

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Demam adalah fenomena klinis yang banyak diderita oleh masyarakat dimana definisi dari demam yaitu regulasi panas pada suatu tingkat suhu yang lebih tinggi (Mutschler, 1991). Suhu tubuh normal memiliki suatu rentang mulai dari 36°C sampai 37,5°C diukur per rektal dan nilainya sekitar 0,5°C lebih tinggi dari suhu oral. Kisaran suhu tersebut dianggap sebagai titik keseimbangan antara pembentukan dan pelepasan panas pada manusia (Guyton, 1997). Obat-obat yang dapat menurunkan demam disebut sebagai obat-obat antipiretik. Obat-obat yang digunakan untuk mengatasi demam antara lain parasetamol, asetosal, fenasetin dan antipirin (Tjay dan Rahardja, 2002). Pada penelitian kelainan hati akibat penggunaan antipiretik menjelaskan bahwa *acetaminophen hepatotoxicity* terjadi akumulasi protein sehingga menyebabkan *nekrosis centrilobular* pada hati. Dosis toksik acetaminophen secara umum terjadi pada dosis > 150 mg/kgBB pada anak dibawah 12 tahun. Walaupun dosis tinggi acetaminophen berikatan erat dengan peningkatan resiko *liver failure*, namun penggunaan jangka panjang atau “*chronic use*” pada dosis standar ditemukan juga beresiko terhadap *acetaminophen hepatotoxicity*. Pada *ibuprofen hepatotoxicity* lebih jarang dilaporkan dibandingkan *acetaminophen hepatotoxicity*. Pada *ibuprofen hepatotoxicity* lebih sering terjadi *kolestasis hepatoseluler* (Jurnalis dkk., 2015).

Antipiretik digunakan untuk membantu mengembalikan suhu *set point* ke kondisi normal dengan cara menghambat sintesa dan pelepasan *prostaglandin E2*, yang distimulasi oleh pirogen endogen pada hipotalamus (Sweetman, 2008). 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 (Rahayu dan Berliana, 2000).

WHO merekomendasikan penggunaan obat-obatan dari tanaman herbal atau tanaman tradisional untuk mengobati penyakit dan meningkatkan keamanan bagi penderita, mengurangi efek samping dan untuk meningkatkan khasiat dari tanaman tradisional (WHO, 2013). Tanaman yang diduga mempunyai khasiat antipiretik yaitu bawang merah yang memiliki nama latin *Allium cepa* var *ascalonicum* atau cukup disebut *Allium ascalonicum*. Hingga sekarang bawang merah banyak digunakan untuk pengobatan sakit panas, masuk angin, disentri dan gigitan serangga. Sebagai penurun panas atau demam, parutan bawang merah biasanya dicampur dengan minyak kelapa dan sedikit asam yang dilulurkan merata ke seluruh tubuh, terutama daerah punggung dan bagian perut (Rahayu dan Berliana, 2000).

Kandungan utama bawang merah adalah minyak atsiri yang didalamnya tersusun oleh berbagai macam komponen kimia, antara lain *diallylsulphide*, *propanthiol-S-oxide*, *diphenylmin cycloaliin*, *methyaliin*, *dihydroaliin*, *kaempherol phloroglucinol*, dan *alliin*. Umbi bawang merah juga mengandung senyawa turunan asam amino yang mengandung sulfur yaitu *cycloaliin* 2 %, *propylallin* dan *prophelaliin* (Mulyani dan Gunawan, 2002). Bawang merah mengandung flavonoid (*kaemferol*, *kuersetin*) dan minyak atsiri yang memiliki efek antiinflamasi dan juga memiliki efek antipiretik. Flavonoid dan minyak atsiri bekerja sebagai inhibitor siklooksigenase (COX). Enzim siklooksigenase berfungsi memicu pembentukan prostaglandin. Prostaglandin berperan dalam proses inflamasi

dan peningkatan suhu tubuh. Apabila prostaglandin tidak dihambat maka terjadi peningkatan suhu tubuh yang mengakibatkan demam (Suwertayasa dkk., 2013).

Penelitian sebelumnya telah dilakukan penelitian antipiretik perasan bawang merah pada tikus putih sebagai antipiretik setelah diinjeksikan vaksin DPT. Perasan bawang merah 100% menunjukkan efek antipiretik yang paling baik bila dibandingkan dengan bawang merah 25% dan 50%. Perasan bawang merah mempunyai efek yang sebanding dengan aspirin pada jam ke-1 dan ke-2 (Pakarti, 2005).

Sediaan topikal memiliki kekurangan yaitu tidak bisa bertahan lama dikulit, sehingga untuk mengatasi masalah tersebut adalah dengan memformulasikan dalam bentuk sediaan *patch*, karena terapi yang optimal tidak hanya memerlukan pemilihan obat yang tepat tetapi juga cara pemberian obat yang efektif (Ranade dan Hollinger, 2004).

Sediaan *patch* memiliki banyak kelebihan diantaranya dapat mengurangi metabolisme efek lintas pertama dihati atau efek samping pada saluran cerna, obat dapat dilepaskan dalam jangka waktu lama dan berkelanjutan. Kelebihan sediaan *patch* yang tidak dimiliki sediaan topikal lainnya adalah mudah dipakai dan dilepas sehingga apabila efek terapi yang diinginkan sudah tercapai atau terjadi iritasi pada kulit bisa dilepas (Barry, 2002). Kelebihan sediaan *patch* topikal lainnya yaitu dapat menghantarkan obat langsung ke tempatnya atau jaringan tubuh yang mengalami gangguan (Ranade dan Hollinger, 2004). Sediaan *patch* memiliki bagian yang berpengaruh untuk sistem pelepasan obat yaitu matriks polimer, pada penelitian ini digunakan polimer Hidroksi propil metil selulosa (HPMC).

Peningkatan permeabilitas dari bahan aktif ke dalam kulit dapat dilakukan dengan penambahan *enhancer*. *Enhancer* dapat meningkatkan penyerapan obat dalam kulit dengan cara meningkatkan termodinamik

dalam formulasi, selain itu *enhancer* juga dapat berfungsi untuk meningkatkan kelarutan dari bahan aktif (Karande dan Mitragotri, 2009). *Enhancer* dapat meningkatkan resistensi kulit secara sementara sehingga meningkatkan penembusan obat melalui kulit (Barry, 2006). Kulit berperan sebagai penghalang pasif terhadap molekul penetran, oleh karena itu digunakan *enhancer* yang merupakan zat yang memfasilitasi penyerapan penetran melalui kulit secara sementara dengan cara meningkatkan permeabilitas kulit. Idealnya, suatu *enhancer* tidak memiliki aktivitas farmakologi, harus bersifat nontoksik, tidak menyebabkan iritasi, tidak menyebabkan alergi, bekerja cepat, tidak berbau, tidak berasa, tidak berwarna. Selain itu, *enhancer* seharusnya tidak menyebabkan hilangnya cairan tubuh, elektrolit dan bahan endogen lainnya. Secara umum *enhancer* bekerja dengan cara berpartisipasi masuk ke dalam *stratum corneum* dan mengganggu kerja struktur *lipid bilayer* (Williams, 2003). *Enhancer* yang digunakan pada penelitian ini adalah Span-80, Span-80 digunakan dalam kosmetik, produk makanan dan formulasi farmasetika sebagai surfaktan nonionik lipofilik (Rowe *et al.*, 2009). Surfaktan Span-80 dengan konsentrasi yang tinggi kemungkinan dapat berfungsi sebagai *enhancer* yang dapat mempengaruhi struktur *lipid bilayer* dari kulit sehingga dapat meningkatkan penetrasi (Santos *et al.*, 2014). Pada penelitian sebelumnya tentang karakteristik sediaan, pelepasan dan uji penetrasi natrium diklofenak pada sistem mikroemulsi dalam gel HPMC 400 menunjukkan bahwa Viskositas sediaan berkaitan dengan kemudahan obat lepas dari sediaan untuk selanjutnya berpenetrasi. Semakin kental viskositas sediaan semakin sulit obat untuk lepas dari sediaan, sedangkan dengan penambahan *enhancer* Span-80 memberikan hasil yang penetrasi yang lebih baik (Esti dkk., 2015)

Berdasarkan penelitian dan pengalaman empiris bahwa bawang merah mempunyai aktifitas antipiretik dan dapat dijadikan gel, maka untuk

melanjutkan perlu dilakukan pembuatan sediaan dalam bentuk *patch* dengan polimer HPMC dan Span-80 sebagai *enhancer*, untuk pengujian efektivitasnya terhadap penurunan suhu tikus putih yang sudah di induksi dengan vaksin DPT.

1.2 Perumusan Masalah

Berdasarkan uraian di atas, maka dapat dirumuskan masalah :

1. Apakah sediaan *patch* topikal ekstrak etanol bawang merah (*Allium ascalonicum* L.) dapat menurunkan temperatur tubuh pada tikus yang mengalami demam?
2. Apakah formulasi *patch* ekstrak etanol bawang merah dengan *enhancer* Span-80 lebih baik terhadap penurunan temperatur tikus yang mengalami demam?

1.3 Tujuan penelitian

1. Untuk menganalisis apakah sediaan *patch* topikal ekstrak etanol bawang merah (*Allium ascalonicum* L.) dapat menurunkan temperatur tubuh pada tikus yang mengalami demam.
2. Untuk menganalisis apakah formulasi *patch* ekstrak etanol bawang merah dengan *enhancer* Span-80 lebih baik terhadap penurunan temperatur tikus yang mengalami demam.

1.4 Hipotesis Penelitian

1. Sediaan *patch* topikal ekstrak etanol bawang merah (*Allium ascalonicum* L.) dapat menurunkan temperatur tubuh pada tikus yang mengalami demam.

2. Formulasi *patch* ekstrak etanol bawang merah dengan *enhancer* Span-80 lebih baik terhadap penurunan temperatur tikus yang mengalami demam.

1.5 Manfaat Penelitian

1. Mengembangkan formulasi sediaan *patch* topikal ekstrak etanol bawang merah sebagai antipiretik.
2. Menambah pengetahuan mengenai efektifitas Span-80 sebagai *enhancer* dalam sediaan *patch* topikal antipiretik ekstrak etanol bawang merah.