

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar belakang

Demam adalah gejala dari suatu penyakit dimana temperatur tubuh naik di atas 37,5°C (Saktriani, Pangaribuan dan Rahayu, 2016). Temperatur tubuh normal pada manusia berkisar antara 36,5°C - 37,2°C dan temperatur subnormal berada di bawah 36°C. Kenaikan temperatur tubuh di atas 41,2°C disebut hiperpireksia sedangkan temperatur tubuh di bawah 35°C disebut hipotermia (Newman, 2002). Kondisi ini merupakan suatu reaksi tubuh untuk bertahan dalam menghadapi penyakit yang disebabkan oleh virus, bakteri, parasit, zat kimia, tumor otak dan keadaan lingkungan yang dapat berakhir dengan *heat stroke*. Efek berbahaya dari temperatur tubuh yang tinggi dapat mengakibatkan perdarahan lokal dan degenerasi parenkimatososa di seluruh tubuh, terutama otak serta dapat terjadi kegagalan pada hati, ginjal dan organ tubuh lainnya yang pada akhirnya dapat menyebabkan kematian (Sherwood, 2001).

UNICEF (*United Nations International Children's Emergency Fund*) menyatakan bahwa demam memiliki peranan yang cukup besar terhadap penyakit dan kematian yang dialami oleh anak-anak di dunia. Dalam beberapa dekade diperkirakan bahwa di seluruh dunia 12 juta anak mati setiap tahunnya akibat penyakit dan malnutrisi, gejala awalnya yang paling sering adalah demam (Arifuddin, 2016).

Pada saat terjadi demam sistem pertahanan tubuh manusia yang berupa sel-sel leukosit akan memberikan respon yang diakibatkan oleh benda asing yang masuk ke dalam tubuh, seperti virus, bakteri patogen, zat kimia dan parasit kemudian terjadilah demam. Sel leukosit terdiri dari monosit, limfosit, basofil, eosinofil, dan neutrofil. Neutrofil merupakan

leukosit pertama yang menjangkau daerah inflamasi dan mengawali pertahanan *host* melawan patogen (Kumar, Cotran dan Robbins, 2007). Neutrofil juga merupakan mekanisme pertahanan tubuh pertama apabila ada jaringan tubuh yang rusak atau ada benda asing yang masuk dalam tubuh. Sel-sel ini berikatan erat dengan pengaktifan antibodi (immunoglobulin) dan sistem komplemen. Aktivasi neutrofil juga berperan untuk melawan infeksi bersama monosit dan makrofag lewat fagositosis dan mikroorganisme (Langdon, Lee and Binns, 2009).

Neutrofil merupakan salah satu jenis sel darah putih penanda inflamasi atau peradangan. Neutrofil akan bekerja ketika terdapat sinyal dari hormon sitokin yang menunjukkan lokasi terjadinya inflamasi dalam tubuh. Meningkatnya produksi sel darah putih akan menyebabkan neutrofil darah tepi meningkat hingga melebihi batas normal nilai presentase neutrofil yaitu berkisar antara 50% hingga 70% dari leukosit (Lestaringrum, Karwur dan Martosupono, 2012)

Antipiretik adalah suatu obat yang digunakan untuk mengembalikan suhu *set point* ke kondisi normal. Antipiretik bekerja dengan cara menghambat sintesis dan pelepasan prostaglandin yang distimulasi oleh pirogen endogen yang pada akhirnya merangsang hipotalamus untuk meningkatkan suhu *set point* (Sweetman, 2009). Obat golongan OAINS (Obat Anti Inflamasi Non Steroid) bekerja dengan cara menghambat enzim siklooksigenase sehingga konversi asam arakidonat menjadi prostaglandin terganggu. Setiap obat dapat menghambat enzim siklooksigenase (COX) dengan kekuatan dan selektivitas yang berbeda (Wilmana dan Gan, 2007). Enzim siklooksigenase memiliki 2 tipe yang disebut dengan COX-1 dan COX-2. COX-1 dalam pemeliharaan berbagai fungsi dalam keadaan normal di berbagai jaringan khususnya ginjal, saluran cerna dan trombosit. Dalam mukosa lambung, aktivitas COX-1 menghasilkan prostasiklin yang bersifat

sitoprotektif. Sebaliknya, COX-2 akan mengaktivasi sel darah putih untuk mengekskresikan zat radang yang mengakibatkan reaksi demam, nyeri dan kemerahan (Wilmana dan Gan, 2007).

Prostasiklin yang disintesis oleh COX-2 di dalam endotel makrovaskuler melawan efek tersebut dan mengakibatkan penghambatan agregasi trombosit, vasodilatasi dan efek anti-poliferatif. Alat pengukur temperatur tubuh berada di hipotalamus. Bila demam, terjadi keseimbangan antara perbedaan produksi dan hilangnya panas ini terganggu tetapi hal ini dapat dikembalikan dalam keadaan normal dengan cara memakai obat - obat mirip seperti aspirin. Hal ini memiliki bukti bahwa peningkatan suhu tubuh pada keadaan patologik diawali pelepasan suatu zat pirogen endogen atau sitokin misalnya interleukin-1 yang memicu pelepasan prostaglandin yang berlebih di daerah preoptik hipotalamus. Obat ini menekan efek zat pirogen endogen dengan menghambat sintesis prostaglandin (Wilmana dan Gan, 2007).

Pada umumnya obat farmasetik yang berfungsi sebagai antipiretik memiliki efek samping yang sering ditimbulkan adalah respon hemodinamik seperti hipotensi, gangguan fungsi hepar, ginjal, oliguria, serta retensi garam dan air (Hammond and Boyle, 2011)

Banyak obat farmasetik menimbulkan efek samping yang tidak diinginkan jika penggunaan obat tersebut tidak sesuai dengan prosedur yang seharusnya diikuti. Penggunaan obat tradisional dilakukan jika ternyata lebih menguntungkan dibandingkan obat farmasetik. Di pihak lain obat tradisional digunakan masyarakat sebagai obat alternatif (Departemen Kesehatan RI, 1993). Badan kesehatan dunia *World Health Organization* (WHO) juga menyatakan mendukung integrasi obat tradisional ke dalam sistem kesehatan nasional, serta meningkatkan penggalan informasi

mengenai obat tradisional dan juga berupaya meningkatkan keamanan dan khasiat dari obat tradisional (Sari, 2006).

Penelitian mengenai obat tradisional telah mengubah pola pikir masyarakat. Penggunaan obat tradisional dalam kehidupan sehari-hari mulai meningkat, dikarenakan obat tradisional telah terbukti aman dan efektif. Kelebihan dari obat tradisional adalah harganya yang murah dan mudah didapat oleh masyarakat (Graz *et al.*, 2011). Negara Indonesia merupakan salah satu negara yang memiliki kekayaan sumber daya tanaman yang berkhasiat untuk pengobatan penyakit secara tradisional atau bisa disebut sebagai fitoterapi. Salah satu tanaman berkhasiat yang dikembangkan sebagai obat tradisional adalah daun dewa (*Gynura pseudochina* L.) (Bangun, 2016).

Daun dewa (*Gynura pseudochina* L.) adalah salah satu tumbuhan obat Indonesia yang telah lama digunakan secara turun temurun untuk pengobatan berbagai macam penyakit seperti obat demam (*antipiretik*), kanker, kencing manis, tekanan darah tinggi dan penyakit kulit (Rivai, Femiwati dan Krisyanella, 2011; Dalimarta, 2005). Hasil penapisan fitokimia daun dewa memiliki berbagai macam kandungan senyawa kimia antara lain senyawa golongan alkaloid, tanin, flavonoid, steroid dan triterpenoid (Sayuthi dkk., 2000). Senyawa flavonoid yang dapat diisolasi dari daun dewa adalah kuersetin 3',4',5,7-tetrahidroksi flavonol yang diduga berkhasiat sebagai anti demam. Oleh karena itu, kuersetin dapat dipakai sebagai senyawa penanda (*marker*) untuk standarisasi simplisia atau ekstrak daun dewa. Flavonoid merupakan senyawa polar maka flavonoid dapat diekstraksi dengan senyawa polar seperti etanol, sehingga banyak digunakan sebagai pelarut (Rivai dkk., 2012). Senyawa flavonoid sendiri telah banyak dikenal sebagai antiinflamasi dan antipiretik yang bekerja sebagai inhibitor COX-2. COX-2 berfungsi untuk memicu pembentukan

prostaglandin, sedangkan peningkatan temperatur tubuh dikarenakan peningkatan pembentukan prostaglandin sehingga terjadi peningkatan temperatur tubuh maka terjadilah demam (Suwertayasa dkk., 2013).

Berdasarkan penelitian sebelumnya pemberian infusa daun dewa (*Gynura pseudochina* L.) memiliki aktifitas sebagai antipiretik, dimana pada penelitian tersebut golongan senyawa yang memberikan aktifitas antipiretik adalah golongan flavonoid. Mengacu pada penelitian tersebut dosis infusa per oral daun dewa (*Gynura pseudochina* L.) yang menimbulkan efek antipiretik yaitu pada konsentrasi 8% (2g/kg BB) yang sebanding dengan parasetamol dosis 65 mg/kg BB. (Sutrisna dkk., 2009).

Pada umumnya masyarakat Indonesia mengkonsumsi obat melalui rute per oral tetapi rute tersebut memiliki kekurangan, yaitu obat yang diberikan dapat mengalami metabolisme lintas pertama (*first pass effect*) di hati dan degradasi enzimatis di dalam saluran cerna, sehingga dipilih pemberian obat secara topikal. Selain itu pemberian obat secara topikal dipilih untuk menghindari rasa khas daun dewa yang kelat dan juga pahit (Rivai dkk., 2012). Bentuk sediaan topikal yang terpilih adalah *patch* karena memiliki keunggulan antara lain dapat memberikan efek sistemis masuk dalam sirkulasi darah (Ranade and Hollinger, 2004).

Sediaan *patch* sudah mulai disukai di masyarakat dalam pengobatan untuk tujuan efek terapi lokal maupun secara sistemik. Bentuk sediaan *patch* yang sudah ada dipasaran salah satunya adalah *Bye-Bye Fever* tetapi sediaan *Bye-Bye Fever* ini masih memiliki kekurangan pada penggunaannya dikarenakan *Bye-Bye Fever* tidak memiliki zat aktif dalam sediaanannya. Jadi, penggunaan *Bye-Bye Fever* masih harus digunakan secara bersamaan dengan obat antipiretik lainnya secara peroral salah satunya adalah parasetamol. Pada penelitian ini mengembangkan produk dengan inovasi baru yaitu dengan mengemas sediaan penurun panas dalam bentuk

sediaan *patch* dan memiliki zat aktif dari bahan alam. Kulit memiliki sejumlah keunggulan atau kelebihan dibandingkan dengan penggunaan obat dengan rute lainnya. Salah satunya dalam menghindari masalah iritasi lambung, obat rusak oleh asam lambung dan menghindari *first pass effect* sehingga meningkatkan bioavailabilitas obat dan mengurangi resiko efek samping. Jika dibandingkan dengan sediaan injeksi, sediaan *patch* transdermal dapat menghindari rasa sakit karena cara penggunaan *patch* transdermal lebih mudah dan lebih efektif (Garala *et al.*, 2009). Kelebihan yang lainnya adalah dapat menghantarkan obat langsung ke tempatnya atau jaringan tubuh yang mengalami gangguan (Ranade and Hollinger, 2004).

Sediaan *patch* terdiri dari dua lapisan, dimana lapisan utama mengandung polimer adhesif dilapisi dengan lapisan pendukung (Koyi and Arsyad, 2013). Polimer mukoadhesif yang ideal, memiliki karakteristik tidak toksik dan tidak diabsorpsi pada saluran cerna, tidak menimbulkan iritasi, cocok jika digunakan setiap hari dan tidak menjadi penghalang untuk pelepasan obat (Vimal *et al.*, 2010). Golongan polimer yang memiliki sifat mukoadhesif salah satunya adalah polimer hidrofilik. Beberapa kelompok polimer hidrofilik dari polisakarida dan turunannya seperti *Hidroksi Propil Metil Selulosa* (HPMC) dapat digunakan dalam penghantaran mukoadhesif (Roy *et al.*, 2009). Pada penelitian ini sediaan *patch* menggunakan HPMC sebagai matriks polimer.

Salah satu kendala formulasi obat transdermal adalah obat sulit menembus stratum korneum. Permeabilitas bahan aktif di dalam kulit dapat ditingkatkan dengan cara penambahan peningkat penetrasi. Peningkat penetrasi dapat meningkatkan penyerapan obat dalam kulit dengan cara meningkatkan termodinamik dalam formulasi, selain itu dapat meningkatkan kelarutan dari bahan aktif (Karande and Mitragotri, 2009). Peningkat penetrasi secara *reversible* dapat mengurangi hambatan dari

stratum korneum tanpa merusak sel yang hidup (William *and* Barry, 2004). Beberapa sifat peningkat penetrasi yang harus diperhatikan dalam formulasi *patch* transdermal adalah tidak beracun, dapat diterima oleh kulit, tidak menyebabkan iritasi, tidak bereaksi alergi, bekerja dengan cepat, aktivitas dan durasi efek dapat diprediksi dan direproduksi, tidak memiliki efek farmakologis dalam tubuh, tidak berbau, berasa dan berwarna, tidak menyebabkan hilangnya cairan tubuh, elektrolit dan bahan endogen lainnya (Benson *and* Watkinson, 2003).

Berdasarkan sifat-sifat di atas, penelitian ini menggunakan peningkat penetrasi *sodium lauril sulfate* (SLS). SLS atau *sodium docdecyl sulfate*, merupakan surfaktan anionik yang biasa digunakan dalam produk obat sebagai bahan pengemulsi, peningkat penetrasi, bahan pelarut dan lain - lain. Sifat karakteristik SLS sangat efektif pada rentang *pH* yang luas, baik dalam larutan asam, larutan basa dan air keras (European Medicines Agency, 2015). SLS merupakan serbuk berwarna putih, berat molekul 288,83, massa jenis 1,01 g/cm³, dan titik leleh 204°C - 207°C (Salager, 2002). SLS jika ditambahkan ke dalam proses pembuatan membran suatu larutan polimer berfungsi sebagai bahan pembentuk pori membran sehingga SLS dapat meningkatkan sifat hidrofilitas membran tersebut (Buana, 2013).

Berdasarkan penjelasan latar belakang di atas peneliti menggunakan parameter uji efek antipiretik ekstrak etanol daun dewa pada tikus yang telah diinduksi vaksin DPT terhadap temperatur dan jumlah neutrofil pada tikus putih jantan galur Wistar.

1.2. Rumusan Masalah

1. Bagaimana efektivitas *patch* ekstrak etanol daun dewa (*Gynura pseudochina* L.) terhadap temperatur tubuh tikus putih ?

2. Bagaimana *patch* ekstrak etanol daun dewa (*Gynura pseudochina* L.) dengan menggunakan peningkat penetrasi SLS dan matriks HPMC terhadap jumlah neutrofil pada tikus putih ?

1.3. Tujuan Penelitian

1. Menganalisis pengaruh ekstrak etanol daun dewa (*Gynura pseudochina* L.) terhadap temperatur tubuh tikus putih jantan yang mengalami demam.
2. Menganalisis pengaruh ekstrak etanol daun dewa (*Gynura pseudochina* L.) terhadap jumlah neutrofil pada tikus putih.

1.4. Hipotesis Penelitian

1. *Patch* ekstrak etanol daun dewa (*Gynura pseudochina* L.) dapat menurunkan temperatur dan jumlah neutrofil tikus putih yang diinduksi vaksin DPT (*Difteri Pertusis Tetanus*).
2. *Patch* ekstrak etanol daun dewa (*Gynura pseudochina* L.) dengan menggunakan matriks HPMC dan menggunakan peningkat penetrasi SLS lebih efektif untuk menurunkan demam dan menurunkan jumlah neutrofil tikus putih.

1.5. Manfaat Penelitian

1. Formulasi sediaan antipiretik *patch* ekstrak etanol daun dewa (*Gynura pseudochina* L.) dapat dikembangkan untuk digunakan sebagai salah satu obat antipiretik.