

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Rasa nyeri merupakan suatu gejala yang menandakan adanya gangguan pada jaringan dan gejala umum, sering kali mengikuti salah satu penyakit, salah satunya adalah inflamasi. Walaupun nyeri dapat digunakan sebagai petunjuk adanya suatu penyakit, namun nyeri memerlukan penanganan karena penderita merasakannya sebagai hal yang tidak menyenangkan (Guyton & Hall, 2007). Secara umum nyeri dipahami sebagai isyarat munculnya penyakit dan gejala paling umum yang membawa penderita ke dokter, dan nyeri bersifat subjektif pada setiap individu (Andi, 2016).

Pemberian medikasi analgesik adalah pengobatan tahap pertama pada hampir semua kasus nyeri (Fields & Martin, 2016). Salah satu obat yang dapat digunakan untuk mengatasi nyeri adalah obat golongan NSAID (*Non Steroidal Antiinflammatory Drugs*). Obat golongan NSAID yang dapat digunakan sebagai analgesik adalah Aspirin dan Asetaminofen. Aspirin memiliki efek analgesik karena dapat mengurangi biosintesis prostaglandin dengan memblokir enzim COX (siklooksigenase) terdapat hubungan yang rasional antara potensi sebagai inhibitor COX dan aktivitas antiinflamatori di perkirakan berperan besar dalam efek merugikan lambung yang timbul pada efek terapi NSID sedangkan pada asetaminofen bekerja dengan menghambat prostaglandin yang lemah pada jaringan perifer dan tidak memiliki efek anti-inflamasi yang bermakna (Gilman, 2003).

Dalam penelitian ini digunakan asetaminofen sebagai kontrol positif, asetaminofen memiliki efek analgesik dan antipiretik yang setara dengan aspirin, tetapi untuk analgesik ringan asetaminofen merupakan obat

yang disukai oleh penderita yang alergi terhadap aspirin, selain itu juga pada penderita hemofilia dan pasien dengan riwayat tukak lambung. Pemberian dosis terapi terkadang menimbulkan peningkatan ringan enzim hati tanpa ikterus dan pada pemberian dosis yang lebih besar dapat menimbulkan pusing, mudah terangsang, disorientasi dan menyebabkan kematian disebabkan oleh hepatotoksisitas (Gilman, 2003). Seperti yang telah dijelaskan di atas bahwa aspirin memiliki efek samping mengiritasi lambung karena efek langsung pada saluran gastrointestinal dan asetaminofen oral memiliki efek samping hepatotoksis pada pemberian jangka panjang, maka sebagai alternatif dipilih bahan alam dalam bentuk sediaan *patch* transdermal. Keuntungan sediaan *patch* transdermal adalah sangat mudah digunakan, dapat langsung masuk pembuluh darah, dapat tinggal pada tempat aplikasi sampai 7 hari (tergantung pada sistem), mudah dilepas dari kulit, mengurangi frekuensi pemberian dosis, menghasilkan level obat dalam plasma darah yang lebih terkontrol, cenderung menghindari efek samping yang mungkin terjadi dan menghindari metabolisme lintas pertama (Ranade & Hollinger, 2004).

Seiring dengan perkembangan jaman serta teknologi, peran tanaman obat masih menjadi pilihan bagi masyarakat ketika menderita sakit terlebih dengan adanya *issue back to nature*. Tanaman obat menjadi alternatif pengobatan karena semakin tingginya biaya pengobatan. Selain itu tanaman obat diyakini mempunyai efek samping yang relatif lebih kecil daripada menggunakan obat sintetik (Pramono, 2009). Dengan alasan tersebut, obat golongan NSAID dapat diganti dengan obat yang berasal dari alam seperti ekstrak etanol lada hitam (*Piper nigrum* L.) yang relatif lebih aman. *Piper nigrum* L. (lada hitam) diketahui memiliki berbagai khasiat obat dan merupakan salah satu rempah-rempah yang banyak dikonsumsi di seluruh dunia, sehingga umumnya digunakan dalam pengobatan *Ayurvedic*. Telah ditemukan bahwa bahan aktif utama alkaloid piperin yaitu trans-trans isomer

dari *1-piperoyl piperidine* dengan kadar 5% -9%. Piperin merupakan alkaloid utama yang ada dalam lada hitam (*Piper nigrum* L.). Dalam pengobatan tradisional, lada hitam digunakan sebagai agen analgesik dan anti-inflamasi (Evan, 2013).

Buah lada hitam mengandung alkaloid dan minyak atsiri dengan komponen felandren, dipenten, kariopilen, entoksilen, dan limonen (Depkes RI, 1980). Lada hitam juga mengandung antara lain alkaloid piperin (5,3-9,2%), kavisin (sampai 1%) dan metil-pirolin; minyak atsiri (1,2-3,5%); lemak (6,5-7,5%); pati (36-37%) dan serat kasar ( $\pm 14\%$ ) (Loo, 1987). Buah lada putih mengandung alkaloid seperti piperin, kavisin, dan metilpirolin, serta minyak atsiri, lemak dan pati. Kandungan utama dalam lada adalah alkaloid piperin (Kar, 2014). Piperin memiliki khasiat sebagai antiinflamasi, antimalaria, menurunkan berat badan, menurunkan demam, menetralkan racun bisa ular, antiepilepsi, membantu meningkatkan penyerapan vitamin tertentu (Kolhe *et al.*, 2014).

Piperin memiliki aktivitas sebagai analgesik dan antipiretik pada tikus, dan menunjukkan hasil yang sebanding dengan indometasin sebagai obat standar (Sabina *et al.*, 2013). Kualitas ekstrak buah lada dipengaruhi oleh kandungan dan kadar senyawa kimia di dalamnya. Proses ekstraksi buah lada hitam dalam skala industri digunakan pelarut etanol 60% (Agoes, 2007). Senyawa piperin merupakan senyawa identitas yang paling banyak terkandung dalam buah lada serta memiliki beragam khasiat pengobatan, maka perlu dipisahkan secara selektif melalui penyarian atau ekstraksi.

Pasien pada umumnya mengkonsumsi obat melalui rute per oral akan tetapi rute pemberian secara oral memiliki kelemahan yaitu mengalami metabolisme lintas pertama di hati dan degradasi enzimatik dalam saluran cerna, sehingga dipilih pemberian obat secara topikal yaitu dalam bentuk *patch* transdermal (Ranade & Hollinger, 2004). Lapisan stratum korneum

pada kulit merupakan penghalang utama dalam penetrasi rute transdermal. Kendala utama dari rute transdermal adalah rendahnya laju penetrasi melalui lapisan terluar kulit (Hiren *et al.*, 2011). Maka, diperlukan senyawa *enhancer* untuk meningkatkan laju penetrasi tersebut. (Barry, 2001). Teknik peningkatan permeasi percutan dibagi menjadi 2 kategori yakni secara fisika dan kimia (Potts & Guy, 1997). Secara kimia, digunakan senyawa *enhancer*, yakni senyawa yang dapat menembus *stratum corneum* dengan menyerupai sifat membran *lipid bilayer* pada struktur protein di korneosit. *Enhancer* dapat menyebabkan iritasi pada beberapa kasus. Namun, surfaktan non ionik tidak menunjukkan kejadian tersebut (Roberts, 2008). Salah satu surfaktan non ionik yakni Tween 80.

Pembuatan sediaan *patch* dibutuhkan polimer sebagai matriks yang membantu penetrasi obat ke sirkulasi sistemik. Salah satu kelompok polimer yang dapat digunakan adalah kelompok polimer hidrofilik yaitu Hidroksi Propil Metil Selulosa (HPMC). Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan sebelumnya, HPMC memiliki kemampuan untuk menyerap kelembaban yang tinggi. Kemampuan HPMC menyerap air ini sangat penting untuk pelepasan obat dari sediaan. Selain itu HPMC memiliki sifat yang tidak toksik dan tidak mengiritasi (Rowe *et al.*, 2006).

Efektivitas suatu *patch* tidak hanya ditentukan oleh zat aktifnya saja tetapi juga dipengaruhi oleh komponen bahan tambahan yang digunakan, seperti *plasticizer* dan *permeation enhancer*. *Patch* akan menjadi lebih lembut, lebih lentur, dan dapat tahan terhadap tahanan mekanik (Bharkatiya *et al.*, 2010). Adapun *plasticizer* yang akan digunakan adalah Propilen glikol.

Parameter pada uji analgesik ini adalah respon motorik berupa jumlah geliat (*writhing*) dan kadar makrofag setelah diinduksi asam asetat 1% dan pengaruh *enhancer* pada penetrasi *patch* terhadap mencit putih. Jumlah geliat mewakili uji *nociceptive* kimia berdasarkan induksi dari zat

iritasi yaitu asam asetat 1%. Asam asetat dapat memicu penyempitan perut untuk menginduksi rasa sakit dan membangkitkan perilaku menggeliat berkelanjutan pada mencit (Puente *et al.*, 2015).

Pengujian respon motorik menggunakan asam asetat 1% dilakukan dengan menggunakan rancangan acak lengkap pola searah. Sebanyak 20 ekor mencit dikelompokkan menjadi 4 kelompok perlakuan masing-masing diinduksi dengan asam asetat yaitu kelompok I merupakan kontrol negatif yaitu kontrol normal hewan uji hanya diberikan induksi asam asetat dan *patch* tanpa ekstrak etanol lada hitam, kelompok II diberikan parasetamol dan *patch* tanpa ekstrak etanol lada hitam sebagai kontrol positif, sedangkan kelompok III dan IV diberikan ekstrak etanol lada hitam sebagai perlakuan I dan perlakuan II, kemudian hewan uji diinduksi dengan asam asetat 1%. Selanjutnya dilakukan penghitungan jumlah geliat mencit tiap 15 menit selama 1 jam (Puente *et al.*, 2015).

Mengetahui apakah Lada hitam (*Piper nigrum* L.) dapat memiliki efek analgesik dan anti inflamasi, digunakan parameter makrofag. Makrofag jaringan memulai hidup sebagai monosit darah. yang merupakan sel imatur walaupun tetap berada di dalam darah dan memiliki kemampuan untuk melawan agen-agen infeksius pada saat itu. Pada saat makrofag masuk ke dalam jaringan, sel-sel akan mulai membengkak, diameternya dapat membesar sampai lima kali lipatnya. Sel yang telah membesar ini disebut makrofag (Guyton *and* Hall, 1997). Makrofag sangat fagositik, dan dianggap sebagai sel efektor imun yang penting (Zhang, Goncalves *and* Mosser, 2008).

Berdasarkan latar belakang tersebut, dalam penelitian ini akan dilakukan uji efek analgesik sediaan *patch* etanol lada hitam dengan *enhancer* maupun tanpa *enhancer* terhadap parameter respon motorik metode induksi asam asetat dan peningkatan jumlah makrofag dalam jaringan terhadap mencit.

## **1.2 Rumusan Masalah Penelitian**

Permasalahan yang timbul dalam penelitian ini adalah apakah pemberian sediaan *patch* topikal yang mengandung ekstrak etanol lada hitam (*Piper nigrum* L.) dengan *enhancer* Tween 80 dapat menurunkan respon motorik berupa jumlah geliat dan jumlah makrofag pada jaringan terhadap mencit yang telah diinduksi asam asetat?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

1. Membuktikan efektivitas pemberian sediaan *patch* topikal yang mengandung ekstrak etanol lada hitam (*Piper nigrum* L.) dengan tanpa menggunakan *enhancer* Tween 80 dapat berpengaruh menurunkan respon motorik berupa jumlah geliat dan jumlah makrofag pada jaringan terhadap mencit yang telah diinduksi asam asetat.
2. Membuktikan efektivitas pemberian sediaan *patch* topikal yang mengandung ekstrak etanol lada hitam (*Piper nigrum* L.) dengan *enhancer* Tween 80 dapat berpengaruh menurunkan respon motorik berupa jumlah geliat dan jumlah makrofag pada jaringan terhadap mencit yang telah diinduksi asam asetat.

## **1.4 Hipotesis Penelitian**

Hipotesis awal penelitian ini adalah pemberian sediaan *patch* topikal yang mengandung ekstrak etanol lada hitam (*Piper nigrum* L.) dengan *enhancer* Tween 80 dapat menurunkan respon motorik berupa jumlah geliat dan jumlah makrofag pada jaringan terhadap mencit yang telah diinduksi asam asetat.

## **1.5 Manfaat Penelitian**

Manfaat penelitian ini adalah mengembangkan formula sediaan *patch* topikal ekstrak lada hitam (*Piper nigrum* L.) untuk menghindari efek samping dari obat NSAID sintetik pada saluran cerna dan untuk mempermudah pemakaian pada pasien tanpa harus memikirkan terjadinya *first pass-effect* obat pada penggunaan oral. Selain itu, sediaan *patch* topikal mudah digunakan sehingga dapat meningkatkan kepatuhan pasien dan mudah dihentikan pemakaiannya ketika terjadi efek samping yang tidak diinginkan.