

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Demam merupakan keadaan di mana suhu tubuh naik di atas suhu normal atau lebih dari 37°C dan bisa menjadi manifestasi klinik awal dari suatu infeksi. Suhu tubuh pada manusia dikontrol oleh hipotalamus. Hipotalamus diatur pada level suhu tubuh yang paling tinggi selama terjadinya demam (Dipiro, 2008). Kenaikan suhu tubuh di atas $41,2^{\circ}\text{C}$ disebut dengan hiperpireksia, sedangkan suhu tubuh di bawah 35°C disebut dengan hipotermia (Newman 2002).

Demam dapat disebabkan oleh kelainan di dalam otak yaitu peradangan otak, meningitis, atau juga bisa disebabkan karena adanya bahan-bahan toksik yang mempengaruhi hipotalamus. Penyakit yang disebabkan oleh virus, bakteri, parasit, dan keadaan lingkungan bisa menjadi penyebab lain timbulnya demam. Efek berbahaya dari kenaikan suhu tubuh yang tinggi yaitu pendarahan lokal dan terjadi degenerasi parenkimatososa pada seluruh tubuh, terutama pada otak dan dapat juga menyebabkan kematian (Sherwood, 2001). UNICEF (*United Nations International Children's Emergency Fund*) menyatakan bahwa demam memiliki peranan yang cukup besar terhadap penyakit dan kematian yang dialami oleh anak-anak di dunia. Dalam beberapa dekade diperkirakan bahwa di seluruh dunia 12 juta anak mati setiap tahunnya akibat penyakit dan malnutrisi, gejala awalnya yang paling sering adalah demam (Arifuddin, 2016).

Fase klinis dari demam terdiri dari 3 fase yaitu fase dingin (*chill*), fase demam (*fever*), dan fase kemerahan (*flush*). Fase dimana terjadi kenaikan suhu tubuh menuju patokan suhu normalnya $36,5^{\circ}\text{C}$ - 37°C di

hipotalamus merupakan fase dingin. Fase demam terjadi ketika suhu tubuh sudah mencapai batas suhu normal di hipotalamus dan terjadi keseimbangan antara pengeluaran panas dan penghasil panas, sedangkan fase kemerahan terjadi ketika patokan suhu tubuh kembali ke normal yang ditandai dengan vasodilatasi pembuluh darah (berkeringat dan kemerahan pada kulit) (Thompson 2005).

Penyebab umum demam yaitu disebabkan karena produksi zat pirogen (eksogen atau endogen) yang secara langsung akan mengubah titik pengatur suhu di hipotalamus sehingga menghasilkan panas (Nelwan 2009). Pada suhu di atas 37°C limfosit dan makrofag menjadi lebih aktif. Bila suhu melampaui 40-41°C, barulah terjadi situasi kritis yang bisa menjadi fatal, karena tidak terkendalikan lagi oleh tubuh. (Tjay, T.H., dan Kirana Rahardja, 2002). Pada saat terjadi demam sistem pertahanan tubuh manusia yang berupa sel-sel leukosit akan memberikan respon yang diakibatkan oleh benda asing yang masuk ke dalam tubuh, seperti virus, bakteri patogen, zat kimia dan parasit kemudian terjadilah demam. Sel leukosit terdiri dari monosit, limfosit, basofil, eosinofil, dan neutrofil. Neutrofil merupakan leukosit pertama yang menjangkau daerah inflamasi dan mengawasi pertahanan host melawan patogen (Kumar, et al., 2007). Neutrofil juga merupakan mekanisme pertahanan tubuh pertama apabila ada jaringan tubuh yang rusak atau ada benda asing yang masuk dalam tubuh. Sel-sel ini berikatan erat dengan pengaktifan antibodi (immunoglobulin) dan sistem komplemen. Aktivasi neutrofil juga berperan untuk melawan infeksi bersama monosit dan makrofag lewat fagositosis dan mikroorganisme (Langdon and Binns, 2009).

Neutrofil merupakan salah satu jenis sel darah putih penanda inflamasi atau peradangan. Neutrofil akan bekerja ketika terdapat sinyal dari hormon sitokin yang menunjukkan lokasi terjadinya inflamasi dalam tubuh. Meningkatnya produksi sel darah putih akan menyebabkan neutrofil darah tepi meningkat hingga melebihi batas normal nilai presentase neutrofil yaitu berkisar antara 50% hingga 70% dari leukosit (Lestarinigrum, Karwur dan Martosupono, 2012).

Antipiretik adalah suatu obat yang digunakan untuk mengembalikan suhu set point ke kondisi normal. Antipiretik bekerja dengan cara menghambat sintesis dan pelepasan prostaglandin yang distimulasi oleh pirogen endogen yang pada akhirnya merangsang hipotalamus untuk meningkatkan suhu set point (Sweetman, 2009). Obat golongan OAINS (Obat Anti Inflamasi Non Steroid) bekerja dengan cara menghambat enzim siklooksigenase sehingga konversi asam arakidonat menjadi prostaglandin terganggu. Setiap obat dapat menghambat enzim siklooksigenase (Cox) dengan kekuatan dan selektivitas yang berbeda (Wilmana dan Gan, 2007).

Enzim siklooksigenase memiliki 2 tipe yang disebut dengan Cox-1 dan Cox-2. Cox-1 dalam pemeliharaan berbagai fungsi dalam keadaan normal di berbagai jaringan khususnya ginjal, saluran cerna dan trombosit. Dalam mukosa lambung, aktivitas Cox-1 menghasilkan prostasiklin yang bersifat sitoprotektif. Sebaliknya, Cox-2 akan mengaktivasi sel darah putih untuk mengeksresikan zat radang yang mengakibatkan reaksi demam, nyeri dan kemerahan (Wilmana dan Gan, 2007). Prostrasiklin yang disintesis oleh Cox-2 di dalam endotel makrovaskuler melawan efek tersebut dan mengakibatkan penghambatan agregasi trombosit, vasodilatasi dan efek anti-poliferatif.

Alat pengukur temperatur tubuh berada di hipotalamus. Bila demam, terjadi keseimbangan antara perbedaan produksi dan hilangnya panas ini terganggu tetapi hal ini dapat dikembalikan dalam keadaan normal dengan cara memakai obat - obat mirip seperti aspirin. Hal ini memiliki bukti bahwa peningkatan suhu tubuh pada keadaan patologik diawali pelepasan suatu zat pirogen endogen atau sitokin misalnya interleukin-1 yang memicu pelepasan prostaglandin yang berlebih di daerah preoptik hipotalamus. Obat ini menekan efek zat pirogen endogen dengan menghambat sintesis prostaglandin (Wilmana dan Gan, 2007). Pada umumnya obat farmasetik yang berfungsi sebagai antipiretik memiliki efek samping yang sering ditimbulkan adalah respon hemodinamik seperti hipotensi, gangguan fungsi hepar, ginjal, oliguria, serta retensi garam dan air (Hammond and Boyle, 2011).

Banyak obat farmasetik menimbulkan efek samping yang tidak diinginkan jika penggunaan obat tersebut tidak sesuai dengan prosedur yang seharusnya diikuti. Penggunaan obat tradisional dilakukan jika ternyata lebih menguntungkan dibandingkan obat farmasetik. Di pihak lain obat tradisional digunakan masyarakat sebagai obat alternatif (Departemen Kesehatan RI, 1993). Badan kesehatan dunia World Health Organization (WHO) juga menyatakan mendukung integrasi obat tradisional ke dalam sistem kesehatan nasional, serta meningkatkan penggalan informasi mengenai obat tradisional dan juga berupaya meningkatkan keamanan dan khasiat dari obat tradisional (Sari, 2006).

Penelitian mengenai obat tradisional telah mengubah pola pikir masyarakat. Penggunaan obat tradisional dalam kehidupan sehari-hari mulai meningkat, dikarenakan obat tradisional telah terbukti aman dan efektif. Kelebihan dari obat tradisional adalah harganya yang murah dan mudah didapat oleh masyarakat (Graz et al., 2011).

Negara Indonesia merupakan salah satu negara yang memiliki kekayaan sumber daya tanaman yang berkhasiat untuk pengobatan penyakit secara tradisional atau bisa disebut sebagai fitoterapi. Salah satu tanaman berkhasiat yang dikembangkan sebagai obat tradisional adalah daun pepaya yang telah banyak digunakan dalam pengobatan tradisional. Daun pepaya berkhasiat sebagai obat demam (DepKes RI, 2001).

Daun pepaya (*Carica papaya* L.) mengandung alkaloid karpainin, karpain, pseudokarpain, vitamin C dan E, kolin, dan karposid. Daun pepaya mengandung suatu glukosinolat yang disebut benzil isotiosianat. Daun pepaya juga mengandung mineral seperti kalium, kalsium, magnesium, tembaga, zat besi, zink, dan mangan. Selain itu, daun pepaya mengandung senyawa alkaloid karpain, karikaksantin, violaksantin, papain, saponin, flavonoid, dan tannin (Milind dan Gurdita, 2011). Berdasarkan hasil penelitian (Alyas et al., 2020), hasil uji efek antipiretik ekstrak daun pepaya pada tikus Wistar yang diamati selama 120 menit, dapat disimpulkan bahwa ekstrak daun pepaya dengan dosis 400mg/kg BB dapat memberikan efek antipiretik pada tikus Wistar.

Sediaan patch terdiri dari dua lapisan, dimana lapisan utama mengandung polimer adhesif dilapisi dengan lapisan pendukung (Koyi and Arsyad, 2013). Polimer mukoadhesif yang ideal, memiliki karakteristik tidak toksik dan tidak diabsorpsi pada saluran cerna, tidak menimbulkan iritasi, cocok jika digunakan setiap hari dan tidak menjadi penghalang untuk pelepasan obat (Vimal et al., 2010). Golongan polimer yang memiliki sifat mukoadhesif salah satunya adalah polimer hidrofilik. Beberapa kelompok polimer hidrofilik dari polisakarida dan turunannya seperti Hidroksi Propil Metil Selulosa (HPMC) dapat digunakan dalam penghantaran mukoadhesif (Roy et al., 2009). Pada penelitian ini sediaan patch menggunakan HPMC sebagai matriks polimer.

Digunakan HPMC pada penelitian ini yang merupakan polimer hidrofil turunan selulosa yang dapat meningkatkan hidrofilisasi kristal obat dan mempunyai kemampuan tinggi membentuk larutan padat dengan beberapa macam obat yang kelarutannya dalam air rendah. HPMC sebagai matriks atau pembawa mempunyai profil disolusi dari bahan obat yang terdispersi untuk pembawa larut air. Pembawa atau matriks yang larut air akan menghasilkan pelepasan bahan obat yang baik. Oleh karena itu adanya matriks HPMC dapat meningkatkan laju disolusi obat (Gunawan, 2010). Percobaan yang dilakukan oleh Patel et al. (2009) menggunakan bahan aktif scopolamin metal bromide dengan menggunakan HPMC dengan rentang konsentrasi antara 10% - 35% dan pada semua rentang konsentrasi tersebut memberikan hasil yang baik (Pratiknyo, 2010).

Salah satu cara meningkatkan penetrasi obat melalui kulit yang umum digunakan adalah dengan menambahkan zat enhancer pada sediaan transdermal (Suwalie dan Mita, 2017). Enhancer yang digunakan pada penelitian ini adalah Span 80 atau ester sorbitan. Span terdiri dari beberapa macam, misalnya sorbitan monolaurate (span 20), sorbitan monopalmitate (Span 40), sorbitan monostearate (Span 60), sorbitan monooleate (Span 80), dan lainnya. Namun, menurut penelitian sebelumnya (Rejedran, 1997) di antara semua jenis Span, Span 80 memiliki penetrasi obat yang paling tinggi. Sorbitan diester adalah serangkaian campuran dari ester parsial dari sorbitol dan yang monoanhidrida dengan asam lemak. Ester sorbitan yang banyak digunakan dalam kosmetik, produk makanan, dan formulasi farmasi sebagai surfaktan nonionik lipofilik. Span banyak digunakan dalam formulasi farmasi sebagai pengemulsi agen dalam penyusunan krim, emulsi, dan salep untuk aplikasi topikal. Berdasarkan penelitian dan pengamatan

empiris bahwa daun pepaya sebagai salah satu tanaman yang berkhasiat yang khususnya sebagai antipiretik. Maka untuk melanjutkan perlu dilakukan pembuatan sediaan dalam bentuk patch dengan Span 80 sebagai enhancer, untuk pengujian efektifitasnya terhadap penurunan suhu tikus putih yang sudah diinduksi dengan pepton.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh *patch* ekstrak etanol daun pepaya (*Carica papaya L.*) terhadap temperatur tubuh tikus putih ?
2. Bagaimana pengaruh *patch* ekstrak etanol daun pepaya (*Carica papaya L.*) dengan menggunakan *enhancer* Span 80 dan matriks HPMC terhadap jumlah neutrofil pada tikus putih ?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Menganalisis pengaruh ekstrak etanol daun pepaya (*Carica papaya L.*) dengan *enhancer* Span 80 dan matriks HPMC terhadap temperatur tubuh tikus putih.
2. Menganalisis pengaruh ekstrak etanol daun pepaya (*Carica papaya L.*) dengan *enhancer* Span 80 dan matriks HPMC terhadap jumlah neutrofil pada tikus putih.

1.4 Hipotesis Penelitian

1. Patch ekstrak etanol daun pepaya (*Carica papaya*) dapat menurunkan temperatur suhu tikus putih yang diinduksi dengan pepton.
2. Patch ekstrak etanol daun pepaya (*Carica papaya*) dengan menggunakan matriks HPMC dan menggunakan *enhancer* Span 80 lebih efektif untuk menurunkan temperatur suhu pada tikus putih.

1.5 Manfaat Penelitian

1. Memberikan informasi tentang formulasi baru sediaan *patch* antipiretik dari ekstrak etanol daun pepaya (*Carica papaya*).
2. Memberikan informasi tentang efektivitas Span 80 sebagai *enhancer* pada *patch* antipiretik dari ekstrak etanol daun pepaya (*Carica papaya*).