

# **BAB 1**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang Penelitian**

Demam adalah suatu kondisi suhu inti tubuh meningkat yang terjadi karena proses peradangan, bakteri maupun jamur, infeksi virus, ataupun penyebab lainnya. Untuk nilai normal suhu tubuh manusia adalah 36,5°C hingga 37,5°C. Seseorang dapat dikatakan demam tinggi apabila suhu tubuh di atas 39,5°C dan hiperpireksia bila suhu di atas 41,1°C (Bahren dkk., 2014). Demam mengacu peningkatan suhu tubuh yang berhubungan langsung dengan konsentrasi sitokin pirogen yang diproduksi untuk mengatasi berbagai rangsang (Sherwood, 2001). Adanya 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 dengan pirogen endogen (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  dan IFN). Pirogen eksogen dan pirogen endogen akan merangsang endotelium hipotalamus untuk membentuk prostaglandin terutama prostaglandin E<sub>2</sub> melalui metabolisme asam arakidonat jalur siklooksigenase-2 (COX-2) dan menimbulkan peningkatan suhu tubuh (Dinarello and Gelfand, 2005).

Berbagai cara yang dilakukan untuk menurunkan suhu tubuh yang meningkat dengan menggunakan obat-obat yang berkhasiat sebagai antipiretik untuk menghilangkan dan mengurangi demam tersebut. Semua obat mirip aspirin bersifat antipiretik, analgesik dan antiinflamasi. Salah satu obat yang sering digunakan adalah parasetamol (asetaminofen) yang bersifat antipiretik dan analgesik tetapi untuk antiinflamasinya memiliki sifat yang lemah. Hal tersebut berkaitan pada daerah sentral otak terutama

COX-3 selain menimbulkan efek terapi yang sama, AINS juga memiliki efek samping pada 3 sistem organ yaitu saluran cerna, ginjal dan hati karena didasari oleh hambatan pada sistem biosintesis prostaglandin. Terutama pada orang lanjut usia akan meningkatkan efek samping berupa hepatotoksitas dan yang paling sering terjadi induksi tukak peptik (tukak duodenum dan tukak lambung) disertai dengan anemia sekunder akibat pendarahan saluran cerna (Gunawan, 2008).

Parasetamol diabsorpsi cepat melalui saluran pencernaan, kadar serum puncak yang dicapai 30-60 menit dengan waktu paruh kira-kira 2 jam. Parasetamol akan termetabolisme di hati sekitar 3% diekskresikan dalam bentuk tidak berubah melalui urin dan 80-90% dikongjugasi dengan asam glukoronik atau asam sulfat kemudian diekskresikan melalui urin dalam satu hari pertama sebagian dihidroksilasi menjadi N asetil benzokuinon yang sangat reaktif dan berpotensi menjadi metabolit berbahaya (Lusiana, 2002).

Darah adalah suatu jaringan ikat khusus dengan materi ekstrasel cair yang disebut plasma sekitar 5 L didorong oleh kontraksi ritmis jantung pada gerakan rerata orang dewasa dalam satu arah didalam sistem sirkulasi tertutup (Mescher, 2010). Darah memiliki banyak fungsi salah satunya sebagai pertahanan tubuh dengan mengedarkan antibodi dan sel darah putih (Girindra, 1988). Berdasarkan keberadaan granula di sitoplasma, leukosit dibedakan menjadi granulosit (neutrofil, eosinofil dan basofil) sedangkan agranulosit (limfosit dan monosit) (Bacha and Bacha, 2000). Fungsi dari leukosit adalah pertahanan utama tubuh terhadap infeksi. Sel darah ini biasanya berbentuk sferis dan tidak aktif ketika tertahan dalam darah yang beredar tetapi saat ditarik ke tempat infeksi atau peradangan sel-sel tersebut menembus dinding vena bermigrasi ke dalam jaringan lalu memperlihatkan kapabilitas pertahanannya (Mescher, 2010). Beberapa bukti

penelitian menunjukkan dampak positif demam yaitu memicu penambahan jumlah leukosit serta meningkatkan fungsi interferon yang membantu leukosit memerangi mikroorganisme (Arisandi dan Andriani, 2012). Jumlah leukosit dalam darah bervariasi sesuai umur, jenis kelamin dan keadaan fisiologis. Pada orang dewasa normal terdapat sekitar 6000-10.000 leukosit per mikroliter darah. Neutrofil merupakan leukosit pertama yang tiba di tempat infeksi tempat sel-sel aktif mengejar sel bakteri dengan menggunakan kemotaksis. Neutrofil juga mengandung glikogen yang dirombak menjadi glukosa untuk menghasilkan energi melalui jalur glikolisis. Neutrofil berumur pendek dengan waktu paruh 6-7 jam dalam darah selain itu memiliki rentang hidup selama 1-4 hari di dalam jaringan ikat sebelum leukosit mengalami apoptosis. Neutrofil dapat bertahan hidup dalam lingkungan anaerob yang sangat menguntungkan sekali karena sel-sel tersebut dapat mematikan bakteri dan membantu membersihkan debris di daerah yang miskin oksigen, misalnya pada jaringan peradangan atau jaringan nekrosis (Mescher, 2010).

Masyarakat Indonesia pada umumnya mengkonsumsi obat melalui rute per oral karena memiliki keuntungan efek yang cepat akan tetapi pemberian secara per oral mengalami metabolisme lintas pertama di hati dan degradasi enzimatis dalam saluran cerna. Selain penggunaan obat antipiretik, penurunan suhu tubuh dapat dilakukan secara fisik (non farmakologi) yaitu dengan penggunaan energi panas melalui metoda konduksi dan evaporasi. Metode konduksi yaitu perpindahan panas dari suatu objek lain dengan kontak langsung. Ketika kulit hangat menyentuh yang hangat maka akan terjadi perpindahan panas melalui evaporasi sehingga perpindahan energi panas berubah menjadi gas (Potter dan Perry, 2009). Contoh dari metode konduksi dan evaporasi adalah penggunaan kompres hangat. Hasil penelitian di rumah sakit umum Tidar Magelang

menunjukkan bahwa kompres hangat lebih banyak menurunkan suhu tubuh dibandingkan dengan kompres air dingin karena dengan suhu di luaran hangat akan membuat pembuluh darah tepi dikulit melebar dan mengalami vasodilatasi sehingga pori-pori kulit akan membuka dan mempermudah pengeluaran panas maka akan terjadi perubahan suhu tubuh (Tri, 2002). Keuntungan dari kompres hangat tidak menimbulkan senyawa-senyawa kimia sehingga tidak berbahaya, relatif murah dan mudah dilakukan tetapi kompres hangat juga mempunyai kekurangan yaitu tidak efektif jika digunakan secara terus-menerus maka untuk menghindari hal tersebut dipilih pemberian obat secara topikal dengan bentuk *patch* transdermal karena terapi yang optimal tidak hanya memerlukan pemilihan obat yang tepat melainkan cara pemberian obat yang lebih efektif.

*Patch* transdermal juga dikenal dengan nama *patch* kulit yang digunakan untuk memberikan sejumlah dosis melalui kulit dan langsung masuk ke dalam aliran darah. Keuntungan rute pengiriman obat transdermal dibandingkan yang lain seperti oral, topikal dan yang lainnya adalah bahwa obat transdermal dapat mengendalikan pelepasan obat untuk pasien. Keuntungan yang lain yaitu dapat meningkatkan kepatuhan pasien karena mengurangi frekuensi pemakaian, menjaga bioavailabilitas obat dalam plasma selama pemakaian di bandingkan pemberian per oral, menghindari *first pass effect* pada pemberian peroral, untuk pasien yang tidak dapat menelan obat dapat menggunakan alternatif *patch* dan pemakaian mudah dihentikan bila terjadi efek toksik (Pandya *et al.*, 2009).

Ada beberapa jenis *patch* transdermal diantaranya adalah sistem *patch* reservoir dan sistem *patch* matrik. Sediaan *patch* topikal untuk sistem pelepasan obat menggunakan matriks polimer. Pada penelitian ini digunakan polimer *Hydroxypropyl Methylcellulose (HPMC)*. HPMC adalah polimer turunan dari metil selulosa yang sering digunakan untuk formulasi

sediaan topikal karena dapat meningkatkan viskositas. HPMC juga berperan sebagai bahan tambahan yang berfungsi untuk melindungi perlekatan produk dari kerusakan jaringan mukosa (Rowe *et al.*, 2006). Pada sediaan *patch* penambahan *enhancer* bertujuan untuk meningkatkan permeabilitas dari bahan aktif ke dalam kulit. *Enhancer* juga dapat meningkatkan penyerapan obat dalam kulit berinteraksi dengan jaringan yang lain untuk menurunkan membran *barier* tanpa merusak jaringan lain, selain itu *enhancer* juga berfungsi untuk meningkatkan kelarutan dari bahan aktif (Karande and Mitragotri, 2009). Karakteristik dari natrium lauril sulfat (NLS) adalah efektif pada rentang pH yang luas baik dalam larutan asam, larutan basa dan air keras. *Enhancer* yang digunakan pada penelitian ini adalah natrium lauril sulfat yang merupakan suatu basa, surfaktan anionik yang dalam produk obat biasanya digunakan sebagai agen pengemulsi, agen pelarut dan lain sebagainya. Adanya gugus sulfat pada natrium lauril sulfat akan berinteraksi kuat dalam senyawa yang bersifat hidrofilik, sehingga penggunaan natrium lauril sulfat dalam *patch* topikal ekstrak etanol jahe merah yang bersifat hidrofilik diharapkan dapat berinteraksi kuat dan dapat meningkatkan permeabilitas obat untuk dapat menembus jaringan kulit (European Medicines Agency, 2014).

Pada penelitian ini, uji antipiretik sediaan *patch* menggunakan tikus putih yang diinduksi dengan vaksin DPT, Vaksin DPT-Hb-Hib dapat menimbulkan demam dengan merangsang tubuh membentuk antibodi terhadap penyakit difteri, pertusis, tetanus, hepatitis B dan haemophilus influenzae tipe b yang berbentuk suspensi homogen yang mengandung toksid tetanus dan difteri murni, bakteri pertusis inaktif, antigen permukaan hepatitis B (HBs Ag) murni yang tidak infeksius dan komponen Hib sebagai vaksin bakteri sub unit berupa kapsul polisakarida haemophilus influenzae tipe b tidak infeksius. Sebagai respon terhadap rangsangan pirogenik maka

monosit, makrofag dan sel-sel kupffer mengeluarkan suatu zat kimia yang dikenal sebagai pirogen endogen IL1(interleukin-1), TNF $\alpha$  (Tumor Necrosis Factor  $\alpha$ ), IL-6 (interleukin-6) dan INF (interferon) yang bekerja pada pusat termoregulasi hipotalamus untuk meningkatkan patokan termostat. Hipotalamus mempertahankan suhu di titik patokan yang baru dan bukan di suhu normal (Nayoan, Fitriani dan Pakaya, 2018).

Tanaman merupakan salah satu sumber terbesar dari alam yang digunakan sebagai obat tradisional dan menjadi objek penelitian dalam pencarian obat baru. WHO merekomendasikan penggunaan obat-obatan yang berasal dari tanaman herbal atau tanaman tradisional untuk mengobati penyakit dan meningkatkan keamanan bagi penderita, Pemanfaatan tanaman untuk obat tradisional memiliki kelebihan tersendiri yaitu toksisitasnya rendah, mudah diperoleh, murah harganya dan kurang menimbulkan efek samping. Kelebihan ini juga telah dibuktikan secara empiris pada penggunaan langsung oleh manusia secara tradisional (WHO, 2013).

Kemajuan ilmu pengetahuan dan teknologi di bidang ilmu kefarmasian menimbulkan perkembangan dan inovasi penemuan obat baru yang berasal dari obat tradisional mulai berkembang pesat. Pemanfaatan tumbuhan sebagai obat tradisional masih selalu digunakan masyarakat di Indonesia terutama di daerah pedesaan yang masih kaya dengan keanekaragaman tumbuhannya (Saumantera, 2004). Salah satu tumbuhan berkhasiat obat diantaranya adalah jahe (*Zingiber officinale*) merupakan salah satu jenis tanaman yang termasuk kedalam suku *Zingiberaceae*. Komponen yang terkandung dalam jahe antara lain adalah air 80,9%, protein 2,3%, lemak 0,9%, mineral 1-2%, serat 2-4% dan karbohidrat 12,3% (Rahingtyas, 2008). Jahe merah mempunyai kandungan pati (52,9%), minyak atsiri (3,9%) dan ekstrak yang larut dalam alkohol (9,93%) lebih

tinggi dibandingkan jahe emprit (7,29%) dan jahe gajah (5,81%) (Hernani and Hayani, 2001).

Jahe merupakan tanaman rimpang yang paling banyak dimanfaatkan sebagai antipiretik dibandingkan tanaman suku *Zingiberaceae* lainnya, seperti lengkuas, temulawak, temu ireng dan temu kunci. Komponen utama dari rimpang jahe merah adalah senyawa homolog fenolik keton yang dikenal sebagai gingerol. Kandungan gingerol pada jahe merah merupakan inhibitor biosintesis prostaglandin yang lebih poten dari indometasin dan meningkatkan produksi interleukin-10 (IL-10) yang merupakan antipiretik endogen (Wismananda dkk., 2018). Selain itu sangat efektif untuk mencegah sinar ultraviolet B (UVB) dan bisa sebagai tertapi untuk mencegah kerusakan kulit (Ali *et al.*, 2008).

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang sudah diuraikan dapat dirumuskan permasalahan yang timbul sebagai berikut :

1. Bagaimana pengaruh sediaan *patch* topikal ekstrak etanol jahe merah (*Zingiber officinale* var. *Rubrum*) dengan *enhancer* natrium lauril sulfat terhadap temperatur tubuh tikus putih yang diinduksi vaksin DPT Hb-Hib?
2. Bagaimana pengaruh sediaan *patch* topikal ekstrak etanol jahe merah (*Zingiber officinale* var. *Rubrum*) dengan *enhancer* natrium lauril sulfat terhadap jumlah neutrofil tikus putih yang diinduksi vaksin DPT Hb-Hib?

### **1.3 Tujuan Penelitian**

Berdasarkan latar belakang tersebut maka tujuan dari penelitian ini adalah:

1. Menganalisis sediaan *patch* topikal ekstrak etanol jahe merah (*Zingiber officinale* var. *Rubrum*) dengan *enhancer* natrium lauril sulfat terhadap temperatur tikus putih yang diinduksi vaksin DPT Hb-Hib.
2. Menganalisis sediaan *patch* topikal ekstrak etanol jahe merah (*Zingiber officinale* var. *Rubrum*) dengan *enhancer* natrium lauril sulfat terhadap jumlah neutrofil tikus putih yang diinduksi vaksin DPT Hb-Hib.

### **1.4 Hipotesa Penelitian**

1. Pemberian sediaan *patch* topikal ekstrak etanol jahe merah (*Zingiber officinale* var. *Rubrum*) dengan penambahan *enhancer* natrium lauril sulfat dapat menurunkan temperatur tubuh tikus putih yang diinduksi vaksin DPT Hb-Hib.
2. Pemberian sediaan *patch* topikal ekstrak etanol jahe merah (*Zingiber officinale* var. *Rubrum*) dengan penambahan *enhancer* natrium lauril sulfat dapat menurunkan jumlah neutrofil pada tikus putih yang diinduksi vaksin DPT Hb-Hib.

### **1.5 Manfaat Penelitian**

1. Memberikan informasi tentang formulasi baru sediaan *patch* antipiretik dari ekstrak etanol jahe merah (*Zingiber officinale* var. *Rubrum*).



2. Menambah pengetahuan mengenai efektivitas antipiretik *patch* topikal ekstrak jahe merah (*Zingiber officinale* var. *Rubrum*) dalam matriks HPMC dan *enhancer* natrium lauril sulfat.