

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Demam adalah temperatur tubuh yang berada diatas normal, yang disebabkan oleh kelainan pada otak, keadaan lingkungan maupun oleh bahan-bahan toksik yang mempengaruhi pusat pengaturan temperatur. Temperatur tubuh normal pada manusia secara umum adalah 98°F dan 98,6°F (36,7°C dan 37°C) bila diukur per oral, dan kira-kira 1°F atau 0,6°F lebih tinggi bila diukur per rektal (Guyton, 1996). Temperatur tubuh merupakan cerminan dari keseimbangan antara produksi dan pelepasan panas, keseimbangan ini diatur oleh pengatur temperatur (termostat) yang terdapat di otak (hipotalamus). Kenaikan temperatur tubuh terjadi pada sejumlah keadaan fisiologis dan patofisiologis. Namun sebagian besar demam adalah akibat kondisi yang ditimbulkan oleh perubahan pusat pengaturan panas melalui pengaruh sitokin yang dihasilkan oleh makrofag (Davis, Todd, dan John, 1994). Demam terjadi karena pelepasan pirogen dari dalam leukosit yang sebelumnya telah terangsang oleh pirogen eksogen yang berasal dari mikroorganisme atau merupakan suatu reaksi imunologik yang tidak berdasarkan suatu infeksi (Nelwan, 1996).

Dampak negatif demam antara lain dehidrasi, kekurangan oksigen, kerusakan saraf, rasa tidak nyaman seperti sakit kepala, nafsu makan menurun (anoreksia), lemas, dan nyeri otot. Untuk mengurangi dampak negatif ini maka demam perlu diobati dengan antipiretik (Arifianto dan Hariadi, 2007). Antipiretik atau analgetik non opioid merupakan salah satu obat yang secara luas paling banyak digunakan (Brune dan Santoso, 1991). Obat yang biasa digunakan untuk menurunkan demam adalah parasetamol. Sekitar 175 juta tablet parasetamol dikonsumsi masyarakat Indonesia setiap

tahunnya ketika gejala demam muncul karena cukup aman, mudah didapat dan harganya terjangkau. Beberapa penelitian tentang parasetamol menemukan bahwa meskipun cukup aman tetapi parasetamol memiliki banyak efek samping (Sajuthi, 2003).

Pemeliharaan dan pengembangan pengobatan sebagai warisan budaya bangsa dapat didorong dan ditingkatkan upaya pengembangannya melalui penggalan, penelitian, pengujian, pengembangan dan penemuan obat-obatan termasuk budidaya tanaman tradisional yang secara medis dapat dipertanggungjawabkan. Sebagaimana diketahui bahwa sampai saat ini belum banyak obat tradisional yang digunakan dalam pelayanan pengobatan formal walaupun masyarakat secara luas telah menggunakannya. Dalam upaya pengembangan obat tradisional salah satu pendekatan yang dapat ditempuh adalah melalui fitoterapi, yaitu obat yang bahan bakunya berupa simplisia. Indonesia kaya jenis sumber daya tumbuhan yang dapat dimanfaatkan sebagai sumber fitoterapi. Maka yang diperlukan sekarang adalah tentang keamanan maupun kegunaannya (Hargono, 1994).

WHO merekomendasikan penggunaan obat-obatan dari tanaman herbal atau tanaman tradisional untuk mengobati penyakit dan meningkatkan keamanan bagi penderita, mengurangi efek samping dan untuk meningkatkan khasiat dari tanaman tradisional (WHO, 2013). Salah satu tanaman tradisional yang dikembangkan menjadi tanaman berkhasiat obat adalah umbi bawang merah (*Allium ascalonicum* L.) yang mengandung zat gizi dan zat non gizi (fitokimia). Senyawa fitokimia memiliki efek farmakologis dalam penyembuhan penyakit. Senyawa fitokimia yang terdapat dalam bawang merah yaitu allisin, alliin, *allil propel disulfide*, asam fenolat, asam fumarat, asam kafriolat, dihidroaloin, floriglusin, fosfor, fitosterol, flavonol, flavonoid, kaempferol, kuersetin, kuersetin glikosida,

pectin, saponin, sterol, sikloaliin, triopropanal sulfoksida, *propil disulfide*, dan *propil metil disulfide* (Jaelani, 2007). Senyawa fitokimia pada bawang merah yang memiliki potensi antipiretik adalah flavonoid. Senyawa flavonoid telah dikenal memiliki efek antiinflamasi dan juga memiliki efek antipiretik yang bekerja sebagai inhibitor *cyclooxygenase* (COX) yang berfungsi memicu pembentukan prostaglandin. Prostaglandin berperan dalam proses inflamasi dan peningkatan temperatur tubuh. Apabila prostaglandin tidak dihambat maka terjadi peningkatan temperatur tubuh yang akan mengakibatkan demam (Suwertayasa dan Made, 2013).

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan sebelumnya, ekstrak etanol bawang merah (*Allium ascalonicum* L.) memiliki aktifitas sebagai antipiretik, dimana pada penelitian tersebut diduga golongan senyawa yang memberikan aktifitas antipiretik adalah golongan flavonoid. Mengacu pada penelitian tersebut dosis ekstrak bawang merah yang digunakan untuk menimbulkan efek antipiretik optimum adalah 252mg/100grBB. Dosis tersebut dapat menurunkan demam pada tikus putih yang telah diberikan vaksin DPT secara intraperitoneal sebagai penginduksi demam (Wiryawan, Putra, dan Putu, 2014). 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 topikal. 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 & Hollinger, 2004). Sediaan *patch* topikal 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* topikal lainnya yaitu dapat menghantarkan obat langsung ke tempatnya atau jaringan tubuh yang mengalami gangguan dan sediaan *patch* topikal sesuai dengan penggunaan tradisional. (Ranade & Hollinger, 2004).

Sediaan *patch* topikal memiliki bagian yang berpengaruh untuk sistem pelepasan obat yaitu matriks polimer. Pada penelitian ini digunakan polimer *Carboximetyl Cellulosa Natrium* (CMC-Na). CMC-Na adalah polimer mukoadhesif yang termasuk golongan anionik bioadhesif polimer. Dalam aplikasinya di dunia farmasi, CMC-Na sering dijadikan pilihan untuk formulasi sediaan topikal karena dapat meningkatkan viskositas. CMC-Na juga berperan sebagai bahan tambahan yang berfungsi untuk melindungi perlekatan produk dari kerusakan jaringan mukosa (Rowe, Sheskay, & Owen, 2006).

Peningkatan permeabilitas dari bahan aktif ke dalam kulit dapat dilakukan dengan penambahan *enhancer*. *Enhancer* dapat meningkatkan penyerapan obat dalam kulit dengan cara meningkatkan termodinamik dalam formulasi, selain itu *enhancer* juga dapat berfungsi untuk meningkatkan kelarutan dari bahan aktif (Karande & Mitragotri, 2009). *Enhancer* yang digunakan pada penelitian ini adalah natrium lauril sulfat, dimana natrium lauril sulfat merupakan suatu basa, surfaktan anionik yang dalam produk obat biasanya digunakan sebagai agen pengemulsi, penetrasi *enhancer*, agen pelarut dan lain sebagainya. Karakteristik dari natrium lauril sulfat adalah efektif pada rentang pH yang luas baik dalam larutan asam, larutan basa dan air keras (European Medicines Agency, 2015). Natrium

lauril sulfat apabila ditambahkan ke dalam pembuatan membran suatu larutan polimer dapat berfungsi sebagai agen pembentuk pori membran sehingga dapat berfungsi meningkatkan sifat hidrofilitas membran tersebut (Buana, 2013). Selain itu karena adanya gugus sulfat yang bersifat hidrofilik pada natrium lauril sulfat akan berinteraksi kuat dengan senyawa yang bersifat hidrofilik, sehingga penggunaan natrium lauril sulfat dalam *patch* ekstrak etanol bawang merah yang bersifat hidrofilik diharapkan dapat berinteraksi kuat dan dapat meningkatkan permeabilitas obat untuk dapat menembus jaringan kulit.

Parameter yang dilakukan pada penelitian ini yaitu dengan mengamati perubahan temperatur yang terjadi pada tikus putih. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental pada tikus putih menggunakan *the post test only control* grup desain. Variabel yang diamati adalah jumlah penurunan temperatur yang terjadi pada tikus putih pengaruh *enhancer* terhadap penetrasi *patch*. Sebanyak 22 ekor tikus putih dibagi dalam 4 kelompok yaitu kelompok kontrol negatif, kontrol positif, perlakuan I dan perlakuan II. Untuk menyebabkan demam, kelompok kontrol dan perlakuan sebelumnya diinduksi dengan Vaksin DPT sebanyak 0,5 ml secara intraperitoneal.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian diatas, maka dapat dirumuskan masalah :
Apakah sediaan *patch* topikal ekstrak etanol bawang merah (*Allium ascalonicum* L.) dengan *enhancer* natrium lauril sulfat dan matriks CMC-Na dapat menurunkan temperatur tubuh tikus putih yang diinduksi Vaksin DPT.

1.3 Tujuan Penelitian

Untuk mengetahui apakah sediaan *patch* topikal ekstrak etanol bawang merah (*Allium ascalonicum* L.) dengan *enhancer* natrium lauril sulfat dan matriks CMC-Na berpengaruh terhadap penurunan temperatur tubuh tikus putih yang diinduksi Vaksin DPT.

1.4 Hipotesa Penelitian

Patch topikal ekstrak etanol bawang merah (*Allium ascalonicum* L.) dengan *enhancer* natrium lauril sulfat dan matriks CMC-Na dapat menurunkan temperatur tubuh tikus putih yang diinduksi Vaksin DPT.

1.5 Manfaat Penelitian

Menambah pengetahuan mengenai efektivitas antipiretik *patch* topikal ekstrak etanol bawang merah (*Allium ascalonicum* L.) dalam *enhancer* natrium lauril sulfat dan matriks CMC-Na.