

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang Penelitian

Suhu tubuh manusia 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. Hipotalamus posterior bertugas meningkatkan produksi panas dan mengurangi pengeluaran panas. Sedangkan hipotalamus anterior mengatur suhu tubuh dengan cara mengeluarkan panas (Kania, 2007). Suhu tubuh manusia dalam keadaan normal berkisar antara 35,8°C-37,5°C (Sherwood, 2014). Apabila terjadi peningkatan suhu tubuh lebih dari normal maka seseorang dapat dikatakan demam (Barbi *et al.*, 2017). Seseorang dikatakan demam tinggi apabila suhu tubuh di atas 39,5°C dan hiperpireksia bila suhu di atas 41,1°C (Bahren dkk., 2014).

Demam merupakan salah satu tanda penyakit yang paling umum. Menurut Barbi *et al.* (2017) demam menjadi alasan di balik 15-25% kunjungan pasien di fasilitas pelayanan kesehatan dasar atau unit gawat darurat. Demam disebabkan oleh suatu substansi yang disebut sebagai pirogen. Pirogen dapat dibedakan menjadi 2 jenis yaitu pirogen eksogen dan endogen. Pirogen eksogen berasal dari luar tubuh berupa mikroorganisme seperti bakteri, virus dan jamur, sedangkan, pirogen endogen berupa molekul kimia seperti kompleks antigen-antibodi, metabolit steroid androgenik dan sitokin inflamasi seperti interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6), *Tumor Necrosis Factor* (TNF) dan interferon (IFN). Demam dapat disebabkan oleh pirogen melalui stimulus hipotalamus. Pirogen eksogen atau zat asing yang masuk ke dalam tubuh akan dikelilingi dan melekat pada imunoglobulin serta

komplemen yang selanjutnya difagosit oleh makrofag. Proses ini akan melepaskan sejumlah sitokin pro inflamasi seperti IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , IFN yang bekerja pada daerah preoptik hipotalamus anterior. Sitokin akan memicu pelepasan asam arakidonat yang berasal dari membran fosfolipid dengan bantuan enzim fosfolipase A2. Asam arakidonat selanjutnya diubah menjadi prostaglandin dengan bantuan enzim siklooksigenase 2 (COX-2). Prostaglandin dapat terbentuk secara langsung atau melalui pelepasan *cyclic adenosine monophosphate* (cAMP) yang nantinya akan meningkatkan suhu termostat di susunan saraf pusat dan menyebabkan demam (Azis, 2019).

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). Fungsi utama neutrofil adalah fagositosis dan mikrobiosidal, berperan penting dalam melindungi tubuh dalam melawan penyakit dan infeksi lewat proses fagositosis (Guyton and Hall, 2014). Neutrofil juga melepaskan berbagai sitokin, seperti pirogen penyebab demam dan mediator kimiawi respon inflamasi (Silverthorn, 2013). Neutrofil dibentuk di sumsum tulang dan dilepas ke sirkulasi. Peningkatan jumlah neutrofil mengindikasikan adanya infeksi bakterial akut (Atmadja dkk., 2016).

Tindakan untuk mengatasi demam yaitu dengan pemberian obat antipiretik. Obat antipiretik bekerja dengan cara menurunkan *set-point* di otak dan membuat pembuluh darah kulit melebar sehingga pengeluaran panas ditingkatkan (Azis, 2019). Obat antipiretik yang sering digunakan oleh masyarakat adalah parasetamol. Parasetamol merupakan derivat paraaminofenol yang berkhasiat sebagai analgesik, antipiretik dan antiinflamasi lemah (Sweetman, 2009). Parasetamol sedikit terikat pada protein plasma dan sebagian dimetabolisme oleh enzim mikrosomal di hati yang kemudian

diubah menjadi sulfat dan glukuronida asetaminofen, yang secara farmakologis tidak aktif. Kurang dari 5% diekskresikan dalam bentuk tidak berubah. N-asetil-p-benzokuinon merupakan metabolit minor tetapi sangat aktif sehingga dalam dosis besar dapat memberikan efek toksik terhadap hati dan ginjal. Waktu paruh parasetamol adalah 2-3 jam dan relatif tidak terpengaruh oleh fungsi ginjal. Penggunaan parasetamol dalam dosis besar dan jangka panjang akan menyebabkan hepatotoksik serta waktu paruhnya dapat meningkat dua kali lipat atau lebih, sehingga obat golongan ini tidak boleh digunakan secara rutin karena bersifat toksik (Katzung, 2012). Maka dari itu *World Health Organization* (WHO) merekomendasikan penggunaan obat-obatan yang berasal dari tanaman herbal atau tanaman tradisional untuk pemeliharaan kesehatan masyarakat, pencegahan penyakit, pengobatan penyakit, dan mendukung upaya peningkatan keamanan khasiat dari obat tradisional (WHO, 2013). Salah satu tumbuhan berkhasiat obat yang dapat dimanfaatkan sebagai antipiretik adalah sawi langit. Menurut penelitian yang dilakukan oleh Abirami and Rajendran (2012) ditemukan 3 komponen utama dari sawi langit antara lain: asam heksadekanat (42-88%); 1,2 asam benzenedikarboksilat, ester diisositrat dan squalene (11,31%). Penelitian terdahulu menyatakan bahwa dengan dosis 250 mg/kgBB dan 500 mg/kgBB yang diberikan secara oral menunjukkan hasil yang signifikan dalam menurunkan suhu tubuh tikus (Gupta *et al.*, 2003). Namun, setelah diformulasikan ke dalam sediaan *patch* dan dilakukan orientasi, hasil yang didapatkan masih fluktuatif sehingga dosis dinaikan menjadi 800 mg/kgBB.

Pemberian obat secara per oral memiliki banyak kelemahan antara lain mula kerja obat relatif lambat, absorpsi dari saluran cerna tidak teratur, kelarutan obat dipengaruhi oleh bahan lain dalam 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 diinaktivasi oleh asam lambung (Hendriati, 2013). Maka dari itu, rute pemberian transdermal dapat menjadi salah satu solusi untuk mengatasi kelemahan dari sediaan per oral dan memberikan kemudahan dalam pengaplikasian obat. Sediaan transdermal merupakan suatu sediaan yang mampu menghantarkan obat masuk ke dalam tubuh melalui kulit untuk memberikan efek sistemik (Suwalie, 2017). Keuntungan penggunaan sediaan transdermal yaitu dapat menghilangkan fluktuasi yang muncul pada absorpsi di gastrointestinal, menaikkan bioavailabilitas dari obat karena bahan aktif akan masuk langsung ke dalam sistem sirkulasi melalui kulit dan menghindari *hepatic first pass effect*, memberikan *input* obat yang konstan dan terkontrol, menurunkan variasi kadar plasma obat, meningkatkan kepatuhan pasien karena pemberian yang lebih mudah, serta resiko kerusakan jaringan minimal (Ermawati, 2017). Salah satu bentuk sediaan yang digunakan untuk menghantarkan obat secara topikal yaitu *patch*. *Patch* merupakan sediaan *drug delivery systems* dengan perekat yang mengandung senyawa obat, yang diletakkan di kulit untuk melepaskan zat aktif dalam dosis tertentu melalui kulit menuju sirkulasi sistemik.

Polimer merupakan salah satu komponen yang digunakan dalam pembuatan *patch* yang berfungsi sebagai matriks dan dapat digunakan untuk membantu penetrasi obat ke dalam sirkulasi sistemik. Pada penelitian ini digunakan polimer Hidroksipropil Metil Selulosa (HPMC). HPMC merupakan polimer hidrofil turunan selulosa yang dapat meningkatkan hidrofilisasi serta 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 sehingga dapat meningkatkan laju disolusi obat (Gunawan, 2010).

Penghantaran obat secara transdermal memiliki kekurangan yaitu rendahnya penetrasi obat ke dalam kulit. Lapisan kulit yang menjadi hambatan pertama dari penghantaran transdermal yaitu bagian stratum korneum yang merupakan lapisan paling atas dari epidermis. Hal ini dikarenakan stratum korneum memiliki ketebalan  $\pm 10 \mu\text{m}$  dalam keadaan kering dan menyebabkan penurunan kecepatan difusi obat dalam kulit. Maka, untuk memperbaiki masalah tersebut digunakan *enhancer* sebagai bahan yang dapat membantu meningkatkan penetrasi obat ke dalam kulit. Pada penelitian ini digunakan *enhancer* menthol yang termasuk dalam golongan terpen. Mekanisme menthol sebagai peningkat penetrasi yaitu dengan mengganggu struktur lipid dari stratum korneum, meningkatkan kemampuan difusi obat atau dengan meningkatkan koefisien partisi obat. Menthol juga dapat bekerja dengan cara meningkatkan konduktivitas elektrik dari jaringan sehingga terbentuk pori-pori yang polar dari stratum korneum (Suwalie, 2017). Berdasarkan uraian di atas, maka dilakukan penelitian lebih lanjut untuk menganalisis efektivitas ekstrak etanol daun sawi langit dalam sediaan *patch* dengan menggunakan matriks HPMC dan penambahan *enhancer* menthol terhadap temperatur dan jumlah neutrofil pada tikus putih yang diinduksi pepton 5%.

## 1.2 Perumusan Masalah

Berdasarkan uraian di atas, maka dapat dirumuskan masalah sebagai berikut:

1. Bagaimana pengaruh sediaan *patch* ekstrak etanol daun sawi langit (*Vernonia cinerea*) dengan menggunakan matriks HPMC dan penambahan *enhancer* menthol terhadap temperatur tubuh tikus putih yang diinduksi pepton 5%?

2. Bagaimana pengaruh sediaan *patch* ekstrak etanol daun sawi langit (*Vernonia cinerea*) dengan menggunakan matriks HPMC dan penambahan *enhancer* menthol terhadap jumlah neutrofil tikus putih yang diinduksi pepton 5%?

### **1.3 Tujuan Penelitian**

Tujuan dari penelitian ini dijelaskan sebagai berikut:

1. Menganalisis efektifitas dari sediaan *patch* yang mengandung ekstrak etanol daun sawi langit (*Vernonia cinerea*) dengan menggunakan matriks HPMC dan penambahan *enhancer* menthol terhadap temperatur tubuh tikus putih yang diinduksi pepton 5%.
2. Menganalisis efektifitas dari sediaan *patch* yang mengandung ekstrak etanol daun sawi langit (*Vernonia cinerea*) dengan menggunakan matriks HPMC dan penambahan *enhancer* menthol terhadap jumlah neutrofil tikus putih yang diinduksi pepton 5%.

### **1.4 Hipotesis Penelitian**

Hipotesis dari penelitian ini dijelaskan sebagai berikut:

1. Pemberian sediaan *patch* ekstrak etanol daun sawi langit (*Vernonia cinerea*) menggunakan matriks HPMC dengan penambahan *enhancer* menthol dapat menurunkan temperatur tubuh tikus putih yang diinduksi demam dengan pepton 5%.
2. Pemberian sediaan *patch* ekstrak etanol daun sawi langit (*Vernonia cinerea*) menggunakan matriks HPMC dengan penambahan *enhancer* menthol dapat menurunkan jumlah neutrofil pada tubuh tikus putih yang diinduksi demam dengan pepton 5%.

## **1.5 Manfaat Penelitian**

Manfaat dari penelitian ini adalah mengembangkan formulasi sediaan *patch* ekstrak etanol daun sawi langit (*Vernonia cinerea*) dengan menggunakan matrik HPMC dan penambahan *enhancer* menthol untuk meningkatkan penetrasi.