

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Temperatur tubuh manusia atau individu dalam keadaan sehat berkisar pada 37°-38°C yang dipertahankan oleh hipotalamus anterior melalui sistem pengaturan yang kompleks. Hipotalamus merupakan pusat sistem termoregulasi yang bertanggung jawab untuk menjaga suhu tubuh pada set-point (dikenal sebagai set-poin 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).

Demam adalah saat temperatur tubuh manusia atau individu berada di atas batas normal, yang disebabkan oleh adanya bahan-bahan toksik atau kelainan dalam otak yang dapat mempengaruhi pusat pengaturan suhu (Guyton, 2008). Bakteri dan virus juga dapat menjadi salah satu penyebab demam, bakteri dan virus yang dapat menyebabkan demam yaitu pirogen eksogen. 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).

Tubuh manusia yang mengalami demam akan merangsang sistem pertahanan tubuh berupa sel-sel leukosit akan memberikan respon karena

ada benda asing yang menimbulkan peradangan masuk ke dalam tubuh manusia. Benda-benda asing seperti bakteri patogen, virus, dan produk-produk bakteri dapat masuk ke dalam tubuh manusia. Namun, sistem pertahanan atau sistem imun tubuh manusia tidak selalu bisa melawan benda asing yang masuk ke dalam tubuh. Sistem pertahanan tubuh manusia terdiri dari sel-sel leukosit. Jenis-jenis sel leukosit sebagai sistem pertahanan tubuh terdiri dari neutrofil, eosinofil, basofil, limfosit, dan monosit (Lestaringrum, 2012). Neutrofil merupakan agen pertahanan seluler tubuh pertama kalinya terhadap invasi dari jasad renik dan memfagosit partikel kecil yang aktif dikarenakan neutrofil berada dalam darah dalam jumlah banyak dan mobilitasnya yang sangat tinggi (Susanti, 2017). Neutrofil memiliki arti bahwa sel-sel leukosit granular matur polimorfonuklear, memiliki daya lekat dengan kompleks imun, dan kemampuan fagositosis (Nusa dkk., 2015). Presentase jumlah sel darah putih dalam leukosit yaitu neutrofil polimorfonuklear 62%, eosinofil polimorfonuklear 2,3%, basofil polimorfonuklear 0,4% monosit 5,3% dan limfosit 30%. Selama terjadinya proses destruksi dari bahan-bahan asing, terkadang jumlah dari neutrofil meningkat selama beberapa jam sebesar 4-5 kali lipat dari jumlah normalnya (Guyton, 2007).

Neutrofil yang meningkat dalam tubuh akan segera merangsang pembentukan pirogen endogen yang berada dalam tubuh, sehingga neutrofil yang terdapat dalam darah memiliki presentase paling banyak dalam tubuh dan dapat diidentifikasi dengan pengamatan dengan mikroskop dengan cara membuat preparat apusan darah dengan menggunakan pewarnaan *wright stain* dengan larutan buffer.

Demam dapat ditangani dengan pengobatan yang digunakan untuk mengembalikan temperatur dari tubuh ke set point temperatur normal yaitu

37°C. Obat-obat antipiretik sebagian besar digunakan untuk membantu mengembalikan ke temperatur tubuh normal dengan menghambat sintesis dan pelepasan prostaglandin E<sub>2</sub>, yang dapat memediasi efek pirogen endogen di hipotalamus (Sweetman, 2008). Beberapa macam obat yang digunakan untuk menurunkan demam yaitu dengan pemberian obat antipiretik. Obat analgesik-antipiretik golongan NSID (*Non Steroid Inflammatory Drug*) digunakan secara per oral. Obat golongan NSID ini bekerja pada pusat pengatur kalor di hipotalamus yang mengakibatkan vasodilatasi perifer dan menghambat prostaglandin (Tjay dan Rahardja, 2002). Obat-obat golongan antipiretik dapat digolongkan menjadi beberapa yaitu golongan salisilat, pirazolon, para aminofenol dan analgesik anti-inflamasi nonsteroid lainnya.

Obat-obatan antipiretik yang paling luas digunakan adalah asetaminofen atau parasetamol (N-acetyl-para-aminophenol) dan ibuprofen. Obat parasetamol dapat menyebabkan hepatotoksik karena terjadi akumulasi protein sehingga dapat menyebabkan nekrosis centiobular dan melewati *first pass effect* (Jurnalis dkk., 2015). Efek samping dari menggunakan obat-obatan antipiretik yang sebagian besar menyebabkan resiko hepatotoksik maka dapat digantikan dengan penggunaan obat-obatan herbal sehingga dapat mengurangi resiko dari efek samping penggunaan obat-obatan sintetis. Kandungan senyawa dalam tumbuhan juga dapat digunakan sebagai penurun demam adalah alkaloid. Alkaloid diduga dapat menghambat sintesis prostaglandin E-2 (suatu mediator demam perifer) melalui penghambatan sintesis prostaglandin, lebih tepatnya adalah endoperoksida (Wulan dkk., 2015).

Golongan alkaloid yang memiliki khasiat sebagai penurun demam adalah senyawa piperin. Senyawa piperin memiliki beberapa manfaat untuk

pengobatan antiinflamasi, pengobatan antimalaria, menurunkan berat badan, menurunkan demam, menetralkan racun bisa ular, antiepilepsi, dan membantu meningkatkan penyerapan vitamin (Hikmawanti dkk., 2016). Senyawa piperin dapat diperoleh dari buah lada hitam, lada putih, lada panjang, cabe jawa, kemukus, dan sirih. Kandungan senyawa piperin dari masing-masing tanaman berbeda-beda. Senyawa piperin yang terkandung dalam buah lada hitam (45,21 mg/g), lada putih (33,51 mg/g), lada panjang (37,12 mg/g), cabe jawa (21,33 mg/g), kemukus (11,19 mg/g), dan sirih (9,22 mg/g) sehingga senyawa piperin paling banyak terkandung dalam buah lada hitam (*Piper nigrum* L.) (Evizal, 2013). Berdasarkan data tersebut lada hitam (*Piper nigrum* L.) dapat digunakan sebagai obat penurun demam dikarenakan mengandung senyawa piperin paling besar jika dibandingkan dengan buah lainnya yang juga mengandung piperin.

Kandungan piperin dalam ekstrak etanol buah lada hitam dan buah lada putih yang diekstraksi dengan variasi konsentrasi etanol menggunakan metode KLT-Desintometri. Hasil kadar tertinggi yang didapatkan dengan rendemen sebesar  $40,82 \pm 1,07\%$  menggunakan pelarut pengestraksi yaitu etanol 60%. Hasil dari rendemen ekstrak etanol dilanjutkan dengan pengukuran rata-rata kadar piperin dari hasil ekstrak etanol. Hasil rata-rata kadar piperin dalam ekstrak etanol buah lada hitam didapatkan sebesar  $52,81 \pm 4,66\%$ . Senyawa piperin yang terdapat dalam ekstrak etanol 60% dapat menghasilkan kadar piperin yang terbaik dibandingkan dengan pelarut pengestraksi yang lain (Hikmawanti dkk., 2016).

Penelitian terdahulu mengemukakan pada tanaman lada hitam sebagai obat antipiretik dengan bahan aktif piperin yang diberikan secara peroral dengan dosis 20 mg/kg bb dan 30 mg/kg bb terbukti dapat menurunkan temperatur tubuh yang mengalami demam. Dosis piperin 30 mg/kg bb

temperatur tubuh lebih cepat jika di bandingkan dengan dosis 20 mg/kg bb, sehingga dapat disimpulkan bahwa senyawa aktif piperin dapat menurunkan demam (Sabina, 2013).

Pemberian obat dapat diberikan kepada pasien dapat melalui sejumlah rute yaitu per oral, parenteral, topikal, rektal, intranasal, intraokular, konjungtival, intrarespiratori, vaginal dan uretral (Allen, 2014). Pengobatan antipiretik sendiri sebagian besar digunakan secara per oral. Penggunaan per oral akan melintasi efek lintas pertama dan dalam dosis besar dapat menyebabkan nekrosis hati dan gangguan fungsi ginjal namun, sebagian besar masyarakat lebih suka dengan pengobatan dengan rute per oral, karena rute penggunaan oral lebih mudah dan lebih fleksibel. Rute pemberian transdermal dapat menjadi salah satu solusi untuk mengatasi kelemahan sediaan per oral dan tetap mengutamakan kemudahan dalam pengaplikasian obat. Kelebihan sediaan transdermal adalah menghindari kesulitan absorpsi pada saluran cerna, aktivitas enzim, dan interaksi obat dengan makanan, minuman dan obat yang diberikan secara per oral lainnya, Substitusi pemberian obat per oral yang tidak memungkinkan, menghindari efek lintas utama (*first-pass effect*), menghindari ketidaknyamanan terapi dengan rute parenteral, dapat dihentikan dengan cepat dengan cara melepas *patch* dari kulit. Keterbatasan sediaan dengan rute transdermal adalah beberapa pasien mengalami dermatitis sehingga pengobatan harus segera dihentikan dan hanya obat yang relatif potensial yang dapat dihantarkan secara transdermal karena adanya keterbatasan masuknya obat melalui kulit (Allen, 2014).

Sistem penghantaran obat transdermal harus dapat menembus lapisan kulit dan melepaskan obat dengan baik. Formulasi obat efektivitasnya juga ditentukan oleh peningkatan penetrasi, *plasticizer* dan

matriks polimer. Matriks polimer adalah salah satu komponen yang berpengaruh terhadap sistem dari pelepasan obat dan Hidroksipropil Metilselulosa (HPMC) termasuk polimer yang bersifat hidrofilik yang dapat digunakan dalam sediaan oral dan *patch* (Kandavilli, 2002). Penelitian kali ini digunakan HPMC sebagai matriks polimer. *Plasticizer* juga dapat ditambahkan dalam sediaan *patch* yang digunakan untuk mengubah sediaan *patch* menjadi lebih elastis. Fungsi dari penambahan *plasticizer* yaitu untuk memodifikasi dengan mengubah viskoelastik sediaan *patch*. *Plasticizer* dalam penelitian ini digunakan propilen glikol. Penggunaan propilen glikol dalam penelitian ini dikarenakan lebih mudah diserap secara topikal.

Kulit terdiri dari lapisan stratum korneum yaitu lapisan terluar kulit, epidermis, dan dermis yang mempunyai lapisan penghalang dari penetrasi bahan-bahan eksternal sehingga sediaan transdermal memerlukan bahan tambahan sebagai peningkat penetrasi. Pengertian dari peningkat penetrasi adalah pemacu penetrasi kulit kimia yang meningkatkan permeabilitas kulit melalui kerusakan dan perubahan kondisi fisiko kimia stratum korneum yang reversibel untuk tahanan difusi (Allen, 2014). Peningkat penetrasi yang digunakan seharusnya tidak mengiritasi kulit, tidak berbahaya, tidak beracun, dan dapat meningkatkan permeabilitas kulit. Isopropil miristat (IPM) merupakan salah satu komponen yang dapat membantu penetrasi obat dalam kulit dan dapat bersifat sinergis dengan *plasticizer* yang digunakan dalam penelitian ini yaitu propilen glikol (Benson, 2012). Isopropil miristat (IPM) adalah golongan lipid yang cocok sebagai penambah penetrasi obat dalam formulasi transdermal (Akram dkk., 2018).

Penelitian yang dilakukan oleh Akram pada tahun 2018 adalah membandingkan efek dari beberapa macam penggunaan peningkat penetrasi didapatkan data bahwa Isopropil Miristat (IPM) dapat menghantarkan bahan

aktif dari obat paling baik jika dibandingkan dengan Tween 20, Span 80, *limonene*, dan *eucalyptus oil*. IPM adalah peningkat penetrasi yang dapat ditoleransi dengan baik dan dapat digunakan untuk formulasi topikal dalam industri kosmetik dan farmasi. IPM memiliki manfaat dengan mengganggu struktur lipid pada lapisan kulit, sehingga dapat mengubah permeabilitas kulit dan menghantarkan obat dengan baik. Isopropil miristat (IPM) memiliki sifat lipofilik sehingga IPM dapat berinteraksi dengan lapisan bilayer kulit. IPM termasuk dalam kelas ester alifatik, dan kelas ini cenderung meningkatkan koefisien partisi kulit, dan meningkatkan tingkat difusifitas terhadap kulit. Penelitian ini akan dilakukan pembuatan obat antipiretik dalam bentuk sediaan *patch* yang digunakan lada hitam sebagai bahan aktif, Hidroksipropil Metilselulosa (HPMC) sebagai polimer dan IPM sebagai peningkat penetrasi.

## 1.2 Perumusan Masalah

Berdasarkan uraian di atas, maka dapat dirumuskan masalah:

1. Apakah *patch* ekstrak etanol lada hitam (*Piper nigrum* L.) dapat menurunkan temperatur dan menurunkan jumlah neutrofil tikus putih yang mengalami demam?
2. Apakah penambahan IPM sebagai peningkat penetrasi dalam formulasi *patch* ekstrak etanol lada hitam (*Piper nigrum* L.) dapat lebih cepat dalam menurunkan temperatur dan menurunkan jumlah neutrofil tikus putih yang mengalami demam?

### **1.3 Tujuan Penelitian**

1. Untuk mengetahui sediaan *patch* ekstrak etanol lada hitam (*Piper nigrum* L.) dapat menurunkan temperatur dan menurunkan jumlah neutrofil tikus putih yang mengalami demam.
2. Untuk mengetahui bahwa penambahan IPM sebagai peningkat penetrasi dalam formulasi *patch* ekstrak etanol lada hitam (*Piper nigrum* L.) dapat lebih cepat dalam menurunkan temperatur dan menurunkan jumlah neutrofil tikus yang mengalami demam.

### **1.4 Hipotesis Penelitian**

1. *Patch* ekstrak etanol lada hitam dapat menurunkan temperatur dan jumlah neutrofil tikus putih.
2. Penambahan IPM sebagai *permeation enhancer* dalam formulasi *patch* ekstrak etanol lada hitam (*Piper nigrum* L.) dapat lebih cepat dalam menurunkan temperatur dan menurunkan jumlah neutrofil tikus yang mengalami demam.

### **1.5 Manfaat Penelitian**

Mengembangkan formulasi *patch* topikal ekstrak etanol lada hitam (*Piper nigrum* L.) sebagai antipiretik dengan penambahan IPM sebagai peningkat penetrasi.