

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Nyeri adalah pengalaman sensorik dan emosional yang tidak nyaman yang terkait dengan adanya kerusakan jaringan aktual atau potensial (Sinatra, Jahr and Watkins-Pitchford, 2011). Nyeri merupakan proses fisiologis yang kompleks yang dapat diklasifikasikan berdasarkan durasi, etiologi, dan fisiologi. Nyeri akut, yang biasanya terjadi setelah trauma pada jaringan, durasinya terbatas dan berhubungan dengan penurunan intensitas sementara. Sedangkan nyeri kronis seringkali memiliki etiologi yang tidak jelas dan prognosisnya lebih tidak terduga jika dibandingkan dengan nyeri akut. Jalur nyeri dimulai dengan aktivasi nosiseptor perifer. Nosiseptor terletak di mana saja dalam tubuh dan menyampaikan sensasi berbahaya, baik secara eksternal (yaitu, kulit, mukosa) atau internal (yaitu, persendian, usus). Nosiseptor dapat dipicu oleh rangsangan yang dikategorikan sebagai mekanik, kimiawi, atau termal, sehingga hanya akan diaktifkan dan potensial aksi ketika ambang tertentu telah tercapai (Vadivelu, Urman and Hines, 2011). Rangsangan tersebut memicu pelepasan zat-zat tertentu yang disebut mediator nyeri, antara lain histamin, bradikinin, leukotrien dan prostaglandin (Tan, 2015). Setelah terjadinya cedera jaringan, beberapa mediator seluler mengaktifkan ujung terminal nosiseptor seperti Ca, ion hidrogen, prostaglandin dan bradikinin. Prostaglandin yang disintesis oleh siklooksigenase-2 (COX-2), bertanggung jawab pada sensitisasi nosiseptor dan berperan dalam inflamasi perifer. Potensi aksi melalui nosiseptor juga mengarah pada pelepasan peptida di dalam dan sekitar lokasi cedera (Vadivelu, Urman and Hines, 2011).

Pengobatan lini pertama untuk nyeri ringan sampai sedang yang umum digunakan adalah parasetamol. Pada penelitian ini, sebagai kontrol positif digunakan parasetamol sirup. Parasetamol, umumnya tidak terjadi efek samping atau mungkin ringan, namun telah dilaporkan bahwa pada kondisi overdosis akan menimbulkan efek samping hepatotoksisitas dan akan meningkat pada pasien dengan hepatitis atau pengonsumsi alkohol jangka panjang (Wells *et al.*, 2015). Untuk meminimalkan kejadian efek samping tersebut, sehingga digunakan alternatif pengobatan dengan sediaan berbentuk *patch* transdermal dari tanaman daun kelor. Tujuan dari pemberian terapi ini adalah untuk meminimalkan rasa sakit, memaksimalkan fungsi dan memberikan kenyamanan dan kualitas hidup yang baik dengan dosis analgesik yang efektif.

Obat tradisional merupakan bahan yang berasal dari tumbuhan atau olahannya yang dianggap memiliki manfaat terapeutik yang mengandung bahan mentah atau olahan dari satu atau lebih tanaman sebagai bahan aktif. Beberapa negara berkembang mengandalkan obat tradisional karena aksesibilitas dan keterjangkauannya, dan para ilmuwan dunia menganggap tanaman obat sebagai sumber entitas kimia baru untuk mengisolasi senyawa (Mukherjee, 2015). Dari sekian macam tanaman yang ada di Indonesia yang mempunyai efek analgesik, salah satunya adalah daun kelor (*Moringa oleifera* L.). Hasil penelitian oleh Patel *et al.* (2014), mengungkapkan bahwa daun kelor memiliki efek analgesik. Hasil uji fitokimia daun kelor menunjukkan adanya kandungan flavonoid, alkaloid, steroid, tanin, saponin, dan terpenoid. Flavonoid berkhasiat sebagai analgesik yang mekanisme kerjanya menghambat enzim siklooksigenase, kemudian dapat mengurangi produksi prostaglandin sehingga rasa nyeri berkurang. Dalam penelitian uji analgesik yang dilakukan oleh Tamimi, de Queljoe dan Siampa (2020) menggunakan ekstrak etanol daun kelor (*Moringa oleifera* L.) dengan

menggunakan hewan uji yaitu tikus putih jantan. Rangsangan nyeri diberikan dengan cara metode stimulasi panas yaitu memasukkan tikus ke dalam *beaker glass* yang diletakkan di atas *hot plate* pada suhu 52°C sehingga tikus akan memberikan respon seperti menjilat kaki atau melompat. Efek analgesik ditunjukkan dari berkurangnya jumlah respon tikus dalam aktivitasnya menjilat kaki atau melompat (Tamimi, de Queljo dan Siampa, 2020).

Transdermal Drug Delivery System (TDDS) adalah metode pemberian obat tanpa rasa sakit secara sistemik. Obat menembus stratum korneum, kemudian melewati epidermis dan dermis yang lebih dalam. Ketika mencapai lapisan dermal, obat mengalami penyerapan sistemik melalui mikrosirkulasi dermal (Alkilani, McCrudden and Donnelly, 2015). Keuntungan dari sediaan ini yaitu dapat menghindari terjadinya metabolisme pra-sistemik (*first-pass effect*) yang biasanya terjadi dengan pemberian rute oral. *First-pass effect* dapat menyebabkan menurunnya bioavailabilitas, efek samping yang merugikan dan jadwal pemberian obat yang tidak efektif (Ita, 2020). Selain itu, area permukaan kulit yang luas dan kemudahan akses sehingga memungkinkan banyak pilihan dalam penempatan pada kulit untuk penyerapan transdermal (Alkilani, McCrudden and Donnelly, 2015).

Dalam penelitian ini, salah satu paramater yang digunakan adalah pengamatan terhadap jumlah makrofag. Makrofag merupakan fagosit yang bekerja sebagai penyaring materi partikulat, mikroba dan sel penuaan alami. Ketika aferen primer dilukai secara langsung atau diberikan rangasangan secara tidak langsung, sel imun termasuk makrofag perifer akan terakumulasi di sekitar neuron. Sel-sel imun akan melepaskan mediator pro-inflamasi atau pro-nosiseptif yang bekerja pada nosiseptor untuk mendorong sensitisasi perifer (Domoto, Sekiguchi and Kawabata, 2021). Respon inflamasi yang terjadi didorong oleh infiltrasi makrofag yang bekerja dengan mengekspresikan enzim *cyclooxygenase-2* (COX-2). COX-2 akan

mensintesis PGE₂, kemudian makrofag melepaskan berbagai sitokin dan kemokin. Dalam proses menghilangkan rasa nyeri, menurut penelitian yang dilakukan oleh Saleem, *et al.* (2019) dengan pemberian obat analgesik, jumlah makrofag yang menginfiltrasi di lokasi cedera akan berkurang. Selanjutnya, obat akan mempengaruhi pergeseran populasi makrofag pada keadaan anti-inflamasi (M₂). Pergeseran ini menyebabkan perekrutan makrofag M₁ (Pro-inflamasi) lebih sedikit sehingga akan mengurangi peradangan dan nyeri neuropatik.

Pada penggunaannya, *patch* transdermal memiliki keterbatasan dalam menembus kulit. Hal tersebut disebabkan karena terdapat lapisan stratum korneum yang menjadi *barier* utama masuknya obat ke dalam kulit. Sehingga, semakin sedikit obat yang dapat berpenetrasi ke dalam kulit, maka bioavailabilitasnya dapat menurun (Yang *et al.*, 2017). Sifat fisika dan kimia dari obat juga memengaruhi kemampuan obat berpenetrasi ke dalam kulit sehingga memengaruhi sistem penghantaran obat dan permeasi transdermal (Marwah *et al.*, 2016). Berdasarkan permasalahan tersebut, penambahan penetran *enhancer* dibutuhkan untuk meningkatkan kemampuan penghantaran obat. *Enhancer* yang digunakan adalah papain yang merupakan *natural permeation enhancer* yang diisolasi dari tanaman *Carica papaya*, termasuk golongan enzim protease sistein (Bundrla, Kumar and Pathak, 2020). Dalam penelitian yang telah dilakukan oleh Lopes *et al.* (2008), dari profil difusi yang dicapai menggunakan sel Franz menunjukkan bahwa koefisien permeasi papain pada konsentrasi 0,2% dapat meningkatkan permeasi natrium diklofenak melalui kulit.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah pemberian sediaan *patch* transdermal yang mengandung ekstrak etanol daun kelor (*Moringa oleifera* L.) dengan *enhancer* papain dapat mengatasi nyeri pada mencit yang diinduksi panas menggunakan metode *hot plate* serta terhadap penurunan jumlah lompatan?
2. Apakah pemberian sediaan *patch* transdermal yang mengandung ekstrak etanol daun kelor (*Moringa oleifera* L.) dengan *enhancer* papain dapat mengatasi nyeri pada mencit yang diinduksi panas menggunakan metode *hot plate* terhadap penurunan jumlah makrofag pada jaringan?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Untuk menganalisa efektivitas sediaan *patch* ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera* L.) dengan penambahan papain sebagai *enhancer* yang dapat menurunkan jumlah lompatan dan jumlah makrofag pada mencit yang telah diinduksi panas dengan metode *hot plate*.
2. Untuk mengetahui kemampuan *papain* sebagai *enhancer* terhadap kulit pada formulasi sediaan *patch* ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera* L.) terhadap penurunan jumlah lompatan dan makrofag pada mencit yang telah diinduksi panas dengan metode *hot plate*.

1.4 Hipotesis Penelitian

1. Pemberian sediaan *patch* transdermal yang mengandung ekstrak etanol daun kelor (*Moringa oleifera* L.) dengan *enhancer* papain dapat mengatasi nyeri pada mencit yang diinduksi panas

menggunakan metode *hot plate* terhadap penurunan jumlah lompatan.

2. Pemberian sediaan *patch* transdermal yang mengandung ekstrak etanol daun kelor (*Moringa oleifera* L.) dengan *enhancer* papain dapat mengatasi nyeri pada mencit yang diinduksi panas menggunakan metode *hot plate* terhadap penurunan jumlah makrofag pada jaringan.

1.5 Manfaat Penelitian

Mengembangkan formulasi sediaan *patch* transdermal dari tanaman daun kelor (*Moringa oleifera* L.) sebagai analgesik dengan penambahan papain yang berperan sebagai peningkat penetrasi pada kulit.