

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Penelitian

Penelitian dan inovasi memegang peran penting dalam menunjang kehidupan manusia yang lebih baik pada semua bidang pengetahuan khususnya dalam ilmu farmasi. Hal tersebut yang mendasari banyaknya penemuan yang bermunculan dengan sangat cepat, seperti penemuan formulasi baru yang berasal dari bahan alam yang dapat digunakan untuk pengobatan. Penggunaan obat tradisional masih digemari oleh masyarakat karena pengobatan dari bahan alam dianggap lebih aman dibandingkan obat-obatan kimia, serta lebih murah harganya. Kebanyakan dari masyarakat menganggap pengobatan dari bahan alam sangat susah dan merepotkan sehingga perlu dikembangkan menjadi bentuk yang mudah dalam pemakaiannya. Salah satunya dalam bentuk *patch* dengan menggunakan jahe merah yang berkhasiat sebagai penurun panas (Gitawati dan Handayani, 2008).

Sediaan *patch transdermal* adalah suatu sistem penghantaran obat yang dapat mendistribusikan obat sampai sirkulasi sistemik dengan laju pelepasan terkontrol dengan menggunakan lapisan perekat. Berdasarkan metode formulasinya *patch* dibagi menjadi dua yaitu tipe matriks dan tipe membran. Perbedaan dari kedua tipe *patch* tersebut adalah dari pengendali laju pelepasannya, untuk tipe matriks laju pelepasan dikendalikan oleh polimer yang berikatan dengan obat, sedangkan tipe membran laju pelepasan obatnya dikontrol oleh membran (Jhawati *et al.*, 2013). Penelitian ini menggunakan tipe matriks karena akan menghasilkan *patch* yang tipis dan nyaman digunakan dan proses pembuatan yang mudah, cepat dan murah (Venkatraman *et al.*, 2002).

Transdermal merupakan rute pemberian obat melalui kulit dan obat dapat masuk kedalam sirkulasi sistemik. Rute ini memiliki beberapa keuntungan dibanding rute injeksi dan peroral, seperti menghindari obat dari *first pass metabolisme*, menghindari kontak langsung dengan mukosa lambung, dapat memperoleh konsentrasi obat terlokalisir pada tempat kerjanya (Ansel *et al.*, 1999). Sediaan *transdermal* memiliki mekanisme difusi pasif, kemampuan difusi pasif ditentukan oleh lapisan stratum korneum yang merupakan barrier semipermeabel. Komponen lemak yang ada pada stratum korneum merupakan kendala utama yang menyebabkan rendahnya penetrasi obat melalui lapisan ini (Agustin, 2007).

Penambahan *enhancer* dapat meningkatkan penetrasi karena *enhancer* meningkatkan kelarutan dari bahan aktif dan dapat meningkatkan penyerapan obat dengan cara meningkatkan termodinamik dalam formulasi (Karande and Mitragotri, 2009). *Enhancer* juga berperan dalam penetrasi obat yang terjadi di stratum korneum dimana *enhancer* akan berinteraksi dengan jaringan yang lain untuk menurunkan barrier membran namun meskipun berinteraksi, *enhancer* tidak sampai merusak jaringan lain (Williams, 2003). *Enhancer* yang dipilih pada penelitian ini adalah Span 80. Span 80 dapat meningkatkan difusi melalui kulit sebesar 58,29% pada obat hidrokortison topikal dan menunjukkan adanya peningkatan penetrasi yang lebih besar pada obat flurbiprofen melalui kulit kelinci (Pandey *et al.*, 2014). Span 80 dapat digunakan sebagai peningkat penetrasi dengan cara melarutkan senyawa yang bersifat lipofilik dan melarutkan lapisan lipid pada stratum korneum sehingga obat lebih banyak terlarut ke dalam stratum korneum dan membuat penetrasinya meningkat (Trommer, 2006).

Demam adalah saat temperatur tubuh manusia atau individu berada di atas batas normal dapat disebabkan oleh kelainan di dalam otak sendiri atau oleh bahan-bahan toksik yang mempengaruhi pusat pengaturan suhu

(Guyton and Hall, 2008). Temperatur tubuh manusia atau individu dalam keadaan sehat berkisar pada 37°-38°C yang dipertahankan oleh hipotalamus anterior melalui sistem pengaturan yang kompleks. Hipotalamus merupakan pusat sistem termoregulasi yang bertanggung jawab untuk menjaga suhu tubuh pada *set-point* (Sweetman, 2008). Demam merupakan mekanisme dalam menanggapi beberapa penyakit misalnya penyakit karena infeksi bakteri, virus, dan lain-lain (Kaneshiro and Zieve, 2010). Terjadinya suatu peradangan atau infeksi menyebabkan darah putih yaitu neutrofil akan mengeluarkan zat yang disebut pirogen endogen. Substansi yang menyebabkan demam disebut dengan pirogen. Pirogen dapat berasal dari eksogen ataupun endogen. Pirogen endogen akan meningkatkan termostat dalam hipotalamus dengan memicu pengeluaran prostaglandin yang akan langsung bekerja pada hipotalamus (Sherwood, 2014). Apabila suhu seseorang menjadi lebih dari 37,5°C, maka orang tersebut dikatakan demam (Oswari, 2009). Pada penelitian terhadap 2470 pasien influenza, dilaporkan sebanyak 68% disertai dengan demam (Monto *et al.*, 2000). Apabila demam tidak segera ditangani, dikhawatirkan dapat menjadi kejang pada anak-anak (Silbernagl, 2006). Kejadian kejang demam juga dapat disebabkan oleh pemberian vaksin DPT-HB-Hib dan MMR yang diperkirakan masing-masing sekitar 6-9 dan 25-34 per 100.000 anak (Barlow *et al.*, 2001).

Vaksin DPT-HB-Hib berasal dari kuman difteri yang telah dilemahkan atau toksoid difteri (alam *precipitated toxoid*), toksoid tetanus dan vaksin pertusis dengan menggunakan fraksi sel (seluler) yang berisi komponen spesifik dari *Bordetella pertussis*. Kontraindikasi vaksin DPT-HB-Hib adalah pada panas lebih dari 38°C, riwayat kejang, serta reaksi berlebihan setelah diberikan imunisasi DPT-HB-Hib sebelumnya, misalnya suhu tinggi dengan kejang, penurunan kesadaran, syok atau reaksi anafilaktik lainnya. Efek samping demam terutama pada vaksin DPT-HB-

Hib dengan fraksi seluler *Bordetella pertussis* (Syarifah, 2010). Pemilihan vaksin DPT-HB-Hib sebagai penginduksi demam karena vaksin DPT-HB-Hib memiliki *onset* cepat dengan menimbulkan efek demam 3-4 jam setelah pemberian, selain itu sediaan vaksin DPT-HB-Hib mudah didapat dan terjangkau. *Pertussis toxin* dan *adenylate cyclase toxin* yang dihasilkan *Bordetella pertussis* merupakan pirogen eksogen yang dapat menginduksi demam dengan cara meningkatkan *set point* pada hipotalamus (Carbonetti, 2010).

Darah memiliki banyak fungsi salah satunya sebagai pertahanan tubuh dengan mengedarkan antibodi dan sel darah putih (Girindra 1988). Sel darah putih atau leukosit merupakan komponen dasar dalam darah yang berperan dalam sistem imun seluler. Leukosit dibentuk sebagian di sumsum tulang dan sebagian lagi di jaringan limfe yang kemudian diangkut dalam darah menuju berbagai bagian tubuh (Guyton dan Hall, 2008). Peningkatan jumlah leukosit merupakan ciri umum terjadinya infeksi didalam tubuh. Jenis infeksi di dalam tubuh dapat dilihat dari jenis-jenis leukosit. Berdasarkan keberadaan granul di sitoplasma, leukosit dibedakan menjadi granulosit (neutrofil, eosinofil dan basofil) dan agranulosit (limfosit dan monosit) (Bacha and Bacha 2000). Neutrofil merupakan fagosit aktif untuk bakteri dan partikel kecil lainnya. Neutrofil juga merupakan leukosit pertama yang sampai pada tempat infeksi yang merupakan tempat dimana neutrofil tersebut aktif mengejar bakteri (Mescher, 2011). Infeksi bakteri akut dan trauma memicu produksi neutrofil. Peningkatan jumlah neutrofil ini dapat mengindikasikan adanya infeksi bakterial akut (Atmadja *et al.*, 2016).

Penanganan terhadap demam dapat dilakukan dengan tindakan farmakologis, non farmakologis maupun kombinasi keduanya. Tindakan farmakologis yaitu memberikan obat antipiretik, sedangkan tindakan non

farmakologis yaitu tindakan tambahan dalam menurunkan panas setelah pemberian obat antipiretik. Tindakan non farmakologis terhadap penurunan panas seperti memberikan minuman yang banyak, ditempatkan dalam ruangan bersuhu normal, menggunakan pakaian yang tidak tebal, dan memberikan kompres (Kania, 2007). Kompres adalah metode pemeliharaan suhu tubuh dengan menggunakan cairan atau alat yang dapat menimbulkan hangat atau dingin pada bagian tubuh yang memerlukan. Jenis kompres ada dua, yaitu kompres hangat dan kompres dingin (Asmadi, 2008). Tetapi pemberian kompres dirasa kurang efektif untuk menurunkan demam. Hasil penelitian Redjeki (2002), di rumah sakit umum Tidar Magelang mengemukakan bahwa kompres hangat lebih banyak menurunkan suhu tubuh dibandingkan dengan kompres air dingin, karena akan terjadi vasokonstriksi pembuluh darah, pasien menjadi menggigil. Kompres hangat adalah tindakan dengan menggunakan kain atau handuk yang telah dicelupkan pada air hangat, yang ditempelkan pada bagian tubuh tertentu sehingga dapat memberikan rasa nyaman dan menurunkan suhu tubuh (Maharani, 2011). Penggunaan air dapat memelihara suhu tubuh sesuai dengan fluktuasi suhu tubuh pasien. Kompres hangat dapat menurunkan suhu tubuh melalui proses evaporasi. Evaporasi (penguapan air dari kulit) dapat memfasilitasi perpindahan panas tubuh tetapi tidak dapat dikendalikan karena evaporasi terjadi akibat difusi molekul air secara terus-menerus melalui kulit dan sistem pernafasan (Yenita, 2017).

Penelitian kali ini menggunakan parasetamol sebagai kelompok perlakuan ketiga, parasetamol merupakan derivat asetanilida yang berasal dari metabolit fenasetin yang berkhasiat sebagai analgetik dan antipiretik, tetapi tidak untuk antiradang (Tjay dan Rahardja, 2015). Parasetamol sedikit terikat pada protein plasma dan sebagian dimetabolisme oleh enzim mikrosomal di hati, kemudian diubah menjadi sulfat dan glikoronida

asetaminofen, secara farmakologis tidak aktif dan kurang dari 5% diekskresikan dalam keadaan tidak berubah. N-acetyl-p-benzoquinone merupakan metabolit minor tetapi sangat aktif sehingga pada 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 jangka panjang akan menyebabkan hepatotoksik, waktu paruhnya dapat meningkat dua kali lipat atau lebih, sehingga obat dengan golongan ini tidak boleh digunakan secara rutin karena bersifat toksik (Katzung, 2007). Efek samping yang sering terjadi setelah penggunaan antipiretik adalah hipotensi, gangguan fungsi hepar dan ginjal, oliguria, serta retensi garam dan air (Hammond and Boyle, 2011).

Masyarakat Indonesia secara turun temurun telah memanfaatkan keunggulan tanaman obat untuk mengobati berbagai macam penyakit. Obat tradisional ini selain murah dan mudah di dapat juga memiliki efek samping yang jauh lebih rendah dibandingkan obat-obat kimia, hal ini disebabkan oleh sifat alami dari obat tradisional. Tubuh manusia pun relatif lebih mudah menerima obat dari tumbuh-tumbuhan dibanding obat-obat kimia. Pemeliharaan dan pengembangan pengobatan tradisional sebagai warisan budaya bangsa terus ditingkatkan dan didorong pengembangannya melalui penggalian, pengujian dan penemuan obat-obat baru, termasuk budidaya tanaman yang secara medis dapat di pertanggungjawabkan. WHO merekomendasikan penggunaan obat-obatan yang berasal 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).

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 2,58-3,90% dan oleoresin 3%. Rimpang jahe merah (*Zingiber officinale* Var. *rubrum*) biasa digunakan sebagai obat masuk angin, gangguan pencernaan, sebagai analgesik, antipiretik, antiinflamasi, menurunkan kadar kolesterol, mencegah depresi, impotensi dan lain-lain (Hapsah *et al.*, 2010). Jahe paling banyak dimanfaatkan sebagai antipiretik dibandingkan tanaman suku *Zingiberacea* lainnya, seperti lengkuas, temulawak, temu ireng, temu kunci dan lain-lain (Kuntorini, 2015). 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 (Bone, 2012; Mindell, 2009).

Berdasarkan uraian di atas, diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai uji *patch* ekstrak etanol jahe merah (*Zingiber officinale* Var. *rubrum*) dengan *enhancer* Span 80 terhadap temperatur tubuh dan penurunan jumlah neutrofil pada tikus putih galur Wistar yang diinduksi vaksin DPT-HB-Hib. Pada penelitian ini peneliti akan membuat 2 formula yaitu formula menggunakan tambahan *enhancer* Span 80 dan tanpa penambahan *enhancer* span 80. Dari penelitian tersebut diharapkan adanya pengaruh penambahan *enhancer* Span 80 dalam *patch* ekstrak etanol jahe merah (*Zingiber officinale* Var. *rubrum*) pada parameter yang sudah ditentukan.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana penambahan Span 80 pada *patch* ekstrak etanol jahe merah (*Zingiber officinale* var. Rubrum) terhadap temperatur tikus yang diinduksi DPT?
2. Bagaimana penambahan Span 80 pada *patch* ekstrak etanol jahe merah (*Zingiber officinale* var. Rubrum) terhadap jumlah neutrofil tikus yang diinduksi DPT?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Menganalisis pengaruh penambahan *enhancer* Span 80 pada *patch* ekstrak etanol jahe merah (*Zingiber officinale* var. Rubrum) terhadap temperatur tubuh tikus yang diinduksi DPT.
2. Menganalisis pengaruh penambahan *enhancer* Span 80 pada *patch* ekstrak etanol jahe merah (*Zingiber officinale* var. Rubrum) terhadap jumlah neutrofil tikus yang diinduksi DPT.

1.4 Hipotesa Penelitian

1. *Patch* ekstrak etanol jahe merah (*Zingiber officinale* var. Rubrum) dengan penambahan *enhancer* Span 80 dapat menurunkan temperatur tubuh pada tikus yang diinduksi DPT.
2. *Patch* ekstrak etanol jahe merah (*Zingiber officinale* var. Rubrum) dengan penambahan *enhancer* Span 80 dapat mempengaruhi penurunan jumlah neutrofil pada tikus yang diinduksi DPT.

1.5 Manfaat Penelitian

1. Memberikan informasi tentang formulasi baru sediaan *patch* antipiretik dari ekstrak etanol jahe merah (*Zingiber officinale* var. *Rubrum*).
2. Memberikan informasi tentang efektivitas Span 80 sebagai *enhancer* pada *patch* antipiretik dari ekstrak etanol jahe merah (*Zingiber officinale* var. *Rubrum*).