

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Nyeri adalah perasaan sensorik dan emosional yang tidak nyaman akibat kerusakan jaringan. Rasa nyeri dapat timbul salah satunya diakibatkan oleh adanya gangguan pada reseptor nyeri. Nyeri dibagi menjadi nyeri nosiseptif dan nyeri neuropatik. Pada nyeri nosiseptif rangsangannya ditimbulkan oleh mediator nyeri seperti pada pasca trauma dan luka bakar, sedangkan nyeri neuropatik rangsangannya ditimbulkan oleh kerusakan saraf atau disfungsi (Sa'adah dkk., 2022). Keadaan nyeri dapat muncul karena adanya suatu rangsangan mekanis, kimiawi atau fisis, kemudian rangsangan tersebut akan merangsang pengeluaran mediator nyeri seperti: histamin, serotonin, dan prostaglandin (Tjay dan Rahardja, 2007). Timbulnya rasa nyeri seperti tersetrum, terbakar dan lainnya tentu akan mengganggu kualitas hidup yang mengalami nyeri sehingga diperlukan obat penghilang rasa nyeri (Wardoyo dan Oktarlina 2019).

Nyeri dapat dihilangkan dengan menggunakan analgesik. Analgesik merupakan obat yang digunakan untuk mengurangi atau menghilangkan rasa sakit atau obat-obat penghilang nyeri tanpa menghilangkan kesadaran. Pengobatan nyeri pada umumnya menggunakan obat analgesik seperti golongan NSAID (*Non Steroid Anti Inflammantory Drugs*). NSAID merupakan obat yang bersifat antipiretik, analgesik dan antiinflamasi (Sa'adah dkk., 2022). Contoh dari obat golongan NSAID yang digunakan sebagai analgesik yaitu: parasetamol, asam mefenamat, diklofenak dan lain-lain. Pengobatan lini pertama untuk nyeri yang umum digunakan adalah parasetamol. Parasetamol biasanya digunakan untuk nyeri ringan hingga sedang, namun Parasetamol memiliki efek samping hepatotoksik (Al-

Muqsith, 2015). Untuk meminimalkan efek samping tersebut maka digunakan alternatif pengobatan dengan sediaan berbentuk *patch* transdermal dari tanaman daun sirsak. Tujuan pemberian terapi ini adalah untuk meminimalkan rasa sakit dengan dosis analgesik yang efektif. Dalam penelitian ini digunakan parasetamol sebagai kontrol positif.

Penggunaan obat tradisional sudah lama digunakan di Indonesia. Obat tradisional merupakan bahan yang berupa tumbuhan, hewan dan bahan mineral yang secara turun temurun sudah digunakan untuk pengobatan. Tanaman obat tradisional seringkali dinilai lebih murah dan tersedia secara lokal dan juga mudah untuk dikonsumsi (Dhanik *et al.*, 2017). Sekian banyak macam tanaman yang ada di Indonesia yang mempunyai efek analgesik salah satunya adalah daun sirsak (*Annona muricata L.*). Daun sirsak mengandung senyawa steroid, flavonoid, alkaloid, kumarin dan tannin. Senyawa golongan flavonoid dan alkaloid memberikan efek analgesik dengan menghambat prostaglandin. Berdasarkan kandungan senyawa kimia tersebut yang terkandung dalam daun sirsak maka berpotensi sebagai alternatif obat analgesik (Wulandari dan Aznam, 2019). Pada penelitian yang dilakukan Kuswinarti, Savira dan Rudiman (2018) menunjukkan bahwa penelitian yang dilakukan dengan dosis 200mg, 400mg, dan 600mg ekstrak daun sirsak yang paling baik efek analgesiknya adalah pada dosis 600mg/kg. Sehingga pada penelitian kami kali ini menggunakan dosis daun sirsak 600mg/kg.

Transdermal Drug Delivery System (TDDS) merupakan sistem penghantaran obat yang menghantarkan obat ke kulit dengan kecepatan tertentu untuk mencapai efek sistemik. Sediaan *patch* transdermal memiliki beberapa keuntungan yaitu pelepasan obat yang terkontrol, tidak mengalami *first pass effect* (Andriani dkk., 2021). Sediaan transdermal merupakan alternatif rute pemberian yang banyak mengalami perkembangan dan mampu menghantarkan obat masuk ke dalam tubuh melalui kulit untuk memberikan

efek sistemik (Suwalie dan Mita, 2017). Keuntungan lain yang dapat terjadi yaitu setiap kali pemakaian, efek terapi bersifat lama sehingga pengobatan ini lebih efektif. Metode pengobatan yang seperti ini mempunyai kekurangan yakni terhambatnya proses penetrasi obat ke dalam kulit karena adanya stratum korneum sebagai *barrier* utama pada kulit. Proses penetrasi obat memiliki 2 rute, antara lain rute trans-epidermal dan rute trans-appendegeal. Salah satu masalah utama bentuk sediaan *patch* transdermal adalah tingkat penetrasi yang rendah karena melalui stratum korneum yaitu lapisan terluar dari kulit (Patel *et al.*, 2011). Untuk mengatasi permasalahan tersebut maka diperlukan penambahan *enhancer* yang berfungsi untuk meningkatkan bioavailabilitas dalam bentuk sediaan *patch*.

Enhancer merupakan senyawa yang berfungsi meningkatkan penetrasi obat ke dalam lapisan kulit. Mekanisme dari *enhancer* ada bermacam-macam, yang pertama merupakan pelarut dimana *enhancer* bekerja dengan cara melarutkan komponen-komponen jaringan pada kulit. *Enhancer* yang digunakan pada penelitian ini adalah Span 80. Span 80 sebagai *enhancer* memiliki mekanisme kerja dengan cara melarutkan senyawa yang bersifat lipofilik dan juga pada stratum korneum akan melarutkan lapisan lipid sehingga membuat penetrasi obat meningkat (Trommer *and* Neubert, 2006). Oleh karena itu, pada penelitian ini penetrasi yang digunakan yaitu *sorbitan monooleate* (Span 80). *Enhancer* yang ideal harus memenuhi beberapa sifat yaitu: tidak beracun, tidak menyebabkan iritasi dan tidak memberikan efek farmakologis bagi tubuh (Suwalie dan Mita, 2017). Pada penelitian ini digunakan sediaan *patch* transdermal dengan polimer HPMC yang merupakan polimer yang memiliki kemampuan tinggi menyerap kelembapan dan merupakan polimer yang bersifat hidrofilik, polimer ini banyak digunakan karena tidak toksik dan tidak mengiritasi.

Untuk meningkatkan permeabilitas bahan aktif ke jaringan dapat dilakukan dengan penambahan *enhancer* (Rowe *et al.*, 2009).

Parameter uji analgesik yang digunakan dalam penelitian ini untuk menguji sediaan *patch* transdermal ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata* L.) yaitu mengamati jumlah geliat dan jumlah sel makrofag pada mencit, sesudah mencit diberikan asam asetat 1% sebagai penginduksi. Metode geliat merupakan salah satu metode untuk uji analgesik non narkotik yang menguji efek analgesik (Sianturi dan Rachmatiah, 2020) secara prefer. Makrofag merupakan satu dari tiga tipe sel fagosit pada sistem imun dan terdistribusi secara luas pada jaringan tubuh. Makrofag sangat penting pada imunitas *innate* dan *adaptive* serta diketahui sebagai bentuk dari monosit. Pentingnya dilakukan pengamatan makrofag pada penelitian ini yaitu untuk mengetahui berapa jumlah makrofag sebagai tanda terjadinya peradangan dan infeksi di jaringan mencit (Handajani dkk., 2015).

Berdasarkan latar belakang tersebut dalam penelitian ini akan dilakukan uji efektivitas analgesik *patch* ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata* L.) dengan menggunakan maupun tanpa menggunakan *enhancer* Span 80 pada mencit yang telah diinduksi asam asetat terhadap jumlah geliat dan jumlah makrofag pada jaringan.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan permasalahan yang timbul pada uraian di atas, maka dapat dirumuskan masalah sebagai berikut:

1. Bagaimanakah pemberian sediaan *patch* yang mengandung ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata* L.) dengan menggunakan *enhancer* Span 80 dapat menurunkan jumlah geliat dengan diinduksi asam asetat pada mencit?

2. Bagaimanakah pemberian sediaan *patch* ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata* L.) dengan menggunakan *enhancer* Span 80 dapat menurunkan jumlah markofag dengan diinduksi asam asetat pada mencit?

1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan permasalahan yang timbul pada uraian diatas, maka tujuan dari penelitian ini adalah:

1. Untuk menganalisis efektivitas pemberian sediaan *patch* ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata* L.) dengan menggunakan *enhancer* Span 80 terhadap penurunan jumlah markofag pada mencit.
2. Untuk menganalisis efektivitas pemberian sediaan *patch* topikal ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata* L.) dengan menggunakan *enhancer* Span 80 terhadap penurunan jumlah geliat pada mencit.

1.4 Hipotesis Penelitian

1. Penambahan *enhancer* Span 80 ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata* L.) dapat menurunkan jumlah markofag pada mencit
2. Penambahan *enhancer* Span 80 pada ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata* L.) dapat mempengaruhi penurunan jumlah geliat pada mencit.

1.5 Manfaat Penelitian

Mengembangkan formulasi *patch* topikal ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata* L.) sebagai antipiretik dengan penambahan *enhancer* span 80 sebagai peningkat penetrasi.