

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar belakang

Kreasi dan inovasi akan perkembangan dan kemajuan pada setiap lini ilmu khususnya ilmu farmasi sangatlah dibutuhkan guna menunjang kehidupan manusia yang lebih baik pada masa mendatang. Selaras akan hal tersebut penemuan demi penemuan formulasi terbaru banyak bermunculan sebagai pembuktian bahwa inovasi pada dunia farmasi sangatlah cepat perkembangannya. Salah satu perkembangan tersebut adalah penggunaan obat tradisional yang dalam pemikiran masyarakat sangatlah susah dan merepotkan dalam penggunaannya dapat dikembangkan menjadi bentuk yang sangat mudah dalam pemakaiannya. Salah satunya adalah penggunaan bawang merah sebagai obat tradisional yang dapat digunakan sebagai penurun panas dalam bentuk *transdermal/patch*.

Patch adalah sediaan topikal yang digunakan dengan cara menempelkan pada permukaan kulit. Keuntungan dari sediaan ini yaitu dapat digunakan untuk bahan obat yang mengiritasi lambung, penggunaan yang mudah sehingga meningkatkan kepatuhan pasien, obat tidak melewati *first past effect*, terhindar dari penghambat yang dapat terjadi akibat pemberian berulang atau terus menerus suatu obat, dapat dilepaskan apabila efek farmakologi yang diinginkan sudah tercapai, dengan *patch* efek yang diinginkan seragam pada semua pasien tanpa melihat variasi pasien, *patch* dapat dengan mudah dilepas atau pengobatan dapat dihentikan jika timbul efek samping yang tidak diinginkan. Namun, ada beberapa kesulitan ketika harus memformulasi obat dalam sediaan *patch* seperti dosis yang besar, kelarutan dalam minyak dan air karena *patch* berpenetrasi melalui kulit, terkadang dapat menimbulkan iritasi pada kulit (Jain, 1997).

Patch terdiri dari dua lapisan, yaitu lapisan utama mengandung polimer adhesif dilapisi dengan lapisan *backing layer* yang *impermeable*. Kemampuan mengembang suatu *patch* merupakan salah satu syarat dari sediaan *patch*. Mengembangnya *patch* berkaitan dengan kemampuan matriks dalam melepaskan obat dan keefektifan *patch* melekat. Salah satu kelompok polimer yang memiliki sifat adhesif adalah kelompok polimer hidrofilik. Pemilihan sistem matriks hidrofilik sendiri untuk menghindari terjadinya *ghost* matriks. Keuntungan sistem matriks ini, antara lain memiliki konsep yang sederhana, proses pembuatan yang mudah dan memungkinkan untuk memperoleh tipe lapisan obat yang berbeda (Collet and Moreton, 2002). Umumnya yang dapat digunakan sebagai matriks adalah *cellulose ether polimer* seperti *hydrory propyl methyl cellulose* (HPMC), *sodium carboxy methyl cellulose* (SCMC), *micro crystalline cellulose* (MCC), *metlhyl cellulose* (MC), carbopol.

Namun dalam terapi menggunakan rute topikal sering mengalami kendala yaitu rendahnya absorpsi bahan aktif pada kulit. Untuk mengatasi masalah ini, maka ditambahkan *enhancer* yang merupakan senyawa yang berpengaruh pada penetrasi kulit. *Enhancer* merupakan senyawa yang dapat menurunkan resistensi kulit secara sementara sehingga meningkatkan penembusan obat melalui kulit (Trommer dan Naubert, 2006). Dalam pembuatan *patch* sangat penting untuk dipertimbangkan adalah jenis *enhancer* yang dipakai dalam formulasi karena *enhancer* memiliki peranan penting dalam pengaruhnya terhadap penetrasi obat ke dalam kulit. Salah satu cara untuk meningkatkan kemampuan penetrasi obat ke kulit adalah dengan adanya penambahan *enhancer* jenis surfaktan dalam formulasi.

Surfaktan memiliki sifat menurunkan tegangan permukaan dengan cara mengabsorpsi pada permukaan suatu cairan. Fenomena antar muka dapat mempengaruhi absorpsi obat, penetrasi molekul obat melalui

membran biologis, pembentukan dan kestabilan emulsi, dan dispersi partikel tidak larut dalam media cair untuk membuat suspensi (Widiani, 2013). *Enhancer* yang digunakan dalam penelitian ini adalah surfaktan jenis anionik dengan gugus polar bermuatan negatif. Pada penelitian sebelumnya, yang dilakukan oleh Widiani (2013) melaporkan bahwa penambahan Na lauril sulfat sebagai surfaktan dapat meningkatkan kelarutan dari Ibuprofen. Penelitian yang dilakukan oleh Rohmah (2011) melaporkan bahwa penambahan Na lauril sulfat pada formulasi gel dapat meningkatkan kecepatan penetrasi natrium diklofenak pada kulit tikus dengan beragam konsentrasi dan didapatkan hasil yaitu fluks terbesar penetrasi adalah gel yang dihasilkan oleh Na lauril sulfat 1%. Sedangkan penelitian yang dilakukan oleh Rahmawati (2016) menyatakan bahwa penggunaan Na lauril sulfat dengan konsentrasi 5% merupakan konsentrasi terbaik dalam fungsinya sebagai *enhancer* sediaan *patch*.

Bawang merah merupakan salah satu dari sekian banyak tanaman yang dapat digunakan sebagai bahan obat tradisional. Masyarakat di pedesaan yang keadaan sosial ekonominya relatif menengah kebawah masih banyak yang menggunakan bawang merah sebagai penurun suhu tubuh dan daerah-daerah di Indonesia sering menggunakan bawang merah untuk meredakan demam pada anak, perut kembung, muntah-muntah, masuk angin dan batuk (Hendro, 2009).

Bawang merah mempunyai banyak fungsi dalam pengobatan tradisional, beberapa diantaranya adalah bawang merah bisa mengurangi resiko kolesterol, serangan jantung, kanker hingga radang. Secara ilmiah kandungan sulfur dalam bawang merah yang dikonsumsi secara teratur dapat menurunkan kolesterol dan menghilangkan gumpalan darah, sedangkan kandungan flavonoid-glikosida berfungsi sebagai anti radang, antipiretik dan pembunuh bakteri. Untuk penurunan demam sendiri

menggunakan umbi bawang merah didapat dari khasiat kandungan kimianya seperti minyak atsiri, metilaliin, dihidroaliin, zat pati, peptide, kuersetin, saponin, fitohormon, flavonoid dan vitamin. Senyawa flavonoid telah dikenal memiliki efek anti inflamasi dan juga memiliki efek antipiretik yang bekerja sebagai *inhibitor cyclooxygenase* (COX) yang berfungsi memicu pembentukan prostaglandin. Prostaglandin berperan dalam proses inflamasi dan peningkatan suhu tubuh. Apabila prostaglandin tidak dihambat maka terjadi peningkatan suhu tubuh yang akan mengakibatkan demam (Suwertayasa, Widdhi, dan Hosea, 2013). Manfaat bawang merah sudah banyak diketahui, di masyarakat sering digunakan sebagai bumbu masakan, selain itu juga sebagai obat tradisional bisa menurunkan demam pada anak tanpa zat kimia dengan efek samping yang minimal (Hendro, 2009).

Dalam buku “Khasiat Bawang Merah” karangan Jaelani (2007) menyatakan bahwa penurunan suhu tubuh dengan bawang merah dapat tercapai juga disebabkan karena bawang merah mengandung asam glutamate yang merupakan *natural essence* (penguat rasa alamiah), terdapat juga senyawa propil disulfide dan propil metal disulfide yang mudah menguap dan baluran bawang merah keseluruhan tubuh akan menyebabkan vasodilatasi yang kuat pada kulit, yang memungkinkan percepatan perpindahan panas dari tubuh ke kulit. Salah satu cara untuk menurunkan suhu tubuh adalah menurunkan vasodilatasi. Vasodilatasi disebabkan oleh hambatan dari pusat simpatis pada hipotalamus posterior yang menyebabkan vasokonstriksi sehingga terjadi vasodilatasi yang kuat pada kulit, yang memungkinkan percepatan perpindahan panas dari tubuh ke kulit (Tamsuri, 2006).

Secara tradisional untuk menurunkan demam, parut bawang merah secukupnya, balurkan di tubuh bayi/anak. Cara lain untuk masuk angin

anak: ambil beberapa bawang merah, dicuci, parut kasar dan tambahkan dengan minyak kelapa atau minyak telon secukupnya, lalu tempelkan ke ubun-ubun, dan balur ke seluruh tubuh. Selain menurunkan panas, bawang merah juga bisa mengobati perut kembung. Caranya, balurkan bawang yang sudah diparut pada bagian pusar. Bisa juga menggunakan daun jarak yang sudah dihangatkan. Olesi dengan minyak kelapa, pilin-pilin, lalu tempelkan pada pusar bayi/anak (Zuhud, 2009). Penelitian yang dilakukan oleh Suryono dkk. (2012) menyatakan bahwa dengan jumlah bawang merah 3 siung yang ditumbuk kasar hingga pecah menjadi beberapa bagian, kemudian dibalurkan keseluruh tubuh, dan sisa bawang merah diletakkan pada ubun-ubun anak, maka suhu tubuh anak akan turun dalam waktu 15 menit. Penelitian yang dilakukan oleh Wiryawan dkk. (2013) juga menyatakan bahwa bawang barang merah dapat menurunkan suhu tubuh, hal tersebut dibuktikan lewat penelitiannya dengan tikus putih sebagai objeknya dan mendapatkan hasil penurunan tempetarur yang signifikan.

Demam adalah suatu kondisi saat suhu tubuh lebih tinggi dari pada biasanya atau di atas suhu normal. Umumnya terjadi ketika seseorang mengalami gangguan kesehatan. Suhu tubuh normal manusia biasanya berkisar antara 36-37°C. Jadi seseorang yang mengalami demam, suhu tubuhnya di atas 37°C . Sebenarnya, suhu tubuh yang mencapai 37,5°C masih berada di ambang batas suhu normal. Tentu saja sepanjang suhu tersebut tidak memiliki kecenderungan untuk meningkat. Dengan kata lain, ketika kondisi suhu badan melebihi suhu normal sudah selayaknya hal tersebut mendapat perhatian yang lebih serius sehingga kemungkinan melampaui batas normal dapat dihindarkan (Widjaja, 2008).

Demam dapat didefinisikan baik secara patofisiologis dan secara klinis. Demam secara klinis yaitu peningkatan suhu tubuh 1°C atau lebih besar di atas nilai rata-rata suhu normal. Sedangkan demam secara

patofisiologis adalah peningkatan *thermoregulatory set point* dari pusat hipotalamus yang diperantarai oleh sitokin (El Rahdi, 2009). Sitokin yang terekskresi membuat patokan (*set point*) yang lebih tinggi, pada keadaan ini pengaturan suhu tubuh (termoregulasi) tetap berlangsung (Sherwood, 2011). Semua mekanisme untuk meningkatkan suhu tubuh terlibat ketika *set point* tubuh mulai meninggi, termasuk regulasi penyimpanan dan pembentukan panas. Perubahan *set point* menyebabkan aktivasi sistem saraf simpatis yang menginduksi vasokonstriksi pembuluh darah kulit, menghambat aktivasi kelenjar keringat, mengaktifkan pusat menggigil di hipotalamus, sehingga produksi panas meningkat (Sherwood, 2011).

Interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6), *Tumor Necrosis Factor* (TNF) merupakan beberapa sitokin yang paling menonjol dan banyak diproduksi pada sel limfosit. Limfosit dapat digolongkan menjadi dua yaitu limfosit B dan limfosit T. Limfosit B akan bereaksi sebagai pertahanan, terutama saat ada antigen yang masuk ke dalam tubuh. Limfosit B akan bekerja dengan bantuan makrofag dan limfosit T. Limfosit B dapat mengirimkan reseptor berupa interleukin-1 yang akan mengaktifkan munculnya limfosit T. Setelah itu limfosit T akan memperbanyak diri dan menuju tempat benda asing tersebut. Selain menghasilkan interleukin-1, limfosit B juga menghasilkan sel memori. Apabila ada paparan terhadap tanggapan kebal sekunder, memori ini dengan cepat bisa mengenali dan akan dihasilkan antibodi lebih banyak daripada pada saat tanggapan kebal yang pertama (Guyton, 2008). Adanya TNF- α yang dihasilkan oleh sel T juga sangat mempengaruhi rangsangan demam. Semakin banyak sel T yang diaktifkan maka semakin banyak TNF yang dikeluarkan lalu rangsangan panas pada hipotalamus akan semakin besar (Baratawidjaja, 2006). Sitokin yang keluar tersebut berperan sebagai pirogen endogen yang bekerja pada pusat hipotalamus. Sebagai suatu respon terhadap sitokin tersebut, maka

dari itu akan terjadi sintesis prostaglandin, terutama prostaglandin E2 melalui metabolisme asam bikarbonat jalur siklooksigenase-2 (COX-2) dan menimbulkan peningkatan suhu tubuh (Ganong, 2008).

Pengatasan demam yang terjadi tersebut dapat menggunakan obat-obatan ataupun tanaman obat yang berfungsi sebagai antipiretik. Antipiretik adalah obat yang dapat menekan atau mengurangi peningkatan temperatur tubuh yang tidak normal (Ganong, 2008). Antipiretik bekerja dengan menghambat aktivasi enzim siklooksigenase-2 (COX-2) yang dapat menurunkan prostaglandin E2 sehingga *set point* temperatur tubuh dapat turun menjadi normal (Simmons, Botting, dan Hla, 2004).

Berdasarkan uraian di atas, penulis mencoba melakukan penelitian untuk mengetahui efektivitas ekstrak etanol bawang merah (*Allium ascalonicum* L.) yang dikemas dalam bentuk *patch* terhadap penurunan temperatur serta jumlah limfosit pada tikus putih yang diinduksi demam dengan vaksin DPT. Dalam penelitian ini penulis akan membuat 2 formulasi sediaan *patch* yaitu formula *patch* tanpa penambahan *enhancer* serta formula *patch* dengan penambahan *enhancer*. Bahan pembanding yang digunakan sebagai kontrol positif adalah parasetamol.

1.2. Rumusan Masalah Penelitian

Permasalahan yang timbul dari penelitian ini adalah

1. Apakah sediaan *patch* yang mengandung ekstrak etanol bawang merah (*Allium ascalonicum* L.) yang menggunakan matrik metil selulosa dapat menurunkan temperatur tubuh dan jumlah limfosit tikus putih yang diinduksi demam dengan vaksin DPT?
2. Apakah sediaan *patch* yang mengandung ekstrak etanol bawang merah (*Allium ascalonicum* L.) yang menggunakan matrik metil selulosa dengan penambahan *enhancer* natrium lauril sulfat dapat

menurunkan temperatur tubuh dan jumlah limfosit tikus putih yang diinduksi demam dengan vaksin DPT?

1.3. Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah

1. Menganalisis efektifitas ekstrak etanol bawang merah (*Allium ascalonicum* L.) terhadap penurunan temperatur tubuh dan jumlah limfosit yang dikemas dalam bentuk *patch* dengan matriks metil selulosa pada tikus putih.
2. Menganalisis efektifitas ekstrak etanol bawang merah (*Allium ascalonicum* L.) terhadap penurunan temperatur tubuh dan jumlah limfosit pada tikus putih yang dikemas dalam bentuk *patch* dengan matriks metil selulosa dan penambahan *enhancer* natrium lauril sulfat pada tikus putih.

1.4. Hipotesa Penelitian

Hipotesa dari penelitian ini adalah

1. Pemberian sediaan *patch* ekstrak etanol bawang merah (*Allium ascalonicum* L.) yang menggunakan matrik metil selulosa dapat menurunkan temperatur tubuh dan jumlah limfosit tikus putih yang diinduksi demam dengan vaksin DPT.
2. Pemberian sediaan *patch* ekstrak etanol bawang merah (*Allium ascalonicum* L.) yang menggunakan matrik metil selulosa dengan penambahan *enhancer* natrium lauril sulfat dapat lebih efektif dalam menurunkan temperatur tubuh dan jumlah limfosit tikus putih yang diinduksi demam dengan vaksin DPT.

1.5. Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian ini adalah mengembangkan formulasi sediaan *patch* ekstrak etanol bawang merah (*Allium ascalonicum* L.) yang menggunakan matrik metil selulosa dan *enhancer* natrium lauril sulfat dapat mempermudah pemakaian pada pasien demam tanpa harus menggunakan cara tradisional yang bersifat kurang nyaman dan efisien yang mana penggunaannya dengan cara melaburkan gerusan bawang merah ke seluruh tubuh pasien.