

# 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 *et al.*, 2008). 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, dan keadaan lingkungan bisa menjadi penyebab lain timbulnya demam. Efek berbahaya dari kenaikan suhu tubuh yang tinggi yaitu pendarahan lokal dan terjadi degenerasi parenkimatosa 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).

Suhu tubuh normal berkisar antara 36,5° C – 37°C. Kenaikan suhu tubuh di atas 41,2°C disebut dengan hiperpireksia, sedangkan suhu tubuh di bawah 35°C disebut dengan hipotermia (Newman *et al.*, 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). Sel darah putih atau leukosit merupakan komponen dasar dalam darah yang berperan dalam sistem imun seluler. Leukosit dibentuk sebagian di sumsum tulang dan sebagian lagi di jaringan limfe yang kemudian diangkut dalam darah menuju berbagai bagian tubuh (Guyton dan Hall, 2008). Peningkatan jumlah leukosit merupakan ciri umum terjadinya infeksi didalam tubuh. Jenis infeksi di dalam tubuh dapat dilihat dari jenis-jenis leukosit. Berdasarkan keberadaan granula di sitoplasma, leukosit dibedakan menjadi granulosit (neutrofil, eosinofil dan basofil) dan agranulosit (limfosit dan monosit) (Bacha and Bacha, 2000). Antipiretik digunakan untuk menghilangkan atau menurunkan demam (Newman *et al.*, 2002). Obat antipiretik memiliki efek samping yang dapat merugikan salah satunya yaitu parasetamol yang biasa digunakan masyarakat dalam pengobatan demam. Parasetamol pada pemberian dosis terapi kadang timbul berupa peningkatan enzim hati di dalam darah tanpa disertai perubahan warna, keadaan ini bersifat *reversible* bila obat dihentikan. Parasetamol pada penggunaan dosis 3-4 gram/hari dapat menyebabkan terjadinya kerusakan hati (nekrosis hati), dan pada dosis 6 gram/hari akan mengakibatkan nekrosis hati yang bersifat tidak reversibel (Tjay dan Rahardja, 2007). *World Health Organization* (WHO) merekomendasikan penggunaan obat tradisional termasuk herbal dalam pemeliharaan kesehatan masyarakat, pencegahan dan pengobatan penyakit, terutama untuk penyakit kronis, penyakit degeneratif dan kanker. WHO juga mendukung upaya-upaya dalam peningkatan keamanan dan khasiat dari obat tradisional (WHO, 2003).

Masyarakat Indonesia pada umumnya mengkonsumsi obat melalui rute per oral akan tetapi rute pemberian secara oral memiliki kelemahan, yaitu

obat yang diberikan secara per oral akan mengalami metabolisme lintas pertama di hati dan degradasi enzimatik dalam saluran cerna, sehingga dipilih pemberian obat secara transdermal. Bentuk sediaan topikal yang mampu untuk mengatasi masalah tersebut adalah dengan memformulasikan dalam bentuk sediaan *patch* transdermal, karena terapi yang optimal tidak hanya memerlukan pemilihan obat yang tepat tetapi juga cara pemberian obat yang efektif (Ranade and Hollinger, 2004). Untuk mengatasi permasalahan tersebut maka diformulasikan dalam bentuk sediaan *patch* transdermal sesuai dengan penggunaan tradisional. Sediaan *patch* transdermal memiliki banyak kelebihan diantaranya dapat mengurangi metabolisme efek lintas pertama dihati atau efek samping pada saluran cerna, obat dapat dilepaskan dalam jangka waktu lama dan berkelanjutan. Kelebihan sediaan *patch* yang tidak dimiliki sediaan topikal lainnya adalah mudah dipakai dan dilepas sehingga mampu mencegah hilangnya air dari permukaan kulit yang dapat meningkatkan permeabilitas kulit (Barry, 2006). Kelebihan sediaan *patch* transdermal lainnya yaitu dapat menghantarkan obat langsung ke tempatnya atau jaringan tubuh yang mengalami gangguan (Ranade and Hollinger, 2004).

Penggunaan obat tradisional secara umum dinilai lebih aman daripada penggunaan obat modern. Hal ini disebabkan karena obat tradisional memiliki efek samping yang relatif lebih sedikit dari pada obat modern (Sari, 2006). Dari hasil berbagai penelitian, obat tradisional terbukti memiliki efek samping yang minim bahkan tanpa menimbulkan efek samping, karena bahan kimia yang terkandung dalam tanaman obat tradisional sebagian besar dapat dimetabolisme oleh tubuh. Tanaman obat umumnya dikenal sebagai "tambang emas kimia" karena mengandung bahan kimia alami, yang dapat diterima oleh sistem manusia dan hewan. Semua bahan kimia ini tidak dapat disintesis di laboratorium. Banyak metabolit sekunder tanaman yang penting secara komersial dan ditemukan digunakan dalam sejumlah senyawa farmasi.

Manusia telah bergantung pada tanaman untuk kebutuhan perawatan kesehatannya sejak awal peradaban (Cahyaningrum dan Putri, 2017).

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 Gurditta, 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. Daun pepaya juga dimanfaatkan sebagai antipiretik dengan cara ditumbuk halus dan dikompreskan ke dahi pada saat demam (Putri, 2019).

Berdasarkan penjelasan latar belakang di atas peneliti menggunakan parameter uji efek antipiretik *patch* ekstrak etanol daun pepaya dengan *enhancer* natrium lauril sulfat pada tikus yang telah diinduksi pepton 5% secara subkutan (Ibrahim dkk., 2014) terhadap temperatur dan jumlah neutrofil pada tikus putih jantan galur Wistar.

## 1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh *patch* ekstrak etanol daun pepaya (*Carica papaya* L.) dengan menggunakan *enhancer* natrium lauril sulfat dan matriks HPMC terhadap temperatur tubuh tikus putih jantan galur Wistar yang diinduksi pepton 5% secara subkutan?
2. Bagaimana pengaruh *patch* ekstrak etanol daun pepaya (*Carica papaya* L.) dengan menggunakan *enhancer* natrium lauril sulfat dan

matriks HPMC terhadap jumlah neutrofil pada tikus putih jantan galur Wistar yang diinduksi pepton 5% secara subkutan?

### **1.3 Tujuan Penelitian**

1. Menganalisis pengaruh *patch* ekstrak etanol daun pepaya (*Carica papaya* L.) dengan menggunakan *enhancer* natrium lauril sulfat dan matriks HPMC terhadap temperatur tubuh tikus putih jantan galur Wistar yang mengalami demam setelah diinduksi pepton 5% secara subkutan.
2. Menganalisis pengaruh ekstrak etanol daun pepaya (*Carica papaya* L.) dengan menggunakan *enhancer* natrium lauril sulfat dan matriks HPMC terhadap jumlah neutrofil pada tikus putih jantan galur Wistar yang diinduksi pepton 5% secara subkutan.

### **1.4 Hipotesis Penelitian**

1. *Patch* ekstrak etanol daun pepaya (*Carica papaya* L.) dapat menurunkan temperatur dan jumlah neutrofil tikus putih jantan galur Wistar yang diinduksi Pepton 5% secara subkutan.
2. *Patch* ekstrak etanol daun pepaya (*Carica papaya* L.) dengan menggunakan *enhancer* natrium lauril sulfat lebih efektif untuk menurunkan demam dan menurunkan jumlah neutrofil tikus putih jantan galur Wistar.

### **1.5 Manfaat Penelitian**

1. Memberikan informasi tentang formulasi baru sediaan *patch* transdermal ekstrak etanol daun pepaya (*Carica papaya* L.) dan efektivitasnya ekstrak etanol daun pepaya sebagai antipiretik.

2. Memberikan informasi tentang efektivitas natrium lauril sulfat sebagai *enhancer* pada sediaan *patch* transdermal ekstrak etanol daun pepaya (*Carica papaya* L.)