

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Demam yang berarti temperatur tubuh di atas batas normal, dapat disebabkan oleh kelainan di dalam otak sendiri atau oleh bahan-bahan toksik yang mempengaruhi pusat pengaturan temperatur. Penyebab demam meliputi penyakit yang disebabkan oleh bakteri, tumor otak, dan keadaan lingkungan yang dapat berakhir dengan *heartstroke* (Guyton and Hall, 2007). Demam atau pireksia merupakan gejala dari suatu penyakit. Dampak negatif demam yaitu dehidrasi, kekurangan oksigen, rasa tidak nyaman seperti sakit kepala, anoreksia, dan lemas (Saumantera, 2004). Efek berbahaya dari temperatur yang tinggi adalah perdarahan lokal dan degenerasi parenkimatososa di seluruh tubuh, terutama otak serta dapat terjadi kegagalan pada hati, ginjal dan organ tubuh lainnya yang akhirnya menyebabkan kematian (Sherwood, 2001). Peningkatan temperatur tubuh pada keadaan patologi diawali dengan melepaskan suatu zat pirogen endogen atau sitokin misalnya interleukin-1 (IL-1) yang memacu pelepasan PG yang berlebih di daerah proptik hipotalamus. Pada suhu 37°C limfosit dan makrofag menjadi lebih aktif, bila temperatur melampaui 40-41°C akan terjadi situasi kritis yang bisa menjadi fatal, karena tidak terkendalikan lagi oleh tubuh (Tjay dan Rahardja, 2007). Demam perlu diobati dengan antipiretik (Saumantera, 2004).

Makrofag memiliki fungsi fagositosis yang akan menyebabkan demam. Mekanisme kerjanya yaitu ketika pirogen masuk ke dalam tubuh akan menimbulkan reaksi langsung dan tidak langsung. Reaksi langsung yaitu segera mempengaruhi pusat hipotalamus untuk meningkatkan *setpoint*, sedangkan untuk reaksi tidak langsung akan membutuhkan periode laten untuk menimbulkan efek. Pirogen akan dilepaskan ke dalam jaringan/darah

dan akan difagositosis oleh makrofag. Seluruh sel ini selanjutnya mencerna hasil pemecahan bakteri dan melepaskan zat interleukin-1 yang disebut juga leukosit pirogen atau pirogen endogen pada cairan tubuh. Saat interleukin-1 mencapai hipotalamus akan segera mengaktifkan proses demam (Guyton and Hall, 2007).

Obat yang biasa digunakan untuk menurunkan demam adalah parasetamol, meskipun relatif aman, parasetamol tetap memiliki efek samping berupa hepatotoksitas, nekrosis hepar yang fatal, nekrosis tubuler ginjal dan koma hipoglikemik pada penggunaan jangka panjang atau dalam dosis yang berlebihan. Efek samping dari penggunaan parasetamol dengan dosis yang cukup besar dapat terjadi pusing, ketegangan, dan disorientasi (Soedibyo dan Souvriyanti, 2006). Menelan 15 g parasetamol bisa fatal, kematian disebabkan hepatotoksitas yang hebat dengan nekrosis lobulus sentral (Katzung, 2002). Gejala awal dari kerusakan hati meliputi mual, muntah, diare, nyeri perut, dan syok terjadi 4-12 jam setelah mengkonsumsi parasetamol (Dienstang and Isselbacher, 2005).

Salah satu alternatif yang ditawarkan yaitu dengan memanfaatkan tumbuhan sebagai obat tradisional karena tumbuhan dirasa lebih aman dan efek samping rendah. Pemanfaatan tumbuhan sebagai obat tradisional masih selalu digunakan masyarakat di Indonesia terutama di daerah pedesaan yang masih kaya dengan keanekaragaman tumbuhannya (Saumantera, 2004). Obat tradisional yang berasal dari kekayaan alam dapat menjadi pilihan sebagai antipiretik karena mempunyai banyak khasiat bagi kesehatan serta toksisitasnya relatif lebih rendah dibanding obat-obatan sintesis. Obat-obatan tradisional yang digunakan untuk pengobatan harus mempunyai efek terapi sehingga dapat dipertanggungjawabkan penggunaannya (Irma dan Gilang, 2007; Sugiarto, 2008). Indonesia memiliki potensi alam yang beraneka ragam, lebih dari 30.000 jenis tumbuhan terdapat di Indonesia dan 7.000

diantaranya diperkirakan memiliki khasiat untuk pengobatan berbagai macam penyakit. Kekayaan alam ini perlu diteliti, dikembangkan dan dimanfaatkan untuk peningkatan kesehatan maupun untuk tujuan ekonomi dengan tetap menjaga kelestariannya (Saifuddin, Rahayu dan Teruna, 2011). Salah satu jenis bahan tradisional yang sering digunakan adalah bawang merah. Bawang merah lazim dikonsumsi sebagai bumbu atau pelengkap masakan. Hampir semua jenis masakan di tanah air ini senantiasa menyertakan bawang merah sebagai penambah cita rasa. Penggunaan lainnya yakni sebagai obat tradisional dan kegunaan lain yang cukup penting (Jaelani, 2007). Bawang merah (*Allium ascalonicum* L.) dimasyarakat digunakan sebagai obat penurun demam, influenza, batuk pada anak, batuk berdahak, masuk angin, sakit perut, perut kembung, sakit kepala, pusing, sesak napas, menurunkan kolesterol, hipertensi, pegal linu, rematik, cacangan, biduran, kutu air dan bisul. Bagian yang digunakan adalah umbi lapis (Wijayakusuma, 2008).

Penggunaan bawang merah sebagai obat tradisional berhubungan dengan kandungan zat aktif yang dimilikinya, salah satu zat tersebut adalah flavonoid. Berbagai penelitian menunjukkan flavonoid memiliki efek antipiretik. Flavonoid mampu menghambat enzim siklooksigenase yang berperan dalam metabolisme asam arakhidonat menjadi prostaglandin (Amila, Rusnadi dan Lukmayani, 2008). Senyawa flavonoid telah dikenal memiliki efek antiinflamasi dan juga memiliki efek antipiretik yang bekerja sebagai inhibitor siklooksigenase yang berfungsi dalam pembentukan PG. PG berperan dalam proses inflamasi dan peningkatan temperatur tubuh, apabila PG tidak dihambat maka terjadi peningkatan temperatur tubuh yang akan mengakibatkan demam (Suwertayasa, Boddhy dan Edy, 2013). Meningkatnya PG akan menginduksi terjadinya kenaikan temperatur tubuh sehingga terjadi demam (Guyton and Hall, 2007). Hasil terapi yang optimal

tidak hanya memerlukan pemilihan obat yang tepat, tetapi juga cara pemberian obat yang efektif. Kulit manusia adalah salah satu permukaan yang mudah diakses untuk penghantaran obat. Stratum korneum merupakan lapisan terluar kulit manusia yang merupakan penghalang, dimana kebanyakan obat-obat topikal yang diberikan tidak memiliki kemampuan untuk menembus stratum korneum tersebut (Trommer and Neubert, 2006). Pada kulit normal jalur penetrasi obat umumnya melalui dua rute yaitu rute trans epidermal (epidermis) dan rute trans appendageal (folikel rambut dan kelenjar keringat) (Murtiastuti, 2008). Pada penghantaran obat secara transdermal, pengiriman obat pada kulit akan masuk ke sirkulasi sistemik, hal ini berbeda dengan penetrasi obat secara topikal yang hanya menargetkan pengobatan sistem lokal. Pada penghantaran obat secara transdermal, mengambil keuntungan dari akseibilitas relatif kulit. Permeasi obat yang tetap pada kulit memungkinkan untuk lebih konsistennya kadar obat dalam serum, hal ini seringkali digunakan untuk tujuan terapi (Keleb *et al*, 2010).

Pada sistem matriks ini pelepasan bahan obat dalam matriks semi padat tidak dikendalikan oleh membran, pelepasan obat berdasarkan luas permukaan tempat *patch* diaplikasikan. Dibawah lapisan reservoir obat, ada sebuah membran perekat yang mengendalikan laju pelepasan obat. Pada sistem adhesif dibuat dengan mendispersikan obat dalam polimer perekat. Matriks kitosan merupakan salah satu pembawa yang potensial untuk sistem penghantaran obat secara bioadhesif (Gungor, Erdal and Ozsoy, 2012).

Span-80 sebagai *enhancer* adalah *emulsifying agent non-ionik* dimana gugus lipofil lebih dominan pada teori tegangan permukaan, adanya *stable interfacial complex condense film* yang terbentuk saat *emulsifying agent* yang bersifat larut air dicampurkan dengan yang bersifat larut lemak mampu membentuk dan mempertahankan emulsi yang akan menjadi lapisan film lebih efektif sehingga dapat membantu penetrasi bahan aktif dengan

menurunkan tegangan permukaan ketika kontak dengan bagian tubuh yang ditujukan untuk pengobatan (Kim, 2005).

Pada penelitian ini akan dilakukan pembuatan *patch* ekstrak etanol bawang merah dengan matrik kitosan dan *enhancer* Span-80 untuk mengetahui efek antipiretik ekstrak bawang merah (*Allium ascalonicum* L.) pada tikus putih yang di induksi dengan vaksin DPT-Hb (Vaksin Jerap Difteri, Tetanus, Pertusis, Hepatitis B Rekombinan, *Haemophilus influenzae* tipe B) agar menimbulkan reaksi demam, dan menggunakan parasetamol sebagai pembanding.

1.2. Perumusan Masalah

Berdasarkan uraian, maka permasalahan penelitian dapat dirumuskan sebagai berikut:

1. Apakah pemberian ekstrak etanol bawang merah (*Allium ascalonicum* L.) pada *patch* dapat menurunkan temperatur pada tikus putih yang di induksi vaksin DPT-Hb?
2. Apakah ada perbedaan jumlah makrofag pada *patch* ekstrak etanol bawang merah (*Allium ascalonicum* L.) pada tiap formula?

1.3. Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah penelitian diatas, maka tujuan penelitian ini sebagai berikut:

1. Mengetahui efektifitas *patch* ekstrak etanol bawang merah (*Allium ascalonicum* L.) dalam menurunkan temperatur dan jumlah makrofag pada tikus putih.
2. Mengetahui pengaruh penambahan *enhancer* Span-80 pada *patch* ekstrak etanol bawang merah (*Allium ascalonicum* L.) dalam menurunkan temperatur dan jumlah aktivitas makrofag pada tikus putih.

1.4. Hipotesis

Berdasarkan uraian latar belakang diatas, maka hipotesis penelitian ini sebagai berikut:

1. Pemberian ekstrak etanol bawang merah (*Allium ascalonicum* L.) pada *patch* dapat menurunkan temperatur dan jumlah aktivitas makrofag pada tikus putih yang diinduksi vaksin DPT-Hb.
2. Penambahan enhancer Span-80 pada *patch* ekstrak etanol bawang merah (*Allium ascalonicum* L.) dapat menurunkan temperatur dan jumlah aktivitas makrofag pada tikus putih.

1.5. Manfaat

Manfaat dari penelitian ini diharapkan dapat mengetahui efek penurunan temperatur dan jumlah aktivitas makrofag pada pemberian ekstrak etanol bawang merah (*Allium ascalonicum* L.) dalam bentuk *patch* dengan matriks kitosan dan *enhancer* Span-80 pada tikus putih yang diinduksi vaksin DPT-HB.