

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Penelitian

Pyrexia atau demam merupakan dampak sekunder dari infeksi atau penyakit lainnya. Biasanya, jaringan yang terinfeksi atau jaringan yang rusak memulai pembentukan mediator proinflamasi sitokin seperti: interleukin 1, interleukin 6 dan TNF- α yang meningkatkan sintesis prostaglandin E2 (PGE2) di dekat daerah hipotalamus yang kemudian memicu hipotalamus untuk meningkatkan suhu tubuh (Afsar *et al.*, 2012).

Obat yang biasa digunakan untuk menurunkan demam adalah obat golongan *NSAID* yang paling umum yaitu parasetamol. Mekanisme kerja obat golongan ini dengan cara menghambat sistem biosintesis prostaglandin (PG) yang menyebabkan demam. Meskipun relatif aman, parasetamol dan obat golongan *NSAID* lainnya tetap memiliki efek samping berupa hepatotoksitas (terutama pada pasien lanjut usia), induksi tukak lambung, tukak duodenum yang kadang disertai anemia karena pendarahan pada saluran cerna, serta gangguan ginjal. Karena efek samping yang disebabkan oleh penggunaan obat-obatan golongan *NSAID* maka pada penelitian ini digunakan bahan aktif berupa ekstrak dari bahan alam yaitu bawang merah yang relatif lebih aman daripada parasetamol dan golongan *NSAID* lainnya (Wilmana dan Gan, 2012).

Pengobatan tradisional di Indonesia sudah di kenal masyarakat jauh sebelum pelayanan kesehatan dengan menggunakan obat-obatan modern. Indonesia memiliki beberapa spesies tanaman yang memiliki khasiat untuk menyembuhkan berbagai macam penyakit dan beberapa khasiat lainnya yang berguna bagi kesehatan manusia. Tanaman yang berkhasiat sebagai obat memiliki efek samping yang relatif kecil

dibandingkan dengan obat kimia (Kalay, Bodhi dan Yamlean, 2014).

Bawang merah adalah salah satu rempah multi guna yang didayagunakan sebagai bahan bumbu dapur sehari - hari dan penyedap berbagai masakan. Kegunaan lain dari umbi bawang merah adalah sebagai obat tradisional untuk pelayanan kesehatan masyarakat. Senyawa fitokimia yang terdapat dalam bawang merah salah satunya adalah flavanoid. Senyawa flavonoid telah dikenal memiliki efek antiinflamasi, analgesik dan juga memiliki efek antipiretik yang bekerja sebagai inhibitor (menghambat pembentukan) enzim *cyclooxygenase* (COX) yang berfungsi untuk memacu pembentukan PG yang berperan dalam proses inflamasi dan peningkatan suhu tubuh. Apabila PG tidak dihambat maka terjadi peningkatan suhu tubuh yang akan mengakibatkan demam (Riyady dkk., 2016).

Patch yang merupakan sistem penghantaran obat transdermal yang dapat memberikan banyak keunggulan dibandingkan rute oral yaitu dapat meningkatkan kepatuhan pasien, mudah digunakan, langsung masuk ke dalam pembuluh darah, mudah dilepas dari kulit, dan menghindari yang jalur lintas pertama metabolisme. Hal ini dapat menjadi alternatif pilihan untuk menghindari efek samping yang ditimbulkan dari penggunaan obat-obatan antipiretik golongan *NSAID* (John and Kumar, 2014).

Untuk membuat sediaan *patch* diperlukan polimer yang berfungsi sebagai matriks untuk membantu penetrasi obat ke sirkulasi sistemik. Salah satu polimer yang dapat digunakan adalah polimer alami *chitosan* diyakini sebagai biomaterial yang menjanjikan dalam biodegradabilitas dan biokompatibilitas serta memiliki tingkat toksisitas yang relatif rendah. *Chitosan* adalah kopolimer dari N-asetil D-glukosamin dan D-glukosamin. Modifikasi kimia biasanya dilakukan untuk memperbaiki kelarutan air dan bioaktif dari polimer tersebut karena *chitosan* merupakan bahan yang sukar larut dalam air. Untuk meningkatkan kelarutan air maka dilakukan sintesis

pada banyak turunan *chitosan* seperti *carboxymethyl chitosan* yang lebih baik dalam hal kelarutan dan ketahanan kelembabannya dari pada *chitosan*. Banyak turunan *chitosan* yang telah ditemukan juga memiliki aktivitas antibakteri seperti misalnya *hidroksipropil chitosan* (Hermant and Shivakumar, 2010).

Selain matriks bahan lain yang diperlukan dalam formulasi sediaan topikal *patch* adalah *penetration enhancer* yang merupakan zat untuk memfasilitasi penetrasi melalui kulit dengan cara mengurangi permeabilitas kulit agar obat dapat berpenetrasi hingga menembus lapisan stratum korneum menuju ke lokasi target. *Enhancer* yang digunakan sebaiknya tidak memiliki efek farmakologi, tidak toksik, tidak menyebabkan iritasi atau alergi, bekerja cepat, dan tidak berwarna. Salah satu bahan yang dapat digunakan adalah *Tween-80*. *Tween-80* adalah surfaktan nonionik yang bersifat sebagai penambah penetrasi kulit dan meningkatkan penetrasi ke dalam kulit dengan cara meningkatkan fluiditas lipid epidermis, mengekstraksi dan melarutkan komponen lemak. Selain itu mekanisme tambahan untuk peningkatan penetrasi kulit oleh *Tween-80* adalah berpenetrasi melalui jalur interseluler pada kulit yang diikuti oleh pengikatan dan interaksi dengan filamen keratin sehingga dapat menyebabkan gangguan pada korneosit yang merupakan sel penyusun dari stratum korneum (Pandey *et al.*, 2014).

Selain pembuatan sediaan *patch* maka hal selanjutnya yang akan dilakukan adalah pengujian hasil sediaan yang telah dibuat untuk mengetahui efek antipiretik yang dihasilkan dari sediaan tersebut. Pengujian dilakukan dengan cara mengamati suhu tubuh tikus putih pada saat sebelum dan sesudah diinduksi demam dengan menggunakan vaksin DPT. Vaksin DPT merupakan hasil dari kombinasi antara difteri dan toksin tetanus yang telah digabungkan dengan antigen pertusis sejak 1940-an. Baru-baru ini,

kombinasi DPT telah digunakan sebagai dasar pengembangan kombinasi vaksin yang mengandung antigen vaksin tambahan yang ditambahkan secara tunggal atau kombinasi seperti *Haemophilus influenzae* tipe b, hepatitis B dan poliovirus yang tidak aktif, yang memungkinkan beberapa antigen vaksin diberikan melalui satu suntikan. Salah satu efek samping dari pemberian vaksin DPT ini adalah demam maka dari itu vaksin DPT ini dipilih sebagai penginduksi demam dalam penelitian ini (WHO, 2014).

Monosit merupakan salah satu dari sel darah putih yang berperan dalam sistem pertahanan tubuh utama bersama dengan neutrofil. Setelah tikus putih diinduksi dengan vaksin DPT dan mengalami demam maka secara otomatis sistem pertahanan tubuh atau imunitas dari tikus putih tersebut akan meningkat. Monosit melakukan sistem pertahanan tubuh dengan cara memfagositosis zat-zat asing yang masuk ke dalam tubuh, namun sebelum itu monosit harus mengalami proses pematangan terlebih dahulu. Monosit dibentuk di dalam sumsum tulang kemudian akan masuk ke dalam sirkulasi darah dalam bentuk imatur dan mengalami proses pematangan menjadi makrofag setelah masuk ke jaringan. Monosit hanya akan aktif dan mengalami pematangan ketika ada zat asing masuk ke dalam dan menyerang tubuh. karena itulah selain suhu parameter lainnya yang akan diukur adalah peningkatan jumlah monosit pada tikus putih (Gordon and Taylor, 2005).

Hal ini merupakan latar belakang dari peneliti untuk menguji efek antipiretik ekstrak etanol bawang merah pada tikus putih yang telah diinduksi dengan vaksin DPT dan pengaruhnya terhadap peningkatan jumlah monosit dalam darah pada tikus putih.

1.2 Rumusan Masalah

Permasalahan yang timbul dalam penelitian ini adalah apakah *patch* ekstrak etanol bawang merah (*Allium ascalonicum L.*) dengan matriks *chitosan* dan *enhancer Tween-80* dapat mempengaruhi kadar jumlah monosit dan menurunkan temperatur suhu tubuh pada tikus putih yang telah diinduksi oleh vaksin DPT?.

1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan latar belakang tersebut maka tujuan dari penelitian ini adalah menganalisis efek antipiretik dari *patch* ekstrak etanol bawang merah (*Allium ascalonicum L.*) dengan menggunakan matriks *chitosan* dan *enhancer Tween- 80* terhadap penurunan temperatur tubuh dan jumlah monosit pada tikus putih.

1.4 Hipotesa Penelitian

Hipotesa awal dari penelitian ini adalah *patch* ekstrak etanol bawang merah memiliki efek antipiretik yang dapat menurunkan suhu tubuh dan mempengaruhi kadar jumlah monosit pada tikus putih yang telah diinduksi oleh vaksin DPT.

1.5 Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian ini adalah

1. Memberikan wawasan kepada masyarakat tentang khasiat antipiretik dari bawang merah.
2. Mengembangkan ilmu formulasi sediaan *patch* antipiretik untuk menghindari terjadinya *first pass effect* pada penggunaan oral.
3. Meningkatkan kepatuhan pasien dalam pemakaian obat.