

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Demam merupakan peningkatan suhu tubuh yang melebihi variasi normal harian dan terjadi dengan peningkatan temperatur patokan (*set point*) di hipotalamus (Dinarello dan Porat, 2008). Demam dapat terjadi karena penyakit yang disebabkan oleh virus, bakteri, parasit, zat kimia, tumor otak dan keadaan lingkungan yang dapat berakhir dengan *heat stroke* (Ganong, 2008). Suhu tubuh manusia dikontrol oleh hipotalamus. Suhu tubuh normal pada manusia secara umum adalah 98°F dan 98,6°F (36,7°C dan 37°C) bila diukur per oral, dan kira-kira 1°F atau 0,6°F lebih tinggi bila diukur per rektal (Guyton, 1996). Kenaikan suhu tubuh tersebut dapat menjadi manifestasi awal terjadinya suatu infeksi. Banyak cara yang telah dilakukan untuk menurunkan suhu tubuh yang meningkat di antaranya dengan menggunakan obat-obat yang berkhasiat sebagai antipiretik untuk mengurangi atau menghilangkan demam tersebut.

Pengobatan terapi antipiretik adalah dengan obat kimia, seperti parasetamol dan aspirin, namun penggunaan obat kimia memiliki banyak efek samping. Parasetamol memiliki efek samping seperti alergi kulit, gatal-gatal, pusing, mual, nekrosis tubuli renalis, kerusakan hati, anemia hemolitik dan lain-lain (Aronson, 2005). Obat yang biasa digunakan untuk menurunkan demam adalah parasetamol. Parasetamol sedikit terikat pada protein plasma dan sebagian dimetabolisme oleh enzim mikrosomal di hati, kemudian diubah menjadi sulfat dan glukoronida asetaminofen, secara farmakologis tidak aktif dan kurang dari 5% diekskresikan dalam keadaan tidak berubah. Metabolit minor tetapi sangat aktif (*N-acetyl-p-benzoquinone*) adalah penting dalam dosis besar karena efek toksiknya terhadap hati dan ginjal. Waktu

paruh parasetamol adalah 2-3 jam dan relatif tidak terpengaruh oleh fungsi ginjal (Katzung, 2007).

Mekanisme terjadinya demam merupakan mekanisme fisiologis, sebagai respon terhadap rangsangan pirogenik, maka monosit, makrofag, dan sel - sel Kupffer mengeluarkan suatu zat kimia yang dikenal sebagai pirogen endogen IL -1 (*interleukin 1*), TNF α (*Tumor Necrosis Factor α*), IL - 6 (*interleukin 6*), dan INF (*interferon*) yang bekerja pada pusat termoregulasi hipotalamus untuk meningkatkan patokan termostat. Hipotalamus mempertahankan suhu di titik patokan yang baru dan bukan di suhu normal. Sebagai contoh, pirogen endogen meningkatkan titik patokan menjadi 38,9°C, hipotalamus merasa bahwa suhu normal prademam sebesar 37°C terlalu dingin, dan organ ini memicu mekanisme -mekanisme respon dingin untuk meningkatkan suhu tubuh (Ganong, 2002). Suhu yang tinggi memiliki efek yang berbahaya seperti perdarahan lokal dan degenerasi parenkimatosa di seluruh tubuh, terutama otak serta dapat terjadi kegagalan pada hati, ginjal dan organ tubuh lainnya yang akhirnya menyebabkan kematian (Sherwood, 2001).

Ketika manusia mengalami demam, tubuh akan merangsang sistem pertahanan berupa sel-sel leukosit akan memberikan respon karena ada benda asing yang menimbulkan peradangan masuk ke dalam tubuh manusia. Benda-benda asing seperti bakteri patogen, virus, dan produk-produk bakteri dapat masuk ke dalam tubuh manusia. Namun, sistem pertahanan atau sistem imun tubuh manusia tidak selalu bisa melawan benda asing yang masuk ke dalam tubuh. Jenis-jenis sel leukosit sebagai sistem pertahanan tubuh terdiri dari neutrofil, eosinofil, basofil, limfosit, dan monosit (Lestaringrum, 2012). Neutrofil berkembang dalam sum-sum tulang dikeluarkan dalam sirkulasi, sel-sel ini merupakan 60 -70 % dari leukosit yang beredar (Effendi, 2003). Neutrofil yang terdapat dalam darah memiliki presentase paling banyak

dalam tubuh dan dapat diidentifikasi dengan pengamatan dengan mikroskop dengan cara membuat preparat apusan darah dengan menggunakan pewarnaan *Wright stain* dengan larutan *buffer*.

Pada penelitian ini digunakan tikus putih jantan galur Wistar. Tikus jenis ini paling banyak digunakan pada penelitian. Tikus putih jantan digunakan dalam penelitian ini karena tikus putih jantan dapat memberikan hasil penelitian yang lebih stabil. Selain itu, kecepatan metabolisme obat pada tikus putih jantan lebih cepat dan kondisi biologis tubuh yang lebih stabil dibandingkan dengan tikus jenis betina (Isroi, 2010).

Salah satu cara untuk mengobati demam adalah dengan menggunakan obat tradisional. Berbagai jenis tumbuhan dapat digunakan sebagai obat yang dikenal sebagai obat tradisional. Banyak penelitian mengenai obat tradisional yang telah mengubah pola pikir masyarakat. Penggunaan obat tradisional oleh masyarakat sampai sekarang terus meningkat karena terbukti aman dan efektif, serta harganya yang murah dan mudah didapat (Graz *et al.*, 2011). Indonesia sangat kaya dengan tanaman yang dapat digunakan sebagai obat. Salah satu tanaman yang biasa digunakan sebagai obat oleh masyarakat Indonesia untuk berbagai macam keluhan dan penyakit adalah tanaman alang-alang (*Imperata cylindrica* L.). Tanaman ini tumbuh liar sebagai gulma dan biasanya digunakan oleh masyarakat untuk mengobati beberapa penyakit tertentu. Menurut Chang (2008) akar alang-alang sangat potensial dimanfaatkan sebagai sumber untuk pengobatan. Tanaman yang berkhasiat sebagai obat memiliki efek samping yang relatif kecil dibandingkan dengan obat kimia (Kalay, Bodhi dan Yamlean, 2014).

Alang-alang (*Imperata cylindrica* L) merupakan salah satu jenis tanaman herbal yang mempunyai banyak kegunaan diantaranya sebagai antipiretik dan antihipertensi. Menurut penelitian Ayeni dan Yahaya (2010), menunjukkan bahwa ekstrak daun alang-alang mengandung tanin, saponin,

flavonoid, terpenoid, alkaloid, fenol dan *cardiac glycosides*. Kandungan senyawa fitokimia tersebut dalam farmasi dapat digunakan sebagai obat untuk diare, sakit kepala, penyakit kulit dan saluran usus. Flavonoid dapat menghambat enzim siklooksigenase khususnya siklooksigenase-2 yang berperan dalam biosintesis prostaglandin sehingga demam terhambat (Kalay, Bodhi dan Yamlean, 2014). Selain itu, juga dapat digunakan sebagai pestisida, insektisida dan herbisida dalam pertanian. Berdasarkan penelitian Damayanti (2008), metabolit sekunder yang telah ditemukan pada akar alang-alang terdiri dari arundoin, fernenol, isoarborinol, silindrin, simiarenol, kampesterol, stigmasterol, β -sitosterol, skopoletin, skopolin, p-hidroksibenzaladehida, katekol, asam klorogenat, asam isoklorogenat, asam p-kumarat, asam neoklorogenat, asam asetat, asam oksalat, asam d-malat, asam sitrat, kalium (0,75% dari berat kering), sejumlah besar kalsium dan 5-hidroksitriptamin. Dari hasil pengujian tersebut, tanaman alang-alang mempunyai efek farmakologis antipiretik (menurunkan panas), hemostatik (untuk menghentikan pendarahan), menghilangkan haus, dan diuretik (peluruh kemih) (Damayanti, 2008).

Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa ekstrak etanol alang-alang memiliki efek antipiretik pada tikus putih dengan dosis 50 mg/kgBB yang setara dengan pemberian parasetamol dengan dosis 40 mg/200 gBB yang diinduksi vaksin Kotipa. Semakin tinggi dosis ekstrak etanol alang-alang yang diberikan maka semakin tinggi pula efek antipiretiknya (Chairul, 2000)

Pemberian obat kepada pasien dapat melalui sejumlah rute yaitu per oral, parenteral, topikal, rektal, intranasal, intraokular, konjungtival, intrarespiratori, vaginal dan uretral (Allen, 2014). Pengobatan antipiretik sendiri sebagian besar digunakan secara per oral. Kelemahan penggunaan per oral adalah obat melintasi efek lintas pertama dan dalam dosis besar dapat

menyebabkan nekrosis hati dan gangguan fungsi ginjal. Sebagian besar masyarakat lebih suka dengan pengobatan dengan rute per oral, karena rute penggunaan oral lebih mudah dan lebih fleksibel. Rute pemberian transdermal dapat menjadi salah satu solusi untuk mengatasi kelemahan sediaan per oral dan tetap mengutamakan kemudahan dalam pengaplikasian obat. Dari berbagai macam sediaan transdermal, *patch* merupakan salah satu sediaan transdermal yang diaplikasikan pada kulit, dimana zat aktif yang terkandung dalam *patch* akan dilepaskan dalam dosis tertentu dan berdifusi secara pasif melalui kulit yang selanjutnya akan masuk ke aliran darah (Patel, 2012). Kelebihan sediaan transdermal adalah menghindari kesulitan absorpsi pada saluran cerna, aktivitas enzim, dan interaksi obat dengan makanan, minuman dan obat yang diberikan secara per oral lainnya, substitusi pemberian obat per oral yang tidak memungkinkan, menghindari efek lintas utama (*first-pass effect*), menghindari ketidaknyamanan terapi dengan rute parenteral, dapat dihentikan dengan cepat dengan cara melepas *patch* dari kulit. Keterbatasan sediaan dengan rute transdermal adalah beberapa pasien mengalami dermatitis sehingga pengobatan harus segera dihentikan dan hanya obat yang relatif potensial yang dapat dihantarkan secara transdermal karena adanya keterbatasan masuknya obat melalui kulit (Allen, 2014). Sediaan *patch* transdermal memiliki banyak kelebihan diantaranya dapat mengurangi metabolisme efek lintas pertama di hati atau efek samping pada saluran cerna, obat dapat dilepaskan dalam jangka waktu lama dan berkelanjutan. Kelebihan sediaan *patch* yang tidak dimiliki sediaan topikal lainnya adalah mudah dipakai dan dilepas sehingga mampu mencegah hilangnya air dari permukaan kulit yang dapat meningkatkan permeabilitas kulit (Barry, 2006), dapat menghantarkan obat langsung ke tempatnya atau jaringan tubuh yang mengalami gangguan dan sediaan *patch* topikal sesuai dengan penggunaan tradisional (Ranade & Hollinger, 2004).

Polimer diperlukan untuk membuat sediaan *patch*. Polimer yang berfungsi sebagai matriks yang dapat membantu penetrasi obat ke sirkulasi sistemik. Salah satu polimer yang dapat digunakan adalah polimer alami kitosan diyakini sebagai biomaterial yang menjanjikan dalam biodegradabilitas dan biokompatibilitas serta memiliki tingkat toksisitas yang relatif rendah. Kitosan adalah kopolimer dari *N*-asetil D-glukosamin dan D-glukosamin. Modifikasi kimia biasanya dilakukan untuk memperbaiki kelarutan air dan bioaktif dari polimer tersebut karena kitosan merupakan bahan yang sukar larut dalam air. Untuk meningkatkan kelarutan air maka dilakukan sintesis pada banyak turunan kitosan seperti *carboxymethyl chitosan* yang lebih baik dalam hal kelarutan dan ketahanan kelembabannya dari pada kitosan. Banyak turunan kitosan yang telah ditemukan juga memiliki aktivitas antibakteri seperti misalnya hidroksipropil kitosan (Hermant *and* Shivakumar, 2010).

Selain polimer, *enhancer* juga diperlukan pada pembuatan sediaan *patch* transdermal. Penambahan *enhancer* digunakan untuk meningkatkan permeabilitas dari bahan aktif ke dalam kulit. *Enhancer* dapat meningkatkan penyerapan obat dalam kulit dengan cara meningkatkan termodinamik dalam formulasi, selain itu *enhancer* juga dapat berfungsi untuk meningkatkan kelarutan dari bahan aktif (Karande & Mitragotri, 2009). *Enhancer* yang digunakan pada penelitian ini adalah Span 80. Span 80 mempunyai nama lain sorbitan monooleat.

Parameter yang dilakukan pada penelitian ini yaitu dengan mengamati perubahan temperatur yang terjadi pada tikus putih serta pengaruh *enhancer* terhadap penetrasi *patch*. Sebanyak 30 ekor tikus putih dibagi dalam 5 kelompok yaitu kolompok kontrol nol, kontrol negatif, kontrol positif, perlakuan I dan perlakuan II. Untuk menyebabkan demam, kelompok kontrol dan perlakuan sebelumnya diinduksi dengan Vaksin DPT sebanyak

0,2 ml secara intraperitoneal dan menggunakan paracetamol sebagai pembanding.

1.2 Rumusan Masalah

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

1. Bagaimana pengaruh *patch* ekstrak etanol alang-alang (*Imperata cylindrica* L.) terhadap temperatur pada tikus putih?
2. Bagaimana pengaruh *patch* ekstrak etanol alang-alang (*Imperata cylindrica* L.) terhadap jumlah neutrofil pada tikus putih?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Menganalisis pengaruh *patch* ekstrak etanol alang-alang (*Imperata cylindrica*) terhadap temperatur pada tikus putih.
2. Menganalisis pengaruh *patch* ekstrak etanol alang-alang (*Imperata cylindrica* L.) terhadap jumlah neutrofil pada tikus putih.

1.4 Hipotesis Penelitian

1. *Patch* ekstrak etanol alang-alang yang mengandung *enhancer* Span 80 dapat menurunkan temperatur pada tikus putih lebih cepat dibandingkan dengan formula *patch* ekstrak tanpa *enhancer*.
2. *Patch* ekstrak etanol alang-alang yang mengandung Span 80 dapat menurunkan jumlah neutrofil pada tikus putih.

1.5 Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian ini diharapkan mampu menambah pengetahuan mengenai efektivitas *patch* topikal ekstrak etanol alang-alang (*Imperata cylindrica*) sebagai antipiretik dengan matriks kitosan dan penambahan Span 80 sebagai peningkat penetrasi serta efek penurunan temperatur dan jumlah neutrofil pada tikus putih yang diinduksi vaksin DPT.