon dan Mozayani, 2012).

f) Aminofenol

Efek analgesik parasetamol serupa dengan salisilat yaitu menghilangkan atau mengurangi nyeri ringan sampai sedang. Keduanya menurunkan suhu tubuh dengan mekanisme yang diduga juga berdasarkan efek sentral seperti salisilat. Efek antinflamasinya sangat rendah. Parasetamol diabsorbsi cepat dan sempurna melalui saluran cerna dengan waktu paruh yang relatif pendek yaitu 2 jam (Raymon dan Mozayani, 2012).

Macam-macam obat golongan AINS Inhibitor COX-2 selektif diantaranya adalah :

a) Selekoksib

Selekoksib merupakan derivat pirazol. Selekoksib adalah inhibitor COX-2 yang sangat selektif. Potensinya sebagai inhibitor COX-2 yaitu sedikitnya 300 kali lebih kuat dari potensinya terhadap COX-1. Selekoksib mudah diabsorbsi dan terikat kuat dengan

protein. Selekoksib memiliki waktu paruh 11 jam dan diindikasikan untuk meredakan nyeri yang disebabkan osteoarthritis dan arthritis reumatoid (Raymon dan Mozayani, 2012).

b) Rofekoksib

Rofekoksib merupakan derivat furanon. Rofekoksib merupakan inhibitor COX-2 yang sangat selektif. Rofekoksib memiliki efek analgetik, antiinflamasi, dan antipiretik. Waktuh paruhnya relatif panjang yaitu 17 jam memungkinkan regimen dosis sekali sehari. Rofekoksib diindikasikan utuk pengobatan osteoarthritis, nyeri akut dan dismenorhoe awal (Raymon dan Mozayani, 2012).

b. Analgesik golongan steroid

Steroid atau kortikosteroid adalah derivat hormon steroid yang dihasilkan oleh kelenjar adrenal. Hormon ini memiliki peranan penting seperti mengontrol respon inflamasi. Hormon steroid dibagi menjadi 2 golongan besar yaitu glukokortikoid dan mineralokortikoid. Glukokortikoid memiliki efek penting pada metabolisme karbohidrat, antiinflamasi dan fungsi imun, sedangkan mineralokortikoid memiliki efek kuat terhadap keseimbangan cairan dan elektrolit (Putri, 2016).

Mekanisme kerja kortikosteroid adalah menghambat aktivitas fosolipase, sehingga mencegah pelepasan awal asam arakidonat yang diperlukan untuk mengaktivasi jalur enzim berikutnya. Hal ini menyebabkan sintesis prostaglandin, tromboksan, prostasiklin, maupun leukotrien terganggu. Disamping itu, kortikosteroid juga dapat mengurangi gejala inflamasi dengan efek vaskularnya, yaitu vasokonstriksi penurunan permeabilitas kapiler dengan mengurangi jumlah histamin yang dilepaskan basofil, menghambat fungsi fagositosis leukosit dan makrofag jaringan. Pemakaian kortikosteroid dosis tinggi dalam jangka panjang dapat menimbulkan efek samping yang berat seperti: osteoporosis, hipertensi, gastritis, diabetes alkilos, hipokalemia, gangguan pertumbuhan, katarak, moonface dan kegemukan (Astutik, 2009).

2) Analgesik Narkotik

Analgesik narkotik adalah senyawa yang dapat menekan fungsi sistem saraf pusat secara selektif, digunakan untuk mengurangi rasa sakit, yang moderat ataupun berat, seperti rasa sakit yang disebabkan oleh penyakit kanker, serangan jantung akut, sesudah operasi ataupun penyakit ginjal (Siswandono, 2008). Analgesik narkotik bekerja di sentral dengan cara menempati reseptor di kornu dorsalis medulla spinalis sehingga terjadi penghambatan pelepasan transmiller dan perangsangan ke saraf spinal tidak terjadi (Octaviany, 2017).

Aktivitas analgesik narkotik jauh lebih besar dibandingkan analgesik non narkotik, sehingga disebut pula analgesik kuat. Golongan ini pada umumnya menimbulkan euphoria sehingga banyak disalahgunakan. Pemberian obat secara terus menerus dapat menimbulkan ketergantungan fisik dan mental atau kecanduan, dan efek ini terjadi secara cepat. Kelebihan dosisnya dapat menyebabkan kematian karena terjadinya depresi pernafasan (Siswandono, 2008).

Obat ini hanya dibenarkan untuk penggunaan isidentil pada nyeri hebat (trauma hebat, patah tulang, nyeri infark jantung, kolik batu empedu/batu ginjal. Fentanil dan alfentanil umumnya digunakan sebagai pramedikasi dalam pembedahan karena dapat memperkuat anestesi umum sehingga mengurangi timbulnya kesadaran selama anestesi (Alpuad, 2017).

C. Paracetamol

1. Definisi

Paracetamol atau asetaminofen adalah metabolit dari fenasetin, yang dahulu banyak digunakan sebagai analgesik. Setelah diketahui bahwa asetaminofen bersifat nefrotoksik dan karsinogenik, penggunaannya diawasi dan dikurangi. Penggunaan asetaminofen dalam jangka panjang dapat menyebabkan nefropatianalesik (Tjay dan Rahardja, 2013).

Nama Kimia : N-(4-hydroxyphenyl)ethanamide

Rumus Molekul : C₈H₉NO₂

Berat Molekul : 151,16

Pemerian : Serbuk hablur, putih, tidak berbau, sedikit pahit.

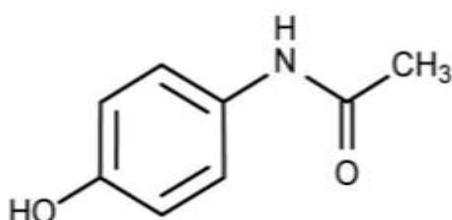
Kelarutan : Larut dalam air mendidih dan dalam natrium hidoksida 1N, mudah larut dalam etanol.

Kegunaan : Analgetik dan Antipiretik (FI Ed.V)

Asetaminofen mempunyai khasiat analgesik-antipiretik, tetapi efek antiinflamasinya sangat lemah. Asetaminofen dianggap analgesik-antipiretik paling aman dan dijual bebas untuk swamedekasi karena jarang menimbulkan efek samping. Asetaminofen dapat digunakan oleh ibu hamil dan menyusui. Absorbsi asetaminofen di usus bersifat cepat dan tuntas sementara secara rectal lebih lambat.

Asetaminofen bekerja dengan menginhibisi enzim siklooksigenase (COX) yang berperan dalam sintesis prostaglandin E2, sehingga set point suhu tubuh akan menurun (Goodman, 2012). Senyawa alami seperti flavonoid sebagai antipiretik bekerja dengan cara yang sama seperti asetaminofen. Asetaminofen memiliki selektivitas penghambatan siklooksigenase pada sistem nervus sentral dan memiliki efek yang lemah pada saluran gastrointestinal sehingga asetaminofen jarang menimbulkan efek samping pada lambung.

Struktur parasetamol adalah seperti gambar di bawah ini :



Gambar 1. Struktur N-acetyl-p-aminophenol (parasetamol)

2. Farmakodinamik

Efek analgetik parasetamol serupa dengan salisilat yaitu menghilangkan atau mengurangi nyeri ringan sampai sedang, selain itu juga dapat menurunkan suhu tubuh dengan mekanisme yang diduga berdasarkan efek sentral. Efek antiinflamasinya sangat lemah, sehingga parasetamol tidak digunakan sebagai antireumatik. Parasetamol merupakan penghambat biosintesis prostaglandin yang lemah. Efek iritasi, erosi dan perdarahan lambung tidak terlihat pada obat ini, demikian juga gangguan pernapasan dan keseimbangan asam basa (Wilmana, 2005).

3. Farmakokinetik

Parasetamol diabsorbsi cepat dan sempurna melalui saluran cerna. Konsentrasi tertinggi dalam plasma dicapai dalam waktu $\frac{1}{2}$ jam dan masa paruh plasma antara 1-3 jam. Obat ini tersebar keseluruh cairan tubuh. Dalam plasma, 25% parasetamol terikat protein plasma. Kedua obat ini dimetabolisme oleh enzim mikrosom hati. Sebagian parasetamol (80%) dikonjugasi dengan asam glukoronat dan sebagian kecil lainnya dengan asam sulfat. Selain itu obat ini juga dapat mengalami hidroksilasi. Metabolit hasil hidroksilasi ini dapat menimbulkan methemoglobinemia dan hemolisis eritrosit. Obat ini diekskresi melalui ginjal, sebagian kecil sebagai parasetamol (3%) dan sebagian besar dalam bentuk konjugasi (Wilmana, 2005).

4. Indikasi

Di Indonesia penggunaan parasetamol sebagai analgetik dan antipiretik, telah menggantikan penggunaan salisilat. Sebagai analgetik, parasetamol sebaiknya tidak diberikan terlalu lama karena kemungkinan menimbulkan nefropati analgetik. Jika dosis terapi tidak memberi manfaat, biasanya dosis lebih besar tidak menolong. Penggunaannya untuk meredakan demam tidak seluas penggunaannya sebagai analgetik (Wilmana, 2005).

5. Sediaan

Parasetamol tersedia sebagai obat tunggal, berbentuk tablet 500 mg atau sirup yang mengandung 120 mg/5ml. Selain itu parasetamol terdapat sebagai sediaan kombinasi tetap, dalam bentuk tablet maupun cairan. Dosis parasetamol untuk dewasa 300mg -1 g perkali, dengan maksimum 4 g perhari; untuk anak 6-12 tahun 150-300 mg/kali, dengan maksimum 1,2 g/hari. Untuk anak 1-6 tahun 60-120 mg/kali dan bayi dibawah 1 tahun : 60 mg/kali; pada keduanya diberikan maksimum 6 kali sehari (Wilmana, 2005).

D. Obat Generik Dan Obat Bermerek

1. Obat generik

Obat generik adalah obat yang apabila nama patennya habis masa berlakunya, maka perusahaan lain dapat memasarkan obat tersebut. Dalam hal ini obat tidak beri nama paten lagi, melainkan dipasarkan dengan nama generiknya, yaitu nama umum yang ditetapkan oleh Organisasi Kesehatan Dunia WHO (*World Health Organisation*). Obat generik dibagi menjadi 2 yaitu generik berlogo dan generik bermerek. Zat yang berkhasiat antara generik berlogo dan generik bermerk ini sama. Yang membedakan adalah satu diberi merek dan yang satu diberi logo generik. Obat generik berlogo ini biasa disebut obat generik saja yaitu obat yang menggunakan zat berkhasiatnya dan mencantumkan logo perusahaan farmasi yang memproduksinya (Faisal Yusuf, 2016).

2. Obat bermerek

Obat bermerek adalah obat yang dipasarkan dengan nama dagang tertentu yang di daftarkan oleh produsennya. Menurut UU. No. 14 Tahun 2001 masa berlaku paten di Indonesia yaitu 20 Tahun. Perusahaan farmasi yang terdaftar itu mempunyai hak eksklusif di Indonesia untuk memproduksi obat yang dimaksud selama 20 tahun. Obat serupa tidak dikehendaki untuk perusahaan lain memproduksi dan memasarkan. Sebenarnya obat bermerek berasal dari obat paten yang masa patennya telah habis. Obat paten ini kemudian disebut dengan obat generik (Generik sama dengan nama zat patennya), lalu dibagi lagi menjadi 2 yaitu obat generik berlogo dan obat generik bermerek, obat generik bermerek yang lebih umum disebut obat bermerek (Jenah, 2014).

E. Hewan Percobaan

1. Deskripsi mencit (*Mus musculus*)

Mencit (*Mus musculus L.*) memiliki ciri-ciri berupa bentuk tubuh kecil, berwarna putih, memiliki siklus estrus teratur yaitu 4-5 hari. Kondisi ruang untuk pemeliharaan mencit (*Mus musculus L.*) harus senantiasa bersih, kering dan jauh dari kebisingan. Suhu ruang pemeliharaan juga harus dijaga kisarannya antara 18-19°C serta kelembaban udara antara 30-70%. Mencit betina dewasa dengan umur 35-60 hari memiliki berat badan 18-35 g. Lama hidupnya 1-2 tahun, dapat mencapai 3 tahun. Masa reproduksi mencit betina berlangsung

1,5 tahun. Mencit betina ataupun jantan dapat dikawinkan pada umur 8 minggu. Lama kebuntingan 19-20 hari. Jumlah anak mencit rata-rata 6-15 ekor dengan berat lahir antara 0,5-1,5 g (Soewolo, 2010).

Mencit sering digunakan dalam penelitian dengan pertimbangan hewan tersebut memiliki beberapa keuntungan yaitu daur estrusnya teratur dan dapat dideteksi, periode kebuntingannya relatif singkat, dan mempunyai anak yang banyak serta terdapat keselarasan pertumbuhan dengan kondisi manusia (Soewolo, 2010).

Sistematika mencit :

Kingdom	: <i>Animalia</i>
Filum	: <i>Chordata</i>
Sub-Filum	: <i>Vertebrata</i>
Kelas	: <i>Mamalia</i>
Ordo	: <i>Rodentia</i>
Sub-Ordo	: <i>Myoimorphia</i>
Famili	: <i>Murinane</i>
Genus	: <i>Mus</i>
Spesies	: <i>Mus musculus</i>

2. Teknik memegang mencit

Cara yang paling tepat untuk memegang mencit adalah mencit diletakkan pada permukaan kasar agar tidak mudah bergerak, kemudian pegang lipat kulit tengkuk dipegang diantara jari telunjuk dan ibu jari. Ekor dipegang dengan mengangkat setengah dari pangkal ekornya menggunakan jari kelingking tangan yang sama (Smith & Mangkoewidjojo, 2010).

3. Rute pemberian obat

Rute pemberian obat merupakan salah satu faktor yang mempengaruhi efek obat, karena karakteristik lingkungan fisiologis anatomi dan biokimia yang berbeda pada daerah kontak obat dan tubuh karakteristik ini berbeda karena jumlah suplai darah yang berbeda enzim-enzim dan getah-getah fisiologis yang terdapat di lingkungan tersebut berbeda. Hal-hal ini menyebabkan bahwa jumlah obat yang dapat mencapai lokasi kerjanya dalam waktu tertentu akan berbeda, tergantung dari rute pemberian obat.

a) Pemberian secara oral

Pemberian obat pada hewan percobaan dengan jalan oral (melalui mulut) dapat dilakukan dengan beberapa cara antara lain dengan mencampurkan obat dalam makanan atau minuman,

menggunakan jarum sonde, dan dengan pipa lambung yang terbuat dari karet atau plastik. Jarum yang digunakan untuk pemberian obat secara oral adalah jarum khusus berukuran 20 ml dengan panjang kira-kira 5 cm, ujungnya berbentuk bulat dengan lubang. Pada saat memasukan jarum dalam lambung melalui esofagus dilakukan dengan hati-hati agar dinding esofagus tidak tembus (Smith & Mangkoewidjojo, 2010).

b) Pemberian secara intra peritoneal

Pada intra peritoneal yaitu dengan menggunakan dinding abdomen. Suntikan dilakukan di daerah perut diantara *cartilage xhipoidea* dan *sympysis pubis*. Penyuntikan harus hati-hati agar jarum tidak masuk terlalu dalam pada kencing atau usus (Smith & Mangkoewidjojo, 2010).

4. Penggunaan dosis pada hewan uji

Menurut tabel konversi, Manusia dengan berat 70 kg menggunakan paracetamol dengan dosis 500 mg. Menurut Bacharach, 1964 dalam Nugroho (2012), nilai konversi dosis dari manusia ke mencit (*Mus musculus*) dengan berat 20 g adalah 0,0026, maka dosis yang diberikan ke mencit adalah $0,0026 \times 500 = 1,3 \text{ mg}/20\text{g BB}$. Karena pemberian paracetamol secara peroral, maka perlu dilakukan pelarutan dalam Na CMC 100 ml, karena mengingat kapasitas lambung mencit 0,5 ml.

Tabel 1. Konversi dosis hewan dengan manusia

Dicari Diketahui	Mencit 20 g	Tikus 200 g	Marmut 400 g	Kelinci 1,5 kg	Kucing 1,5 kg	Kera 4 kg	Anjing 12 kg	Manusia 70 kg
Mencit g	20	1,0	7,0	12,23	27,80	29,7	64,10	124,20
Tikus g	200	0,14	1,0	1,74	3,9	4,20	9,20	56,0
Marmut 400 g		0,08	0,57	1,0	2,25	2,40	5,20	31,50
Kelinci kg	1,5	0,04	0,25	0,44	1,0	1,08	2,40	14,20
Kucing kg	1,5	0,03	0,23	0,41	0,92	1,0	2,20	13,0
Kera 4 kg		0,016	0,11	0,19	0,42	0,43	0,1	6,1
Anjing kg	12	0,008	0,06	0,10	0,22	1,24	0,52	1,0
Manusia 70 kg		0,0026	0,018	0,031	0,07	0,076	0,16	0,32
								1,0

Sumber : Laurence, 2008

F. Metode Uji Efek Analgesik

1. Metode refleks geliat (*writhing test*)

Obat uji dinilai kemampuannya dalam menekan atau menghilangkan rasa nyeri yang diinduksi dengan pemberian asam asetat secara intraperitoneal pada hewan percobaan mencit. 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 (Shivaji, 2012). Metode ini dikenal sebagai *Writhing Reflex Test* atau *Abdominal Constriction Test*. Metode ini tidak hanya sederhana dan dapat dipercaya tetapi juga memberikan evaluasi yang cepat terhadap jenis analgesik perifer (Gupta et al., 2003). Selain itu metode writhing test juga cocok digunakan untuk induksi asam asetat dengan tingkat sakit yang ringan dan juga merupakan metode yang digunakan untuk obat yang memiliki kekuatan analgetik lemah.

2. Metode induksi termal

Metode hot plate merupakan suatu metode dengan meletakkan hewan uji pada hot plate yang dipanaskan pada suhu tertentu. Hewan bereaksi dengan perilaku lompat, jilat kaki, dan gemetar pada kaki, yang dikenal dengan metode hot plate. Metode ini cocok untuk

mendeteksi aktivitas obat analgetik yang diberikan secara topikal (Mishra *et al*, 2011).

3. Metode tail flick

Metode tail flick adalah metode yang menggunakan alat *tail flick analgesymeter*. Metode *Tail Flick Test* menggunakan panas sebagai penginduksi nyeri. Prinsip metode *Tail Flick Test* dengan mencatat waktu yang dibutuhkan hewan uji untuk bertahan pada rangsangan termal (temperatur 50⁰C) pada ekor, respons yang diberikan berupa penjentikkan atau penarikan ekor hewan uji secara tiba-tiba (Yusuf, 2001).

4. Metode randall selitto

Metode *Paw Pressure Test* (Randall Selitto) menggunakan rangsangan tekanan mekanis sebagai penginduksi nyeri. Prinsip metode ini adalah telapak kaki tikus dijepit dan diberi tekanan (gram) dengan bobot tertentu yang akan terus meningkat dalam waktu singkat. Respon yang dihasilkan berupa penarikan kaki atau mengeluarkan suara secara tiba-tiba (Wong, 2009).

C. Landasan Teori

Menurut Suroto dan Purwanto (2004), rasa nyeri merupakan pengalaman sensorik dan emosional yang tidak menyenangkan akibat kerusakan jaringan baik aktual maupun potensial, atau yang digambarkan dalam bentuk kerusakan tersebut. Nyeri bersifat subjektif dan hanya orang yang mengalami yang dapat mengungkapkan, menjelaskan dan mengevaluasi perasaan tersebut (Lee & Tracey, 2010).

Nyeri bisa diatasi dengan menggunakan berbagai macam obat analgesik, seperti paracetamol, ibuprofen dan asam mefenamat. Mekanisme analgesik di dalam tubuh yaitu dengan cara menghalangi pembentukan rangsang dalam reseptor nyeri, saraf sensoris, dan sistem syaraf pusat (Arif, 2010). Analgesik yang termasuk dalam golongan AINS bekerja dengan cara menghambat enzim siklooksidigenase yang akan mengubah asam arakidonat menjadi prostaglandin di mana prostaglandin adalah mediator nyeri, sedangkan analgesik golongan opioid bekerja di sentral menempati reseptor di kornu dorsalis medulla spinalis yang menjaga pelepasan transmiter dan rangsang nyeri sehingga terjadi penghambatan rasa nyeri.

Analgesik yang sering digunakan masyarakat adalah yang memiliki kandungan parasetamol karena memiliki efek samping yang sedikit dan juga merupakan obat bebas yang dapat dibeli bebas tanpa resep dokter. Di pasaran, produk bermerek sering dianggap mempunyai mutu yang lebih baik dari produk generik, dan sering ditemukan pasien yang fanatik terhadap salah satu merek dagang tersebut. Pada penelitian ini digunakan obat generik paracetamol dan 2 obat paracetamol dengan merek dagang yang berbeda. Obat generik adalah obat yang telah habis masa patennya, sehingga dapat diproduksi oleh semua perusahaan farmasi tanpa harus membayar royalti. Obat bermerek dagang adalah obat generik dengan nama dagang yang menggunakan nama milik produsen obat yang bersangkutan.

Berdasarkan penelitian (Ni'ammah Ulfa *et al.*, 2018) menyatakan bahwa ada perbedaan efektivitas antipiretik yaitu efektivitas antipiretik terbesar terjadi pada produk parasetamol merek B (harga mahal) dan efektivitas antipiretik terkecil terjadi pada parasetamol produk generik.

Metode uji efek analgetik yang akan digunakan dalam penelitian ini adalah metode refleks geliat (*writhing test*). Karena metode ini tidak hanya sederhana dan dapat dipercaya tetapi juga memberikan evaluasi yang cepat terhadap jenis analgesik perifer (Gupta *et al.*, 2003). Selain itu metode writhing test juga cocok digunakan untuk induksi asam asetat dengan tingkat sakit yang ringan dan juga merupakan metode yang digunakan untuk obat yang memiliki kekuatan analgetik lemah. Dengan pemberian induksi nyeri asam asetat secara intra peritoneal yang 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 (Shivaji, 2012). Frekuensi gerakan ini dalam waktu tertentu menyatakan derajat nyeri yang dirasakannya.

D. Hipotesis

Hipotesis penelitian ini yaitu :

Pertama, ada perbedaan efektivitas analgetik antara pemberian obat tablet paracetamol generik dan merk dagang yang signifikan terhadap efek analgetik pada mencit (*Mus musculus*) putih jantan yang diinduksi asam asetat.

Kedua, paracetamol dengan merek paten B (harga mahal) lebih efektif dalam meredakan nyeri.