

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar belakang

Demam merupakan ciri penyakit yang paling tua dan paling dikenal secara universal (Ganong, 2008). Demam adalah suatu kondisi saat suhu tubuh lebih tinggi dari pada biasanya atau di atas suhu normal. Umumnya terjadi ketika seseorang mengalami gangguan kesehatan (Widjaja, 2008). Temperatur manusia normal dianggap 37 °C, tetapi dapat bervariasi hingga mencapai 1 °C pada individu yang sehat. Peningkatan suhu disebabkan oleh aksi pirogen termoregulasi di hipotalamus, misalnya dalam kondisi sepsis dan inflamasi (Edward and Rick, 2016). Demam dianggap penting karena merupakan gejala yang berhubungan dengan banyak penyebab, baik patologis maupun nonpatologis (Antman *et al.*, 2008).

Patogenesis demam disebabkan racun dari bakteri seperti endotoksin yang bekerja pada monosit, makrofag, dan sel *Kupffer* untuk menghasilkan sitokin yang bertindak sebagai pirogen endogen (EP). Beberapa sitokin yakni interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6), interferon- β (β -IFN), interferon- γ (γ -IFN), dan *Tumor Necrosis Factor* (TNF- α) yang dapat bertindak secara independen untuk menghasilkan demam. Sitokin adalah polipeptida yang bertindak pada *organum vasculosum laminae terminalis* (OVLT), salah satu organ sirkumventikular. Sitokin ini mengaktifkan area preoptik hipotalamus. Sitokin juga diproduksi oleh sel-sel dalam sistem saraf pusat (SSP) yang ketika dirangsang oleh infeksi, dapat bertindak langsung pada pusat-pusat termoregulasi. Kemudian terjadi sintesis prostaglandin terutama prostaglandin E2 melalui metabolisme asam bikarbonat jalur siklooksigenase-2 (COX-2) dan menimbulkan peningkatan suhu tubuh (Ganong, 2008).

Interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6), *Tumor Necrosis Factor* (TNF) merupakan beberapa sitokin yang banyak diproduksi pada sel limfosit. Limfosit dapat digolongkan menjadi dua yaitu limfosit B dan limfosit T. Limfosit B akan bereaksi sebagai pertahanan pada saat ada antigen masuk ke dalam tubuh. Limfosit B akan bekerja dengan bantuan makrofag dan limfosit T. Limfosit B dapat mengirimkan reseptor berupa interleukin-1 yang akan mengaktifkan munculnya limfosit T. Setelah itu limfosit T akan memperbanyak diri dan menuju tempat benda asing tersebut. Selain menghasilkan interleukin-1, limfosit B juga menghasilkan sel memori. Apabila ada paparan terhadap tanggap kebal sekunder, memori ini dengan cepat bisa mengenali dan akan dihasilkan antibodi lebih banyak daripada pada saat tanggap kebal yang pertama (Guyton, 2008). Adanya TNF- α yang dihasilkan oleh sel T juga sangat mempengaruhi rangsangan demam. Semakin banyak sel T yang diaktifkan maka semakin banyak TNF yang dikeluarkan lalu rangsangan panas pada hipotalamus akan semakin besar (Baratawidjaja, 2014).

Demam dapat diatasi menggunakan obat antipiretik yakni obat yang dapat menekan atau mengurangi peningkatan temperatur tubuh yang tidak normal, seperti golongan aspirin dan *nonsteroidal anti-inflammatory drugs* (NSAIDs) (Aronoff and Neilson, 2014) dapat juga menggunakan tanaman obat yang berkhasiat sebagai antipiretik (Suproborini *et al.*, 2018). Antipiretik menghambat aktivasi enzim siklooksigenase-2 (COX-2) yang dapat menurunkan prostaglandin E2 sehingga temperatur tubuh dapat turun menjadi normal (Simmons *et al.*, 2014).

Bahan alam telah menjadi sumber bahan obat selama ribuan tahun dan sejumlah obat modern yang mengesankan telah diisolasi dari sumber alami yang memainkan peran vital dalam pengobatan penyakit. Pengetahuan tradisional tentang tanaman obat selalu mengeksplorasi pencarian obat baru.

Tanaman obat tradisional seringkali lebih murah, tersedia secara lokal dan mudah dikonsumsi, mentah atau sebagai obat sederhana. Persiapan obat sederhana ini seringkali membawa keluar tanggapan yang menguntungkan karena kandungan kimia aktifnya. Tanaman obat umumnya dikenal sebagai "tambang emas kimia" karena mengandung bahan kimia alami, yang dapat diterima oleh sistem manusia dan hewan. Semua bahan kimia ini tidak dapat disintesis di laboratorium. Banyak metabolit sekunder tanaman yang penting secara komersial dan ditemukan digunakan dalam sejumlah senyawa farmasi. Manusia telah bergantung pada tanaman untuk kebutuhan perawatan kesehatannya sejak awal peradaban (Dhanik *et al.*, 2017).

Jahe merupakan tanaman rimpang yang paling banyak dimanfaatkan sebagai antipiretik dibandingkan tanaman suku *Zingiberaceae* lainnya, seperti lengkuas, temulawak, temu ireng, temu kunci, dan lain-lain. Di Indonesia, terdapat tiga jenis jahe yang biasa dibudidayakan yaitu jahe gajah (*Zingiber officinale* var. *Roscoe*), jahe merah (*Zingiber officinale* var. *Rubrum*) dan jahe emprit (*Zingiber officinale* var. *Amarum*). Dari ketiga varietas jahe tersebut, jahe merah adalah varian jahe yang paling banyak digunakan untuk kesehatan karena kandungan minyak atsiri dan oleoresin di dalamnya yang paling tinggi (Syuhada, 2017).

Komponen utama dari jahe merah segar adalah senyawa homolog fenolik keton yang dikenal sebagai gingerol. Kandungan gingerol pada jahe merupakan inhibitor biosintesis prostaglandin yang lebih poten dari indometasin dan meningkatkan produksi interleukin-10 (IL-10) yang merupakan antipiretik endogen. Proses pengolahan terutama yang menggunakan pemanasan ternyata akan menurunkan kadar gingerol. Gingerol sebagai komponen utama rimpang jahe merah dengan proses pemanasan dapat terkonversi menjadi shogaol atau zingerone (Wismananda *et al.*, 2018). Selain itu, Jahe merah sudah digunakan sebagai obat secara turun-

temurun sejak dulu karena mempunyai komponen volatile (minyak atsiri) dan non volatile (oleoresin) paling tinggi jika dibandingkan dengan jenis jahe yang lain. Rimpang jahe merah biasa digunakan sebagai obat masuk angin, gangguan pencernaan, menurunkan kadar kolesterol, sebagai analgesik, antipiretik, antiinflamasi, dan lain-lain (Panjaitan *et al.*, 2012).

Obat-obatan yang diberikan dalam bentuk sediaan konvensional biasanya menghasilkan fluktuasi konsentrasi obat dalam jumlah besar yang mengarah pada toksisitas yang tidak diinginkan atau keefektifan yang buruk. Faktor-faktor ini serta faktor-faktor lain seperti dosis berulang dan penyerapan yang tidak terduga, mengarah pada konsep sistem pengiriman obat yang dikendalikan atau sistem terapi. Bentuk sediaan yang melepaskan satu atau lebih obat secara terus-menerus dalam pola yang telah ditentukan untuk jangka waktu tertentu, baik secara sistemik atau ke organ target tertentu adalah sistem pengiriman obat yang dikendalikan. Tujuan utama pemberian obat yang dikendalikan adalah untuk memastikan keamanan dan meningkatkan kemanjuran obat serta kepatuhan pasien. Ini dicapai dengan kontrol yang lebih baik terhadap kadar obat dalam plasma dan dosis yang lebih panjang (Prabhakar *et al.*, 2013).

Patch adalah sediaan topikal modern dengan cara pemakaian ditempelkan pada kulit yang mengalami kerusakan jaringan, sehingga *patch* lebih mudah dan praktis dalam penggunaannya. *Patch* terdiri dari 2 lapisan, lapisan utama mengandung polimer adhesif dengan lapisan *backing bilayer* yang *impermeable*. Sediaan *patch* memiliki keunggulan dibanding sediaan lain, yaitu nyaman digunakan, tidak menghalangi aktivitas sehari-hari, mudah digunakan dan dilepaskan. *Patch* transdermal telah berguna dalam mengembangkan aplikasi baru untuk terapi yang sudah ada dan untuk mengurangi efek degradasi obat lintas pertama serta dapat mengurangi efek samping (Prausnitz *et al.*, 2014).

Sistem pengiriman obat transdermal (TDDS) dapat diterapkan pada kulit yang utuh, mengantarkan obat melalui portal kulit pada laju yang telah ditentukan dan dapat direproduksi ke dalam sirkulasi sistemik selama periode yang lama. Tujuan dari desain dosis untuk produk transdermal adalah untuk memaksimalkan fluks melalui kulit ke dalam sirkulasi sistemik dan secara bersamaan meminimalkan retensi dan metabolisme obat dalam kulit. Sistem penghantaran transdermal memberikan keunggulan dibandingkan rute injeksi dan oral dengan meningkatkan kepatuhan pasien dan menghindari metabolisme *first-pass effect* (Kharia *et al.*, 2019). Beberapa keuntungan yang terkait dengan sistem penghantaran obat transdermal yakni pengobatan tersebut melalui metabolisme hepatic dan pra sistemik sehingga meningkatkan ketersediaan hayati, resiko dan ketidaknyamanan terapi IV dihindari, dan peningkatan kepatuhan pasien lebih besar (Prabhakar *et al.*, 2013).

Dalam pembuatan *patch* diperlukan beberapa komposisi utama lainnya diantaranya adalah polimer yang digunakan sebagai matriks serta *enhancer*. Polimer matriks digunakan untuk membantu penetrasi obat ke dalam sirkulasi sistemik. Salah satu polimer yang dapat digunakan adalah hidroksipropil metil selulosa (HPMC), karena mampu menjaga penguapan air sehingga secara luas banyak digunakan dalam aplikasi produk kecantikan dan tidak toksik (Rowe *et al.*, 2006). Selain matriks polimer, bahan lain dalam formulasi *patch* adalah *enhancer*. *Enhancer* adalah zat yang digunakan untuk memfasilitasi penetrasi melalui kulit dengan cara meningkatkan permeabilitas kulit. Dengan adanya peningkatan permeabilitas pada stratum korneum maka akan mencapai tingkat yang lebih tinggi dalam terapi obat. *Enhancer* harus memiliki sifat tidak toksik, tidak mengiritasi, bekerja cepat, tidak berwarna dan tidak menyebabkan berkurangnya cairan tubuh, dan bahan endogen lainnya (Nanda *et al.*, 2012).

Berdasarkan uraian di atas, perlu dilakukan penelitian untuk mengetahui efektivitas ekstrak etanol jahe merah (*Zingiber officinale var. Rubrum*) yang dikemas dalam bentuk *patch* topikal terhadap penurunan temperatur serta jumlah monosit pada tikus putih yang diinduksi demam dengan vaksin DPT-Hb-Hib.

1.2. Rumusan Masalah

1. Bagaimanakah pengaruh sediaan *patch* yang mengandung ekstrak etanol jahe merah (*Zingiber officinale var. Rubrum*) yang menggunakan matrik HPMC dengan penambahan *enhancer* Tween 80 terhadap temperatur tubuh tikus putih yang diinduksi demam dengan vaksin DPT-Hb-Hib.
2. Bagaimanakah pengaruh sediaan *patch* yang mengandung ekstrak etanol jahe merah (*Zingiber officinale var. Rubrum*) yang menggunakan matrik HPMC dengan penambahan *enhancer* Tween 80 terhadap jumlah neutrofil tikus putih yang diinduksi demam dengan vaksin DPT-Hb-Hib.

1.3. Tujuan Penelitian

1. Mengetahui pengaruh pemberian *enhancer* Tween 80 dalam *patch* topikal yang mengandung ekstrak etanol jahe merah (*Zingiber officinale var. Rubrum*) terhadap temperatur tikus putih yang diinduksi demam dengan vaksin DPT-Hb-Hib.
2. Mengetahui pengaruh pemberian *enhancer* Tween 80 dalam *patch* topikal yang mengandung ekstrak etanol jahe merah (*Zingiber officinale var. Rubrum*) terhadap jumlah neutrofil tikus putih yang diinduksi demam dengan vaksin DPT-Hb-Hib.

1.4. Manfaat Penelitian

Manfaat penelitian ini adalah untuk mengembangkan formula sediaan *patch* topikal ekstrak etanol jahe merah (*Zingiber officinale var. Rubrum*) sebagai alternatif pengganti penggunaan obat sintetik penurun demam serta untuk mempermudah pasien dalam penggunaan sediaan obat tanpa terjadinya *first pass-effect*. Selain itu, sediaan *patch* topikal mudah dalam penggunaannya sehingga meningkatkan kepatuhan pasien dan mudah dihentikan pemakaiannya jika terjadi efek yang tidak diharapkan.

1.5. Hipotesis Penelitian

Hipotesis awal dari penelitian adalah *enhancer* Tween 80 dalam *patch* topikal yang mengandung ekstrak etanol jahe merah (*Zingiber officinale var. Rubrum*) dapat menurunkan temperatur dan jumlah neutrofil pada tikus putih yang diinduksi vaksin DPT-Hb-Hib. Formula *patch* dengan penambahan *enhancer* Tween 80 lebih cepat menurunkan demam dibandingkan formula *patch* tanpa *enhancer*.