

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Dari dulu hingga sekarang, kasus demam masih sangatlah banyak. Demam bukan merupakan penyakit yang spesifik melainkan gejala awal dari suatu penyakit (Rahayuningsih, Sodikin, dan Yulistiani, 2013). Ada studi yang menyatakan bahwa kasus demam bervariasi antara 19% sampai 30% (Alves, Camara, and Camara, 2008). Di negara Indonesia, kasus demam belum dapat diperkirakan secara pasti tetapi dapat dilihat dari penyakit yang memiliki manifestasi klinis berupa demam. Salah satu contohnya yaitu kasus demam *dengue* yang telah mencapai angka kejadian 204.171 dalam setahun (Kemenkes, 2017).

Demam adalah peningkatan suhu tubuh di atas normal yang dapat disebabkan oleh bakteri, kelainan otak, keadaan lingkungan, atau bahan-bahan toksik yang mengganggu pusat pengaturan suhu (Guyton and Hall, 2016). Demam diawali dengan terjadinya pelepasan pirogen ke dalam jaringan atau darah. Pirogen dibedakan menjadi pirogen endogen dan pirogen eksogen. Pirogen eksogen terdiri atas bakteri dan toksin, sedangkan pirogen endogen berupa interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6), dan *tumor necrosis factor-alfa* (TNF- α). Sel makrofag, limfosit, dan leukosit akan melakukan fagositosis, mengunyah hasil pecahan bakteri dan melepaskan sitokin-sitokin yang menyebabkan demam antara lain IL-1, IL-6, TNF- α , dan interferon. Sel-sel fagosit akan melepaskan sitokin ke dalam cairan tubuh dan pada saat sampai di hipotalamus akan mengaktifkan proses demam. Demam memiliki efek yang berbahaya yaitu pembengkakan di seluruh bagian tubuh terutama pada bagian otak, terjadi perdarahan lokal,

dan kegagalan pada hati, ginjal atau organ tubuh lainnya yang berujung kematian (Guyton and Hall, 2016).

Demam dapat diatasi dengan pengobatan antipiretik. Antipiretik memiliki fungsi menurunkan atau menghilangkan demam (Dorland, 2010). Obat yang bisa digunakan untuk menurunkan demam yaitu parasetamol, fenasetin, asetosal dan antipirin (Tjay dan Rahardja, 2007). Obat pada golongan ini akan menurunkan suhu tubuh pada keadaan demam saja, apabila mengonsumsi obat golongan ini dalam jangka waktu lama dapat menyebabkan toksik (Gunawan dkk., 2012). Salah satu contohnya yaitu parasetamol. Walaupun dianggap aman, parasetamol tetap memiliki efek samping seperti hepatotoksisitas, nekrosis tubuli ginjal dan koma hipoglikemik pada penggunaan jangka panjang atau dalam dosis yang berlebihan. Hepatotoksisitas dapat terjadi pada pemberian dosis tunggal 10-15 gram parasetamol. (Gunawan dkk., 2012)

Salah satu alternatif yang dapat digunakan untuk mengurangi penggunaan obat farmasetik dalam penanganan demam adalah memanfaatkan tumbuhan sebagai obat tradisional. Beberapa manfaat yang dapat diambil dari penggunaan obat tradisional yaitu kemudahan dalam mendapatkan bahan baku, harganya murah, toksisitas rendah, dan efek samping dari obat tradisional relatif kecil dibanding obat farmasetik sehingga aman digunakan (Winata, 2003).

Tanaman berkhasiat yang bisa digunakan sebagai obat penurun demam salah satunya adalah alang-alang (*Imperata cylindrica* (L.) Beauv.). Khasiat lain dari alang-alang yaitu dapat digunakan untuk berbagai pengobatan seperti saluran kemih, gangguan jantung, flu dan batuk, asam urat, *menorrhagia*, peradangan, rasa terbakar, demam, anemia, dan afrodisiaka (Jayalakshmi, Patra, and Ghosh, 2010). Alang-alang memiliki berbagai macam kandungan kimia yaitu arundoin, fernenol, isoarborinol,

silindrin, silindol A, simiarenol, kampesterol, stigmasterol, β -sitosterol, skopolin, parahidroksibenzaldehida, katekol, asam klorogenat, asam isoklorogenat, asam p-kumarat, asam neoklorogenat, asam asetat, asam oksalat, asam d-malat, asam sitrat, potassium (0,75% dari berat kering), kalsium, 5-hidroksitriptamin dan flavonoid (Anonim, 2008). Salah satu senyawa dari alang-alang yang memiliki khasiat menurunkan demam adalah flavonoid. Flavonoid bekerja menghambat enzim siklooksigenase (COX) sehingga konversi asam arakidonat menjadi prostaglandin terganggu. Prostaglandin berperan dalam proses inflamasi dan peningkatan suhu tubuh. Jika penghambatan prostaglandin tidak berlangsung maka terjadi peningkatan suhu tubuh yang akan menyebabkan demam (Suwarteyasa, Bodhy, dan Edy, 2013).

Alasan alang-alang diformulasikan dalam bentuk sediaan *patch* karena dapat memudahkan dan meningkatkan kenyamanan pada pasien terutama pada beberapa anak yang tidak suka minum obat tradisional, menghindari kesulitan absorpsi pada saluran cerna yang disebabkan oleh pH, aktivitas enzim, interaksi bahan aktif dengan makanan dan obat-obatan lainnya, menghindari *first pass effect*, menyediakan terapi yang lebih lama dengan satu kali pemakaian, dan penghentian terapi obat sewaktu-waktu jika terjadi sesuatu yang tidak diinginkan (Ansel, Popovich, and Allen, 2013). Sedangkan jika alang-alang dibuat dalam bentuk sediaan larutan dan tidak diminum secara langsung maka stabilitas obat akan berkurang selama penyimpanan. Selain itu, melihat beberapa keterbatasan rute pemberian secara per oral seperti mula kerja obat relatif lambat, absorpsi dapat terganggu dengan adanya makanan, kelarutan obat dipengaruhi oleh bahan lain di dalam lambung, dan obat dapat mengalami metabolisme lintas pertama di hati (Hendriati, 2013).

Pada penelitian sebelumnya telah dilakukan penelitian antipiretik ekstrak etanol alang-alang (*Imperata cylindrica* (L.) Beauv.) pada tikus putih yang diinduksi vaksin kotipa. Ekstrak etanol alang-alang diberikan pada dosis 5, 10, 30, 50, 100, 150 mg/kgBB. Pada pemberian ekstrak dengan dosis 50 mg/kgBB dapat memberikan efek antipiretik yang setara dengan pemberian parasetamol dosis 200 mg/kgBB (Chairul, 2000).

Bentuk sediaan farmasi bermacam-macam mulai dari sediaan farmasi yang diberikan secara per oral, rektal, parenteral, inhalasi, topikal dan transdermal. Salah satu bentuk sediaan farmasi yang akan dibuat dalam penelitian ini adalah sediaan transdermal yaitu *patch*. *Patch* adalah sediaan yang mengandung perekat yang ditempelkan pada permukaan kulit untuk menghantarkan dosis obat tertentu melalui kulit dan masuk ke dalam aliran darah (Patel *et al.*, 2012). Kelebihan sediaan *patch* antara lain menghindari metabolisme lintas pertama di hati dan aktivitas enzimatik pada saluran cerna, pelepasan obat dalam jangka waktu lama dan berkelanjutan, meningkatkan kepatuhan pasien karena frekuensi pemberian yang jarang, menghantarkan dosis yang seragam, dan pemakaian yang mudah dihentikan bila terjadi iritasi atau efek yang tidak diinginkan (Rastogi and Yadav, 2012).

Patch terdiri dari beberapa komponen yaitu polimer, obat, *enhancer*, *liner*, dan *backing layer* (Premjeet *et al.*, 2011). Salah satu bagian *patch* yang berperan dalam sistem penghantaran obat yaitu polimer. Mengembangnya suatu *patch* akan berhubungan dengan kemampuan matriks polimer dalam melepaskan obat. Pada penelitian ini digunakan polimer kitosan. Kitosan adalah polimer mukoadhesif golongan kationik yang sangat mudah larut dalam larutan asam dan tidak mudah larut dalam air. Selain sebagai polimer, kitosan juga memiliki fungsi sebagai peningkat viskositas, penyalut, penghancur, pembentuk film, dan pengikat tablet

(Rowe, Sheskey, and Quinn, 2009). Kitosan memiliki sifat biokompatibilitas dan biodegradabilitas yang baik serta bersifat non-toksik sehingga memungkinkan untuk digunakan dalam berbagai aplikasi biomedis dan di industri farmasi (Ahsan *et al.*, 2017).

Dalam formulasi sediaan *patch* terdapat suatu masalah, yaitu rendahnya absorpsi bahan aktif pada kulit. Untuk mengatasi hal tersebut, diperlukan *enhancer* yang berfungsi untuk meningkatkan laju penetrasi obat ke dalam lapisan kulit. *Enhancer* masuk ke dalam *stratum korneum* dan berinteraksi dengan jaringan untuk menurunkan penghalang membran tanpa menyebabkan kerusakan pada sel kulit (Williams, 2003). Syarat *enhancer* yang baik yaitu tidak memiliki aktivitas farmakologi dengan tubuh, tidak toksik, tidak menyebabkan alergi, tidak mengiritasi, bekerja cepat, dan harus kompatibel dengan obat dan bahan tambahan lainnya (Williams, 2003). *Enhancer* yang digunakan dalam penelitian ini adalah Tween 80. Tween 80 adalah surfaktan nonionik hidrofilik yang bisa digunakan dalam formulasi farmasetik, kosmetik dan produk makanan (Rowe, Sheskey, and Quinn, 2009). Tween 80 berpenetrasi ke dalam area *stratum korneum*, meningkatkan fluiditasnya, dan melarutkan komponen lipid. Pada penelitian Sowjanya *et al.* (2013) dengan penambahan Tween 80 sebagai peningkat penetrasi pada formulasi sediaan *patch* telah terbukti memberikan pelepasan obat yang lebih baik.

Pada pembuatan sediaan *patch* juga perlu penambahan *plasticizer* untuk meningkatkan elastisitas dari *patch*. Pada penelitian ini digunakan propilen glikol sebagai *plasticizer*. Selain berfungsi sebagai *plasticizer*, propilen glikol juga berfungsi sebagai antimikroba, pelarut, pengekstrak dan pengawet dalam berbagai sediaan farmasi parenteral dan non parenteral (Rowe, Sheskey, and Quinn, 2009).

Selain itu, di dalam penelitian ini peneliti akan melakukan pengamatan terhadap neutrofil sebagai parameter terjadinya demam. Neutrofil merupakan sel pertama yang muncul dalam jumlah besar dan telah aktif pada awal reaksi radang (Price and Wilson, 1994). Neutrofil berada di dalam sirkulasi darah namun ketika terinfeksi oleh bakteri atau patogen dalam suatu jaringan maka neutrofil akan bergerak secara diapedesis yaitu menyesuaikan bentuk selnya dan keluar dari pori-pori kapiler pembuluh darah menuju ke arah jaringan yang terinfeksi. Setelah sampai di jaringan yang terinfeksi, neutrofil akan melakukan fagositosis terhadap bakteri tersebut. Jumlah neutrofil akan meningkat seiring dengan terjadinya demam. Peran neutrofil terhadap demam yaitu melindungi tubuh dari infeksi mikroorganisme dengan melakukan fagositosis (Guyton and Hall, 1997).

Berdasarkan penjelasan di atas, penulis akan melakukan pembuatan *patch* ekstrak etanol alang-alang (*Imperata cylindrica* (L) Beauv.) dengan matriks polimer kitosan dan *enhancer* Tween 80 untuk mengetahui efek antipiretik ekstrak etanol alang-alang dan untuk mengetahui jumlah neutrofil pada tikus putih yang sudah diinduksi dengan vaksin DPT.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian di atas, maka masalah penelitian dapat dirumuskan sebagai berikut:

1. Bagaimana pengaruh pemberian sediaan *patch* ekstrak etanol alang-alang (*Imperata cylindrica* (L.) Beauv.) terhadap temperatur tikus putih yang diinduksi vaksin DPT ?
2. Bagaimana pengaruh pemberian sediaan *patch* ekstrak etanol alang-alang (*Imperata cylindrica* (L.) Beauv.) terhadap jumlah neutrofil tikus putih yang diinduksi vaksin DPT ?

1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah penelitian di atas, maka tujuan penelitian adalah sebagai berikut:

1. Menganalisis efektifitas sediaan *patch* ekstrak etanol alang-alang (*Imperata cylindrica* (L.) Beauv.) dalam menurunkan temperatur tubuh tikus putih.
2. Menganalisis efektifitas sediaan *patch* ekstrak etanol alang-alang (*Imperata cylindrica* (L.) Beauv.) dalam menurunkan jumlah neutrofil tikus putih.

1.4 Hipotesis Penelitian

Hipotesa dari penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Sediaan *patch* ekstrak etanol alang-alang (*Imperata cylindrica* (L.) Beauv.) dapat menurunkan temperatur tubuh tikus putih yang diinduksi vaksin DPT.
2. Sediaan *patch* ekstrak etanol alang-alang (*Imperata cylindrica* (L.) Beauv.) dapat menurunkan jumlah neutrofil tikus putih yang diinduksi vaksin DPT.

1.5 Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian ini adalah mengembangkan formulasi sediaan *patch* ekstrak etanol alang-alang (*Imperata cylindrica* (L.) Beauv.) sebagai penurun demam serta menambah pengetahuan tentang efektifitas penurunan temperatur tubuh dan jumlah neutrofil pada tikus putih dengan pemberian *patch* ekstrak etanol alang-alang (*Imperata cylindrica* (L.) Beauv.) yang menggunakan matriks kitosan dan *enhancer* Tween 80.