

# **BAB 1**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar belakang Penelitian**

Demam adalah peningkatan temperatur tubuh di atas temperatur normal dan terjadi peningkatan *set-point* di hipotalamus (Grayson *et al.*, 2017). Temperatur tubuh normal manusia umumnya adalah 37°C, tetapi dapat bervariasi hingga  $\pm 1^\circ\text{C}$  pada individu yang sehat (Walter *et al.*, 2016). Temperatur tubuh diatur oleh hipotalamus yang mengatur keseimbangan antara produksi panas dan kehilangan panas (Kania, 2007). Demam dapat disebabkan oleh pirogen, virus, bakteri, parasite, zat kimia, tumor otak dan *heat stroke* (Ganong, 2008).

Patofisiologi terjadinya demam adalah ketika mikroorganisme (MO) masuk ke dalam tubuh umumnya memiliki suatu zat toksin tertentu yang dikenal sebagai pirogen eksogen. Dengan masuknya MO tersebut, tubuh akan mengeluarkan berupa zat kimia yang dikenal sebagai pirogen endogen (khususnya IL-1) yang berfungsi sebagai anti infeksi. Pirogen endogen yang keluar akan merangsang sel endotel hipotalamus untuk mensekresi suatu zat yaitu asam arakidonat. Asam arakidonat dapat dilepaskan dengan bantuan fosfolipase A2. Asam arakidonat yang dilepaskan dari hipotalamus merangsang pelepasan prostaglandin (PGE2). Pelepasan prostaglandin dibantu oleh siklooksigenase (COX). Pelepasan prostaglandin mempengaruhi kerja termostat hipotalamus. Sebagai kompensasinya, hipotalamus akan menaikkan titik acuan temperatur

tubuh (di atas suhu normal). Peningkatan tersebut karena termostat tubuh (hipotalamus) merasa bahwa temperatur tubuh kini berada di bawah kisaran normal. Hasilnya adalah reaksi dingin atau dingin. Proses gemetar (gerakan otot rangka) dirancang untuk menghasilkan lebih banyak panas tubuh, yang dapat menyebabkan demam (Marieb, 2016).

Demam dapat diatasi menggunakan obat-obat yang dapat menekan temperatur tubuh pada keadaan demam atau disebut antipiretik, *antifebrile*, *antithermic*, dan *febrifugal*. Obat antipiretik pada umumnya menghambat ekspresi enzim siklooksigenase-2 (COX-2) sehingga biosintesis prostaglandin E2 (PGE2) terganggu (Rinidar, 2014). Selain antipiretik sintetis, antipiretik alami juga digunakan. Antipiretik alami, seperti yang berasal dari tumbuhan, cenderung kurang selektif sehingga memiliki efek samping yang lebih sedikit (Valarmathi *et al.*, 2010).

Sawi langit (*Vernonia cinerea*) merupakan tanaman yang banyak ditumbuhi di berbagai negara Asia seperti India, Bangladesh, dan Nepal. Batangnya bulat padat berbulu. Daun berbentuk spiral, elips dan panjangnya lebih dari 2 cm. Sawi langit dapat tumbuh hingga 80 cm (Haque, 2012). Beberapa senyawa fitokimia yang terkandung adalah sterol, flavonoid, seskuiterpen lakton, dan terpenoid (Abirami, 2012). Flavonoid diketahui memiliki efek antipiretik karena kemampuannya dalam menghambat reaksi biosintesis prostaglandin melalui mekanisme penghambatan enzim siklooksigenase (Nurmalasari dkk., 2018). Selain itu, penelitian terdahulu menyatakan bahwa dengan dosis oral 800 mg/kgBB menunjukkan hasil yang

signifikan dalam menurunkan temperatur tubuh pada tikus (Samiun, 2020).

*Transdermal patch* atau *patch* kulit adalah bentuk pengobatan yang ditempatkan pada kulit untuk memberikan dosis obat tertentu melalui kulit ke dalam aliran darah. Beberapa obat dikombinasikan dengan zat, seperti alkohol untuk meningkatkan kemampuannya untuk menembus kulit (Patel *et al.*, 2012). Komposisi *patch* transdermal terdiri dari polimer, *adhesive layer*, *backing layer*, *plasticizer*, *enhancer*, dan zat aktif (Baharudin dan Maesaroh, 2020). Salah satu keuntungan dari sistem penghantaran obat via transdermal adalah dapat menghindari efek lintas pertama yang mengurangi jumlah obat yang mencapai sirkulasi sistemik karena inaktivasi obat di hati oleh enzim. Ini diberikan melalui kulit dan memiliki waktu penggunaan yang lama, sehingga akan meningkatkan kenyamanan pasien dibandingkan dengan formulasi lain yang membutuhkan pemberian yang sering untuk mencapai dosis terapeutik.

Dalam pembuatan *patch* transdermal, polimer merupakan komponen utama untuk pembuatan *patch* transdermal dengan sistem matriks. Polimer bertanggung jawab untuk mengontrol pelepasan obat dari matriks *patch* transdermal (Ramadhani, *et al.*, 2017). Salah satu polimer yang dapat digunakan adalah hidroksipropil metil selulosa (HPMC), karena mempunyai karakteristik pengembangan yang baik sehingga mampu melepaskan obat dari matriks relatif cepat (Nurahmanto, *et al.*, 2017). Selain polimer, bahan lain dalam komposisi *patch* adalah *enhancer*. *Enhancer* adalah zat yang digunakan untuk meningkatkan laju penetrasi yang memiliki sifat

dapat menembus *stratum corneum* dengan menyerupai sifat membran *lipid bilayer* pada struktur protein di korneosit. *Enhancer* dapat menyebabkan iritasi pada beberapa kasus. Namun, ini tidak terjadi dengan surfaktan nonionik (Roberts, 2008). Salah satu surfaktan nonionik adalah *Tween 80*.

Berdasarkan uraian di atas, perlu dilakukan penelitian untuk mengetahui efektivitas ekstrak etanol sawi langit (*Vernonia cinerea*) dengan *enhancer Tween 80* yang dikemas dalam bentuk sediaan *patch* transdermal terhadap penurunan temperatur serta jumlah neutrofil pada tikus putih yang diinduksi demam dengan pepton 5%.

## **1.2 Rumusan Masalah**

1. Bagaimanakah pengaruh sediaan *patch* yang mengandung ekstrak etanol daun sawi langit (*Vernonia cinerea*) yang menggunakan matriks HPMC dengan penambahan *enhancer Tween 80* terhadap temperatur tubuh tikus putih yang diinduksi demam dengan pepton 5%.
2. Bagaimanakah pengaruh sediaan *patch* yang mengandung ekstrak etanol daun sawi langit (*Vernonia cinerea*) yang menggunakan matriks HPMC dengan penambahan *enhancer Tween 80* terhadap jumlah neutrofil tubuh tikus putih yang diinduksi demam dengan pepton 5%.

## **1.3 Tujuan Penelitian**

1. Mengetahui pengaruh pemberian *enhancer Tween 80* dalam *patch* transdermal yang mengandung ekstrak etanol daun

sawi langit (*Vernonia cinerea*) terhadap temperatur tubuh tikus putih yang diinduksi demam dengan pepton 5%.

2. Mengetahui pengaruh pemberian *enhancer Tween 80* dalam *patch* transdermal yang mengandung ekstrak etanol daun sawi langit (*Vernonia cinerea*) terhadap jumlah neutrofil tubuh tikus putih yang diinduksi demam dengan pepton 5%.

#### **1.4 Manfaat Penelitian**

Manfaat penelitian ini adalah untuk mengembangkan formula sediaan *patch* transdermal ekstrak etanol daun sawi langit (*Vernonia cinerea*) sebagai alternatif pengganti penggunaan obat sintetik penurun demam serta mempermudah penggunaan sediaan obat karena dapat menghindari terjadinya *first-past effect*, sehingga dapat meningkatkan kepatuhan pasien dan mudah dihentikan pemakaiannya jika terjadi efek yang tidak diharapkan.

#### **1.5 Hipotesis Penelitian**

Hipotesis awal dari penelitian ini adalah *enhancer Tween 80* dalam sediaan *patch* transdermal yang mengandung ekstrak etanol daun sawi langit (*Vernonia cinerea*) dapat menurunkan temperatur dan jumlah neutrofil pada tikus putih yang diinduksi pepton 5%. Formula *patch* dengan penambahan *enhancer Tween 80* lebih cepat menurunkan demam dibandingkan formula *patch* tanpa *enhancer*.