

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Nyeri adalah perasaan sensoris dan emosional yang tidak nyaman dan berhubungan dengan kerusakan jaringan. Batas nyeri untuk suhu adalah konstan, yaitu 44-45 °C. Rasa nyeri merupakan tanda adanya gangguan pada jaringan, seperti peradangan, infeksi, dll. Nyeri yang ditimbulkan oleh rangsangan mekanis, kimiawi atau fisis dapat menyebabkan kerusakan pada jaringan tertentu. Rangsangan tersebut memicu pelepasan zat-zat tertentu yaitu mediator nyeri (Tjay dan Rahardja, 2002). Mediator nyeri yang muncul selama berlangsungnya respon inflamasi adalah histamin, 5-hidroksitriptamin (5HT), faktor kemotaktik, bradikinin, leukotrien dan prostaglandin (PG) (Wilmana, 2007). Mekanisme timbulnya nyeri melibatkan empat proses yaitu transduksi, transmisi, modulasi, dan persepsi. Nyeri dapat menyebabkan rasa tidak enak dan sakit yang dihasilkan oleh stimulasi pada akhiran saraf-saraf tertentu. Nyeri terjadi sebagai mekanisme perlindungan sehingga menyebabkan penderita menghilangkan sumber nyeri atau menjauhi sumber nyeri (Dorland, 2002).

Obat-obatan yang paling umum digunakan sebagai antipiretik, analgesik dan antiinflamasi adalah golongan AINS dimana obat-obatan ini heterogen secara kimia, memiliki banyak persamaan dalam efek terapi maupun efek samping yang berdasarkan pada penghambatan biosintesis prostaglandin. Terdapat tiga golongan obat AINS yaitu AINS COX - non selektif (aspirin, indometasin, piroksikam, ibuprofen, naproksen, asam mefenamat), AINS COX 2 - preferential (nimesulid, meloksikam, nabumeton, diklofenak, etodolak), AINS COX 2 - selektif (generasi 1: selekoksib, rofekoksib, valdekoksib, parekoksib, eterikoksib dan generasi

2: lumirakoksib). Mekanisme kerja obat golongan ini adalah dengan menghambat sistem biosintesis PG yang merupakan mediator penyebab nyeri. Meskipun relatif aman obat golongan AINS memiliki efek samping berupa hepatotoksisitas (terutama pada pasien lanjut usia), induksi tukak lambung dan tukak duodenum yang kadang disertai anemia karena pendarahan pada saluran cerna serta gangguan ginjal. Parasetamol merupakan salah satu obat yang berfungsi sebagai analgesik dengan cara menghambat sintesis prostaglandin dan aktifitas katalisis dari enzim COX sehingga dapat mengurangi rasa nyeri, demam dan inflamasi (Wilmana dan Gan, 2012).

Masyarakat Indonesia secara turun temurun telah memanfaatkan keunggulan tanaman obat untuk mengobati berbagai macam penyakit. Obat tradisional ini selain murah dan mudah di dapat juga memiliki efek samping yang jauh lebih rendah dibandingkan obat-obat kimia, hal ini disebabkan oleh sifat alami dari obat tradisional. Tubuh manusia pun relatif lebih mudah menerima obat dari tumbuh-tumbuhan dibanding obat-obat kimia. Pemeliharaan dan pengembangan pengobatan tradisional sebagai warisan budaya bangsa terus ditingkatkan dan didorong pengembangannya melalui penggalian, pengujian dan penemuan obat-obat baru, termasuk budidaya tanaman yang secara medis dapat di pertanggungjawabkan. WHO merekomendasikan penggunaan obat-obatan yang berasal dari tanaman herbal atau tanaman tradisional untuk mengobati penyakit dan meningkatkan keamanan bagi penderita, mengurangi efek samping dan untuk meningkatkan khasiat dari tanaman tradisional (WHO, 2003).

Salah satu tanaman obat yang digunakan sebagai obat tradisional adalah buah lada hitam (*Piper nigrum* L.). Lada hitam termasuk dalam golongan famili Piperaceae. Lada hitam mengandung berbagai macam metabolit sekunder seperti piperin, lignan, neolignan, terpen, *chalcones*,

flavonoid, alkaloid, amida, dan polifenil fenol yang sesuai dengan kegunaannya sebagai analgesik, antioksidan, imunoterapi, antiinflamasi, *antinociceptive*, antipiretik, antikoagulan, antijamur, antikanker, gastroprotektif, *anxiolytic*, antidepresi. Pada umumnya masyarakat lebih menyukai konsumsi obat dengan rute per oral, namun rute pemberian secara oral memiliki kelemahan, yaitu melalui jalur metabolisme lintas pertama di hati dan degradasi enzimatik dalam saluran cerna. Oleh karena itu untuk mengatasi masalah tersebut dipilih bentuk sediaan topikal yang diformulasikan ke dalam bentuk sediaan *patch* transdermal, karena untuk mencapai hasil terapi yang optimal tidak hanya diperlukan pemilihan obat yang tepat, tetapi juga cara pemberian obat yang efektif. Sediaan *patch* topikal memiliki beberapa kelebihan yaitu menghindari kesulitan absorpsi obat pada saluran cerna yang disebabkan oleh pH, aktivasi enzim, interaksi obat dengan obat secara per oral, menghindari jalur metabolisme lintas pertama di hati, serta memberikan efek obat dalam jangka waktu lama dan berkelanjutan. Kelebihan sediaan *patch* yang tidak dimiliki sediaan topikal lainnya adalah mudah dipakai dan dilepas sehingga mampu mencegah hilangnya air dari permukaan kulit yang dapat meningkatkan permeabilitas kulit (Barry, 2006). Selain itu dapat menghantarkan obat langsung pada lokasi atau jaringan tubuh yang mengalami gangguan (Ranade and Hollinger, 2004). Sediaan *patch* topikal memiliki bagian yang berpengaruh untuk sistem pelepasan obat yaitu matriks polimer, pada penelitian ini menggunakan polimer Hidroksipropil Metil Selulosa (HPMC). HPMC merupakan polimer yang bersifat hidrofilik, yang memiliki kemampuan menyerap kelembaban yang tinggi, dimana penyerapan air dari polimer memiliki peranan penting pada tahap awal pelepasan obat dari sediaan, sehingga dapat menghantarkan pelepasan obat dengan baik. Pengaplikasian di dunia farmasi, HPMC sering dijadikan pilihan untuk formulasi sediaan

topikal karena bersifat tidak toksik dan tidak mengiritasi (Rowe, Sheskey, and Owen, 2006).

Selain matriks polimer bahan lain yang berpengaruh dalam sistem penghantaran obat pada sediaan *patch* adalah *enhancer* yang berfungsi untuk meningkatkan penyerapan obat dalam kulit dengan cara meningkatkan termodinamik dalam formulasi, selain itu *enhancer* juga dapat berfungsi untuk meningkatkan kelarutan dari bahan aktif. Beberapa syarat *enhancer* yaitu tidak toksik, tidak mengiritasi, dan tidak memiliki efek farmakologis. Dalam penelitian ini *enhancer* yang digunakan adalah natrium lauril sulfat yang merupakan surfaktan basa anionik dan biasanya digunakan sebagai agen pengemulsi, penetrasi *enhancer*, agen pelarut dan lain sebagainya dalam produk obat. Karakteristik dari natrium lauril sulfat adalah efektif pada rentang pH yang luas baik dalam larutan asam, larutan basa dan air keras (EMA, 2015). Na-lauril sulfat bekerja dengan cara menurunkan tegangan permukaan untuk memperbaiki pembasahan dari kulit, dan meningkatkan distribusi obat ke kulit dengan cara meningkatkan fluiditas lemak pada stratum korneum (Pandey *et al.*, 2014).

Parameter uji analgesik yang digunakan dalam penelitian ini untuk menguji sediaan *patch* ekstrak lada hitam (*Piper nigrum* L.) adalah mengamati jumlah geliat pada mencit yang telah diinduksi nyeri dengan menggunakan asam asetat, dengan volume pemberian sebanyak 0,1 ml. Selain itu parameter lain yang digunakan adalah pengamatan jumlah sel makrofag pada mencit. Setelah mencit diinduksi dengan asam asetat dan mengalami nyeri maka sistem pertahanan tubuh mencit akan mulai meningkat lalu bekerja untuk melawan induktor asam asetat yang menyebabkan nyeri pada mencit. Makrofag merupakan sel fagosit, berfungsi sebagai sistem pertahanan tubuh yang jauh lebih kuat daripada neutrofil dan mampu memfagositosis hingga 100 bakteri. Makrofag

merupakan hasil dari pematangan monosit yang berpindah dari dalam darah menuju ke jaringan (Guyton and Hall, 2008). Monosit dibentuk di dalam sumsum tulang kemudian akan masuk ke dalam sirkulasi darah dalam bentuk imatur dan mengalami proses pematangan menjadi makrofag setelah masuk ke jaringan. Monosit hanya akan aktif dan mengalami pematangan menjadi makrofag ketika ada zat asing masuk ke dalam dan menyerang tubuh (Gordon and Taylor, 2005). Hal ini merupakan latar belakang dari peneliti untuk menguji efek analgesik ekstrak etanol lada hitam pada mencit yang telah diinduksi dengan asam asetat dan pengaruhnya terhadap jumlah makrofag pada mencit.

1.2 Rumusan Masalah

Permasalahan yang timbul berdasarkan uraian diatas adalah

1. Apakah sediaan *patch* analgesik ekstrak etanol lada hitam (*Piper nigrum* L.) dengan menggunakan matriks HPMC dan tanpa *enhancer* dapat menurunkan jumlah geliat dan makrofag pada mencit yang telah diinduksi dengan menggunakan asam asetat?
2. Apakah sediaan *patch* analgesik ekstrak etanol lada hitam (*Piper nigrum* L.) dengan menggunakan matriks HPMC dan *enhancer* Natrium lauril sulfat dapat meningkatkan penetrasi pada kulit?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Untuk menganalisis efek analgesik dari sediaan *patch* ekstrak lada hitam (*Piper nigrum* L.) dengan menggunakan matriks HPMC dan tanpa *enhancer* Natrium lauril sulfat terhadap penurunan jumlah geliat serta jumlah makrofag pada mencit yang telah diinduksi dengan menggunakan asam asetat.

2. Untuk mengetahui kemampuan peningkatan penetrasi terhadap kulit dari *enhancer* Natrium Lauril sulfat yang terdapat pada sediaan *patch* ekstrak lada hitam (*Piper nigrum* L.) dengan menggunakan matriks HPMC terhadap penurunan jumlah geliat serta jumlah makrofag pada mencit yang telah diinduksi dengan menggunakan asam asetat.

1.4 Hipotesa Penelitian

Sediaan *patch* ekstrak lada hitam (*Piper nigrum* L.) dengan menggunakan matriks HPMC dan *enhancer* Natrium lauril sulfat memiliki efek analgesik dan dapat menurunkan jumlah geliat serta jumlah makrofag pada mencit yang telah diinduksi dengan menggunakan asam asetat.

1.5 Manfaat Penelitian

1. Mengembangkan ilmu formulasi sediaan *patch* analgesik untuk menghindari terjadinya jalur lintas utama metabolisme pada penggunaan oral.
2. Memberikan pengetahuan kepada masyarakat mengenai khasiat analgesik dari lada hitam.