

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

International Association for Study of Pain (IASP) pada tahun 1979 mendefinisikan nyeri sebagai suatu pengalaman sensorik dan emosional yang tidak menyenangkan terkait dengan kerusakan jaringan aktual atau potensial, maupun istilah yang mengarah pada kerusakan. Namun pada tahun 2020 IASP merevisi definisi dari nyeri yaitu suatu pengalaman sensorik dan emosional yang tidak menyenangkan yang terkait dengan, atau menyerupai yang terkait dengan, kerusakan jaringan aktual atau potensial. Terdapat 50 juta orang dewasa di Amerika Serikat mengalami nyeri kronis setiap hari, dengan 19,6 juta orang dewasa mengalami nyeri kronis berdampak tinggi yang mengganggu kehidupan sehari-hari atau aktivitas kerja (Treede, 2018; Raja *et al.*, 2020; Wang dan Meng, 2021).

Berbagai cedera dan penyakit paling sering muncul dengan nyeri dan demam. Obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID) biasanya diresepkan untuk penanganannya tetapi komplikasi gastrointestinal yang signifikan seperti perforasi, perdarahan, tukak lambung, dan penghalang telah membatasi penggunaannya dalam pengaturan klinis (Subedi, Rahman dan Akbar, 2016). Paracetamol atau *acetaminophen* secara luas telah digunakan sejak 1955. Penggunaan obat ini cukup umum digunakan sebagai analgetik dan antipirektik selayaknya penggunaan NSAID (*Non-Steroid Anti-inflammatory Drugs*) hampir diseluruh dunia. Penggunaan dari analgesik yang tidak tepat karena obat ini merupakan *over the counter drug* dapat memunculkan berbagai dampak negatif dalam tubuh. Penyalahgunaannya tidak jarang terjadi pada kalangan profesional hingga penggunaan rekreasi olahraga, guna mengurangi rasa sakit akibat aktivitas atletik atau sebagai profilaksis sebelum latihan (Esh *et al.*, 2017). Di dalam tubuh, *acetaminophen* akan dimetabolisme menjadi *acetanilide* and *phenacetin*. Luasnya penggunaan paracetamol dikarenakan efek analgesik-antipirektik dari senyawa ini cukup rasional dengan potensi resiko interaksi dengan senyawa lain yang lebih rendah pada dosis standard (Bannwarth dan Péhourcq, 2003). Meskipun parasetamol merupakan analgesik yang aman dan murah, namun efek analgesik

dianggap oleh banyak tenaga kesehatan lebih rendah dibandingkan dengan NSAID (Hung *et al.*, 2018).

Penggunaan parasetamol pada banyak negara cukup tinggi. Hal ini disebabkan karena pergeseran dari pemahaman masyarakat tentang kegunaan dari parasetamol sebagai antipirektik-analgesik menjadi “obat untuk semua penyakit (*pill for every ill*)”. Dorji *et al.* (2018) yang melakukan penelitian mengenai penggunaan parasetamol pada pasien rawat jalan di Rumah Sakit Umum Phuentsholing, Bhutan (India) melaporkan bahwa dari 441 pasien rawat jalan, sebanyak 72.1% dari pasien tersebut dilaporkan pernah menggunakan parasetamol dalam 1 tahun terakhir (Dorji, Gyeltshen dan Pongpirul, 2018). Selain itu, penggunaan parasetamol yang cukup sering ini tidak hanya terjadi di luar negeri, namun di Indonesia sendiri tingkat penggunaan parasetamol juga cukup tinggi. Surya *et al.* (2018) melaporkan bahwa dari 50 orang tua siswa di TK Laksana Kumara sebagai sampel, didapati bahwa 34 orang (68%) cenderung memilih parasetamol sebagai pilihan obat demam (Surya, Artini dan Ernawati, 2018).

Selain berbagai manfaat dari parasetamol tersebut, parasetamol juga memiliki beberapa dampak buruk meliputi metabolit dari parasetamol yang bersifat toksik, pada dosis rendah tidak efisien, penggunaan jangka panjang dapat menyebabkan gangguan fungsi ginjal, tekanan darah meningkat, dan peningkatan insidensi infark jantung, serta pada dosis tinggi (7.5-15 gram/24 jam) dapat menyebabkan hepatotoksik (Bebenista dan Nowak, 2014). Lebih dari 28 miliar produk kombinasi parasetamol yang dibagikan pada tahun 2005. Lebih lanjut, pada tahun 2009, Asosiasi Pusat Pengendalian Racun/ Association of Poison Control Center melaporkan sebanyak 401 kematian terkait dengan penggunaan obat kombinasi parasetamol atau parasetamol. Baru-baru ini, gagal hati yang diinduksi parasetamol telah dilaporkan sebagai penyebab paling umum kedua dari transplantasi hati di Amerika Serikat (Khosravi *et al.*, 2011).

Oleh karena itu, penggunaan obat kimia mulai tergeser karena efek samping obat-obat kimia. Penggunaan langsung tanaman obat tampaknya tergeser dalam pengobatan modern. Obat saat ini membutuhkan industri yang memproduksi obat-obatan farmasi, yang sebagian besar didasarkan pada prinsip aktif tumbuhan, dan oleh karena itu, obat ini digunakan sebagai bahan baku dalam banyak kasus.

Namun, saat ini, negara tertinggal tidak memiliki akses ke obat *modern* yang berasal dari sintetis ini, dan oleh karena itu, sebagian besar wilayah dunia terus menggunakan obat tradisional berdasarkan penggunaan langsung tanaman obat karena biayanya yang murah (Salmerón-Manzano, Garrido-Cardenas dan Manzano-Agugliaro, 2020).

Sehingga telah banyak penelitian yang dilakukan untuk mengeksplorasi berbagai manfaat dari bahan-bahan alam di Indonesia. Jeruk manis merupakan salah bahan alam yang banyak dimanfaatkan, namun bagian kulitnya cenderung menjadi produk sisa dari industri terutama menengah ke bawah. Beberapa penelitian telah dilakukan untuk mengevaluasi manfaat dari kulit buah jeruk. Malleshappa et al. (2018) melaporkan bahwa semua jenis jeruk yang diuji (*Citrus aurantifolia*, *Citrus reticulata*, *Citrus aurantium*, *Citrus grandis*, dan *Citrus medica*) menunjukkan penurunan yang signifikan dalam volume edema kaki sebagai indikator anti-inflamasi dan peningkatan *reaction time* pada *tail immersion test* dan *hot plate test* (120 dan 150 menit) sebagai indikator aktivitas antinositif. Penelitian lainnya yang dilakukan oleh Ahmed et al. (2019) juga melaporkan bahwa ekstrak hidroetanol kulit jeruk, naringin, dan naringenin dapat memberikan efek hepatopreventif pada tikus yang diberikan APAP (N-Acetyl-p-aminophenol) melalui peningkatan sistem pertahanan antioksidan dan penekanan peradangan dan apoptosis. Lebih lanjut, Schneider et al. (2020) juga melaporkan hasil yang serupa dimana ekstrak etanol *Citrus reticulata* menurunkan kondisi hiperalgesia pada uji formalin tahap kedua (kontrol: 501.5 ± 40.0 detik; *C. reticulata* 300 mg/kg: 161.8 ± 41.1 detik), pada model karagenan (kontrol pada jam ke-4: 82.5 ± 9.6 %; *C. reticulata* 300 mg/kg pada jam ke-4: 47.5 ± 6.5 %) dan dalam model *Complete Freund's Adjuvant* (kontrol: 501.5 ± 40.0 dtk; *C. reticulata* 300 mg/kg: 161.8 ± 41.1 dtk). Namun, penelitian yang secara spesifik mengeksplorasi manfaat dari kulit jeruk manis terutama *Citrus sinensis* masih sangat jarang. Oleh karena itu, peneliti tertarik untuk mengeksplorasi manfaat analgesik maupun antipiretik dari ekstrak metanol kulit jeruk manis dengan metode *in vivo*.

1.2. Rumusan Masalah

Bagaimanakah efek analgesik dan antipiretik ekstrak metanol kulit jeruk manis pada tikus wistar jantan

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Untuk mengetahui efek analgesik dan antipiretik ekstrak metanol kulit jeruk manis (*Citrus sinensis*) pada tikus wistar jantan.

1.3.2. Tujuan Khusus

- a. Untuk mengetahui kandungan fitokimia dari ekstrak metanol kulit jeruk manis (*Citrus sinensis*) pada tikus wistar jantan.
- b. Untuk mengetahui efek analgesik dari ekstrak metanol kulit jeruk manis (*Citrus sinensis*) pada tikus wistar jantan.
- c. Untuk mengetahui efek antipiretik dari ekstrak metanol kulit jeruk manis (*Citrus sinensis*) pada tikus wistar jantan.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Bagi Masyarakat

Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai bahan pertimbangan bagi masyarakat dalam menggunakan bahan-bahan alami untuk pengobatan analgetik dan antipiretik.

1.4.2. Bagi Penulis

Sebagai ilmu pengetahuan yang dapat diterapkan jika hasil penelitian pada ekstrak kulit jeruk manis (*Citrus sinensis*) dapat berperan sebagai analgetik dan antipiretik.