

## **Bab II Tinjauan Pustaka**

### **II.1 Nyeri**

#### **II.1.1 Definisi Nyeri**

Menurut *Internasional Assosiation For The Study Of Pain (IASP)* Nyeri merupakan satu pengalaman sensorik dan emosional yang tidak menyenangkan yang berhubungan dengan adanya kerusakan pada jaringan (Sudoyo dkk, 2014). Nyeri adalah pengalaman subjektif, tidak menyenangkan, sensorik, dan emosional yang terkait dengan kerusakan jaringan aktual atau potensial atau dijelaskan dalam hal kerusakan tersebut (Dipiro dkk, 2016).

Nyeri adalah sebutan untuk sensasi karakter yang sangat berbeda dan intensitas mulai dari tidak menyenangkan hingga tak dapat ditolerir (Mohr,2000). Nyeri merupakan gejala penyakit atau kerusakan yang paling sering terjadi, walaupun nyeri sering berfungsi sebagai mengingatkan dan melindungi dan sering memudahkan dalam diagnosis pasien (Mutschler, 1991).

#### **II.1.2 Klasifikasi nyeri**

Nyeri dapat dibedakan menjadi dua yaitu nyeri nosiseptif dan nyeri neuropatik :

##### **1. Nyeri Nosiseptif**

Perangsangan pada ujung saraf bebas yang dikenal dengan istilah nosiseptor merupakan tahap pertama yang mengawali timbulnya rasa nyeri. Reseptor ini dapat ditemukan baik di struktur somatik maupun viseral serta teraktivasi oleh rangsangan mekanis, termal (panas), dan

kimiawi (Sukandar, 2008) Nyeri nosiseptif dapat bedakan menjadi 2 yaitu nyeri somatik dan nyeri viseral.

#### A. Nyeri somatik

Nyeri somatik paling sering muncul sebagai nyeri yang berdenyut dan terlokalisasi dengan baik, biasanya timbul dari kulit, tulang, sendi, otot, atau jaringan ikat (Dipiro dkk, 2015). Nyeri somatik dibagi menjadi dua yaitu :

##### 1) Nyeri permukaan

Apabila rangsangan bertempat didalam kulit maka rangsangan yang terjadi disebut nyeri permukaan. Nyeri ini juga biasa disebut nyeri pertama karena nyeri ini menyebabkan suatu reaksi menghindar secara reflek, hal ini sangat berguna sehingga dapat melindungi organisme dari kerusakan lebih lanjut. Nyeri permukaan terbentuk kira kira setelah tertusuk oleh jarum. Nyeri ini memiliki karakter yang ringan dapat segera hilang setelah berakhirnya rangsangan (Mutschler, 1991).

##### 2) Nyeri dalam

Nyeri dalam adalah nyeri yang berasal dari otot, persendian, dan jaringan ikat. Nyeri dalam sering diikuti oleh reaksi afektif dan vegetatif seperti tidak gairah, mual berkeringat dan penurunan tekanan darah. Nyeri kepala dalam berbagai bentuk nyeri merupakan contoh dari nyeri dalam yang sering terjadi (Mutschler, 1991)

#### B. Nyeri Viseral (Nyeri Dalaman)

Nyeri viseral atau yang biasa disebut dengan nyeri dalaman merupakan nyeri perut yang mirip dengan nyeri dalam sifat menekannya dan reaksi vegetative yang menyertainya (Mutschler,

1991). nyeri visceral dapat bermanifestasi sebagai rasa nyeri seolah-olah berasal dari struktur lain (dirujuk) atau sebagai fenomena yang terlokalisir dengan baik (Dipiro dkk,2015). Nyeri ini terjadi karena tegangan organ perut, kejang otot polos, aliran darah yang kurang, dan penyakit yang disertai radang (Mutschler, 1991).

## 2. Nyeri Neuropatik

Nyeri neuropatik (kronis) terjadi akibat pemrosesan input sensorik yang abnormal oleh sistem saraf pusat atau perifer. Nyeri neuropatik timbul sebagai akibat iritasi atau trauma pada syaraf, nyeri seringkali persisten walaupun penyebabnya sudah tidak ada. Biasanya pasien merasakan rasa seperti terbakar, tersengat listrik atau alodinia dan disestesia (Sudoyo,2014).

### II.1.3 Patofisiologi Nyeri

Nyeri merupakan gejala dari hampir semua penyakit walaupun kadang sangat menyiksa. Nyeri sangat berharga sebagai petunjuk untuk membantu diagnosa dan sebagai peringatan tentang adanya sesuatu yang tidak beres dalam tubuh (Tjay, 2015). Nyeri nociceptive adalah nyeri sementara sebagai respons terhadap stimulus berbahaya pada nosiseptor yang terletak di jaringan kulit, tulang, otot, jaringan ikat, vessels, and viscera. Nosiseptor (reseptor nyeri) diklasifikasikan sebagai termal, kimia, atau mekanik (Merry, 2016). Rangsangan nyeri diterima oleh reseptor nyeri yang merupakan ujung syaraf bebas (Mutschlar, 1991). Jika rangsangan tersebut melampaui suatu nilai ambang tertentu (nilai ambang nyeri) dan karena itu akan

menyebabkan kerusakan jaringan dan pembebasan yang disebut senyawa nyeri (Tjay, 2015).

#### **II.1.4 Mekanisme Rasa Nyeri**

Reseptor nyeri dapat dibedakan menjadi 2 yaitu mekanoreseptor dan termoreseptor. Mekanoreseptor adalah reseptor yang meneruskan nyeri permukaan melalui serabut A-delta bermielin. Sedangkan termoreseptor merupakan nyeri kedua melalui serabut-serabut C yang tak bermielin. Adanya rangsangan yang cukup untuk menimbulkan rasa nyeri adalah kerusakan jaringan atau gangguan metabolisme jaringan, senyawa tubuh dibebaskan dari sel-sel yang rusak yang disebut zat nyeri (mediator nyeri) yang menyebabkan perangsangan reseptor nyeri, yang termasuk zat nyeri seperti ion hydrogen, histamin, asetikolin, serotonin, bradikinin, prostaglandin dan  $K^+$ . (Mutschlar, 1991).

Tubuh kita memiliki mekanisme kimiawi bawaan yang dapat mengatur rasa sakit. Serat di tanduk dorsal, batang otak, dan jaringan perifer melepaskan neuromodulator, opioid endogen, yang menghambat kerja neuron yang memancarkan impuls nyeri. Endorphin adalah zat alami seperti opioid yang bertanggung jawab untuk menghilangkan rasa sakit. Tingkat endorfin berbeda antara individu oleh karena itu, pasien mengalami rasa sakit yang berbeda (Swieboda dkk, 2013).

Nyeri dirasakan karena rangsangan-rangsangan nyeri mencapai otak melalui unsur-unsur penerima, yang disebut reseptor. Dibawah ini

adalah ujung-ujung syaraf bebas yang terdapat diseluruh tubuh. Mekanisme timbulnya rasa nyeri menurut Suryohudoyo, 2000:

#### (1) Transduksi

Rangsangan yang menimbulkan rasa nyeri dapat berupa rangsangan mekanis, rangsangan termal (panas atau dingin), dan rangsangan kimia (irritant). Seperti indera penglihatan dan pendengaran, rangsangan harus diubah menjadi impuls listrik proses perubahan ini disebut transduksi

#### (2) Transmisi

Impuls yang timbul pada ujung syaraf nosiseptif akan diteruskan melalui sejumlah neuron sehingga akhirnya akan mencapai korteks otak. Proses ini disebut transmisi. Transmisi sepanjang akson neuron, berupa aliran listrik sebagai akibat proses polarisasi-depolarisasi membran sel secara berurutan sampai mencapai sinapsis, yaitu celah yang terdapat antara akson neuron prasinapsis dan neuron pascasinapsis.

Transmisi dari neuron prasinapsis ke neuron pascasinapsis berlangsung melalui senyawa kimia yang disebut neurotransmitter. Senyawa ini disekresi oleh neuron prasinapsis. Setelah menyebrangi celah sinapsis neurotransmitter akan ditangkap oleh membran neuron pascasinapsis melalui suatu reseptor. Pengikatan neurotransmitter pada reseptor akan diteruskan sebagai aliran listrik sepanjang akson neuron tersebut sampai mencapai sinapsis berikutnya

#### (3) Persepsi

bila impuls mencapai korteks otak, maka akan “dirasakan” sebagai nyeri, proses ini disebut persepsi.

#### (4) Modulasi

Nyeri sampai tingkat tertentu dapat dikendalikan melalui suatu proses yang disebut modulasi yaitu mengatur transmisi neuron nosiseptif, alur modulasi yaitu aliran listrik pada daerah – daerah tertentu dari sistem syaraf pusat (SSP) (Suryohudoyo, 2000).

## **II.2 Analgetik**

### **II.2.1 Pengertian analgetik**

Analgetika atau obat pengilang nyeri adalah zat-zat yang mengurangi atau menghalau rasa nyeri tanpa menghilangkan kesadaran. Berdasarkan daya kerja farmakologisnya analgetika dibedakan menjadi dua kelompok yaitu analgetika perifer (non narkotik) dan analgetika sentral (narkotik) (Tjay, 2015).

### **II.2.2 Klasifikasi Obat-Obat Analgetik**

Berdasarkan potensi kerja mekanisme kerja dan efek samping analgetik dibedakan menjadi dua kelompok yaitu analgesik non narkotik dan narkotik.

#### **1. Analgesik non narkotik**

Analgesik non narkotik digunakan untuk mengurangi rasa sakit yang ringan sampai moderat, sehingga sering disebut analgesik ringan, juga untuk menurunkan suhu tubuh pada keadaan panas tubuh yang tinggi sebagai antiradang untuk mengobati rematik (Siswandono, 2000).

Adapun beberapa contoh obat analgesik lemah yaitu :

- a. Turunan asam salisilat
- b. Turunan pirazolon
- c. Turunan anilin

d. Turunan asam antranilat

Mekanisme kerja dari analgesik non narkotik (Nurmayanti, 2013) :

Golongan ini menghambat enzim siklooksigenase sehingga konversi asam arakidonat menjadi  $PGG_2$  terganggu. Setiap obat menghambat enzim siklooksigenase dengan kekuatan dan selektivitas yang berbeda.

2. Analgesik Narkotika

Analgesik narkotik adalah senyawa yang dapat menekan fungsi sistem saraf pusat secara selektif, digunakan untuk mengurangi rasa sakit yang moderat ataupun berat seperti rasa yang disebabkan oleh kanker, serangan jantung, sesudah operasi atau penyakit ginjal. Analgesik narkotik sering juga digunakan untuk pramedikasi anestesi, bersama-sama digunakan dengan atropin untuk mengontrol sekresi (Siswandono, 2000).

Aktivitas analgesik narkotik jauh lebih besar dibandingkan dengan golongan analgesik non narkotik sehingga disebut juga analgesik kuat. Penggunaan analgesik jenis ini dalam waktu yang cukup lama akan menyebabkan adiksi (kecanduan), hilang kesadaran, maupun depresi pernafasan, otak dan sumsum tulang belakang. Depresi pernafasan terjadi dikarenakan adanya penekanan pusat pernafasan sehingga pernafasan menjadi dangkal dan lambat bahkan dapat mengakibatkan kematian karena kegagalan pernafasan. Rangsangan reseptor juga menimbulkan efek euphoria dan perasaan mengantuk (kee dan hayes, 1996).

Adapun beberapa contoh obat analgesik kuat yaitu :

- a. Morfin
- b. Mepidin
- c. Metadon

Mekanisme kerja analgesik kuat menurut Katzung dkk, 2013:

#### A. Reseptor

Tiga sub tipe reseptor opioid utama telah dikarakterisasi secara farmakologi yaitu  $\mu$ ,  $\delta$ , dan reseptor  $\kappa$ . Semua 3 sub tipe reseptor tampaknya terlibat dalam mekanisme antinociceptive dan analgesik pada tingkat spinal dan supraspinal. Aktivasi reseptor  $\mu$  memainkan peran utama dalam tindakan depresan pernafasan opioid dan bersama dengan aktivasi  $\kappa$ -reseptor memperlambat transit gastrointestinal; Aktivasi reseptor- $\kappa$  juga tampaknya terlibat dalam tindakan penenang; Aktivasi reseptor may dapat memainkan peran dalam pengembangan toleransi.

#### B. Peptida Opioid

Reseptor opioid diduga diaktivasi oleh peptid p endogen di bawah kondisi fisiologis. Peptida ini, yang meliputi endorphen seperti  $\beta$ -endorphin, enkephalins, dan dynorphins, disintesis dalam soma dan diangkut ke ujung saraf di mana mereka terakumulasi dalam vesikula sinaptik. Pada pelepasan dari ujung saraf, mereka berikatan dengan reseptor opioid dan dapat dipindahkan dari pengikatan oleh antagonis opioid. Endorfin memiliki afinitas tertinggi untuk reseptor  $\mu$ , enkephalin untuk  $\delta$  reseptor, dan dynorphins untuk reseptor  $\kappa$ . Meskipun masih belum jelas apakah peptida ini berfungsi sebagai neurotransmitter klasik, mereka tampak memodulasi penularan di

banyak tempat di otak dan sumsum tulang belakang dan pada aferen primer. Peptida opioid juga ditemukan di medula adrenal dan plexus saraf usus.

### C. Mekanis Ionik.

Analgesik opioid menghambat aktivitas sinaptik sebagian melalui aktivasi langsung reseptor opioid dan sebagian melalui pelepasan peptida opioid endogen, yang merupakan penghambat bagi neuron. Semua 3 reseptor opioid utama digabungkan ke efekturnya oleh protein G dan mengaktifkan fosfolipase C atau menghambat adenyl cyclase. Pada tingkat postsynaptic, aktivasi reseptor ini dapat membuka saluran ion kalium untuk menyebabkan membran hyperpolarization (potensi postsynaptic penghambatan). Pada tingkat presinaptik, aktivasi reseptor opioid dapat menutup saluran ion kalsium tegangan-gated untuk menghambat pelepasan neurotransmitter (Gambar 31-2). Tindakan presinaptik menghasilkan penghambatan pelepasan beberapa neurotransmitter, termasuk asetilkolin (ACh), norepinefrin, serotonin, glutamat, dan substansi P.

### II.2.3 Aspirin

Aspirin berupa hablur putih umumnya seperti jarum atau lempengan tersusun, atau serbuk hablur putih tidak berbau atau berbau lemah. Stabil diudara kering. Dengan kelarutan yang sukar larut dalam air, mudah larut dalam etanol, larut dalam kloroform dan dalam eter, agak sukar larut dalam eter mutlak (Depkes, 1979).

Aspirin (asam asetil salisilat) adalah suatu turunan salisilat merupakan obat analgesik nonnarkotik yang tertua yang masih dipakai hingga

saat ini. Aspirin merupakan sediaan yang paling banyak digunakan. Efek utama aspirin adalah analgesik untuk nyeri, tetapi aspirin juga mempunyai efek antipiretik. Aspirin tidak boleh diberikan dan merupakan kontraindikasi bagi anak yang mengalami demam dan berusia dibawah 12 tahun. Karena adanya bahaya sindroma reiter (problem neurologis yang berhubungan dengan infeksi virus dan diobati dengan salisilat) (Kee dan Hayes, 1996) .

Pemberian aspirin dalam dosis rendah dan dalam waktu yang lama dapat digunakan untuk mencegah serangan jantung. Aspirin juga digunakan untuk pengobatan trombosis karena mempunyai efek antiplatelet. Absorpsi aspirin dalam saluran cerna cepat, terutama pada usus kecil dan lambung dan segera terhidrolisis menjadi asam salisilat yang aktif. Asam salisilat terikat oleh protein plasma  $\pm 90\%$ , kadar plasma tertinggi aspirin dicapai dalam waktu 14 menit, sedang asam salisilat 0,5-1 jam. Waktu paruh aspirin  $\pm 14$  menit sedang asam salisilat  $\pm 3,15$  jam (Siswandono, 2000). Dengan dosis dewasa analgesik 500 mg untuk dewasa dan 100 mg untuk anak-anak (Setyabudy, 2011).

Efek samping yang sering muncul dari aspirin adalah iritasi lambung sehingga harus dikonsumsi bersama-sama makanan, atau pada waktu makan atau dengan segelas cairan untuk membantu mengurangi efek samping dari aspirin (Kee dan Hayes, 1996).

#### **II.2.4 Morfin**

Morfin merupakan obat prototype opiod yang menjadi perbandingan pada semua jenis obat golongan agonis opiodid. Efek dari morfin berupa analgesia, euforia, sedasi, berkurangnya konsentrasi, nausea, perasaan berat pada ekstremitas, mulut yang kering dan pruritus terutama pada daerah sekitar hidung. Jenis nyeri tumpul yang berkelanjutan lebih efektif dihilangkan dengan morfin daripada jenis nyeri yang tajam dan intermiten (Angkejaya, 2018).

Morfin diabsorpsi secara bervariasi dari saluran pencernaan dan makanan dapat menunda absopsi morfin yang diberikan baik dalam bentuk sediaan konvensional maupun sediaan kapsul lepas lambat. Efek analgesik puncak didapatkan 60 menit setelah pemberian secara oral, 20-60 menit setelah pemberian secara rektal, 50-90 menit setelah pemberian injeksi secara subkutan, 30-60 menit setelah pemberian injeksi secara intramuskular dan 20 menit setelah pemberian injeksi secara intravena. Efek analgesiknya dapat bertahan selama sekitar 7 jam (Kaloko, 2007).

Agen ini bekerja pada sistem saraf pusat (SSP) sebagai depresan, ngantuk, depresi pernafasan, dan sebagai stimulan SSP berakibat muntah, miosis, konvulsi. Agen ini mengurangi motilitas usus dan mengakibatkan konstipasi (Tjay,2015). Morfin dengan cepat memasuki semua jaringan tubuh, termasuk janin wanita hamil, dan tidak boleh digunakan untuk analgesia selama persalinan (Harvey,2009).

Antara nyeri dan efek analgesik morfin terdapat antagonisme faalan bagi efek analgesik dan efek depresi nafas morfin. Bila nyeri sudah dialami beberapa waktu sebelum pemberian morfin efek analgesik obat ini tidak begitu besar sebaliknya bila stimulus nyeri ditimbulkan setelah efek analgesik morfin mencapai maksimum dosis morfin yang diperlukan untuk meniadakan nyeri jauh lebih kecil (Ganiswarna, 2001).

### **II.2.5 Metode Pengujian Aktivitas Analgesik**

Metode pengujian aktivitas analgesik dilakukan dengan menilai kemampuan dari suatu zat uji untuk menekan atau menghilangkan rasa nyeri yang diinduksi pada hewan percobaan seperti mencit, tikus, marmut, dll. Metode pengujian aktivitas analgesik :

#### **a. Metode Induksi Cara Kimia**

Prinsip metode obat uji dinilai kemampuannya dalam menekan atau menghilangkan rasa nyeri yang diinduksi secara kimia pada hewan percobaan. Dalam metode ini, rangsangan nyeri yang timbul berasal dari rangsangan kimia yang disebabkan zat kimia yang diberikan secara intraperitorial pada hewan uji. Rasa nyeri pada mencit diperlihatkan dalam bentuk respon geliatan. Beberapa zat yang sering digunakan untuk metode ini yaitu asam asetat. Metode ini cukup peka untuk pengujian senyawa yang mempunyai aktivitas analgesik lemah. Menghilangkan analgesik akan mengurangi atau menghilangkan rasa nyeri dengan jumlah geliatan yang berkurang sampai hilang sama sekali tergantung senyawa yang digunakan (Turner, 1965).

#### b. Metode Induksi Nyeri Panas

Metode induksi nyeri panas dilakukan untuk mengetahui analgesik narkotik. Pengujian metode ini dapat dilakukan dengan metode jentik ekor. Prinsip dari metode jentik ekor yaitu ekor dicelupkan ke dalam penangas air dengan suhu tetap sebagai stimulus nyeri akan memberikan respon dalam bentuk menjentikkan ekornya. Selang waktu antara pemberian stimulus nyeri dan terjadinya respon disebut waktu reaksi. Waktu reaksi ini dapat diperpanjang oleh pengaruh obat-obat analgesik. Perpanjangan waktu reaksi selanjutnya dapat dijadikan sebagai ukuran dalam mengevaluasi aktivitas analgesik (Turner, 1965).

### II.3 *Magic mushroom (Psilocybe cubensis (Early) Singer)*



Gambar II. 1 Jamur *Psilocybe cubensis* (Early) Singer  
([https://en.wikipedia.org/wiki/Psilocybin\\_mushroom](https://en.wikipedia.org/wiki/Psilocybin_mushroom))

Jamur *Psilocybe cubensis* (Early) Singer cukup terdiversifikasi di alam dan dengan demikian secara geografis memiliki jangkauan distribusi yang luas di seluruh dunia yang mencakup wilayah tropis dan subtropis seperti Meksiko, Kuba, Guatemala, Kolombia, Bolivia, Brasil, Chili, Argentina, AS (Florida, Vancouver, Washington,

Oregon, California), Kanada, Inggris, Norwegia, Finlandia, Belanda, Jerman, Austria, Spanyol, Thailand, Vietnam, India, Sri Lanka, Nepal, Kamboja, Indonesia, Filipina, Jepang, dan Australia (Mahmood,2013).

### II.3.1 Taksonomi

Klasifikasi *magic mushroom* adalah sebagai berikut :

|         |                             |
|---------|-----------------------------|
| Kingdom | : Fungi                     |
| Phylum  | : Basidiomycotina           |
| Class   | : Hymenomycotina            |
| Ordo    | : Agaricales                |
| Family  | : Strophariaceae            |
| Genus   | : <i>Psilocybe</i>          |
| Spesies | : <i>Psilocybe cubensis</i> |

(Nicholas dan Ogame, 2006)

### II.3.2 Morfologi

*Magic mushroom (Psilocybe cubensis (Early) singer)* adalah kelompok jamur halusinogen yang termasuk dalam genus *Psilocybe*. Jamur ini mempunyai tudung kepala botak, berwarna coklat dan hidup di daerah lembab seperti jamur pada umumnya, di sekitar tinja hewan herbivora (sapi, kuda, kerbau, dan lain-lain) yang telah diproses oleh bakteri (Mahmood,2013).

*Psilocybe cubensis (Early) singer* memiliki karakteristik antara lain badan buah berukuran kecil, tudung buah 0.5-4 cm, cembung atau berbentuk seperti bel, dengan bagian tengah menonjol, berwarna kuning kecoklatan atau coklat. Bilah adnexed, adnate, warna coklat, menjadi coklat gelap seiring dengan tuanya basidiospora, dan tepi

menjadi putih karena adanya sistidia. Batang tipis, gampang dipatahkan, gundul, warna coklat, dan berubah menjadi kebiruan kalau dilukai (Sertiarto, 2015).

### **II.3.3 Kandungan**

Jamur *Psilocybe cubensis* (Early) Singer mengandung senyawa kimia seperti psilosibin dan psilosin (Gartz, 1993). Psilosibin maupun psilosin adalah senyawa tryptamine organik, dimana keduanya secara kimia terkait dengan tryptophan asam amino dan secara struktural mirip dengan serotonin neurotransmitter (Anonim, 2018).

### **II.3.4 Manfaat**

*Magic mushroom* telah lama digunakan oleh bangsa asli Mesoamerika dalam ritual agama, dan banyak digunakan dalam penelitian eksperimental gangguan mental dan psikoterapi (Anonim, 2018).

Berdasarkan penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa zat aktif yang terdapat dalam *magic mushroom* (*Psilocybe cubensis* (Early) Singer) memiliki efek sebagai obat antidepresan dengan menghambat pengambilan kembali serotonin dan/atau noradrenalin (Kurama, 2013)