

## BAB I PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Nyeri adalah pengalaman sensorik dan emosional yang terkait dengan ancaman, gangguan, atau kerusakan jaringan. Nyeri merupakan tanda adanya gejala atau gangguan dalam tubuh, seperti peradangan, infeksi, atau kejang otot. Nyeri dapat disebabkan oleh rangsangan mekanik, kimia, termal, atau listrik yang dapat merusak jaringan dan melepaskan zat mediator nyeri. Penggunaan berbagai jenis obat analgetik dapat membantu mengatasi nyeri (Rahmiyani *et al.*, 2022). Salah satu jenis nyeri yaitu nyeri nosiseptif merupakan jenis nyeri yang biasanya cepat membaik setelah bagian tubuh yang sakit sembuh. Nyeri dapat timbul akibat berbagai faktor, baik fisik maupun psikologis. Contohnya, nyeri akibat terkena air panas atau luka tusukan benda tajam merupakan nyeri fisik. Penyebab nyeri dapat dibagi menjadi dua kategori utama yaitu nyeri fisik dan psikologis. Nyeri psikologis disebabkan oleh trauma psikologis yang memengaruhi kondisi fisik, sedangkan nyeri fisik disebabkan oleh trauma mekanik, termal, atau kimia. Pada nyeri akut, penyebab utama meliputi agen pencedera fisiologis (seperti inflamasi dan iskemia), agen pencedera kimiawi (seperti bahan kimia iritan), dan agen pencedera fisik (seperti abses, amputasi, atau luka bakar) (Nurhanifah & Sari, 2022).

Analgesik merupakan obat yang digunakan untuk mengatasi rasa nyeri atau obat-obatan tanpa menyebabkan kehilangan kesadaran (Taufiq, 2023). Obat golongan analgesik terbagi menjadi 2 yaitu analgesik opioid (sentral) dan analgesik non-narkotik (perifer), analgesik opioid memiliki sifat yang mirip dengan morfin dan opium yang digunakan untuk mengatasi nyeri berat (Wardoyo & Oktarlina, 2019). Analgesik sentral adalah obat yang memiliki kemampuan meredakan nyeri secara efektif tanpa menyebabkan efek kecanduan. Meskipun analgesik sentral menawarkan pengurangan nyeri yang signifikan, tetapi perlu digunakan dengan hati-hati untuk menghindari risiko efek samping dan potensi kecanduan (Indra, 2013). Sebaliknya, analgesik non-narkotik atau perifer terdiri dari obat-obatan yang tidak memiliki efek sedatif atau euforia yang sering terkait dengan obat-obatan narkotik dan umumnya digunakan untuk mengobati nyeri ringan hingga sedang dengan mekanisme yang berbeda dari analgesik sentral (Amalia *et al.*, 2021).

Penggunaan analgesik sentral, penting untuk mempertimbangkan karena obat ini dapat menimbulkan risiko kecanduan serta efek samping termasuk adiksi, depresi pernapasan, hipotensi, toleransi, dan (Tiaravista *et al.*, 2019). Efek samping ini dapat mengganggu perawatan dan memperlambat proses pemulihan, namun analgesik sentral terbukti efektif dalam meredakan nyeri ringan hingga sedang hingga berat (Indra, 2013; Lewi *et al.*, 2016).



Sedangkan analgesik perifer seperti aspirin, asam mefenamat, dan parasetamol, sering dipilih oleh masyarakat umum karena memiliki potensi kecanduan yang lebih rendah dibandingkan dengan analgesik sentral. Namun, konsumsi obat-obatan analgesik perifer secara berlebihan dapat menyebabkan kerusakan pada hati. Selain itu, efek samping lain yang mungkin muncul termasuk reaksi hipersensitivitas, gangguan pada lambung dan usus, serta kerusakan ginjal (Wardoyo & Oktarlina, 2019). Kemajuan di industri farmasi terus berlanjut, terutama dalam upaya mencari obat pereda nyeri yang optimal. Obat dianggap optimal apabila memiliki harga terjangkau, efek samping yang minimal serta mampu memberikan efek analgesik yang kuat namun aman ketika dikonsumsi dalam dosis yang kecil (Indra, 2013).

Pengembangan senyawa bahan dari alam yang memiliki potensi sebagai analgesik terus dikembangkan, salah satu senyawa dari bahan alam yaitu asam galat dilaporkan memiliki manfaat farmakologis, seperti antibakteri, antivirus, analgesik dan antioksidan (Junaidi & Anwar, 2017). Asam galat (3,4,5-trihidroksibenzoat) merupakan senyawa golongan polifenol tumbuhan yang umum ditemukan pada teh hijau, kenari, anggur, dan buah beri lainnya karena memiliki kadar yang tinggi (Trevisan *et al.*, 2014). Penelitian menunjukkan bahwa asam galat memiliki sifat antioksidan yang dapat berperan dalam melindungi sel dari kerusakan akibat stres oksidatif yang sering berhubungan dengan nyeri (Wen *et al.*, 2022). Selain itu, asam galat juga berpotensi sebagai antiinflamasi hal ini dikaitkan dengan beberapa mekanisme, salah satunya sebagai penghambatan COX-2 (Trevisan *et al.*, 2014). Asam galat yang diberikan secara oral dalam dosis antara 40-100 mg/kg dapat mengurangi efek nefrotoksik dengan meningkatkan aktivitas ginjal. Efek analgesik asam galat melibatkan penghambatan transmisi sinyal nyeri ke otak, sehingga dapat mengurangi persepsi nyeri (Kaur & Muthuraman, 2019).

Nyeri induksi termal dilakukan dengan menggunakan suhu konstan sebesar 55°C untuk induksi nyeri secara termal. Suhu yang melebihi 45°C mulai dapat menyebabkan kerusakan jaringan akibat panas, yang mengubah sensasi menjadi nyeri. Dengan demikian, nyeri yang disebabkan oleh panas sangat berkaitan dengan kemampuan suhu panas untuk merusak jaringan. Nyeri ini timbul sebagai respon terhadap stimulus panas yang merangsang reseptor nyeri termosensitif, yaitu reseptor yang peka terhadap suhu ekstrem, baik panas maupun dingin (Rahmiyani *et al.*, 2022).

Metode pengujian analgesik narkotik yang mengevaluasi efek secara melibatkan penggunaan teknik seperti induksi panas atau *hotplate*. Metode ini efektif untuk mengevaluasi mekanisme dengan mempengaruhi penghilang rasa sakit di tingkat pusat. Metode menggeliat biasanya digunakan untuk menguji efek analgesik perifer. Oleh karena itu, metode induksi panas dan metode lainnya merupakan metode yang umum digunakan untuk mengevaluasi efek



analgesik baik secara sistem sentral maupun sistem perifer (Sianturi & Rachmatiah, 2020).

Hingga saat ini, belum ada penelitian yang secara khusus mengevaluasi efek analgesik asam galat pada model hewan coba mencit (*Mus musculus*) dengan rangsangan panas. Penelitian ini diperlukan untuk menginvestigasi kemampuan asam galat dalam mengurangi nyeri yang diinduksi oleh stimulus panas.

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, maka rumusan masalah penelitian ini, yaitu:

1. Bagaimana efektivitas asam galat sebagai kandidat analgesik pada hewan uji mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi panas?
2. Berapa dosis asam galat yang efektif sebagai kandidat analgesik pada hewan uji mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi panas?

## 1.3 Tujuan

Berdasarkan rumusan masalah di atas, maka tujuan penelitian ini yaitu:

1. Untuk mengetahui efektivitas asam galat sebagai analgesik pada hewan uji mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi panas
2. Untuk mengetahui dosis asam galat yang efektif sebagai analgesik pada hewan uji mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi panas



## BAB II METODE PENELITIAN

### 2.1 Alat dan Bahan

Alat-alat yang digunakan pada penelitian ini adalah alat-alat gelas kimia (Pyrex<sup>®</sup>), *hot plate*, kanula/sonde mencit, spoit 1 cc, sendok tanduk, kertas perkamen, spidol, *stopwatch*, timbangan analitik (Ohaus<sup>®</sup>), dan timbangan hewan (Hennerr<sup>®</sup>).

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah air suling, asam galat 5 g (Merck<sup>®</sup>), Na-CMC, dan tablet morfin (MST CONTINUS<sup>®</sup>) 15 mg.

### 2.2 Metode Penelitian

#### 2.2.1 Pembuatan larutan koloidal natrium CMC 1% b/v

Sebanyak 1 gram serbuk natrium CMC ditimbang dan dimasukkan sedikit demi sedikit ke dalam lumpang yang berisi air suling panas sebanyak 10 ml dengan suhu 70 °C. Campuran kemudian dipindahkan ke dalam gelas piala, lalu diaduk hingga membentuk larutan koloidal yang homogen. Setelah itu, volume larutan koloidal dicukupkan dengan air suling hingga volume 100 ml (Handayani *et al.*, 2023).

#### 2.2.2 Pembuatan suspensi asam galat

Sejumlah serbuk asam galat ditimbang sesuai hasil perhitungan dosis sesuai hasil perhitungan untuk 3 variasi dosis yaitu 20, 60, dan 100 mg (perhitungan terlampir) lalu dimasukkan ke dalam labu tentukur 5 mL. Setelah itu, serbuk disuspensikan dengan larutan Na-CMC 0,5% dan dicukupkan hingga tanda batas. Larutan asam galat dimasukkan ke dalam wadah yang tertutup (Ayuchecaria *et al.*, 2020).

#### 2.2.3 Pembuatan suspensi morfin

Sebanyak 20 tablet morfin 15 mg ditimbang untuk menghitung bobot rata-rata morfin. Dosis morfin yang digunakan adalah 10 mg (Yemitan & Adeyemi, 2017). Morfin ditimbang sesuai dengan perhitungan dosis (perhitungan terlampir), kemudian digerus lalu dimasukkan ke dalam labu tentukur 5 mL. Setelah itu, serbuk disuspensikan dengan larutan koloidal Na-CMC 0,5% hingga homogen kemudian dicukupkan hingga volume 5 mL.



#### Hewan uji

memperoleh protokol penanganan dan perlakuan dari Komite kultas Farmasi Universitas Hasanuddin. Hewan uji yang enelitian ini yaitu mencit (*Mus musculus*) strain Balb/c yang ratorium Farmakologi dan Toksikologi dengan kriteria dalam

kondisi sehat dengan bobot sekitar 18 - 35 gram sebanyak 25 ekor. Aklimatisasi hewan uji dilakukan selama 7 hari sebagai bentuk adaptasi lingkungan percobaan. Hewan uji dibagi ke dalam 5 kelompok perlakuan yang berbeda. Sebelum diberi perlakuan, hewan uji dipuasakan selama 8 jam. Hewan uji juga diberikan perawatan berupa pemberian pakan standar dan penggantian *bedding* secara rutin sebanyak 3 kali seminggu (Jayantini *et al.*, 2021).

### 2.2.5 Perlakuan pada hewan uji

Sebelum perlakuan pada hewan uji, dilakukan pengajuan protokol penanganan dan perlakuan pada hewan uji ke Komite Etik Penelitian Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin. Pada hari pengujian masing-masing hewan uji diberikan perlakuan sesuai dengan kelompoknya. Sebanyak 25 ekor hewan uji dibagi ke dalam 5 kelompok perlakuan yang berbeda. Sebelum diberi perlakuan, hewan uji dipuasakan selama 8-12 jam. Hewan uji diambil secara acak lalu ditimbang, kemudian dikelompokkan menjadi:

1. Kelompok I (kontrol negatif): hewan uji diberikan larutan koloidal Na-CMC 0,5% masing-masing sebanyak satu kali secara PO (peroral)
2. Kelompok II (kontrol pembanding): hewan uji diberikan morfin 10 mg/kgBB yang disuspensikan terlebih dahulu dengan larutan Na-CMC 0,5% diberikan masing-masing sebanyak satu kali secara PO (peroral)
3. Kelompok III: hewan uji diberikan suspensi asam galat 20 mg/kgBB yang telah disuspensikan terlebih dahulu dengan larutan Na-CMC 0,5% kemudian diberikan masing-masing sebanyak satu kali secara PO (peroral)
4. Kelompok IV: hewan uji diberikan suspensi asam galat 60 mg/kgBB yang telah disuspensikan terlebih dahulu dengan larutan Na-CMC 0,5% diberikan masing-masing sebanyak satu kali secara PO (peroral)
5. Kelompok V: hewan uji diberikan suspensi asam galat 100 mg/kgBB yang telah disuspensikan terlebih dahulu dengan larutan Na-CMC 0,5% diberikan masing-masing sebanyak satu kali secara PO (peroral)

### 2.2.6 Pengujian aktivitas analgetik

Metode yang digunakan pada pengujian analgesik yaitu metode induksi panas menggunakan alat *hot plate*. Mencit diletakkan di atas *hot plate* yang dipanaskan pada suhu  $55^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ . Waktu latensi respon dilakukan pada menit 0 (*initial time*) sebelum diberikan perlakuan (Fan *et al.*, 2014). Kemudian diamati respon 30 menit setelah pemberian Sediaan uji pada setiap kelompok, Mencit tidak i 30 detik (*cut-off time*) diatas *hotplate* untuk menghindari an pada jaringan kaki. Respon mencit seperti menarik dan melompat dicatat sebagai parameter pengamatan. Waktu ggunakan *stopwatch* dan pengamatan dilakukan setiap 30 , pada menit ke-0, 30, 60, 90, 120, 180 (Rifdah, 2021). Setelah



dilakukan pengamatan dan pencatatan waktu, dilakukan perhitungan aktivitas analgesik menggunakan rumus berikut (Rifdah, 2021):

$$\% \text{Aktivitas analgesik} = \frac{T_n - T_0}{C - T_0} \times 100\%$$

Keterangan:

$T_0$  = waktu respon latensi sebelum diberi perlakuan (*initial time*)

$T_n$  = Waktu respon latensi setelah diberi perlakuan (n= 30-180 min)

C = Waktu *cut off* (30 detik)

### 2.2.7 Analisis data, Pembahasan, dan Kesimpulan

Data yang diperoleh dikumpulkan dan dianalisis menggunakan bantuan program *GraphPad Prism 9* dengan pendekatan statistik *Two-way ANOVA*, kemudian dilanjutkan dengan *Dunnett's multiple comparisons test* untuk melihat apakah terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol negatif. Hasil analisis statistik yang diperoleh dibahas kemudian ditarik kesimpulan.

