

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Nyeri adalah respon sensorik dan emosional yang tidak menyenangkan yang terkait dengan kerusakan jaringan aktual atau potensial (Kumar dan Elavarasi, 2016). Nyeri yang disebabkan oleh rangsangan mekanis, kimiawi atau fisis (kalor, listrik) dapat menimbulkan kerusakan pada jaringan. Rangsangan tersebut memicu pelepasan zat-zat tertentu yang disebut mediator nyeri, antara lain: histamin, bradikinin, leukotrien dan prostaglandin (Ishak, Bodhi dan Citraningtyas, 2017).

Senyawa yang berkhasiat sebagai analgetik diperlukan untuk mengatasi masalah nyeri, analgetik adalah senyawa yang dapat mengurangi atau menghalau rasa nyeri tanpa menghilangkan kesadaran. Berdasarkan kerja farmakologisnya, analgetika dibagi dalam dua kelompok besar yaitu analgetik perifer *non*-opioid dan analgetik opioid. Analgetik *non*-opioid digunakan sebagai terapi pada nyeri ringan, analgetik opioid khusus digunakan untuk menghalau rasa nyeri hebat, seperti pada *fractura* dan kanker (Tjay dan Rahardja, 2007).

Dalam penelitian ini, parasetamol digunakan sebagai kontrol positif. Parasetamol tergolong obat analgesik antipiretik tetapi tidak sebagai anti radang dan pada umumnya digunakan untuk meredakan nyeri ringan. Metabolit dari fenasetin ini dianggap sebagai zat anti nyeri yang aman, namun pada beberapa penelitian menyebutkan bahwa adanya efek samping yang terkait dengan intoksikasi parasetamol seperti gagal hati akut (Tittarelli *et al.*, 2017).

Pengobatan nyeri di masyarakat tidak hanya menggunakan obat-obatan kimia, melainkan juga obat-obat tradisional yang memiliki efek samping lebih rendah dibanding obat-obatan kimia karena bersifat alamiah (Winarti dan Wantiyah, 2011). Dalam penelitian ini digunakan ekstrak etanol lada hitam sebagai bahan obat tradisional. Kandungan kimia berkhasiat pada lada hitam adalah minyak atsiri, piperin, pirolidin (piperilin) dan isobutilamin yang terdapat dalam buah (Anonim, 2012). Berdasarkan penelitian terdahulu, alkaloid utama dalam lada hitam bervariasi karena metode ekstraksi dan analisis yang berbeda, piperin terdiri dari sekitar 2–30% lada hitam kering (Yoon dkk., 2014). Piperin adalah alkaloid utama yang ada dalam buah lada hitam (*Piper nigrum* L.). Dalam pengobatan tradisional, lada hitam digunakan sebagai agen analgesik dan anti-inflamasi (Bukhari dkk., 2013).

Berdasarkan penelitian sebelumnya oleh Bukhari *et al.* (2014) pada uji aktivitas analgesik lada hitam dengan *writhing method*, digunakan dosis lada yaitu 30 mg/kg, 50 mg/kg dan 70 mg/kg, piperin menunjukkan efek analgesik yang sangat baik pada semua dosis dan dosis 70 mg/kg menunjukkan efek analgesik yang maksimal.

Dalam penelitian ini bentuk sediaan yang dipilih adalah sediaan *patch*. *Patch* adalah sistem penghantaran obat yang inovatif melalui pengaplikasian pada kulit untuk menghasilkan efek sistemik (Hemang, Subrata dan Asif, 2012). Keuntungan dari sediaan *patch* yaitu pelepasan obat yang konstan, cara penggunaan yang mudah, mengurangi frekuensi pemberian obat, mengeliminasi *first-pass metabolism*, serta mengurangi efek samping seperti iritasi lambung dan kepatuhan pasien (Puspitasari, Nurahmanto dan Ameliana, 2016). Sistem penghantaran obat dalam sediaan transdermal yang sekarang sering dikenal sebagai *patch* merupakan pengobatan dengan cara *non-invasif* untuk menghantarkan obat ke seluruh dermis atau permukaan kulit. Hal ini berpotensi untuk dapat digunakan

sebagai alternatif penghantaran obat pada rute oral, sistem penghantaran obat ini dapat memberikan efek analgesik pada tingkat yang telah ditentukan di kulit untuk menerima efek sistemik atau lokal (Mathews dan Roy, 2016).

Sediaan *patch* memiliki bagian penting dalam sistem penghantaran obat yaitu polimer yang berfungsi sebagai matriks, polimer merupakan dasar dari pembuatan sistem penghantar seperti transdermal *patch* tipe matriks (Ningsi, Putrianti dan Wahyuni, 2015). Pada penelitian ini menggunakan polimer *Hydroxypropyl Methylcellulose* (HPMC) karena dapat meningkatkan bioavailabilitas dan mencapai konsentrasi plasma yang lebih baik jika diberikan secara transdermal dibandingkan dengan pemberian per oral (Verma dan Iyer, 2000). HPMC tidak berasa, berwarna putih sampai sedikit putih, larut dalam air dingin, membentuk larutan koloid yang kental. HPMC secara luas digunakan sebagai eksipien dalam formulasi farmasi oral dan topikal (Yadav, Nayak dan Banweer, 2015). HPMC dipilih karena mempunyai karakteristik pengembangan yang baik sehingga mampu melepaskan obat dari matriks relatif cepat (Nurahmanto, Shalikhha dan Ameliana, 2017). HPMC merupakan bahan stabil, memiliki kemampuan menyerap kelembaban yang tinggi, tidak beracun dan tidak berbahaya (Rowe *et al.*, 2006).

Pada penelitian sebelumnya oleh Pandit *et al.* (2009) yang menggunakan HPMC sebagai polimer dengan rentang konsentrasi antara 2% - 4%, didapatkan hasil bahwa HPMC dengan konsentrasi 2% memberikan pelepasan obat yang terbaik. Ketika konsentrasi ditingkatkan menjadi 3% dan 4% pelepasan obat yang dihasilkan mengalami penurunan.

Selain matriks, pada sediaan *patch* diperlukan *enhancer* sebagai senyawa untuk meningkatkan penetrasi yang secara reversibel dapat mengurangi hambatan stratum korneum tanpa merusak sel yang hidup dan diperoleh penetrasi yang diinginkan. Peningkat penetrasi yang digunakan

sebaiknya tidak *toxic*, tidak menyebabkan iritasi, *non*-alergi dan tidak memiliki aktivitas farmakologis dalam tubuh (Pathan dan Setty, 2009). Dalam penelitian ini isopropil miristat (IPM) digunakan sebagai peningkat penetrasi pada sediaan *patch*, IPM memiliki kelarutan yang baik dalam aseton, kloroform, etanol (95%), etil asetat (Rowe *et al.*, 2006). IPM merupakan *enhancer* yang umum digunakan dalam formulasi topikal dan transdermal. IPM dikenal aman dan telah digunakan dalam transdermal *patch* untuk meningkatkan permeasi kulit (Zhao *et al.*, 2016). Pada penelitian sebelumnya oleh Yadav, Nayak dan Banweer (2017) yang membandingkan penggunaan tiga macam konsentrasi isopropil miristat sebagai peningkat penetrasi yaitu 2%, 4% dan 6% dan didapatkan hasil bahwa IPM dengan konsentrasi 6% memberikan peningkatan penetrasi obat yang baik.

Pendekatan lain yang dapat digunakan guna menghasilkan sifat dan penampilan film yang baik, mencegah film yang retak, meningkatkan fleksibilitas film dan memperoleh sifat mekanik yang diinginkan adalah dengan menggunakan *plasticizer*. Salah satu keuntungan dari *plasticizer* yang digunakan dalam formulasi transdermal adalah pengendalian tingkat pelepasan senyawa terapeutik yang dapat dilakukan dengan pemilihan jenis *plasticizer* dan optimalisasi konsentrasinya dalam formulasi. *Plasticizers* umum yang digunakan pada sediaan *patch* transdermal adalah turunan glikol (Güngör *et al.*, 2012). Pada penelitian ini *plasticizer* yang digunakan adalah propilen glikol, propilen glikol sebagai *plasticizer* dapat memberikan penampilan film yang baik, daya tahan lipat tinggi dan waktu disintegrasi yang dapat diterima (Galgatte *et al.*, 2013).

Pada penelitian ini digunakan asam asetat sebagai penginduksi nyeri, asam asetat berperan dalam sekresi mediator nyeri endogen sehingga merangsang neuron yang bertanggung jawab untuk sensasi nyeri (Gupta *et al.*, 2015). Pada penelitian Lalan *et al.* (2015) digunakan asam asetat sebagai

penginduksi nyeri pada mencit dengan konsentrasi 1 % dan di injeksikan sebanyak 0,1 ml/ 20 gBB secara intraperitoneal.

Parameter pada penelitian ini adalah respon motorik berupa jumlah geliat (*writhing*) dan kadar makrofag setelah diinduksi asam asetat dan pengaruh *enhancer* terhadap penetrasi *patch*. Jumlah geliat mewakili uji *nociceptive* kimia berdasarkan induksi zat iritasi dalam hal ini adalah asam asetat. Asam asetat dapat memicu penyempitan perut untuk menginduksi rasa sakit dan membangkitkan perilaku menggeliat berkelanjutan pada mencit. Berdasarkan penelitian sebelumnya efek geliat (*writhing*) pada mencit digunakan sebagai evaluasi aktivitas analgesik. *Writhing* didefinisikan sebagai peregangan, ketegangan ke satu sisi, ekstensi kaki ke daerah belakang, kontraksi perut sehingga perut menyentuh lantai dan memutar (*twist*), setiap geliat dianggap sebagai respon positif (Puente *et al.*, 2015).

Makrofag adalah fagosit mononuklear yang didistribusikan secara luas ke seluruh tubuh, sel-sel ini dapat berkontribusi untuk perkembangan, homeostasis, dan sebagai respon imun adaptif. Fisiologi makrofag dapat sangat bervariasi tergantung pada lingkungan makrofag berada dan rangsangan lokal yang ada. Makrofag adalah sel sekretor yang dapat mengatur respon imun dan berkontribusi pada patologi kekebalan tubuh secara otomatis. Makrofag sangat fagositik dan dianggap sebagai sel efektor imun yang penting (Zhang, Goncalves dan Mosser, 2008). Peningkatan kemampuan sel makrofag atau yang dikenal dengan makrofag teraktivasi adalah kemampuan secara morfologis, metabolisme, dan fungsional dalam penyalpan agen infeksi di dalam tubuh. Meningkatnya kemampuan ini ditandai dengan meningkatnya aktivitas makrofag, kapasitas fagosit makrofag, dan produksi interleukin. Saat terjadi infeksi, makrofag akan mengalami peningkatan dan menuju ke sumber terjadinya infeksi tersebut. Daya fagositosisnya terhadap benda asing yang masuk ke dalam tubuh juga

meningkat, dalam hal ini asam asetat sebagai iritan yang merusak jaringan secara lokal digunakan sebagai penginduksi nyeri dan merupakan zat asing yang masuk ke dalam tubuh yang akan mengakibatkan munculnya berbagai respon imun yang diawali oleh meningkatnya sel fagosit ke arah sumber infeksi. Sel fagosit seperti neutrofil maupun makrofag akan bergerak ke arah sumber rangsangan, selanjutnya memfagosit sel yang dianggap asing tersebut (Besung dkk., 2016).

Hal ini merupakan latar belakang peneliti untuk menguji efek analgesik *patch* ekstrak etanol lada hitam dan pengaruh peningkat penetrasi isopropil miristat terhadap penetrasi *patch* yang diberikan pada mencit yang telah diinduksi dengan asam asetat. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental pada mencit menggunakan desain penelitian *post-test control group design*. Variabel yang diamati adalah jumlah geliat dan jumlah makrofag mencit menggunakan metode *writhing test*.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian di atas, maka dapat dirumuskan permasalahan yang timbul dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Apakah sediaan *patch* ekstrak etanol lada hitam (*Piper nigrum* L.) tanpa peningkat penetrasi isopropil miristat (IPM) dapat berpengaruh terhadap jumlah geliat dan makrofag pada mencit yang diinduksi asam asetat?
2. Apakah sediaan *patch* ekstrak etanol lada hitam (*Piper nigrum* L.) dengan penambahan peningkat penetrasi isopropil miristat (IPM) dapat berpengaruh terhadap jumlah geliat dan makrofag pada mencit yang diinduksi asam asetat?

1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan latar belakang tersebut maka tujuan dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Menganalisis efektivitas sediaan *patch* ekstrak etanol lada hitam (*Piper nigrum* L.) tanpa peningkat penetrasi isopropil miristat (IPM) dalam penurunan jumlah geliat dan makrofag pada mencit yang diinduksi asam asetat.
2. Menganalisis pengaruh penambahan peningkat penetrasi isopropil miristat pada sediaan *patch* ekstrak etanol lada hitam (*Piper nigrum* L.) dalam penurunan jumlah geliat dan makrofag pada mencit yang diinduksi asam asetat.

1.4 Hipotesa Penelitian

Patch ekstrak etanol lada hitam (*Piper nigrum* L.) dengan peningkat penetrasi isopropil miristat (IPM) dapat menurunkan jumlah geliat dan mempengaruhi jumlah makrofag pada mencit yang diinduksi asam asetat.

1.5 Manfaat Penelitian

Menambah wawasan mengenai efektivitas analgesik sediaan *patch* ekstrak etanol lada hitam (*Piper nigrum* L.) dengan peningkat penetrasi isopropil miristat (IPM).