

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Demam merupakan kondisi dimana suhu tubuh di atas batas normal, kondisi ini dapat disebabkan oleh kelainan di dalam otak sendiri atau oleh bahan-bahan toksik yang mempengaruhi pusat pengaturan suhu. Penyebabnya meliputi penyakit yang disebabkan oleh bakteri, tumor otak, dan keadaan lingkungan yang dapat berakhir dengan *heatstroke*. Suhu tubuh normal yang diukur peroral, mulai dari di bawah 97°F (36°C) sampai lebih dari 99,5°F (37,5°C). suhu normal rata-rata secara umum adalah antara 98,0°F (3,67°C) sampai 98,6°F (37°C) bila diukur dengan per oral, sedangkan untuk per rektal kira-kira 1°F lebih tinggi. Suhu tubuh diatur hampir seluruhnya oleh mekanisme persarafan umpan balik yang terjadi melalui pusat pengaturan suhu yang terletak di hipotalamus (Guyton *and* Hall, 2007).

Pengaturan demam diatur dengan cara yang sama seperti suhu normal yang dipertahankan dalam lingkungan yang dingin, perbedaannya adalah termostat tubuh sudah diatur ulang pada suhu yang lebih tinggi (Kliegman *et al.*, 2007). Faktor-faktor yang dapat menginduksi terjadinya demam adalah beberapa interleukin (IL-1,IL-6), beberapa interferon, dan faktor nekrosis tumor. Demam juga dapat memicu meningkatnya aktivitas sel darah putih yang terlibat dalam respon imun. Untuk alasan ini beberapa pasien demam sebaiknya diberikan aspirin dan obat-obatan penurun panas lainnya. Keadaan patologis ketika tubuh berada di luar kisaran normal mencakup hipertermia dan hipotermia (Silverthorn, 2014).

Sel darah putih memiliki beberapa jenis dalam darah yaitu neutrofil polimorfonuklear 62%, eosinofil polimorfonuklear 2,3%, basofil polimorfonuklear 0,4%, monosit 5,3% dan limfosit 30%. Manusia dewasa memiliki 7000 sel darah putih per mikroliter darah. Neutrofil memiliki kemampuan dalam menyerang dan menghancurkan bakteri, virus, dan agen yang merugikan lain yang menyerbu masuk ke dalam tubuh maupun sirkulasi darah. Proses penghancuran bahan-bahan asing, jumlah neutrofil kadang-kadang meningkat dalam waktu beberapa jam sebanyak 4-5 kali lipat dari jumlah normalnya 4000-5000 menjadi 15.000-25.000 (Guyton *and* Hall, 2007). Neutrofil biasanya meningkat pada keadaan akut suatu gejala sakit seperti demam, inflamasi dan nyeri, sehingga untuk mengetahui keadaan setelah dan sebelum pemberian obat, digunakan parameter jumlah neutrofil untuk mengamati kondisi subjek.

Penurunan suhu tubuh dapat dibantu dengan penggunaan obat penurun panas yang disebut antipiretik (Karyanti, 2014). Contoh obat antipiretik adalah parasetamol, indometasin, asam mefenamat (Tjay dan Rahardja, 2002), dan aspirin yang termasuk dalam golongan NSAID (Katzung, 2012). Semua NSAID termasuk inhibitor selektif COX-2 yang bersifat antipiretik. NSAID menekan respons demam dengan menghambat sintesis PGE₂ tetapi tidak mempengaruhi suhu tubuh ketika ditinggikan oleh faktor-faktor seperti olahraga atau dalam menanggapi suhu sekitar (Goodman *and* Gilman, 2007). Obat parasetamol dapat menimbulkan efek samping seperti hepatotoksik pada penggunaan jangka panjang dengan dosis standar maupun penggunaan dengan dosis tinggi. Penelitian kelainan hati akibat penggunaan antipiretik menjelaskan bahwa pada *acetaminopaxhen* *hepatotoxicity* terjadi akumulasi protein sehingga

dapat menyebabkan nekrosis sentrilobular yang terjadi pada hati (Jurnalis, Sayoeti, dan Moriska 2015).

WHO (*World Health Organization*) 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. Obat-obatan herbal adalah sumber utama perawatan kesehatan dan kadang satu-satunya sumber perawatan (WHO, 2013). Buah lada hitam mengandung alkaloid dan minyak atsiri dengan komponen fitokimia yaitu felandren, dipenten, kariopilen, entoksilen, dan limonen. Selain itu, lada hitam juga mengandung antara lain alkaloid piperin (5,3-9,2%), kavisin (sampai 1%) dan metil-pirolin; minyak atsiri (1,2-3,5%); lemak (6,5-7,5%); pati (36-37%) dan serat kasar ($\pm 14\%$) (Hikmawanti dkk., 2016). Piperin memiliki beberapa khasiat diantaranya digunakan sebagai antiinflamasi, antimalaria, menurunkan berat badan, menurunkan demam, antiepilepsi, dan membantu meningkatkan penyerapan vitamin tertentu seperti vitamin B, selenium, dan betakaroten (Kolhe, Borole, and Patel, 2011).

Berdasarkan penelitian sebelumnya tentang efek antipiretik pada tanaman lada hitam dengan kandungan piperin yang diberikan secara peroral dengan dosis 20 mg/kg bb dan 30 mg/kg berat badan yang diamati perubahan suhunya setiap 1 jam sampai dengan 22 jam menunjukkan adanya penurunan suhu tubuh. Pada dosis piperin 30 mg/ kg bb menurunkan suhu tubuh lebih cepat dari pada pada dosis 20 mg/kg bb, sehingga zat piperin pada lada hitam menunjukkan adanya efek antipiretik yang sebanding dengan pembandingnya indometasin (Sabina *et al.*, 2013).

Tanaman yang memiliki kandungan piperin dari jenis tanaman piper memiliki beberapa jenis yaitu: Lada hitam (*P. nigrum*), lada putih (*P.*

nigrum), lada panjang (*P. longum*), cabe jawa (*P. retrofractum*), kemukus (*P. cubeba*), sirih (*P. betle*). Tanaman lada hitam sendiri sebelumnya sudah dikenal masyarakat sebagai bumbu dapur, penambah rasa, aroma makanan, obat perut kembung, tekanan darah tinggi, sesak nafas atau peluruh keringat (Elfahmi, Wirasutisna, dan Desyane, 2012). Tanaman lada hitam memiliki kandungan piperin paling banyak dibandingkan dengan jenis piper lainnya yaitu 45,21% b/b (Rahardjo, 2010). Berdasarkan data tersebut maka lada hitam dipilih pada penelitian ini sebagai obat antipiretik yang diharapkan memberikan efek dalam menurunkan demam.

Pemberian obat secara per oral memiliki kekurangan yaitu terjadi efek lintas pertama (*first pass effect*) di hati yang menyebabkan dosis dari obat berkurang (Aiache dan Devissaguet, 1993). Bentuk sediaan yang dapat mengatasi masalah itu adalah sediaan transdermal, sehingga dipilihlah sistem penghantaran transdermal yang memudahkan sejumlah bahan obat terapeutik melalui kulit dan masuk ke sirkulasi sistemik. Contoh sediaan transdermal adalah pasta, *patch*, dan gliserogelatin. *Patch* adalah sediaan semisolid atau padat yang melekat pada plastik, kertas penyangga, kain, atau pembungkus kain, yang mengandung obat dan memberikan efek pada daerah penggunaan. Keuntungannya sediaan *patch* adalah cocok untuk obat yang membutuhkan waktu kontak yang lama pada kulit sehingga tidak mudah terhapus, selain itu *patch* dapat dipotong dengan ukuran yang sesuai dengan permukaan yang akan diobati (Allen, Popovich, and Ansel, 2014).

Sediaan *patch* transdermal membutuhkan surfaktan sebagai penetrasi *enhancer*. Surfaktan ada beberapa jenis, salah satunya surfaktan nonionik. Surfaktan nonionik memiliki keunggulan yaitu toksisitas yang rendah dan tidak mengiritasi kulit, hal ini menjadikannya sebagai kandidat yang baik sebagai penetrasi *enhancer* yang digunakan sebagai *transdermal drug*

delivery sistem (Walters and Hadgraft, 1993). Surfaktan nonionik juga dapat terikat kuat pada protei kulit dan stratum korneum (Barry, 1983). Contoh surfaktan nonionik adalah Tween, Span, Brij, Triton X-100, Rewopal HV10, dan Pluronic (Walters and Hadgraft, 1993).

Berdasarkan penelitian sebelumnya tentang uji antipiretik *patch* ekstrak etanol bawang merah (*Allium ascalonicum* L.) dengan enhancer n-lauril sulfat dan matriks CMC-Na terhadap temperatur tikus putih, ditemukan bahwa sediaan *patch* ekstrak etanol bawang merah dapat menurunkan temperatur tubuh tikus pada T180 setelah dilakukan induksi vaksin DPT 0,1 ml intraperitoneal dan penggunaan *enhancer* juga menurunkan lebih cepat dibandingkan tanpa *enhancer* (Cahyaningrum, 2017).

Penelitian tentang pengaruh Tween 80, *Palm kernel oil* dan konversi produk di dalam penetrasi penambahan indometasin melalui kulit kelinci, menyatakan bahwa Tween 80 pada konsentrasi rendah (2,5% dan 5%) dapat meningkatkan penetrasi indometasin, sedangkan pada konsentrasi Tween 80 yang lebih tinggi (7,5% dan 10%) dapat mengurangi penetrasi indometasin (Arianto, Amelia, and Bangun, 2017).

Sediaan *patch* topikal memiliki bagian yang penting yang berpengaruh pada sistem pelepasan obat yaitu matriks polimer. Penelitian ini digunakan matriks Hidroxypropylmethyl Cellulosa (HPMC) yang cocok digunakan untuk sediaan *patch* transdermal (Kandavilli, Nair, and Panchagnula, 2002). Selain membutuhkan polimer, sediaan *patch* transdermal membutuhkan suatu *plasticizer* untuk memodifikasi karakteristik fisik sediaan *patch*. Berdasarkan penelitian tentang desain dan karakteristik dari untuk sediaan *patch* transdermal, didapatkan bahwa propilen glikol yang berfungsi sebagai *plasticizer* ini dapat berdifusi ke

dalam dan melunakkan partikel polimer (Bharkatiya, Nema, and Bhatnagar, 2010).

Parameter yang dilakukan pada penelitian ini yaitu dengan mengamati perubahan temperatur dan jumlah neutrofil pada tikus putih galur Wistar. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental pada tikus putih menggunakan *the post test only control group* desain. Variabel yang diamati adalah jumlah penurunan temperatur dan penurunan jumlah neutrofil pada tikus putih dengan pengaruh penambahan *enhancer* terhadap penetrasi *patch*. Jumlah tikus yang digunakan sebanyak 24 ekor yang dibagi dalam 4 kelompok yaitu kelompok kontrol negatif, kontrol positif, perlakuan I (*patch* ekstrak etanol lada hitam tanpa *enhancer*) dan perlakuan II (*patch* ekstrak etanol lada hitam dengan *enhancer* Tween-80). Zat yang menyebabkan demam untuk kelompok kontrol dan perlakuan sebelumnya diinduksi dengan vaksin DPT sebanyak 0,2 ml secara intraperitoneal (Perdaniar, 2018).

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut, maka dapat dirumuskan masalah :

1. Apakah sediaan *patch* topikal ekstrak etanol lada hitam (*Piper nigrum* L.) tanpa *enhancer* Tween-80 berpengaruh terhadap penurunan temperatur tubuh dan jumlah neutrofil tikus putih yang diinduksi vaksin DPT.
2. Apakah sediaan *patch* topikal ekstrak etanol lada hitam (*Piper nigrum* L.) dengan *enhancer* Tween-80 dapat mempercepat penurunan temperatur tubuh dan jumlah neutrofil tikus putih yang diinduksi vaksin DPT.

1.3 Tujuan Penelitian

1. Untuk mengetahui pengaruh sediaan *patch* topikal ekstrak etanol lada hitam (*Piper nigrum* L.) tanpa *enhancer* Tween-80 dan dengan matriks HPMC terhadap penurunan temperatur tubuh dan jumlah neutrofil tikus putih yang diinduksi vaksin DPT.
2. Untuk mengetahui pengaruh sediaan *patch* topikal ekstrak etanol lada hitam (*Piper nigrum* L.) dengan *enhancer* Tween-80 dan matriks HPMC dalam mempercepat penurunan temperatur tubuh dan jumlah neutrofil tikus putih yang diinduksi vaksin DPT.

1.4 Hipotesa Penelitian

1. *Patch* topikal ekstrak etanol lada hitam (*Piper nigrum* L.) tanpa *enhancer* Tween-80 dan dengan matriks HPMC dapat menurunkan temperatur tubuh dan jumlah neutrofil tikus putih yang diinduksi vaksin DPT.
2. *Patch* topikal ekstrak etanol lada hitam (*Piper nigrum* L.) dengan *enhancer* Tween-80 dan matriks HPMC dapat menurunkan temperatur tubuh dan jumlah neutrofil tikus putih yang diinduksi vaksin DPT.

1.5 Manfaat Penelitian

Menambah pengetahuan sebagai bukti ilmiah mengenai efektivitas antipiretik *patch* topikal ekstrak etanol lada hitam (*Piper nigrum* L.) dengan *enhancer* Tween-80 dan matriks HPMC.