

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

Suhu tubuh manusia dalam keadaan normal berkisar antara 36,5°C - 37,2°C. Suhu tubuh diatur oleh hipotalamus yang mengatur keseimbangan antara produksi panas dan kehilangan panas. Produksi panas tergantung pada aktivitas metabolik dan aktivitas fisik. Kehilangan panas terjadi melalui radiasi, evaporasi, konduksi, dan konveksi. Dalam keadaan normal termostat di hipotalamus selalu diatur pada titik patokan sekitar 37°C. Hipotalamus *posterior* bertugas meningkatkan produksi panas dan mengurangi pengeluaran panas sedangkan hipotalamus *anterior* mengatur suhu tubuh dengan cara mengeluarkan panas (Kania, 2007).

Demam, juga dikenal sebagai pireksia, adalah kondisi medis umum yang ditandai dengan peningkatan suhu di atas kisaran normal 36,5 - 37,5°C (98°F - 100°F) akibat adanya peningkatan titik patokan suhu tubuh (Anochie, 2013). Batasan nilai atau derajat demam dengan pengukuran di berbagai bagian tubuh sebagai berikut: suhu aksila/ketiak di atas 37,2°C, suhu oral/mulut di atas 37,8°C, suhu rektal/anus di atas 39°C, suhu dahi di atas 28°C, suhu di membran telinga di atas 38°C. Seseorang dikatakan demam tinggi apabila suhu tubuh di atas 39,5°C dan hiperpireksia bila suhu di atas 41,1°C (Bahren dkk., 2014). Para ahli juga berpendapat bahwa demam adalah suatu reaksi yang berguna bagi tubuh terhadap infeksi (Tjay dan Rahardja, 2002).

Demam dapat disebabkan oleh faktor non infeksi ataupun faktor infeksi. Demam akibat faktor non infeksi dapat disebabkan oleh beberapa hal antara lain: faktor lingkungan, penyakit autoimun dan pemakaian obat-obatan (antibiotik, difenilhidantoin, dan antihistamin) (Kaneshiro & Zieve,

2010). Selain itu anak-anak juga dapat mengalami demam sebagai akibat efek samping dari pemberian imunisasi selama  $\pm 1-10$  hari. Demam akibat infeksi bisa disebabkan oleh infeksi bakteri, jamur, virus, ataupun parasite (Graneto, 2010). Proses terjadinya demam dimulai dari stimulasi sel-sel darah putih (monosit, limfosit, dan neutrofil) oleh pirogen eksogen baik berupa toksin, mediator inflamasi, atau reaksi imun. Sel-sel darah putih tersebut akan mengeluarkan zat kimia yang dikenal sebagai pirogen endogen (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , dan IFN). Pirogen eksogen dan pirogen endogen akan merangsang endotelium hipotalamus untuk membentuk prostaglandin (Dinarello & Gelfand, 2005). Prostaglandin yang terbentuk kemudian akan meningkatkan patokan termostat di pusat termoregulasi hipotalamus. Hipotalamus akan menganggap suhu sekarang lebih rendah dari suhu patokan yang baru sehingga memicu mekanisme-mekanisme untuk meningkatkan panas, antara lain menggigil, vasokonstriksi kulit dan mekanisme volunter seperti memakai selimut, sehingga akan terjadi peningkatan produksi panas dan penurunan pengurangan panas yang pada akhirnya akan menyebabkan suhu tubuh naik ke patokan yang baru tersebut (Sherwood, 2001).

Neutrofil adalah sel-sel matang yang dapat menyerang dan menghancurkan bakteri dan virus bahkan dalam sirkulasi darah. Fungsi utamanya disebut sebagai fagosit, yang berarti pencernaan seluler terhadap bahan yang mengganggu. Neutrofil secara khas memakan dan membunuh 5-20 bakteri selama rentang hidup terprogramnya yang singkat yaitu satu atau dua hari sebelum terinaktivasi dan mati. Sel ini merupakan sel darah putih yang terbanyak jumlahnya (50-70% jumlah total). Neutrofil, seperti sel darah lainnya dibentuk di sumsum tulang dan dilepas ke sirkulasi. Disamping menelan bakteri dan partikel asing, neutrofil melepaskan

berbagai sitokin, mencakup pirogen penyebab demam dan mediator kimiawi respon inflamasi (Silverthorn, 2013).

Obat antipiretik adalah obat untuk menurunkan panas karena dapat menghambat prostaglandin pada sistem saraf pusat. Antipiretik digunakan untuk membantu mengembalikan suhu titik patokan ke kondisi normal. Mekanisme kerja obat antipiretik adalah dengan penghambatan biosintesis prostaglandin, yang akan dilepas bilamana sel mengalami kerusakan dengan cara menghambat enzim siklooksigenase sehingga konversi asam arakidonat menjadi PGG<sub>2</sub> terganggu (Wilmana, 2007). Obat ini menurunkan suhu tubuh hanya pada keadaan demam namun pemakaian obat golongan ini tidak boleh digunakan secara rutin karena bersifat toksik. Efek samping yang sering ditimbulkan setelah penggunaan antipiretik adalah respon hemodinamik seperti hipotensi, gangguan fungsi hepar dan ginjal, oliguria, serta retensi garam dan air (Hammond and Boyle, 2011). Di antara beberapa obat antipiretik yang umum digunakan oleh masyarakat adalah parasetamol yang bekerja dengan cara menghambat enzim cyclooxygenase-3 (COX-3) di hipotalamus sehingga menghambat pembentukan prostaglandin. Penggunaan parasetamol cukup aman, tapi dalam dosis besar dan waktu yang lama berpotensi menyebabkan kerusakan pada ginjal, otak, liver (hepatotoksik), gangguan pada sistem pencernaan, sistem pernapasan, dan efek hematologi, serta mengurangi respon imun pada anak-anak (Wilmana dan Gan, 2007).

Jahe merupakan tanaman rimpang yang paling banyak dimanfaatkan sebagai antipiretik dibandingkan tanaman suku *Zingiberaceae* lainnya, seperti lengkuas, temulawak, temu ireng, dan lain-lain. Rimpang jahe mempunyai kandungan bahan aktif antara lain: *gingerol*, *shogaol*, minyak atsiri (Ravindran dan Babu, 2005), flavonoid (Nursal,dkk., 2006), *1,8-cineole*, *10-dehydro-gingerdione*, *6-gingerdione*, *arginine*, *a-linolenic acid*,

*aspartic*,  $\beta$ -*sitosterol*, *caprylic acid*, *capsaicin*, *chlorogenic acid*, *farnesal*, *farnesene*, farnesol, dan unsur pati seperti tepung kanji, serta serat-serat resin dalam jumlah sedikit (Tim Lentera, 2004). Bahan aktif yang dipercaya mempunyai efek terapeutik adalah gingerol (Wismananda dkk,2018). Gingerol dikenal sebagai senyawa homolog felonik keton yang merupakan inhibitor biosintesis prostaglandin yang meningkatkan produksi interleukin-10 (IL-10) merupakan antipiretik endogen. Pada terapi herbal, rimpang jahe diakui mempunyai efek menghangatkan, hal ini sebagai dasar dari aktivitas diaforetik yang dapat merangsang peningkatan pengeluaran panas dari tubuh sehingga akhirnya dapat menurunkan suhu tubuh dalam keadaan demam. Jahe dan komponennya juga berefek menstimulasi reseptor-reseptor termoregulator (Mills & Bone, 2000).

Penelitian terdahulu menyatakan bahwa perasan rimpang jahe merah dosis 140 mg/kgBB dan 210 mg/kgBB yang diberikan secara per oral menunjukkan hasil yang signifikan dalam menurunkan suhu rektal tikus putih yang diinduksi ragi roti (*Saccharomyces cerevisiae*). Namun pemberian obat secara per oral memiliki banyak kelemahan antara lain absorpsi dari saluran cerna tidak teratur, kelarutan obat dipengaruhi oleh bahan lain di lambung, obat tertentu dirusak enzim dan sekret lain dalam saluran cerna, dan menjadi subyek lintas pertama di hati, serta pengosongan lambung yang tertunda dapat menyebabkan obat dinaktivasi oleh asam lambung (Hendriati, 2013) juga karena kelemahan yang dimiliki oleh sediaan obat tradisional yaitu bau dan rasa yang kurang dapat diterima, dan penggunaan yang tidak praktis sehingga dilakukan formulasi jahe merah ke dalam bentuk *patch* transdermal.

Bentuk sediaan modern ialah pemberian obat pada kulit yang disebut dengan sistem transdermal (*transdermal drug delivery system*). Beberapa obat dipakai pada kulit namun tujuannya ialah penyerapan obat masuk ke

peredaran sistemik, sebagai pengganti pemberian oral (Joenoës, 2003). Kelebihan obat transdermal dibandingkan dengan rute konvensional diantaranya menghindari lingkungan gastrointestinal dimana obat dapat terdegradasi dan menghindari obat mengalami *first pass effect* di hati, mudah digunakan dan non-invasif, hantaran obat dapat diberhentikan kapanpun setelah pengangkatan *patch* dari permukaan kulit (Singh *et al.*, 2014), meningkatkan kepatuhan dan mengurangi biaya pengobatan, meningkatkan bioavailabilitas, rute terbaik untuk pasien pediatrik, rute yang cocok untuk pasien yang tidak biasa atau muntah, kemungkinan overdosis lebih kecil dan mudah mendeteksi obat (Durand *et al.*, 2012).

Berkembangnya sistem pemberian obat transdermal didorong oleh penemuan bahwa memberikan pengobatan melalui kulit dapat memberikan keuntungan terapi yang mendekati pemberian infus-intravena, karena konsentrasi obat dalam plasma dapat dikontrol dan bahaya pemberian infus-intravena dapat dihindari. Selain itu kulit merupakan bagian tubuh yang mudah dicapai, karena permukaannya sangat luas. Prinsip dari bentuk sediaan transdermal ialah obat diabsorpsi melalui kulit, masuk ke peredaran darah sistemik. Obat dipadukan dengan lapisan plester (*adhesive patch*) yang ditempel pada kulit. Ada 2 tipe plester transdermal, tergantung pada cara mengontrol pembebasan obatnya yaitu tipe *reservoir* dan tipe matriks. Tipe *reservoir* memakai membran yang mengontrol kecepatan obat yang dilepas dari *reservoir*, sedangkan tipe matriks obat dimasukkan dalam matriks, dan kecepatan pembebasan obat tergantung pada sifat matriks (Joenoës, 2003).

Salah satu komponen dari sediaan *patch* adalah matriks yang berfungsi untuk mengontrol pelepasan obat (William, 2003). Digunakan HPMC (Hydroxypropyl Methylselulosa) pada penelitian ini karena merupakan polimer hidrofil turunan selulosa yang dapat meningkatkan

hidrofilisasi. HPMC mempunyai kemampuan tinggi membentuk larutan padat dengan beberapa macam obat yang kelarutannya dalam air rendah. HPMC sebagai matriks mempunyai profil disolusi dari bahan obat yang terdispersi untuk pembawa larut air sehingga menghasilkan pelepasan bahan obat yang baik dan dapat meningkatkan laju disolusi obat (Gunawan, 2010).

Salah satu cara meningkatkan penetrasi obat melalui kulit adalah dengan menambahkan zat peningkat penetrasi (*enhancer*) pada sediaan transdermal. Peningkat penetrasi yang digunakan harus memenuhi beberapa sifat diantaranya tidak beracun, tidak mengiritasi, tidak memberikan efek farmakologis bagi tubuh dan bekerja pada kulit secara reversibel (Suwalie dan Mita, 2017). Isopropil miristat (IPM) telah dikenal sebagai peningkat penetrasi yang aman dalam sediaan transdermal. IPM memiliki kelarutan yang baik dalam aseton, kloroform, etanol (95%), etil asetat (Rowe *et al.*, 2006). IPM adalah peningkat penetrasi golongan ester (Rahayu dan Mita, 2016), merupakan salah satu komponen yang dapat membantu penetrasi obat dalam kulit dan dapat bersifat sinergis dengan plasticizier yang digunakan dalam penelitian ini yaitu propilen glikol (Benson and Watkinson, 2012). Berdasarkan uraian diatas, maka diperlukan suatu penelitian lebih lanjut mengenai uji antipiretik ekstrak jahe merah dalam sediaan *patch* dengan penambahan *enhancer* IPM.

## **1.2. Rumusan Masalah Penelitian**

Berdasarkan uraian di atas, maka dapat dirumuskan masalah:

1. Bagaimana pengaruh sediaan *patch* ekstrak etanol jahe merah (*Zingiber officinale var Rubrum*) dengan menggunakan matriks HPMC dan penambahan *enhancer* IPM terhadap temperatur tubuh tikus putih yang diinduksi vaksin DPT-Hb-Hib?

2. Bagaimana pengaruh sediaan *patch* ekstrak etanol jahe merah (*Zingiber officinale var Rubrum*) dengan menggunakan matriks HPMC dan penambahan *enhancer* IPM terhadap jumlah neutrofil tikus putih yang diinduksi vaksin DPT-Hb-Hib?

### **1.3. Tujuan Penelitian**

Tujuan dari penelitian ini dapat dijelaskan sebagai berikut:

1. Menganalisis efektifitas dari sediaan *patch* yang mengandung ekstrak etanol jahe merah (*Zingiber officinale var Rubrum*) dengan menggunakan matriks HPMC dan penambahan *enhancer* IPM terhadap temperatur tubuh tikus putih galur wistar yang diinduksi vaksin DPT-Hb-Hib.
2. Menganalisis efektifitas dari sediaan *patch* yang mengandung ekstrak etanol jahe merah (*Zingiber officinale var Rubrum*) dengan menggunakan matriks HPMC dan penambahan *enhancer* IPM terhadap jumlah neutrofil tikus putih galur wistar yang diinduksi vaksin DPT-Hb-Hib.

### **1.4. Hipotesa Penelitian**

Hipotesa dari penelitian ini dapat dijelaskan sebagai berikut

1. Pemberian sediaan *patch* ekstrak etanol jahe merah (*Zingiber officinale var. Rubrum*) menggunakan matrik HPMC dengan penambahan *enhancer* IPM dapat menurunkan temperatur tubuh tikus putih galur wistar yang diinduksi demam dengan vaksin DPT-Hb-Hib.
2. Pemberian sediaan *patch* ekstrak etanol jahe merah (*Zingiber officinale var. Rubrum*) menggunakan matrik HPMC dengan penambahan *enhancer* IPM dapat menurunkan jumlah neutrofil pada

tubuh tikus putih galur wistar yang diinduksi demam dengan vaksin DPT-Hb-Hib.

### **1.5. Manfaat Penelitian**

Manfaat dari penelitian ini adalah mengembangkan formulasi sediaan *patch* ekstrak etanol jahe merah (*Zingiber officinale* var. *Rubrum*) yang menggunakan matrik Hydroxypropyl Methylcellulose (HPMC) dan *enhancer* IPM dapat mempermudah pemakaian pada pasien demam tanpa harus menggunakan cara tradisional yang bersifat kurang nyaman dan efisien.