

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Penelitian

Demam adalah kenaikan suhu tubuh yang ditandai oleh kenaikan titik ambang regulasi panas hipotalamus. Pusat regulasi/pengatur panas hipotalamus mengendalikan suhu tubuh dengan menyeimbangkan sinyal dari reseptor *neuronal perifer* dingin dan panas. Demam juga suatu respon pengaturan tubuh yang adaptif terhadap rangsangan pada sistem imun (biologi dan kimia). Selama fase akut, respon terhadap demam melibatkan sistem otonom, perilaku dan proses *neuroendokrin*. Pada demam terjadi peningkatan *set point* temperatur tubuh (Thompson, 2005). Demam dapat terjadi karena berbagai proses infeksi dan non-infeksi berintraksi dengan mekanisme pertahanan *hospes*. Demam pada kebanyakan anak disebabkan oleh agen mikrobiologi yang dapat dikenali dan demam menghilang sesudah masa yang pendek. Demam atau yang disebut pireksia juga bisa dikatakan sebagai tanda atau gejala dari adanya suatu penyakit. Contoh penyakit yang diawali dengan demam biasanya penyakit-penyakit infeksi seperti demam berdarah, tifus, malaria, dan peradangan hati. Dampak negatif yang ditimbulkan demam antara lain dehidrasi, kekurangan oksigen, kerusakan saraf, rasa tidak nyaman seperti sakit kepala, nafsu makan menurun (anoreksia), lemas, dan nyeri otot. Demam dapat menyebabkan rusaknya otak secara permanen dan dapat menyebabkan kematian bila suhu tubuh seseorang sangat tinggi (Arifianto dan Hariadi, 2007).

Apabila tubuh manusia terdapat benda-benda asing seperti bakteri patogen, virus, dan sebagainya tubuh akan memberikan respon berupa demam lalu akan merangsang sel-sel leukosit yang berfungsi sebagai sistem

kekebalan tubuh untuk melawan penyakit infeksi dan benda asing lainnya. Sel leukosit sebagai indikator sistem kekebalan tubuh memiliki berbagai jenis diantaranya neutrofil, eosinofil, basofil, limfosit dan monosit. 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 dapat mengeluarkan produk-produk yang merangsang monosit dan makrofag dan terjadi proses fagositosis dan sekresi untuk meningkatkan pembentukan senyawa oksigen reaktif intraseluler dan terlibat dalam pembunuhan benda-benda asing. Granul pada neutrofil ada dua: azurofilik yang mengandung enzim lisozom dan peroksidase, dan granul spesifik lebih kecil mengandung fosfatase alkali dan zat-zat bakterisidal (protein kationik) yang dinamakan fagositin. Enzim proteolitik dan *cathepsin G* untuk membunuh protein bakteri, lisozim untuk memecah dinding sel bakteri dan *myeloperoxidase* (digunakan untuk menghasilkan racun zat-zat pembunuh bakteri). Peningkatan jumlah neutrofil dapat diartikan sebagai adanya infeksi bakterial akut (Guyton and Hall, 2014).

Dampak negatif dari demam yang membahayakan antara lain kejang demam atau *febrile convulsions* selain itu juga menyebabkan kerusakan otak secara permanen. Demam harus ditangani dengan benar agar meminimalisir dampak negatif dari demam yang terjadi diantaranya menurunkan atau mengendalikan demam dan mengontrol dengan berbagai cara dapat dilakukan dengan pemberian obat antipiretik. Mekanisme kerja obat antipiretik analgesik adalah dengan menghambat enzim siklooksigenase yang menyebabkan asam arakidonat menjadi endoperoksida, sehingga menghambat pembentukan prostaglandin. Parasetamol bekerja dengan menekan efek dari pirogen endogen dengan

jalan menghambat sintesis prostaglandin, efek parasetamol langsung ke pusat pengaturan panas di hipotalamus sehingga terjadi vasodilatasi perifer, keluarnya keringat dan pembuangan panas (Nafriadi, 2007; Tan dan Rahardja, 2007).

Obat antipiretik bekerja secara sentral menurunkan pusat pengatur suhu di hipotalamus, yang diikuti respon fisiologis termasuk penurunan produksi panas, peningkatan aliran darah ke kulit, serta peningkatan pelepasan panas melalui kulit dengan radiasi, konveksi, dan penguapan. Namun penggunaan antipiretik memiliki efek samping yaitu mengakibatkan bronkus spasme, peredaran saluran cerna, penurunan fungsi ginjal dan dapat menghalangi supresi respons antibodi serum (Cahyaningrum dan Putri, 2017). Obat-obat antipiretik yang sering digunakan untuk mengobati demam yaitu parasetamol, asetosal dan sejenisnya. Efek samping yang ditimbulkan obat-obat sintetik, misalnya tukak lambung, tukak duodenum, gangguan ginjal serta kerusakan hati merupakan efek penggunaan obat-obatan. Selain itu obat golongan antipiretik-analgesik dengan harga yang cukup mahal membuat masyarakat kerap kali kesulitan untuk membeli dan untuk mengurangi dampak parasetamol dapat memanfaatkan tumbuhan sebagai obat-obatan tradisional. Pengobatan secara herbal dengan menggunakan tanaman obat yang sudah terbukti secara empiris berkhasiat untuk mengobati penyakit (Tan dan Rahardja, 2007).

Salah satu tumbuhan berkhasiat obat diantaranya adalah rimpang dari tumbuhan jahe merah (*Zingiber officinale var. rubrum*) merupakan salah satu dari temu-temuan suku Zingiberaceae yang berperan penting dalam berbagai aspek di masyarakat Indonesia. Rimpang jahe merah sudah digunakan sebagai obat secara turun temurun karena mempunyai komponen *volatile* (minyak atsiri) dan *non volatile* (oleoresin) paling tinggi jika

dibandingkan dengan jenis jahe yang lain, yaitu kandungan minyak atsiri sekitar 2,58-3,9% dan oleoresin 3%. Rimpang jahe merah biasa digunakan sebagai obat masuk angin, gangguan pencernaan, sebagai analgesik, antipiretik, antiinflamasi, menurunkan kadar kolesterol, mencegah depresi, impotensi, dan lain-lain (Hapsoh *et al.*, 2010). Ekstrak jahe yang diberikan secara oral pada tikus ternyata dapat mengurangi demam sampai 38%, sedangkan aspirin menurunkan demam sampai 44% (Mills & Bone, 2000).

Pemberian obat dapat diberikan kepada pasien dapat melalui sejumlah rute yaitu per oral, parenteral, topikal, rektal, intranasal, intraokular, konjungtival, intrarespiratori, vaginal dan uretral. Penggunaan per oral akan melintasi efek lintas pertama dan dalam dosis besar dapat menyebabkan nekrosis hati dan gangguan fungsi ginjal. Namun sebagian besar masyarakat lebih suka dengan pengobatan dengan rute per oral, karena rute penggunaan oral lebih mudah dan lebih fleksibel. Rute pemberian transdermal dapat menjadi salah satu solusi untuk mengatasi kelemahan sediaan per oral dan tetap mengutamakan kemudahan dalam pengaplikasian obat. Selain itu, penggunaan transdermal dapat mencegah *first pass effect* di hati, mengurangi efek samping dari obat daripada sediaan oral. Sediaan transdermal merupakan suatu sediaan yang mampu menghantarkan obat masuk ke dalam tubuh melalui kulit untuk memberikan efek sistemik (Suwalie dan Mita, 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 aliran darah. Sediaan dalam bentuk *patch* transdermal dapat memberikan pelepasan yang terkendali ke dalam tubuh pasien. Rute transdermal

merupakan alternatif dari pengobatan oral dan intravena. Kelebihan obat transdermal dibandingkan dengan rute konvensional diantaranya menghindari lingkungan gastrointestinal dimana obat dapat terdegradasi (Singh *et al.*, 2012), menghindari *first pass effect* di mana molekul obat aktif dapat dikonversi menjadi molekul tidak aktif atau molekul yang menimbulkan efek samping (Singh *et al.*, 2012) menyediakan kadar plasma tunak, mudah digunakan dan non-invasif, hantaran obat dapat dihentikan kapanpun setelah pengangkatan *patch* dari permukaan kulit (Singh *et al.*, 2014), meningkatkan kepatuhan dan mengurangi biaya pengobatan, meningkatkan bioavailabilitas, rute terbaik untuk pasien pediatri, rute yang cocok untuk pasien yang tidak biasa atau muntah, kemungkinan overdosis lebih kecil dan mudah mendeteksi obat (Durand *et al.*, 2012)

Selain harus dapat menembus lapisan kulit dan melepaskan obat dengan baik, efektifitas formulasi obat juga ditentukan oleh peningkatan penetrasi, *plasticizer* dan matriks polimer. Pada penelitian ini menggunakan polimer hidroksipropil metil selulosa (HPMC). HPMC merupakan kelompok polimer hidrofilik, memiliki kemampuan untuk menyerap kelembaban yang tinggi sangat penting untuk pelepasan obat dari sediaan. Selain itu HPMC memiliki sifat yang tidak toksik dan tidak mengiritasi (Rowe *et al.*, 2006).

HPMC adalah suatu polimer hidrofilik, memiliki karakteristik serbuk berserat atau granul, berwarna putih atau krem, tidak berbau dan tidak berasa. Selain matriks laju penetrasi juga merupakan faktor penentu efektifitas sediaan *patch*. Stratun korneum adalah penghalang utama proses penetrasi obat melalui kulit sehingga senyawa peningkat penetrasi sangat dibutuhkan untuk membawa obat menembus *barrier* kulit. *Enhancer* dapat meningkatkan penyerapan obat dalam kulit dengan cara meningkatkan

termodinamik dalam formulasi, serta dapat meningkatkan kelarutan dari bahan aktif (Karande dan Mitragotri, 2009). *Enhancer* yang digunakan pada penelitian ini adalah menthol. Menthol mampu memperbesar lubang pori pada lapisan stratum korneum kulit, sehingga dapat meningkatkan transport perkutan obat dan juga akan meningkatkan pelepasan obat dari sediaan serta mampu meningkatkan solubilitas dari bahan obat (Setyawan *et al.*, 2016).

1.2 Perumusan Masalah

Berdasarkan uraian di atas, maka dapat dirumuskan masalah:

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

1.3 Tujuan Penelitian

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

1.4 Hipotesis Penelitian

1. Pemberian sediaan *patch* ekstrak jahe merah (*Zingiber officinale var Rubrum*) dengan penambahan *enhancer* menthol dapat menurunkan temperatur tikus putih yang diinduksi demam dengan vaksin DPT-Hb-Hib
2. Pemberian sediaan *patch* ekstrak jahe merah (*Zingiber officinale var Rubrum*) dengan penambahan *enhancer* menthol dapat menurunkan jumlah neutrofil tikus putih yang diinduksi demam dengan vaksin DPT-Hb-Hib

1.5 Manfaat Penelitian

Mengembangkan formulasi *patch* topikal ekstrak jahe merah (*Zingiber officinale var Rubrum*) sebagai antipiretik dengan penambahan menthol sebagai peningkat penetrasi.