

BAB II

KAJIAN PUSTAKA DAN KERANGKA PEMIKIRAN

2.1 Kajian Pustaka

2.1.1 Nyeri

Nyeri adalah sebuah sensasi emosional berupa perasaan tidak nyaman pada daerah tertentu. Nyeri sangat sulit untuk diukur karena bersifat subyektif dan membutuhkan kesadaran dari penderitanya.¹ Nosisepsi adalah sinyal yang sampai di sistem saraf pusat sebagai hasil dari pengaktifasian reseptor sensori khusus atau nosiseptor oleh adanya kerusakan jaringan.⁹

2.1.1.1 Klasifikasi Nyeri

Nyeri dapat dibagi berdasarkan beberapa hal. Berdasarkan waktu, nyeri dibagi menjadi 3 yaitu akut, *convalescent*, dan kronis. Berdasarkan mekanismenya, dibagi menjadi *physiologic*, *nociceptive*, dan *neuropathic*. Berdasarkan keadaan klinisnya nyeri dibagi menjadi nyeri pasca operasi, nyeri akibat keganasan, nyeri *degenerative*, dan lainnya.²

Nyeri akut adalah nyeri yang terjadi dalam waktu kurang dari enam bulan, penyebabnya mudah diketahui, dan akan menghilang saat luka telah sembuh, sedangkan nyeri kronis adalah nyeri yang terjadi dalam waktu lebih dari enam bulan, penyebabnya sulit diketahui, dan tidak akan menghilang saat luka telah sembuh.¹

Klasifikasi lain yang sering digunakan adalah klasifikasi berdasarkan karakteristik mekanismenya. Nyeri psikologis adalah perasaan tidak nyaman tanpa adanya trauma dalam waktu yang singkat. Nyeri nosiseptis adalah persepsi tidak nyaman sebagai hasil dari kerusakan seluler seperti operasi, trauma, atau jejas akibat penyakit. Nyeri ini bisa disebut juga dengan nyeri inflamasi, karena adanya inflamasi jaringan perifer dan mediator-mediator inflamasi berperan penting dalam pembentukan dan perkembangan nyeri ini. Nyeri nosiseptis sendiri dibagi menjadi dua, yaitu nyeri nosiseptis somatik dan nyeri nosiseptis viseral. Nyeri nosiseptis somatik biasanya terlokalisir dengan baik dan mengikuti pola dermatom. Nyeri ini biasanya tajam, *crushing*, dan *tearing*. Nyeri nosiseptis visceral bersifat terlokalisir dengan buruk dan tidak mengikuti pola dermatom. Nyeri yang dihasilkan biasanya berupa nyeri *cramping* atau nyeri *colicky*.²

Nyeri *neuropathic* adalah nyeri yang diakibatkan oleh adanya lesi patologis atau disfungsi pada saraf perifer dan sistem saraf pusat. Penyakit yang dapat menimbulkan gejala klasik *neuropathic* adalah infeksi *herpes zooster*, *diabetic neuropathic*, keracunan, dan *Wallerian degeneration*. Nyeri ini biasanya berupa nyeri terbakar, elektrik, nyeri tusuk, dan nyeri tembak.²

2.1.1.2 Fiber dan Nosiseptor

Timbulnya rasa nyeri berkaitan erat dengan reseptor nyeri dan perangsangan nyeri. Reseptor nyeri ini disebut nosiseptor. Nosiseptor merupakan *free nerve ending* dari akson aferen primer berupa A δ dan C fiber yang dapat membawa stimulus nyeri. Akson aferen primer yang lain adalah A β fiber yang tidak dapat

membawa stimulus nyeri.⁹ Berikut adalah tabel karakteristik dari akson aferen primer:

Tabel 2.1 Karakteristik dari Akson Aferen Primer

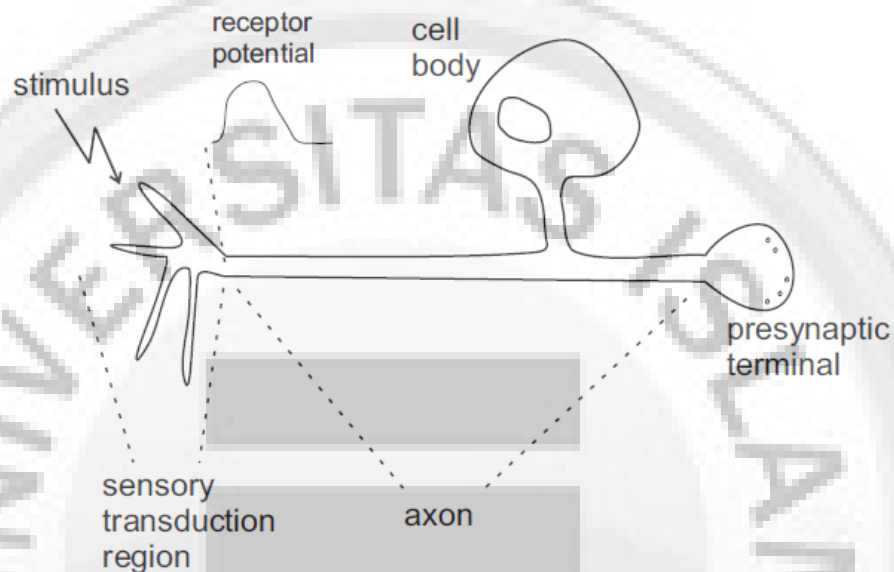
Karakteristik	A β Fiber	A δ Fiber	C Fiber
Diameter	Besar	Kecil 2-5 μ m	Terkecil < 2 μ m
Myelin	Tebal	Tipis	Tidak bermyelin
Kecepatan konduksi	> 40 m/s	5-15 m/s	< 2 m/s
Ambang aktivasi reseptor	Rendah	Tinggi dan rendah	Tinggi
Sensasi saat stimulasi	Sentuhan ringan dan bukan nyeri	Nyeri tajam, cepat, dan terlokalisir	Nyeri tumpul, lambat, dan <i>diffuse</i>

Sumber: Alam Fein⁹

Nosiseptor akan berespon terhadap rangsangan dingin, panas, mekanik, dan mediator kimia. Oleh karena itu nosiseptor dibagi menjadi beberapa tipe, yaitu *mechanic*, *thermal*, *mechano-thermal*, *polymodal*, dan *silent*. *Mechanic nociceptor* akan berespon terhadap adanya tekanan, sedangkan *thermal nociceptor* akan berespon terhadap suhu ekstrim (>45°C atau <5°C), dan *mechano-thermal nociceptor* adalah gabungan dari keduanya. Tiga tipe nosiseptor ini termasuk kedalam A fiber yang memiliki kecepatan konduksi 5-40 m/s. Tiga tipe nosiseptor ini biasa disebut dengan nosiseptor A. *Polymodal nociceptor* berespon terhadap rangsangan mekanik, suhu, dan kimiawi. Nosiseptor ini termasuk kedalam C fiber yang memiliki kecepatan konduksi <2 m/s. *Silent nociceptor* berespon terhadap rangsangan kimiawi berupa mediator-mediator inflamasi. Setelah aktif, nosiseptor ini dapat berespon terhadap adanya rangsangan mekanik dan suhu. Nosiseptor ini juga termasuk kedalam C fiber.⁹

Nosiseptor memiliki peran dalam mentransmisikan informasi ke *higher-order neuron* tentang adanya kerusakan jaringan. Awalnya kerusakan jaringan akan diubah menjadi sinyal elektrik di *sensory transduction region* yang akan

dikomunikasikan ke neuron lain dengan cara sinaps. Pada saat ber-sinaps, neuron akan mengeluarkan substansi kimia di *presynaptic terminal* yang disebut *synaptic transmitter*. Keluarnya substansi ini diakibatkan karena adanya aksi potensial yang terjadi pada membran plasma neuron tersebut.⁹



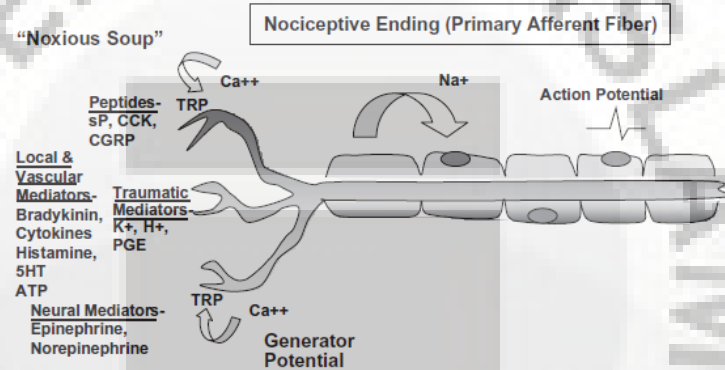
Gambar 2.1 Gambar skematis dari nosiseptor

Dikutip dari: Alam F.⁹

2.1.1.3 Mekanisme Nyeri

Nyeri terjadi melalui 4 tahapan, yaitu *transduction*, *transmission*, *modulation*, dan *perception*. Transduksi adalah respon nosiseptor perifer terhadap stimulasi yang dapat merusak jaringan seperti stimulasi mekanik, suhu, dan kimia. Stimulasi tersebut akan diubah menjadi depolarisasi ion Ca^{2+} . Kerusakan jaringan akan mengakibatkan keluarnya ion-ion intraseluler seperti ion H^+ dan K^+ . Kerusakan jaringan juga dapat mengakibatkan terbentuknya asam arakidonat. Asam arakidonat yang tertumpuk ini akan diubah oleh enzim siklooksigenase 2 (COX-2) menjadi metabolit aktif berupa *prostaglandin E2* (PGE2), *prostaglandin G2* (PGG2), dan

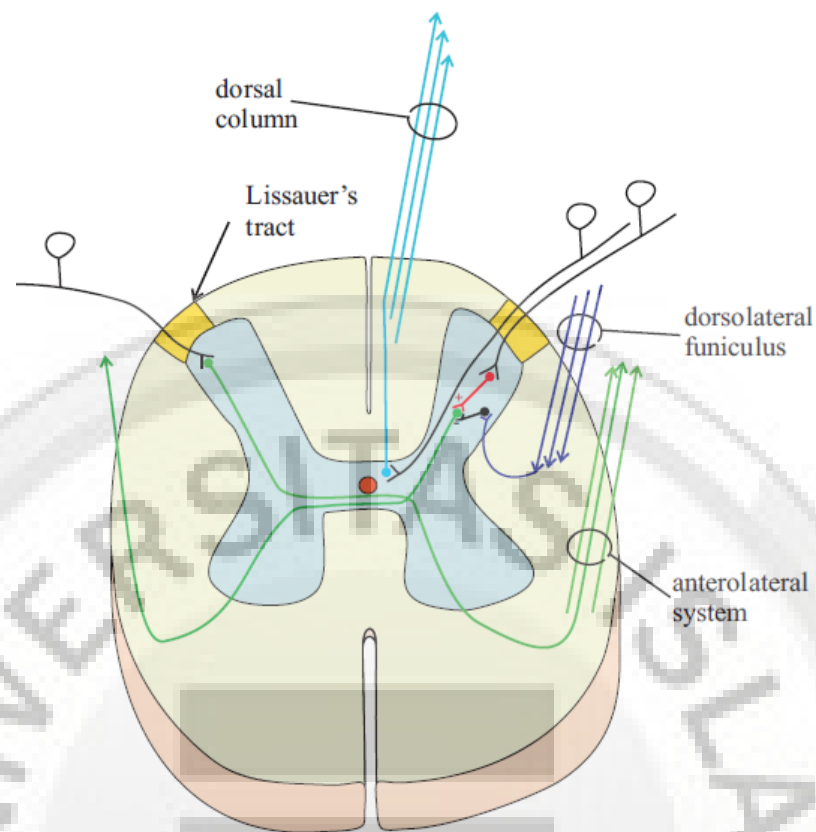
prostaglandin H2 (PGH₂). *Prostaglandin*, ion intraseluler H⁺, dan ion K⁺ merupakan aktivator primer dari ujung nosiseptor perifer. Mengikuti kerusakan tersebut adalah *leukotrienes*, *5-hydroxytryptamine*, *bradykinin*, *histamine*, dan *cytokines*. Mediator-mediator inflamasi dan sitokin akan mengaktifkan kanal ion *transient receptor potential* (TRP). Aktivasi kanal ion TRP akan mengakibatkan influks Ca²⁺ dan Na⁺ diikuti stimulasi oleh ion H⁺ dan panas. Influks Na⁺ akan mengakibatkan depolarisasi segmen akson bagian distal sehingga terjadi aksi potensial yang akan dikonduksikan menuju *kornu posterior*.²



Gambar 2.2 Gambar proses transduksi nosiseptor

Dikutip dari: Nalini²

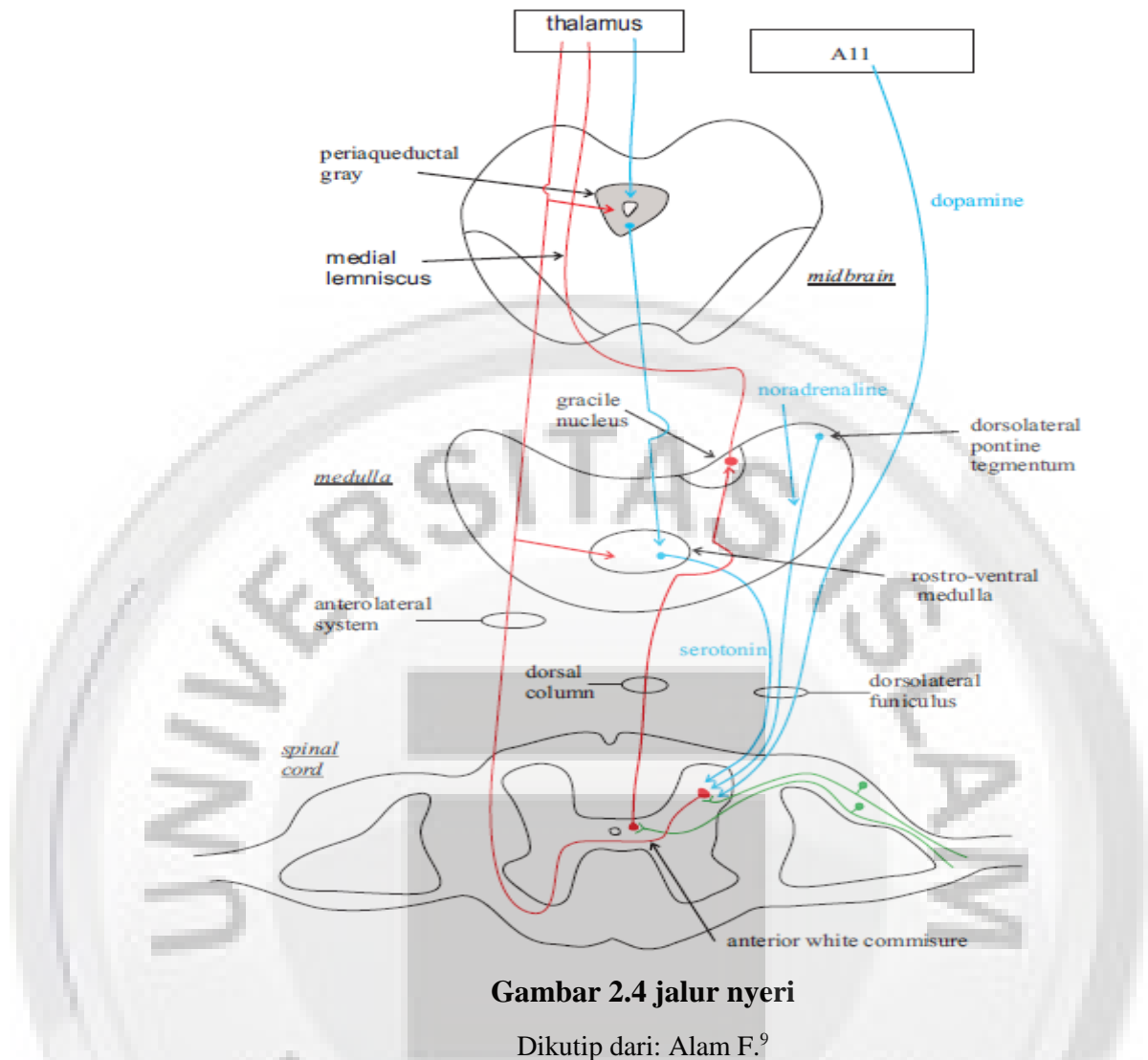
Setelah proses transduksi selesai, maka impuls akan ditransmisikan ke *kornu posterior* pada *medula spinalis*. A δ dan C fiber merupakan sel saraf unipolar yang memiliki ujung nosisepsis. Ujung proksimal fiber tersebut akan masuk ke *kornu posterior*, bercabang didalam *Lissauer's tract*, dan sinaps dengan *second-order neuron* di substansia gelatinosa dan nuklei proprius.² Impuls akan bersilangan dan menuju otak melalui *anterolateral system*. *Anterolateral system* adalah kumpulan fiber yang berada di *ventrolateral* dari *medula spinalis*. *Anterolateral system* terdiri dari *traktus spinotalamikus*, *spinomesencephalic tract*, *spinoreticular tract*, dan *spinothalamic tract*.⁹



Gambar 2.3 proses transmisi nyeri

Dikutip dari: Alam F.⁹

Second-order neuron yang menuju otak melalui *traktus spinotalamikus* akan bersinaps dengan *third-order neuron* di *contralateral thalamus*, melalui *spinoreticular tract* akan bersinaps dengan *third-order neuron* di *medullary reticular formation*, melalui *spinomesencephalic tract* akan bersinaps dengan *third-order neuron* di *mesencephalic preaqueductal gray*, melalui *spinoparabrachial tract* akan bersinaps dengan *third-order neuron* di *parabrachial nucleus*, dan melalui *spinohypothalamic tract* akan bersinaps dengan *third-order neuron* di *hypothalamus*. Dari batang otak, impuls akan mencapai *thalamus* melalui sinaps tambahan di batang otak.⁹



Pada saat impuls berada di *medula spinalis*, akan terjadi proses modulasi. Modulasi adalah mekanisme penghambatan transmisi nyeri di daerah sinaps antara fiber aferen primer dengan *second-order neuron*. Mekanisme ini terjadi dengan adanya bantuan berupa substansi analgetik endogen seperti *enkephalin* (ENK), *norepinephrine*, *γ-aminobutyric acid* (GABA), *active opioid*, *alpha adrenergic*, dan reseptor lain yang dapat menghambat transmisi impuls nyeri.² Impuls nyeri yang sampai di *talamus* akan dilanjutkan menuju ke korteks somatosensori untuk dipersepsikan.

2.1.2 Obat Analgetik

Obat analgetik adalah obat yang digunakan untuk menghilangkan nyeri tanpa mengakibatkan kehilangan kesadaran. Obat ini disebut juga sebagai pereda nyeri.⁴

2.1.2.1 Klasifikasi Obat Analgetik

Obat analgetik dibagi menjadi dua golongan, yaitu golongan opioid dan golongan non-opioid.¹⁰

1. Obat analgetik golongan opioid

Obat analgetik golongan opioid atau obat analgetik golongan narkotika adalah obat sintesis yang dapat mengikat reseptor opioid untuk meredakan nyeri. Obat golongan ini berasal dari tanaman *Opium poppy*.¹⁰

Obat analgetik golongan ini dibagi menjadi dua, yaitu golongan agonis lemah seperti *codeine*, *hydrocodone*, dan *propoxyphene*, dan golongan agonis kuat seperti *morphine*, *hydromorphone*, *levorphanol*, *oxycodone*, *oxymorphone*, *meperidine*, *fentanyl*, dan *methadone*. Selain itu obat golongan ini juga dibagi menjadi tiga berdasarkan mekanisme aksinya, yaitu golongan agonis, agonis-antagonis, dan antagonis.¹⁰

2. Obat analgetik golongan non-opioid

Obat analgetik golongan non-opioid atau golongan non-narkotika berupa obat pereda nyeri yang bukan termasuk kedalam golongan opioid. Semua obat golongan NSAIDs termasuk aspirin dan COX-2 *inhibitors* merupakan obat analgetik golongan non-opioid. Obat yang paling sering digunakan adalah acetaminophen.¹⁰

2.1.2.2 Mekanisme Obat Analgetik

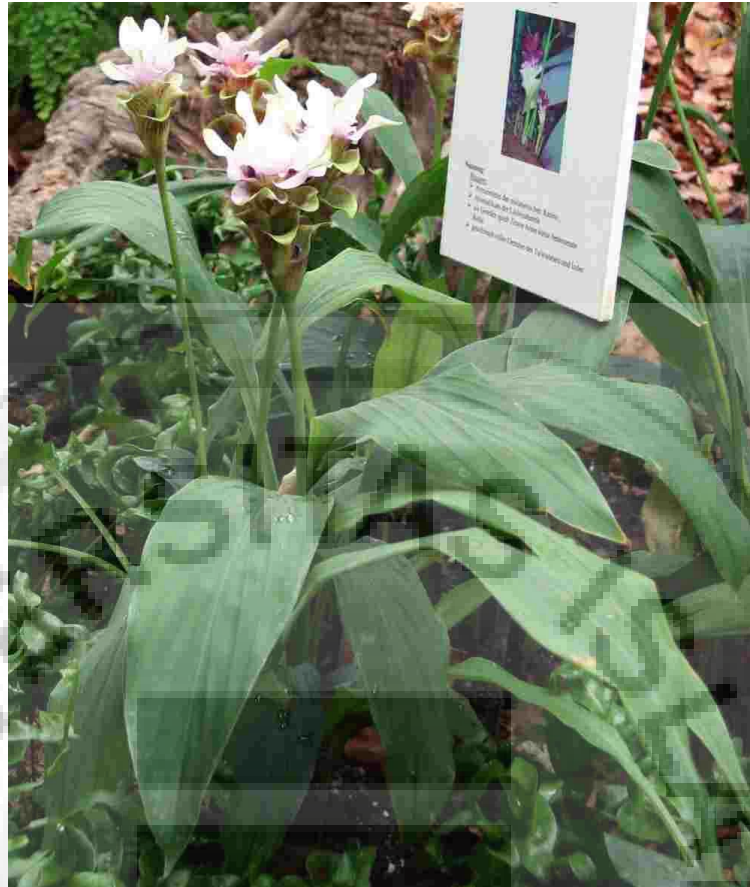
Obat analgetik golongan agonis beraksi dengan cara mengikat langsung reseptor nyeri opioid yang akan mengakibatkan respon analgesik. Golongan agonis-antagonis atau disebut dengan *mixed agonist* bekerja dengan cara mengikat reseptor nyeri, tetapi responnya lebih lemah dibandingkan dengan golongan agonis. Golongan antagonis hanya mengikat reseptor nyeri, tetapi tidak mengakibatkan penurunan impuls nyeri.¹⁰

Obat golongan non-opioid bekerja sebagai analgetik dengan cara menghambat aktivitas dari enzim COX yang akan merubah asam arakidonat menjadi *prostaglandin* dan *thromboxanes*. *Prostaglandin* memiliki peran penting dalam proses pembentukan nyeri, yaitu proses aktivasi dari nosiseptor perifer. Terhambatnya aktivasi ini yang akan mengakibatkan *delay* pada transmisi sinyal nosiseptis.¹⁰

Enzim COX sendiri memiliki dua *isoform* yaitu COX-1 dan COX-2. Enzim COX-1 dapat ditemukan dalam platelet, trakstus gastrointestinal, ginjal, dan jaringan tubuh lainnya, sedangkan enzim COX-2 dapat ditemukan di ginjal dan sistem saraf pusat.⁴

2.1.3 Kunyit Putih (*Curcuma Zedoaria*)

Curcuma zedoaria atau kunyit putih dapat tumbuh hingga 1,5 meter lebih. Daunnya berwarna ungu keabuan dengan panjang mencapai 80 cm. Rimpang kunyit putih memiliki warna kuning pucat atau putih.



Gambar 2.5 Tanaman Kunyit Putih

Dikutip dari: <http://nuzuliyah.blogspot.com>



Gambar 2.6 Rimpang Kunyit Putih

Dikutip dari: <http://kunyitputih.org>

2.1.3.1 Taxonomy Kunyit Putih

Tabel 2.2 Taxonomy of *Curcuma zedoaria*

Taxonomi Klasifikasi dari <i>Curcuma Zedoaria</i>	
<i>Kingdom</i>	<i>Plantae</i>
<i>Subkingdom</i>	<i>Viridaeplantae</i>
<i>Phylum</i>	<i>Tracheophyta</i>
<i>Division</i>	<i>Magnoliophyta</i>
<i>Class</i>	<i>Liliopsida</i>
<i>Super order</i>	<i>Zingiberanae</i>
<i>Order</i>	<i>Zingiberales</i>
<i>Family</i>	<i>Zingiberales</i>
<i>Genus</i>	<i>Curcuma</i>
<i>Species</i>	<i>Curcuma zedoaria</i>

Sumber: Tholkappiyavanthi¹¹

2.1.3.2 Penyebaran Kunyit Putih

Kunyit tumbuh pada ketinggian 1.000 mdpl dan tersebar di China, Vietnam, India, Bangladesh, Malaysia, Jepang, dan Indonesia tepatnya di pulau Sumatra dan Jawa.¹¹

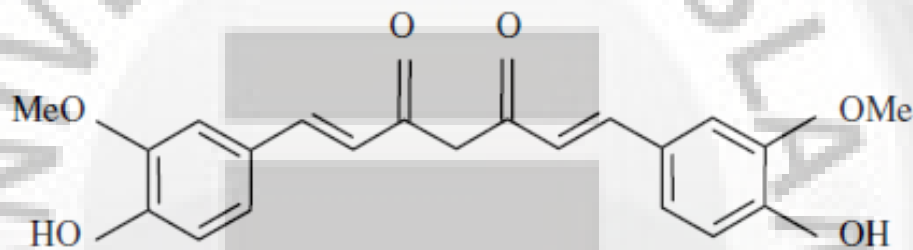
2.1.3.3 Zat Aktif Pada Kunyit Putih

Kunyit putih memiliki kandungan *turmerin*, minyak-minyak esensial seperti *turmerones*, *atlantones*, dan *zingiberene*. Kunyit putih juga mengandung *curcuminoids* termasuk *curcumin* yang merupakan zat aktif kaya akan manfaat.¹¹

Zat aktif pada kunyit putih dapat digunakan sebagai obat antibiotik, antioksidan, analgetik, antiinflamasi, anti diabetes, antihiperlipidemi, anti arthritis, dan anti kanker.¹¹

2.1.3.4 Curcumin

Curcumin adalah derivat polyphenol yang berasal dari tanaman herbal terutama tanaman genus *Curcuma*. *Curcumin* merupakan *bis- α,β -unsaturated β -diketone*. *Curcumin* memiliki berat molekul sekitar 368,37 dan titik lebur pada suhu 183°C. *Curcumin* tidak stabil pada pH basa, dan dalam 30 menit akan didegradasi menjadi *trans-6-(40-hydroxy-30-methoxyphenyl)-2,4-dioxo-5-hexanal*, *ferulic acid*, *feruloylmethane*, dan *vanillin*. Sekitar 75% akan dieksresikan melalui feses dan sebagian melalui urin.⁸



Gambar 2.7 Struktur Molekul *Curcumin*

Dikutip dari: Sharma⁸

2.1.3.5 *Curcumin* Sebagai Analgetik

Curcumin dapat menghambat dari aktivitas enzim siklooksigenase (COX). COX merupakan enzim penting yang merubah asam arakidonat menjadi *prostaglandin* dan *thromboxanes*. Enzim COX memiliki dua bentuk *isoform* yang berbeda, yaitu COX-1 dan COX-2. COX-1 terdapat hampir di semua jaringan dalam tubuh, sedangkan COX-2 hanya terdapat di jaringan otak dan batang otak. Ekspresi berlebihan dari COX-2 dapat mengakibatkan pertumbuhan tumor yang berlebih seperti di kepala, leher, paru, prostat, dan lainnya. Terhambatnya enzim

COX akan mengakibatkan berkurangnya mediator *prostaglandin*. *Prostaglandin* berperan dalam aktivasi nosiseptor perifer. Kurangnya *prostaglandin* akan berakibat terhambatnya pengaktifasian nosiseptor perifer dan mekanisme nyeri akan terhambat.⁸

Berbeda dengan COX-2 inhibitor yang menghambat proses katalisis enzim COX, *curcumin* menurunkan ekspresi gen COX-2 pada tingkat transkripsi. *Curcumin* juga dapat menurunkan ekspresi gen COX-1.⁸

2.2 Kerangka Pemikiran dan Hipotesis

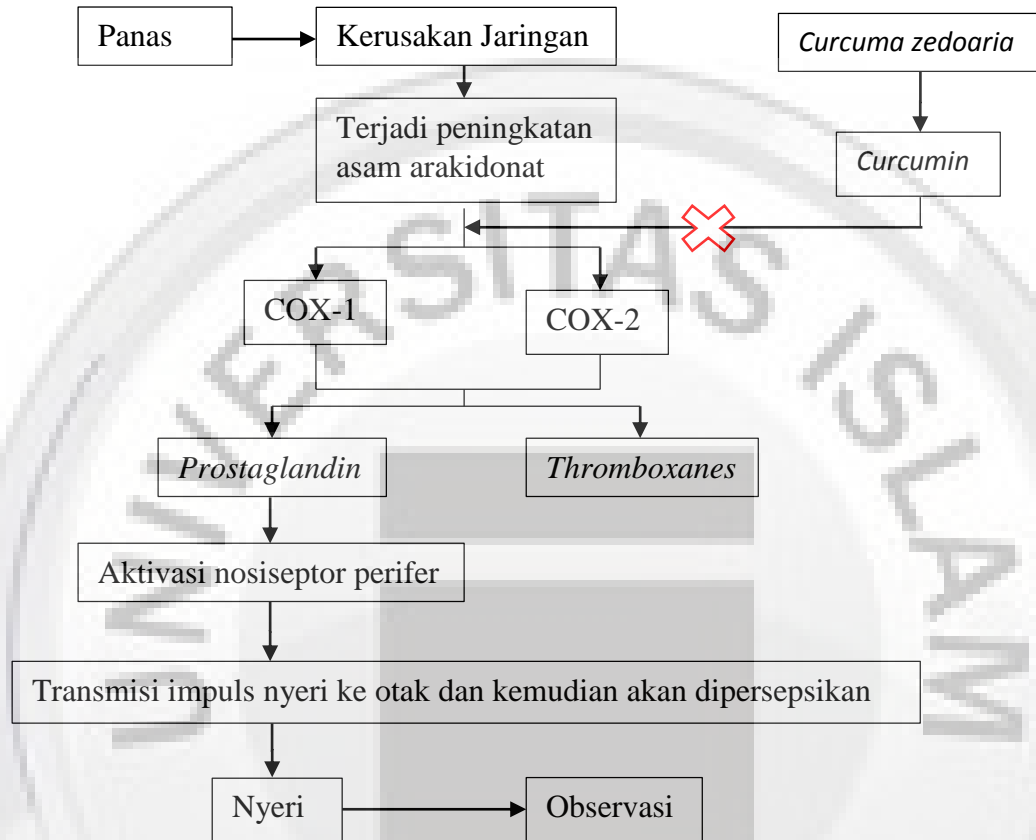
2.2.1 Kerangka Pemikiran

Kerusakan jaringan akan mengakibatkan terbentuknya asam arakidonat. Asam arakidonat ini akan diubah menjadi *prostaglandin* dan *thromboxanes* oleh enzim COX-1 dan juga COX-2. *Prostaglandin* merupakan salah satu mediator yang berperan penting dalam pembentukan dan perkembangan rasa nyeri. Mediator ini akan mengaktifasi kanal ion *transient receptor potential* (TRP) sehingga akan terjadi proses transduksi sinyal pada nosiseptor perifer.²

Stimulus nyeri yang sudah diubah menjadi stimulus elektrik akan dihantarkan ke otak melalui jalurnya masing-masing. Pada saat mencapai otak, maka impuls elektrik tersebut akan dipersepsikan menjadi rasa nyeri.²

Kunyit putih (*Curcuma Zedoaria*) memiliki zat aktif berupa *curcumin*. *Curcumin* dapat menghambat enzim COX-2 dengan cara menurunkan ekspresinya pada tingkat transkripsi, sehingga aktifitas enzim COX-2 akan terhambat. Hal tersebut akan mengakibatkan terhambatnya pembentukan *prostaglandin* dari

asam arakidonat. Rendahnya *prostaglandin* ini yang akan mengakibatkan terhambatnya proses aktivasi nosiseptor perifer, dan proses pembentukan nyeri akan terhambat.⁸



Gambar 2.8 Kerangka Pemikiran

2.2.2 Hipotesis

Berdasarkan uraian diatas peneliti memiliki hipotesis sebagai berikut:

- A. Kunyit putih dapat meningkatkan ambang rasa nyeri.
- B. Konsentrasi ekstrak kunyit putih yang lebih besar memiliki efek analgetik yang lebih besar.