

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1. Pengertian Obat**

Definisi obat menurut Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 58 tahun 2014, Obat adalah produk biologi yang digunakan untuk mempengaruhi atau menyelidiki sistem fisiologi atau keadaan patologi dalam rangka penetapan diagnosis, pencegahan, penyembuhan, pemulihan, peningkatan kesehatan dan kontrasepsi untuk manusia (Permenkes, 2014). Menurut Undang-Undang RI Nomor 36 tahun 2009, Obat merupakan bahan atau paduan bahan, termasuk produk biologi yang digunakan untuk mempengaruhi sistem fisiologi atau keadaan patologi dalam rangka penetapan diagnosis, pencegahan, penyembuhan, pemulihan, dan peningkatan kesehatan untuk manusia. Menurut Permenkes No. 917 tahun 1993, Obat mempunyai beberapa golongan yaitu Obat Bebas, Obat Bebas Terbatas, Obat Wajib Apotek (OWA), Obat Keras, Narkotika dan Psikotropika (Kemenkes RI, 1993).

##### a) Obat bebas

Obat bebas merupakan obat yang dijual bebas di pasaran dan dapat dibeli tanpa resep dokter. Tanda khusus pada kemasan dan label obat bebas adalah lingkaran hijau dengan pinggiran hitam (DepKes RI, 1993). Contoh : parasetamol, vitamin, multivitamin, dan antasida.

##### b) Obat Bebas Terbatas

Obat bebas terbatas merupakan obat yang sebenarnya termasuk obat keras tetapi masih dapat dijual atau dibeli bebas tanpa resep dokter, dan

disertai dengan tanda peringatan. Tanda khusus pada kemasan dan label obat bebas terbatas adalah lingkaran biru dengan pinggiran hitam (DepKes RI, 1993). Contoh : CTM, decolgen, tremenza, thephylline, dan lactobion. Sebelum menggunakan obat, termasuk obat bebas dan obat bebas terbatas, sifat dan cara penggunaan harus diketahui agar penggunaannya tepat dan aman. Informasi ini dapat diperoleh dari label atau brosur pada kemasan obat bebas dan obat bebas terbatas. Tanda peringatan selalu dicantumkan pada kemasan obat bebas terbatas, berbentuk persegi panjang berwarna hitam berukuran panjang 5 (lima) sentimeter, lebar 2 (dua) sentimeter dan memuat pemberitahuan berwarna putih (Depkes RI, 2007).

c) Obat Keras

Obat keras adalah obat yang hanya dapat dibeli di apotek dengan resep dokter. Tanda khusus pada kemasan dan label adalah huruf K yang dilingkari merah dengan pinggiran hitam (DepKes RI, 1993). Contoh: Asam Mefenamat. Obat psikotropika adalah obat keras, baik alami maupun sintetik, bukan narkotika, yang mempunyai sifat psikoaktif melalui efek selektif pada susunan saraf pusat yang menyebabkan perubahan khas pada aktivitas mental dan perilaku. Contoh : Diazepam dan Phenobarbital.

d) Obat Narkotik

Obat Narkotika adalah obat yang berasal dari atau non sintetik atau semi sintetik yang menyebabkan penurunan atau perubahan kesadaran, penurunan rasa, pengurangan rasa sakit, dan efek tanaman (DepKes RI, 1993). Contoh : Morfin dan Petidin.

e) Obat *Over the counter* (OTC)

Obat OTC adalah obat yang dapat diberikan tanpa resep, obat yang dianggap aman dan efektif bagi orang yang menggunakannya tanpa bimbingan dari tenaga kesehatan tentang cara penggunaannya (Edmunds, 2010). Penggunaan obat OTC berlebihan atau penyalahgunaan obat bebas dapat menyebabkan masalah medis yang signifikan. Salah satu contohnya adalah rebound congestion (kemacetan balik yang lebih besar) karena penggunaan semprotan dekongestan hidung secara teratur selama lebih dari 3 hari. Penggunaan beberapa antasida yang tidak tepat dan jangka panjang (misalnya, aluminium hidroksida) dapat menyebabkan konstipasi dan bahkan impaksi (kegagalan erupsi di rahang karena kurangnya ruang di ruang rahang) pada orang tua, serta hipofosfatemia (kadar fosfat tinggi dalam darah). Penyalahgunaan pencahar dapat menyebabkan kram andomen dan gangguan cairan dan elektrolit (Katzung, 2010)

f) Obat Wajib Apotek

Menurut keputusan menteri No.347/MenKes/SK/VII/1990 OWA adalah obat keras yang dapat diserahkan oleh Apoteker kepada pasien tanpa resep Dokter. Berdasarkan Permenkes No.919/MenKes/Per/X/1993, untuk kriteria 13 obat yang bisa diserahkan kepada pasien tanpa menggunakan resep dari Dokter (Kemenkes RI, 1993), meliputi berikut:

- 1) Tidak di kontra indikasikan untuk penggunaan kepada wanita yang sedang hamil, dan anak di bawah usia 2 tahun dan orang tua di atas 65 tahun.

- 2) Pengobatan untuk diri sendiri dengan yang di maksud tidak memberikan resiko untuk kelanjutan penyakit.
- 3) Penggunaan tidak perlu menggunakan cara ataupun alat khusus yang dilakukan oleh tenaga kesehatan.
- 4) Pemakaianya yang dibutuhkan untuk penyakit pravelensnya tinggi.
- 5) Obat yang di maksud mempunyai rasio khasiat keamanan yang bisa dipertanggung jawabkan keamanannya.

Saat obat ditemukan pemberian nama berupa nama kimia yang menggambarkan struktur molekulnya, karena nama kimia obat sangat kompleks maka disingkat dengan kode tertentu. Contohnya seperti nama kimia paracetamol yaitu *N-acetyl-p-aminophenol* yang kemudian diberi kode tylenol dan asam mefenamat yang memiliki nama kimia *N- (2,3-xylyl) asam antranilat* yang diberi kode C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub> (Jozwiak-Bebenista, 2014). Setelah itu obat dilakukan berbagai uji klinis dan dinyatakan aman serta bermanfaat, maka obat tersebut dipatenkan oleh suatu perusahaan farmasi. Obat paten yang masa berlakunya sudah habis dapat dipasarkan oleh perusahaan farmasi lain dengan nama generiknya atau merek dagang (Yusuf, 2016).

a) Obat Generik

Obat Generik (*unbranded drug*) adalah obat dengan nama resmi yang telah ditetapkan dalam Farmakope Indonesia dan INN (*International Non-proprietary Names*) dari WHO (*World Health Organization*) untuk zat berkhasiat yang dikandungnya. Nama generik

ini ditempatkan sebagai judul dari monografi sediaan obat yang mengandung nama generik tersebut sebagai zat tunggal (Depkes RI, 2010). Obat generik memiliki harga yang relatif lebih terjangkau dibandingkan dengan obat bermerek, namun kualitasnya tidak berbeda dengan obat bermerek yang ada di pasaran (Rahmawati, 2016).

Obat generik mempunyai dua jenis yaitu obat generik bermerk dagang dan obat generik berlogo. Obat generik bermerk dagang adalah obat yang dibuat sesuai dengan komposisi dari obat paten setelah masa patennya berakhir (Zakaria, 2010). Obat generik bermerk dagang merupakan obat yang menggunakan nama milik produsen obat yang bersangkutan dan nama obat yang diberikan oleh pabriknya sudah terdaftar dikementerian kesehatan maupun badan pengawasan obat suatu negara (Yunarto, 2010). Tanda dari obat generik bermerk dapat dilihat dari bungkusannya terdapat huruf r besar didalam lingkaran. Umumnya produk obat generik bermerk lebih murah dibandingkan obat patennya (Zakaria, 2010).

Obat generik berlogo (OGB) merupakan obat yang memiliki komposisi yang sama dengan obat patennya, namun tiak memiliki merk dagang tetapi ditandai dengan mencantumkan logo khusus pada penandaannya. OGB dipasarkan dengan nama zat aktif atau senyawa obat sebagai nama produknya, contohnya: Amoksisilin 500 mg, Simvastatin 10 mg, dan Glimepiride 2 mg. OGB dapat dikenali dari logonya yaitu berupa lingkaran hijau berlapis-lapis dengan tulisan

GENERIK ditengahnya. OGB mempunyai harga yang sangat terjangkau oleh masyarakat, karena sudah ditetapkan oleh Departemen Kesehatan Republik Indonesia (Zakaria, 2010).

b) Obat Bermerek

Obat bermerek adalah obat generik yang dinamai sesuai keinginan dari produsen farmasi yang memproduksinya (Dinkes RI, 2018). Obat bermerk merupakan obat yang dipasarkan dengan nama dagang tertentu yang didaftarkan oleh produsennya. Berdasarkan UU No. 14 tahun 2001 masa berlaku obat paten di Indonesia yaitu 20 tahun dan obat serupa tidak boleh diproduksi oleh perusahaan lain dan tidak boleh dipasarkan. Sebenarnya obat bermerk berasal dari obat paten yang masa patennya sudah habis. Obat ini kemudian disebut obat generik, kemudian dibagi menjadi 2 yaitu generik berlogo dan generik bermerk, obat generik bermerk yang lebih umum dikenal dengan obat bermerk (Jenah RA., 2014). Contoh obat yang dipasarkan dengan berbagai merek adalah paracetamol dengan merek seperti Panadol, Sumagesic, Sanmol, Dumin, dan lain-lain (Tjay dan Rahardja, 2013). Obat bermerek biasanya memiliki harga yang relatif lebih tinggi dikarenakan berbagai faktor yaitu adanya biaya operasional yang tinggi, biaya promosi, hingga biaya kemasan (Yusuf, 2016).

## 2.2. Analgesik

Analgesik adalah obat yang mengurangi rasa sakit atau nyeri yang bekerja pada sistem saraf pusat tanpa menurunkan kesadaran (Chandra *et al.*,

2016). Analgesik adalah zat yang bisa mengurangi rasa nyeri tanpa mengurangi kesadaran (Tjay dan Rahardja, 2015). Nyeri adalah perasaan sensoris dan emosional yang mengganggu, berhubungan dengan ancaman, timbulnya gangguan atau kerusakan jaringan, sedangkan inflamasi adalah respon protektif terhadap kerusakan jaringan sehingga terjadi peradangan yang disebabkan oleh trauma fisik dan agen mikrobiologi (Sherwood, 2012).

Nyeri dapat dapat diklasifikasikan menjadi dua yaitu nyeri akut dan nyeri kronik berdasarkan lamanya nyeri. Nyeri akut adalah nyeri yang mempunyai durasi sampai 7 hari yang terjadi secara mendadak, sedangkan nyeri kronik adalah perasaan tidak nyaman atau sakit berupa nyeri yang dialami seseorang lebih dari 7 hari, berbulan-bulan bahkan bertahun-tahun (Ikawati, 2011). Nyeri dapat diatasi dengan menggunakan berbagai macam obat analgesik, mekanisme analgesik di dalam tubuh yaitu dengan cara menghalangi pembentukan rangsang dalam reseptor nyeri, saraf sensoris, dan sistem syaraf pusat (Arif, 2010). Analgesik bekerja dengan cara menghambat enzim *cyclooxygenase (COX)* yang merupakan jalur pertama sintesis mediator nyeri seperti prostaglandin. Obat analgesik dibagi menjadi 2 golongan yaitu analgesik *opioid* dan analgesik *non-opioid*.

a) Analgesik *opioid* atau narkotik

Analgesik *opioid* atau narkotik adalah senyawa yang dapat menekan fungsi sistem saraf pusat secara selektif dan dapat menimbulkan ketergantungan, golongan obat ini digunakan untuk meredakan atau menghilangkan rasa sakit seperti pada fraktur atau kanker (Wardoyo *et al.*,

2019). Reseptor *opioid* terdistribusi luas dalam sistem saraf pusat dan sudah diklasifikasikan menjadi tiga tipe utama, yaitu reseptor  $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\kappa$ . Reseptor  $\mu$  mempunyai konsentrasi yang paling tinggi dalam daerah otak yang terlibat dalam antinosiseptif dan merupakan reseptor yang berinteraksi dengan sebagian besar analgesik *opioid* untuk menghasilkan analgesia.

Kortikosteroid terhambat Enzim *lipoksigenase* Enzim *fosfolipase* Prostaglandin E2 (PGE2), Prostaglandin F2 (PGF2), Prostaglandin D2 (PGD2), Tromboksan A2 (TXA2) Prostasiklin (PGI2) Enzim *Siklooksigenase Hidroperoksid Endoperoksid Leukotrien* 17 Reseptor  $\mu$  memperantara efek analgesik mirip morfin, euphoria, depresi napas, miosis, berkurangnya motilitas saluran cerna (Mita dan Husni, 2017). Contoh obat-obatan golongan *opioid* yaitu Metadon, Fentanil dan kodein (Dewoto., 2016).

b) *Analgesik non-opioid* atau *analgesik perifer*.

*Analgesik non-opioid* atau *analgesik perifer* adalah obat yang dapat menghilangkan atau meringankan rasa nyeri tanpa berpengaruh pada sistem susunan saraf pusat dan tidak mengakibatkan efek ketergantungan (Mita dan Husni, 2017). Obat analgesik *non-opioid* merupakan salah satu golongan obat yang digunakan untuk meredakan atau menghilangkan rasa nyeri tanpa mengubah kesadaran. Obat-obat ini merupakan suatu kelompok obat yang heterogen secara kimia, walaupun demikian obat-obat ini memiliki banyak persamaan dalam efek terapi maupun efek samping (Wilmana *et al.*, 2016).

Menurut Akhmad (2017) analgesik *non-opioid* dibagi menjadi beberapa kelompok yaitu:

- 1) Para-aminofenol : paracetamol
- 2) Salisilat : asetosal, salisilamida dan benorilat.
- 3) Penghambat prostaglandin (*Non Steroid Antiinflamatory Drugs/NSAIDs*) : ibuprofen, diklofenak, *celcoxib*, *piroxicam*, naproksen, fenilbutazon, dll.
- 4) Derivat antranilat : mefenaminat, glafenin.
- 5) Derivat-pirazolinon : propifenazon, isopropilaminofenazon, dan metamizol.
- 6) Benzidamin

### 2.3. Paracetamol

Paracetamol merupakan analgesik yang paling umum digunakan di seluruh dunia dan direkomendasikan sebagai terapi lini pertama dalam kondisi nyeri (NCBI, 2021). Dipasarkan pertama kali pada tahun 1955 sebagai obat analgesik dan antipiretik yang diresepkan untuk anak-anak dengan nama dagang *Tylenol Children's Elixir*. Pada tahun 1956 paracetamol tersedia dalam bentuk tablet dosis 500 mg dengan nama dagang Panadol. Mekanisme kerja paracetamol yaitu dengan menghambat aktivitas *COX-1* dan *COX-2* pada proses sintesis prostaglandin tanpa adanya efek antiinflamasi seperti pada golongan NSAID namun paracetamol tidak memiliki efek samping gastrointestinal pada dosis standar (Jozwiak-Bebenista, 2014). Paracetamol memiliki mekanisme kerja sebagai analgesik yaitu dengan cara menghambat

nitrit oksida dan menghambat pelepasan prostaglandin E2 (Madhusudhan SK., 2013). Paracetamol juga memiliki beberapa mekanisme toksisitas terhadap ginjal, mekanisme yang mungkin terjadi menyangkut jalut sitokrom P-450, sintesis prostaglandin, dan enzim *N-deasetilase*. CYP-450 mikrosomal enzim yang terlibat dalam proses ini ditemukan di hati maupun di ginjal, walaupun sedikit berbeda pada masing-masing organ, kondisi yang berhubungan dengan peningkatan enzim CYP-450 akan meningkatkan toksisitas paracetamol (Steeds CE., 2012).



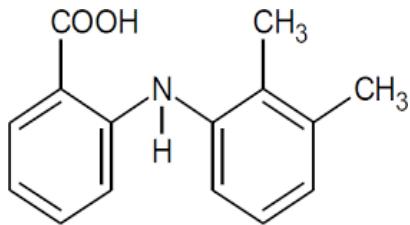
Gambar 2.1 Struktur Paracetamol (NCBI, 2021).

Rumus Molekul :	$C_8H_9NO_2$
Pemerian :	Serbuk hablur, putih tidak berbau rasa sedikit pahit.
Kelarutan :	Larut dalam air mendidih dan dalam natrium hidroksida 1 N, mudah larut dalam etanol.
Penyimpanan :	Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya. Simpan dalam suhu ruang, hindarkan dari

kelembapan dan panas (Kemenkes, 2013).

#### 2.4. Asam Mefenamat

Asam mefenamat merupakan salah satu jenis obat NSAID yang sudah banyak digunakan untuk meredakan nyeri akibat reumatik, cidera jaringan lunak, kondisi nyeri pada otot rangka, dan dismenoria (Roberts L. J. dan Morrow J. D., 2010). Asam mefenamat merupakan salah satu obat wajib apotik banyak digunakan oleh masyarakat pada nyeri ringan sampai sedang yang dapat dibeli tanpa resep dokter tetapi harus dilakukan swamedikasi, misalnya nyeri kepala, gigi, otot atau sendi (reumatik, encok), perut nyeri haid (*dysmenorhoea*), nyeri akibat benturan atau kecelakaan (trauma). Pada nyeri berat seperti pembedahan atau fraktur (tulang patah) kerjanya kurang efektif. Asam mefenamat merupakan golongan NSAID yang mempunyai mekanisme kerja dengan menghambat prostaglandin melalui penghambatan terhadap enzim siklooksigenase (*COX-1* dan *COX-2*) untuk meredakan nyeri (Mercya Y., *Et.Al.*, 2017) Efek samping yang sering terjadi yaitu menimbulkan gangguan lambung usus, reaksi reaksi alergi kulit dan tidak dianjurkan untuk anak-anak (Tjay TH dan Raharja K, 2010). Asam mefenamat adalah N-(2,3 Xilil) turunan asam antranilat dengan rumus molekul  $C_{15}H_{15}NO_2$  dan berat molekul 241,29.



**Gambar 2.2** Struktur Asam Mefenamat (Depkes RI, 2020).

Rumus molekul	: C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>2</sub>
Bobot molekul	: 241,29
Pemerian	: Serbuk hablur warna putih atau hampir putih, dapat melebur pada suhu lebih kurang 230°C disertai peruraian.
Kelarutan	: Larut dalam larutan alkali hidroksida, agak sukar larut dalam kloroform, kurang larut dalam etanol dan metanol, praktis tidak larut dalam air.
Persyaratan kadar	: Tablet asam mefenamat mengandung asam mefenamat, C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>2</sub> tidak kurang dari 93,0% dan tidak lebih dari 107,0% dari jumlah yang tertera pada etiket (Depkes RI, 2020)

## 2.5. Mencit (*Mus musculus*)

Hewan uji coba yang sering digunakan yaitu mencit, tikus putih, kelinci, dan hamster. Penggunaan mencit sebagai hewan uji coba laboratorium sekitar 40%-80% karena siklus hidupnya yang relatif pendek, mudah ditangani, dan sifat anatomis dan fisiologinya terkarakteristik dengan baik. Selain itu

mencit dipilih sebagai hewan coba karena mewakili kelas mamalia sehingga sistem reproduksi, pernapasan, dan peredaran darahnya menyerupai manusia (Tolistiawaty *et al.*, 2014). Mencit yang digunakan biasanya berumur 2-3 bulan dengan berat badan 20-30 gram (Afrianti *et al.*, 2014).

Mencit yang digunakan sebagai hewan percobaan harus memenuhi syarat bebas dari kuman patogen, karena adanya kuman patogen dapat mengganggu jalannya reaksi pada percobaan yang akan diujikan. Kemampuan mencit dalam memberikan reaksi imunitas harus baik dan peka terhadap suatu penyakit. nutrisi, kebersihan, pemeliharaan, dan kesehatan hewan uji coba juga harus baik dan terjaga (Tolistiawaty *et al.*, 2014).

Karakteristik biologis dari mencit (*Mus musculus*) yaitu :

- a. Jumlah sekali lahir : 6-15 ekor
- b. Masa laktasi : 21 hari
- c. Frekuensi kelahiran : 5-10 kali/tahun
- d. Umur dewasa : 40-75 hari (jantan) dan 35-60 hari (betina)
- e. Umur dikawinkan : 8 minggu (jantan dan betina)
- f. Siklus kelamin : Poliestrus
- g. Siklus estrus : 4-5 hari
- h. Lama estrus : 12 jam
- i. Perkawinan : pada waktu estrus
- j. Ovulasi : 8-11 jam sesudah timbul estrus, spontan
- k. Fertilisasi : 7-10 jam sesudah kawin
- l. Implantasi : 4-6 hari sesudah fertilisasi

- m. Berat dewasa : jantan 30-40 g dan betina 18-35 g
- n. Aktivitas : nokturnal (malam)

## 2.6. Uji Aktivitas Analgesik terhadap Mencit

Uji aktivitas analgesik pada mencit dapat menggunakan beberapa metode seperti metode stimulasi panas, stimulasi tekanan, stimulasi listrik, dan stimulasi kimiawi atau geliat (*writhing test*). Pada penelitian ini menggunakan metode geliat dengan memberikan rasa nyeri kepada mencit dengan injeksi iritan seperti asam asetat 1% kedalam rongga peritoneal mencit. Asam asetat merupakan senyawa asam organik yang berfungsi sebagai iritan yang dapat merusak jaringan secara lokal dan menyebabkan nyeri rongga perut pada pemberian intraperitoneal yang mempunyai mekanisme kerja dengan memicu kerja enzim *cyclooxygenase (COX)* dalam memproduksi prostaglandin sehingga menimbulkan nyeri dan respon nyeri pada mencit yang ditandai dengan geliat ((Wulandari dan Hendra, 2011) Sebelum di induksi asam asetat 1% dilakukan orientasi sebanyak 3 kali dengan dosis 25 mg, 50 mg, dan 75 mg/kg konsentrasi yang digunakan berdasarkan penelitian yang telah dilakukan oleh (Wulandari dan Hendra, 2011). Mencit akan bereaksi dengan perilaku peregangan atau disebut dengan geliat, metode tersebut dikenal sebagai *writhing test* (Costa, 2016). Gliat mencit dihitung pada saat mencit mulai merasakan sakit yang ditandai dengan meregangnya tubuh mencit setiap 5 menit selama 1 jam. Hasilnya di kumulatifkan sebagai daya geliat hewan percobaan perjam (Afrianti *et al.*, 2014).

### a. Metode Stimulasi Panas

Stimulasi rangsangan panas pada metode ini diberikan secara radiasi dengan intensitas tetap, dikenal dengan metode *tail flick* oleh *D'amour-Smith*. Sumber panas yang dikeluarkan secara radiasi berasal dari tegangan 6-8 volt dilengkapi dengan satu refraktor untuk memfokuskan panas lampu melalui suatu lensa menuju ujung ekor tikus yang terletak 6 inci di bawah lampu. Pada metode ini hewan percobaan di tempatkan diatas plat panas dengan suhu tetap sebagai stimulus nyeri, memberikan respon dalam bentuk mengangkat atau menjilat telapak kaki depan, atau meloncat. Selang waktu antara pemberian stimulus nyeri dan terjadinya respon, yang disebut waktu reaksi, dapat diperpanjang oleh pengaruh obat-obat analgesik. Perpanjangan waktu reaksi ini selanjutnya dapat dijadikan sebagai ukuran dalam mengevaluasi aktivitas analgesik (Marlyne, 2012).

Kelemahan metode *tail flick* yaitu sangat melelahkan mata. Keuntungan dari metode stimulasi panas adalah rangsangannya alami, mudah dikontrol, tidak menyebabkan kerusakan jaringan walaupun rangsangan untuk menimbulkan rasa sakit dilakukan berkali-kali, dan dapat digunakan pada subyek yang bergerak ataupun tidak bergerak (Marlyne, 2012).

### b. Metode Stimulasi Listrik

Metode stimulasi listrik biasanya menggunakan kera (*Macaca mulata*) untuk melaksanakan elektrode aliran listrik yang dipasang di *ganglion gaseri* atau telinga. Rangsangan listrik secara bertahap

intensitasnya dapat ditingkatkan secara berurutan (berlangsung selama beberapa detik) melalui elektroda subkutan yang ditempatkan di ekor tikus atau mencit. Ketika intensitas secara bertahap meningkat rangsangan listrik diterapkan dari tegangan konstan 40-50 V, gerakan refleks ekor dapat diamati, vokalisasi pada saat stimulasi, dan kemudian melanjutkan vokalisasi di luar periode stimulasi. Morfin seperti obat yang efektif dalam model ini. Mungkin ada kemungkinan kematian hewan karena arus listrik. Stimulasi ultrasonik ekor dapat digunakan di tempat stimulasi listrik. Metode ini cepat, sederhana dan tepat. Stimulasi dapat diterapkan berulang kali tanpa menyebabkan cedera pada jaringan (Marlyne, 2012).

Keuntungan metode stimulasi listrik adalah stimulan dapat dikontrol menggunakan stimulator arus listrik yang dipertahankan konstan walaupun terjadi fluktuasi daya tahan subyek, dapat digunakan dan diukur dengan mudah, dapat menghasilkan rasa sakit yang hebat tanpa merusak jaringan, dapat diulang dengan interval yang sangat pendek, *onsetnya* cepat, dan dapat digunakan pada segala macam spesies (Marlyne, 2012).

#### c. Metode Stimulasi Tekanan

Metode ini menggunakan alat dua buah *syringe* yang dihubungkan pada kedua ujungnya, bersifat elastis, fleksibel, dan terdapat pipa plastik yang diisi dengan cairan. Sisi dari pipa dihubungkan dengan manometer. *Syringe* yang pertama diletakkan dengan posisi vertikal, ujungnya menghadap ke atas. Ekor tikus diletakkan di bawah penghisap *syringe*. Ketika tekanan diberikan pada

*syringe* kedua, maka tekanan akan terhubung pada sistem hidrolik pada *syringe* yang pertama lalu pada ekor tikus. Tekanan sama pada *syringe* kedua akan meningkatkan tekanan pada ekor tikus, sehingga akan menimbulkan respon dan dapat terbaca (Milind dan yadav, 2013).

Keuntungan dari metode ini adalah rangsangannya alami, mudah digunakan tanpa adanya peralatan mekanik atau elektronik yang mahal, namun terdapat kendala bahwa kontrol dan ukuran parameter stimulus yang baik sulit didapatkan tanpa adanya peralatan mekanik dan elektronik yang canggih. Selain itu, metode ini hanya digunakan pada hewan coba yang tidak bergerak (sudah dibius) karena pada hewan yang bergerak akan menyulitkan kontrol dan pengukuran (Milind dan yadav, 2013).

d. Metode Stimulasi Kimia atau Geliat (*writhing test*)

Metode geliat merupakan cara untuk mengevaluasi obat berdasarkan kemampuannya dalam menekan atau menghilangkan rasa nyeri yang diinduksi secara kimia pada hewan percobaan mencit. Metode geliat adalah langkah pengujian awal untuk mengetahui adanya efek analgesik pada suatu senyawa dan metode ini juga cukup peka untuk pengujian-pengujian senyawa analgetik yang mempunyai efek analgetik lemah, sederhana, dan mudah dilakukan (Anggraeni, 2010).

Metode geliat dilakukan menggunakan asam asetat sebagai penginduksi rasa nyeri. Rasa nyeri pada mencit diperlihatkan dalam bentuk

respon gerakan geliat yaitu kedua pasang kaki ke depan dan ke belakang serta kontraksi perut sehingga perut mencit menyentuh lantai dan kedua kaki ditarik ke belakang, yang muncul dalam waktu maksimal lima menit setelah induksi (Mishra *et al.*, 2011). Hewan tersebut bereaksi dengan perilaku peregangan yang disebut geliatan, selanjutnya dikenal dengan metode *writhing test*.

## 2.7. Landasan Teori

Nyeri merupakan salah satu keluhan utama yang paling banyak membawa pasien keluar masuk ke fasilitas pelayanan kesehatan. Diperkirakan bahwa prevalensi nyeri kronik di dunia pada orang dewasa adalah 20% dan sebesar 10% orang dewasa didiagnosis mengalami nyeri kronik setiap tahunnya (Goldberg DS, McGee SJ., 2011). Analgesik merupakan obat yang dapat mengurangi atau menghilangkan rasa nyeri yaitu berupa obat-obat yang dapat menghilangkan rasa sakit tetapi tidak menghilangkan kesadaran (Mita dan Husni, 2017). Nyeri didefinisikan oleh Asosiasi Internasional Studi Nyeri sebagai pengalaman sensorik dan emosional yang tidak menyenangkan terkait dengan potensi kerusakan jaringan atau aktual (Sweetman, 2009).

Berdasarkan penelitian Harahap *et al.* (2017) yang dilakukan di Kota Panyabungan swamedikasi terbesar merupakan nyeri dengan persentasenya 51,2 % dan nyeri yang dialami responden berupa nyeri haid, sakit gigi, pegal-pegal serta sakit kepala. Obat analgesik yang sering digunakan dalam swamedikasi adalah golongan analgesik yang berjenis *non-opioid* seperti

paracetamol dan asam mefenamat, karena obat analgesik golongan *non-opioid* tidak bersifat adiktif seperti obat analgesik golongan *opioid*. Paracetamol merupakan obat analgesik-antipiretik golongan obat bebas yang kemasannya ditandai dengan lingkaran berwarna hijau dan relatif aman digunakan, karena dapat diperoleh tanpa resep dokter di apotek atau pelayanan kesehatan lainnya (Syafitri *et al.*, 2017). Efek analgesik pada paracetamol yaitu menghilangkan atau mengurangi nyeri ringan sampai sedang dengan mekanisme menghambat proses sintesis prostaglandin yang lemah pada jaringan perifer dan tidak memiliki efek antiinflamasi yang bermakna (Katzung, 2012). Asam mefenamat merupakan salah satu golongan obat wajib apotek yang bisa dibeli tanpa resep dokter tetapi harus dilakukan swamedikasi dan banyak digunakan oleh masyarakat pada nyeri ringan sampai sedang, seperti nyeri kepala, gigi, nyeri otot atau sendi, nyeri haid (*dysmenorrhea*), serta nyeri akibat benturan atau kecelakaan (trauma) tetapi pada nyeri berat seperti pembedahan atau fraktur (tulang patah) kerjanya kurang efektif (Tjay TH dan Raharja K, 2010). Paracetamol dan asam mefenamat mempunyai mekanisme kerja sebagai analgesik yang sama yaitu dengan cara menghalangi dan menghambat produksi prostaglandin melalui enzim *cyclooxygenase (COX)* yang akan menyebabkan rasa sakit atau nyeri, jadi paracetamol dan asam asam mefenamat boleh dikombinasikan atau dikonsumsi secara bersamaan kerena tidak terbukti menyebabkan interaksi antar obat (Katzung, *et. al.*, 2015)

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan oleh Utomo, P. N., (2016) menunjukkan bahwa kombinasi paracetamol dan kurkumin pada mencit putih

jantan memiliki efektivitas dalam menghambat nyeri yang lebih baik dibandingkan kelompok kontrol negatif CMC 0,5%. Hasil penelitian yang dilakukan oleh Zulkifli dan Octaviany, (2019) menunjukkan bahwa efek analgesik pemberian pembanding asam mefenamat pada mencit jantan lebih efektif dibandingkan ekstrak akar binasa dengan konsentrasi 5% b/v pada taraf  $\alpha$  0,05. Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan oleh Kurniawan, (2015) menggunakan asam asetat 1% sebagai induksi nyeri menggunakan metode geliat menunjukkan hasil bahwa obat dosis tunggal paracetamol 500 mg memiliki aktivitas analgesik yang sama pada mencit putih jantan dengan obat dosis kombinasi paracetamol 350 mg dan ibuprofen 200 mg. Metode geliat merupakan metode yang peka untuk pengujian senyawa-senyawa analgesik yang memiliki daya analgesik lemah seperti analgesik golongan *non-opioid* dan metode ini cukup sederhana dan memberikan hasil yang spesifik (Kurniawan, 2015).

Berdasarkan uraian diatas, dapat mendukung terkait perbandingan efektivitas analgesik dua sediaan tablet paracetamol generik dan tablet asam mefenamat generik terhadap mencit putih jantan (*Mus musculus*) menggunakan metode geliat.

## 2.8.Kerangka Konsep

Dosis atau konsentrasi setelah dikonversi :

- Paracetamol generik : 65 mg/kg BB
- Asam mefenamat generik : 65 mg/kg BB
- Kombinasi tablet paracetamol generik dan asam mefenamat dengan dosis setengah dari 65mg/kg BB (1:1) :
  - Tablet paracetamol : 32,5 mg/kg BB
  - Tablet asam mefenamat : 32,5 mg/kg BB

Sampel yang digunakan adalah mencit putih (*Mus musculus*), dengan kriteria sebagai berikut :

- Jenis kelamin : Jantan
- Berat badan : 20-30 gram
- Usia : 2-3 bulan

Uji Analgesik menggunakan metode geliat, 20 mencit putih jantan dikelompokkan secara acak menjadi 4 kelompok :

- Kelompok I (Kontrol negatif)
  - Kelompok II (Paracetamol)
  - Kelompok III (Asam mefenamat)
  - Kelompok IV (Kombinasi paracetamol dan asam mefenamat)
- setiap kelompok diberi perlakuan secara peroral. Kemudian dihitung jumlah geliat setiap 5 menit yaitu 5', 10', 15', 20', 25', 30', 35', 40', 45', 50', 55', dan 60' selama 1 ijam.

Analisis data menggunakan uji *Kruskal Wallis*

Efektivitas analgesik sediaan tablet Paracetamol generik, tablet Asam Mefenamat generik, dan kombinasi tablet Paracetamol generik dan tablet Asam Mefenamat generik

Gambar 2.3 Kerangka Konsep.

Keterangan :

Variabel Bebas : ————— Variabel Terkontrol : - - - -

Variabel Terikat : - - - -

## 2.9. Hipotesa

Berdasarkan latar belakang dan tinjauan pustaka, maka dapat diambil dugaan sementara bahwa :

$H_0$  = Tidak ada perbedaan bermakna antara efektivitas analgesik sediaan tablet paracetamol generik, asam mefenamat generik, dan kombinasi tablet paracetamol dan asam mefenamat generik.

$H_a$  = Ada perbedaan bermakna antara efektivitas analgesik sediaan tablet paracetamol generik, asam mefenamat generik, dan kombinasi tablet paracetamol dan asam mefenamat generik..