

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Demam dapat disebabkan karena adanya zat toksik yang mempengaruhi hipotalamus, atau juga bisa disebabkan oleh kelainan di dalam otak yaitu peradangan otak, meningitis. 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 perdarahan lokal dan terjadi degenerasi parenkimatososa pada seluruh tubuh, terutama pada otak dan dapat juga menyebabkan kematian (Sherwood, 2001). Penyebab utama demam yaitu karena produksi zat pirogen (eksogen atau endogen) yang secara langsung akan mengubah titik pengatur suhu di hipotalamus sehingga menghasilkan panas (Nelwan, 2009).

Bakteri dan virus yang dapat menghasilkan pirogen eksogen. Penyebab dari pirogen eksogen awalnya bekerja dengan merangsang fagosit untuk membentuk pirogen tubuh sendiri, yang kemudian menyebabkan peningkatan pada prostaglandin yang akan menyebabkan pengaturan temperatur tubuh ke temperatur yang lebih tinggi dari temperatur normal (Tjay dan Rahardja, 2002). 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°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). Hipotalamus merupakan pusat sistem termoregulasi yang bertanggung jawab untuk menjaga suhu tubuh pada *set-point* (dikenal sebagai *set-point* suhu). Mekanisme yang dapat menghasilkan panas tubuh yaitu dengan penyerapan panas pasif dari lingkungan, vasokonstriksi perifer, dan proses termogenik seperti reaksi metabolik dan semua kondisi yang dapat menyebabkan peningkatan secara abnormal pada temperatur tubuh tiap individu. Kehilangan panas dapat dicapai terutama melalui proses berkeringat dan vasodilatasi perifer (Sweetman, 2008).

Peningkatan suhu tubuh dalam keadaan patologi dapat diawali dengan pelepasan sitokin yaitu interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6) dan *Tumor Necrosis Factor (TNF)* yang diproduksi oleh limfosit dan mampu memicu pelepasan prostaglandin yang berlebihan di daerah peroptik hipotalamus. Pada suhu di atas normal, biasanya limfosit menjadi lebih aktif (Anggraeny dan Pramitaningastuti, 2016). Sitokin yang dilepaskan berperan sebagai pirogen endogen yang bekerja di hipotalamus yang menyebabkan terjadinya sintesis prostaglandin, terutama prostaglandin E2 melalui metabolisme asam bikarbonat jalur siklooksigenase-2 (COX-2) (Ganong, 2008).

Salah satu tanaman yang berkhasiat untuk mengatasi demam adalah pepaya. Bagian dari tanaman yang digunakan untuk khasiat obat ialah daunnya. Menurut Milind & Gurditta (2011) daun pepaya mengandung alkaloid karpainin, karpain, pseudokarpain, vitamin C dan E, kolin, dan karposid. Daun pepaya mengandung suatu glukosinolat yang disebut benzil isotiosi anat. Daun pepaya juga mengandung mineral seperti kalium, kalsium, magnesium, tembaga, zat besi, zink, dan mangan. Selain itu, daun pepaya mengandung senyawa karikaksatin, violaksantin, papain, saponin, flavonoid, dan tanin. Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan oleh (Yapian 2014)

ekstrak etanol daun pepaya 200 mg/KgBB tikus memiliki antipiretik yang lebih rendah dari parasetamol. Menurut Alyas *et al.* (2020), hasil uji efek antipiretik ekstrak daun pepaya pada tikus Wistar yang diamati selama 120 menit, dengan dosis 400mg/kgBB dapat memberikan efek antipiretik pada tikus Wistar.

Pada umumnya masyarakat mengonsumsi obat secara per-oral. Sediaan oral tidak banyak disukai orang karena kesulitan menelan terutama pada anak-anak, tidak bisa digunakan untuk pasien dalam keadaan tidak sadar dan memerlukan waktu yang lama untuk diabsorpsi dalam tubuh (Hadisoewignyo dan Fudholi, 2016).

Keuntungan penggunaan *patch* adalah mudah untuk digunakan, yaitu dengan cara ditempelkan pada kulit; langsung masuk ke pembuluh darah; mengurangi frekuensi pemberian dosis; menghasilkan konsentrasi obat dalam plasma darah yang terkontrol; cenderung menghindari efek samping yang mungkin terjadi dan menghindari metabolisme lintas pertama (Ranade dan Hollonger, 2004).

Permasalahan formulasi pada sediaan *patch* transdermal adalah rendahnya penetrasi obat ke dalam kulit. Lapisan kulit yang biasa memberikan hambatan ialah epidermis bagian stratum korneum karena memiliki ketebalan $\pm 10 \mu\text{m}$ saat kulit kering dan menyebabkan penurunan kecepatan difusi obat dalam kulit. *Enhancer* digunakan untuk memperbaiki penetrasi obat ke dalam kulit, dengan cara mengurangi permeabilitas pada kulit (Ermawati, 2019). *Enhancer* yang digunakan sebaiknya tidak memiliki efek farmakologi, tidak toksik, tidak menyebabkan iritasi atau alergi, tidak mengalami perubahan warna, tidak mengurangi atau perubahan cairan tubuh dan endogen lainnya dan bekerja secara cepat.

Hidroksi Propil Metil Selulosa (HPMC) merupakan salah satu kelompok polimer yang memiliki sifat adhesif. HMPC merupakan polimer

hidrofilik yang memiliki karakteristik mudah menyerap dengan kelembapan tinggi atau mudah menyerap air, hal tersebut berperan penting dalam tahap awal pelepasan obat dari sediaan, selain itu HPMC tidak mengiritasi kulit dan memiliki serapan kelembapan yang tinggi sehingga hal ini sangat penting bagi tahap awal pelepasan obat ke kulit (Rowe *et al.*, 2006).

Penambahan *enhancer* pada sediaan *patch* untuk meningkatkan permeabilitas dari bahan aktif ke dalam kulit (Pandey *et al.*, 2014). *Enhancer* dapat berfungsi untuk meningkatkan kelarutan dari bahan aktif, selain itu juga dapat meningkatkan penyerapan obat dalam kulit dengan cara berinteraksi dengan jaringan yang lain untuk menurunkan barrier membran tanpa merusak jaringan lain (Karande dan Mitragotri, 2009). Bahan *enhancer* yang digunakan adalah isopropil miristat. Akram dkk. (2018) melakukan penelitian yang membandingkan efek dari beberapa macam penggunaan *enhancer* didapatkan data bahwa isopropil miristat dapat menghantarkan bahan aktif dari obat paling baik jika dibandingkan dengan Tween 20, Span 80, *limonene*, dan *eucalyptus oil*. Manfaat isopropil miristat adalah dengan mengganggu struktur lipid pada lapisan kulit, sehingga dapat mengubah permeabilitas kulit dan menghantarkan obat dengan baik. Isopropil miristat memiliki sifat lipofilik sehingga dapat berinteraksi dengan lapisan bilayer kulit. Penelitian ini akan dilakukan pembuatan obat antipiretik dalam bentuk sediaan *patch* yang digunakan daun pepaya sebagai bahan aktif, HPMC sebagai matrik dan isopropil miristat sebagai *enhancer*.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh pemberian sediaan *patch* ekstrak etanol daun pepaya dengan *enhancer* isopropil miristat dan matrik HPMC terhadap temperatur pada tikus putih yang diinduksi pepton 5%?
2. Bagaimana pengaruh pemberian sediaan *patch* ekstrak etanol daun pepaya dengan *enhancer* isopropil miristat dan matrik HPMC terhadap jumlah neutrofil pada tikus putih yang diinduksi pepton 5%?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Menganalisis pengaruh sediaan *patch* ekstrak etanol daun pepaya dengan *enhancer* isopropil miristat dan matrik HPMC terhadap temperatur pada tikus putih yang diinduksi pepton 5%.
2. Menganalisis pengaruh sediaan *patch* ekstrak etanol daun pepaya dengan *enhancer* isopropil miristat dan matrik HPMC terhadap jumlah neutrofil pada tikus putih yang diinduksi pepton 5%.

1.4 Hipotesa Penelitian

1. Sediaan *patch* ekstrak etanol daun pepaya dengan *enhancer* isopropil miristat dan matrik HPMC dapat menurunkan temperatur pada tikus putih yang telah diinduksi pepton.
2. Sediaan *patch* ekstrak etanol daun pepaya dengan *enhancer* isopropil miristat dan matrik HPMC dapat menurunkan jumlah neutrofil dalam darah tikus putih.

1.5 Manfaat Penelitian

1. Menambah pengetahuan efektivitas *enhancer* isopropil miristat dan matrik HPMC dalam sediaan *patch* ekstrak etanol daun pepaya mampu menurunkan temperatur dan jumlah neutrofil pada tikus putih.
2. Mengembangkan formulasi sediaan *patch* ekstrak etanol daun pepaya mampu memberikan efek antipiretik.