

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Nyeri merupakan alasan yang paling umum sehingga individu mencari perawatan kesehatan karena nyeri sangat mengganggu dan menyulitkan aktivitas individu (Gatchel *et al.*, 2007). Nyeri merupakan suatu pengalaman sensorik dan emosional yang tidak menyenangkan yang berhubungan dengan adanya atau potensi rusaknya jaringan atau keadaan yang menggambarkan kerusakan jaringan tersebut (Raja *et al.*, 2021). Nyeri merupakan suatu sensasi, nyeri memiliki komponen kognitif dan emosional yang digambarkan dalam suatu bentuk penderitaan. Nyeri juga berkaitan dengan reflex menghindar dan perubahan output otonom (Baharudin, 2017).

Nyeri terjadi bersama banyak proses penyakit atau bersamaan dengan beberapa pemeriksaan diagnostik maupun pengobatan lain (Brunner and Suddarth's, 2010). Pasien yang sedang mengalami nyeri umumnya menginginkan suatu keadaan yang terbebas dari nyeri. Manajemen nyeri terbagi ke dalam dua jenis yakni manajemen nyeri farmakologi dan non farmakologi. Manajemen nyeri farmakologi merupakan upaya atau strategi penyembuhan nyeri menggunakan obat-obatan antinyeri, sedangkan manajemen nyeri non farmakologi merupakan strategi penyembuhan nyeri tanpa menggunakan obat-obatan tetapi lebih kepada perilaku *Caring* (Mayasari, 2016). Nyeri timbul sebagai bentuk respon sensori setelah menerima rangsangan nyeri. Nyeri dapat disebabkan karena adanya cedera, kecelakaan, maupun tindakan medis seperti operasi (Ratnasari, Ratna dan Judha, 2013). Nyeri dapat berasal dari setiap bagian tubuh manusia seperti kulit, otot, ligamen, sendi, tulang (nyeri *nociceptive*), jaringan terluka (nyeri inflamasi), saraf (nyeri neuropatik), organ internal (nyeri viseral) atau

kombinasi dari jenis rasa sakit (The British Pain Society, 2010). Keadaan nyeri merupakan suatu mekanisme perlindungan tubuh terhadap kerusakan jaringan dan terdapat mediator kimiawi yang dapat mencetuskan respon nyeri yaitu bradikinin, serotonin, histamin, ion kalium, asam asetilkolin dan enzim proteolitik (Guyton and Hall, 2012).

Masyarakat menggunakan obat analgesik untuk mengurangi atau menekan rasa nyeri. Obat-obat analgesik yang biasanya digunakan oleh masyarakat adalah golongan obat analgesik NSAID (*Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs*) seperti aspirin, serta parasetamol (Wardoyo dan Oktarlina, 2019). Efek samping NSAID terutama terjadi pada gastrointestinal, hematologis dan renal sehingga penggunaannya harus dibatasi (Sigh *et al.*, 2015). Parasetamol adalah obat analgesik dan antipiretik yang populer di masyarakat luas, bahkan mungkin dikategorikan sangat terkenal. Parasetamol merupakan metabolit fenasetin yang bertanggung jawab terhadap efek analgesiknya. Obat ini merupakan penghambat prostaglandin yang lemah pada jaringan perifer. Parasetamol juga digunakan dalam dunia kedokteran sebagai obat untuk meredakan nyeri yaitu mengurangi nyeri ringan sampai sedang. Begitu juga dalam kedokteran anastesi, parasetamol mulai banyak digunakan terutama untuk pereda rasa nyeri akut pasca operasi (Zulizar dan Witjaksono, 2013). Namun, pada pengamatan jangka panjang dilaporkan terjadi peningkatan kardiovaskular, gastrointestinal dan efek samping pada ginjal selama terapi dengan parasetamol (Freo *et al.*, 2021). Parasetamol yang digunakan dengan dosis terapeutik juga dapat menyebabkan kerusakan hati bahkan kematian pada situasi tertentu seperti merokok, penyalahgunaan alkohol dan konsumsi obat-obatan lain. Penggunaan jangka panjang dengan dosis tinggi akan menyebabkan risiko seperti hipertensi, infark jantung atau gagal jantung (Jozwiak and Nowak, 2014). Obat sintesis lebih populer jika dibandingkan

dengan obat tradisional, hal itu dikarenakan obat sintetis mampu menyembuhkan berbagai jenis gangguan penyakit dengan cepat. Akan tetapi, obat-obatan tersebut menimbulkan reaksi obat yang tidak diinginkan seperti gangguan saluran pencernaan (Anggraeny dan Pramitaningastuti, 2016). Oleh karena itu, untuk mengurangi frekuensi pemakaian obat dan mengurangi efek samping yang ditimbulkan oleh pemberian obat secara per oral, maka perlu dilakukan upaya untuk mencari alternatif lain salah satunya dengan pemberian secara transdermal melalui kulit (Setyawan, Pratama dan Budiputra, 2015).

Kulit adalah salah satu organ tubuh manusia yang paling luas dan mudah diakses sebagai tempat penghantaran obat dan memiliki banyak keuntungan. Salah satunya yaitu kulit relatif permeabel terhadap senyawa-senyawa kimia dan dapat ditembus oleh senyawa obat yang dapat menimbulkan efek terapeutik, baik yang bersifat lokal maupun sistemik (Shukla *et al.*, 2016). Sistem penghantaran obat mencakup rute pemberian dan formulasi obat secara efisien mengantarkan obat untuk memaksimalkan kemanjuran terapeutik sambil meminimalkan efek samping. Sistem penghantaran obat transdermal telah menjadi salah satu rute pengiriman obat non-invasif yang paling banyak diselidiki ke dalam tubuh melalui kulit, tidak seperti rute pemberian langsung yang digunakan secara konvensional yang menggunakan suntikan berbasis jarum (Jeong *et al.*, 2021). Sistem penghantaran obat transdermal atau *Transdermal Drug Delivery System* (TDDS) merupakan cara penghantaran obat secara topikal yang dapat memberikan efek sistemik yang terkontrol. Bentuk sediaan dalam sistem penghantaran transdermal adalah *patch* (Setyawan, Pratama dan Budiputra, 2015). *Patch* transdermal merupakan sediaan yang memiliki perekat dan di dalamnya mengandung molekul obat, dimana penggunaannya dengan cara ditempelkan ke kulit agar dapat melepaskan obat dalam dosis tertentu (Rahim

dkk., 2016). *Patch* transdermal melepaskan obat secara terkontrol sehingga obat dapat terdistribusi dalam saluran sistemik (Purnamasari dkk., 2019).

Negara Indonesia mempunyai potensi sumber daya alam yang besar, menempati peringkat kedua di dunia setelah Brasil (Jadda, 2019). Pemanfaatan tumbuhan sebagai obat tradisional masih selalu digunakan masyarakat di Indonesia terutama di daerah pedesaan yang masih kaya dengan keanekaragaman tumbuhannya. Ada beberapa manfaat yang dapat diambil dari penggunaan obat tradisional, diantaranya harganya yang murah, terkait dengan kemudahan dalam mendapatkan bahan baku, efek samping yang ditimbulkan relatif kecil sehingga aman digunakan (Payab *et al.*, 2018). Salah satu tanaman yang berkhasiat sebagai obat adalah tanaman sirsak (*Annona muricata* L). Daun sirsak mengandung senyawa steroid/terpenoid, flavonoid, kumarin, alkaloid, tannin, quercetin, kaempferol dengan bioaktivitas sebagai antioksidan. Senyawa golongan flavonoid dan alkaloid bertanggung jawab memberikan efek analgesik dengan menghambat biosintesis prostaglandin. Berdasarkan kandungan senyawa kimia yang terkandung dalam daun sirsak, daun ini berpotensi sebagai alternatif obat analgesik (Wulandari dan Aznam, 2018). Daun sirsak (*Annona muricata* L.) merupakan tanaman tropis yang buahnya memiliki aroma dan rasa yang khas (Viani dan Hijratul, 2016). Berdasarkan hasil penelitian Kuswinarti, Savira and Rudiman (2018), hasil uji efek analgesik ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L.) dengan dosis 600 mg/kgBB mempunyai efek analgesik yang lebih besar jika dibandingkan dengan dosis 200 mg/kgBB, 400 mg/kgBB. Sehingga pada penelitian ini menggunakan ekstrak etanol daun sirsak dengan dosis 600 mg/kgBB.

Parameter yang digunakan dalam penelitian ini yaitu dengan mengamati jumlah geliat (*writhing*) dan jumlah makrofag setelah diinduksi dengan menggunakan asam asetat 1%. Asam asetat dapat memicu

penyempitan perut untuk menginduksi rasa sakit dan membangkitkan perilaku menggeliat pada mencit (Puente *et al.*, 2015). Makrofag merupakan sel yang berperan utama dalam menjalankan fungsi imun bawaan dan adaptif (Siregar, 2019). Makrofag merupakan sel fagosit yang 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). Pengamatan dengan makrofag yaitu untuk mengetahui berapa jumlah makrofag sebagai terjadinya peradangan dan infeksi pada jaringan (Handahani, 2015). Berdasarkan latar belakang tersebut, pada penelitian ini akan dilakukan uji efektivitas analgesik sediaan *patch* ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata* L.) dengan menggunakan *enhancer* maupun tanpa menggunakan *enhancer* Tween-80 terhadap parameter respon motorik berupa jumlah geliat dan jumlah makrofag pada mencit yang telah diinduksi asam asetat.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah pengaruh sediaan *patch* yang mengandung ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata* L.) dengan penambahan *enhancer* Tween-80 dapat menurunkan respon motorik berupa jumlah geliat terhadap mencit yang telah diinduksi asam asetat?
2. Apakah pengaruh sediaan *patch* yang mengandung ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata* L.) dengan penambahan *enhancer* Tween-80 dapat menurunkan jumlah makrofag pada jaringan terhadap mencit yang telah diinduksi asam asetat?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui efektivitas pemberian sediaan *patch* ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata* L.) dengan penambahan *enhancer* Tween-80 dapat menurunkan respon motorik berupa jumlah geliat terhadap mencit yang telah diinduksi asam asetat.
2. Mengetahui efektivitas pemberian sediaan *patch* ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata* L.) dengan penambahan *enhancer* Tween-80 dapat menurunkan jumlah makrofag pada jaringan terhadap mencit yang telah diinduksi asam asetat.

1.4 Hipotesa Penelitian

1. Sediaan *patch* yang mengandung ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata* L.) dengan penambahan *enhancer* Tween-80 dapat menurunkan respon motorik berupa jumlah geliat terhadap mencit yang telah diinduksi asam asetat.
2. Sediaan *patch* yang mengandung ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata* L.) dengan penambahan *enhancer* Tween-80 dapat menurunkan jumlah makrofag pada jaringan terhadap mencit yang telah diinduksi asam asetat.

1.5 Manfaat Penelitian

1. Dapat mengetahui efektivitas dari penambahan *enhancer* Tween-80 dalam sediaan ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata* L.) mampu menurunkan respon motorik berupa geliat dan jumlah makrofag pada mencit.
2. Mengembangkan formula sediaan *patch* ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata* L.) yang mampu memberikan efek analgesik.