

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Demam, yang berarti suhu tubuh di atas normal dapat disebabkan oleh kelainan di dalam otak atau oleh bahan-bahan toksik yang mempengaruhi pusat pengaturan suhu. Temperatur tubuh normal ditunjukkan dalam rentang antara 36°C-37,5°C. Penyebab demam meliputi : bakteri, tumor otak, dan keadaan lingkungan yang dapat berakhir *heatstroke*. Tubuh manusia yang mengalami demam akan merangsang sistem pertahanan tubuh berupa sel-sel leukosit yang akan memberikan respon adanya benda asing yang menimbulkan peradangan masuk ke dalam tubuh manusia. Sistem pertahanan tubuh manusia terdiri dari sel-sel leukosit. Sel leukosit sebagai sistem pertahanan tubuh terdiri dari neutrofil, eosinofil, basofil, limfosit, dan monosit. Presentase jumlah sel darah putih dalam leukosit yaitu neutrofil polimorfonuklear 62%, eosinofil polimorfonuklear 2,3%, basofil polimorfonuklear 0,4% monosit 5,3% dan limfosit 30%. Sel leukosit yang paling dominan, yaitu neutrofil, yang dapat menyerang dan menghancurkan bakteri, bahkan di dalam sirkulasi darah (Guyton dan Hall, 2014).

Demam dapat ditangani dengan pengobatan yang digunakan untuk mengembalikan temperatur dari tubuh ke set point temperatur normal yaitu 37°C. Obat-obat antipiretik sebagian besar digunakan untuk membantu mengembalikan ke temperatur tubuh normal dengan menghambat sintesis dan pelepasan prostaglandin E₂, yang dapat memediasi efek pirogen endogen di hipotalamus (Sweetman, 2008).

Antipiretik secara umum dapat digolongkan yaitu golongan salisilat (misalnya aspirin, salisilamid), golongan para-aminofenol (misalnya

asetaminofen, fenasetin) dan golongan pirazolon (misalnya fenilbutazon dan metamizol) (Freddy, 2007). Obat-obatan antipiretik yang paling luas digunakan adalah asetaminofen atau parasetamol (*N-acetyl-para-aminophenol*) dan ibuprofen (Tjay dan Rahardja, 2002). Penggunaan parasetamol cenderung aman ketika sesuai dengan takarannya dan dapat menimbulkan hepatotoksik pada pemakaian lebih dari 4 gram. Di Amerika, lembaga *Food and Drug Administration* (FDA) mencatat sebanyak 307 kasus hepatotoksik yang berkaitan dengan penggunaan parasetamol dari Januari 1998 hingga 2001. Sebanyak 60% penderita hepatotoksik dikategorikan sebagai pasien gagal hati parah, sedangkan 40% penderita meninggal dunia. Reaksi pada kulit dan hipersensitivitas lain dilaporkan pernah terjadi meski jarang terjadi (Oktaviana dkk., 2017).

World Health Organization (WHO) merekomendasikan penggunaan obat tradisional atau obat herbal dalam memelihara kesehatan masyarakat. Penggunaan obat tradisional dinilai lebih aman daripada obat sintetis karena memiliki efek samping yang relatif lebih kecil jika digunakan secara tepat (WHO, 2013). Pengobatan tradisional seperti kompres hangat menggunakan bahan herbal menjadi salah satu pilihan, Salah satu tanaman yang dikembangkan menjadi obat tradisional untuk menurunkan demam adalah rimpang dari tumbuhan jahe merah (*Zingiber officinale* Rosc. Var. Rubrum).

Rimpang jahe merah merupakan salah satu dari temu-temuan suku *Zingiberaceae* yang sudah digunakan sebagai obat secara turun-temurun karena mempunyai komponen *volatile* (minyak atsiri) dan *non volatile* (oleoresin) paling tinggi jika dibandingkan dengan jenis jahe yang lain yaitu kandungan minyak atsiri sekitar 2,58-3,90% dan oleoresin 3%. Jahe merah ditandai dengan ukuran rimpang yang kecil, berwarna merah jingga, berserat kasar, beraroma serta berasa tajam (pedas), dipanen setelah tua dan

memiliki minyak atsiri yang sama dengan jahe kecil sehingga jahe merah pada umumnya dimanfaatkan sebagai bahan baku obat-obatan. Rimpang jahe merah biasa digunakan sebagai obat masuk angin, gangguan pencernaan, sebagai analgesik, antipiretik, antiinflamasi, menurunkan kadar kolesterol, mencegah depresi, impotensi dan lain-lain (Hapsah dan Elisa, 2010).

Rimpang jahe mempunyai kandungan bahan aktif antara lain: *gingerol*, *zingeron*, dan *shogaol*. Bahan aktif yang dipercaya mempunyai efek terapeutik antipiretik adalah *gingerol* dan *shogaol* (Primasari, 2006). Gingerol merupakan senyawa homolog fenolik keton. Kandungan gingerol pada jahe merupakan inhibitor biosintesis prostaglandin yang lebih poten dari indometasin dan meningkatkan produksi interleukin-10 (IL-10) yang merupakan antipiretik endogen (Wismananda dkk., 2018). *Gingerol* telah terbukti menghambat pembentukan prostaglandin. Penghambatan biosintesis prostaglandin ini menghambat inflamasi dan demam. Penghambatan prostaglandin dengan cara menghambat aktivitas siklooksigenase dan lipoksigenase dalam asam arakidonat sehingga menyebabkan penurunan jumlah prostaglandin dan leukotrien. Aktivitas penghambatan ekstrak rimpang jahe terhadap sintesa prostaglandin ternyata analog dengan aktivitas obat-obat antipiretik sintetis. Pada terapi herbal, rimpang jahe diakui mempunyai efek menghangatkan, hal ini sebagai dasar dari aktivitas diaforetik, yang dapat merangsang peningkatan pengeluaran panas dari tubuh sehingga akhirnya dapat menurunkan suhu tubuh dalam keadaan demam. Jahe dan komponennya juga berefek menstimulasi reseptor-reseptor termoregulator (Primasari, 2006).

Pemberian obat dapat diberikan kepada pasien dapat melalui sejumlah rute yaitu per oral, parenteral, topikal, rektal, intranasal, intraokular, konjungtival, intrarespiratori, vaginal dan uretral (Allen dkk.,

2014). Masyarakat Indonesia pada umumnya mengkonsumsi obat melalui rute per oral akan tetapi rute pemberian secara oral memiliki kelemahan, yaitu obat akan mengalami metabolisme lintas pertama di hati dan degradasi enzimatis dalam saluran cerna, sehingga dipilih alternatif lain dengan pemberian obat secara transdermal (Handayani dan Kautsar, 2018).

Keuntungan sistem pemberian obat secara transdermal adalah menghindari *first-pass effect*, yaitu pelepasan pertama suatu bahan obat melalui sistemik dan sirkulasi portal, yang menyertai absorpsi pada saluran cerna dengan demikian dapat menghindari obat nonaktif pada saluran cerna dan enzim-enzim dalam hati (Allen dkk., 2014). Salah satu bentuk sediaan yang digunakan untuk menghantarkan obat secara transdermal adalah *patch*. *Patch* merupakan produk topikal yang modern yang ditempelkan pada kulit sehingga mudah untuk dipakai dan dilepaskan. *Patch* mampu mencegah hilangnya air dari kulit sehingga kulit tetap lembab dan menyebabkan permeabilitas kulit meningkat (Barry, 2006).

Salah satu komponen dari sediaan *patch* adalah polimer yang berfungsi untuk mengontrol pelepasan obat (Williams, 2003). Polimer yang digunakan pada sediaan *patch* ada dua jenis, yaitu polimer hidrofilik dan hidrofobik. Beberapa kelompok polimer hidrofilik dan polisakarida dan turunannya seperti hidroksi propil metil selulosa (HPMC) yang telah digunakan dalam penghantaran mukoadhesif. Polimer mukoadhesif yang ideal memiliki karakteristik tidak toksik dan dapat diabsorpsi pada saluran cerna, tidak menimbulkan iritasi, cocok jika digunakan setiap hari dan polimer tidak menjadi penghalang untuk pelepasan obat (Fitriyah, 2013). Pada penelitian ini digunakan HPMC yang merupakan polimer hidrofil turunan selulosa yang dapat meningkatkan hidrofisisasi kristal obat dan mempunyai kemampuan tinggi membentuk larutan padat dengan beberapa macam obat yang kelarutannya dalam air rendah. HPMC memiliki

karakteristik mudah larut dalam air. HPMC sesuai dengan pH kulit (4,6-6,8) (Kandavilli dkk., 2002). Selain itu HPMC dipilih karena mempunyai karakteristik pengembangan yang baik sehingga mampu melepaskan obat dari matriks relatif cepat (Nurahmanto dkk., 2017).

Peningkatan permeabilitas dari bahan aktif ke dalam kulit dapat dilakukan dengan penambahan *enhancer*. *Enhancer* dapat meningkatkan penyerapan obat dalam kulit dengan cara meningkatkan termodinamik pada formulasi, selain itu *enhancer* juga dapat berfungsi untuk meningkatkan kelarutan dari bahan aktif (Karande dan Mitragotri, 2009). Salah satu *enhancer* yang digunakan adalah asam oleat. Mekanisme asam oleat sebagai *enhancer* adalah menurunkan suhu fase transisi lapisan lemak kulit dengan meningkatkan fluiditas kulit dan menurunkan resistensi difusi. Selain itu sifat asam oleat yang mirip dengan stratum korneum menyebabkan asam oleat lebih mudah untuk penetrasi ke dalam sawar kulit dan meningkatkan kebebasan pergerakan atau fluiditas lipid. Teori lain menyebutkan bahwa asam oleat meningkatkan permeabilitas kulit (Rahayu dan Mita, 2016).

Bahan tambahan *patch* transdermal antara lain yaitu polimer, *plastizicer* dan *enhancer*. Polimer sering digunakan sebagai penyusun matriks pada pembuatan sediaan *patch* transdermal. Propilen glikol digunakan sebagai bahan *plastizicer* yang berfungsi memberikan sifat elastis pada sediaan *patch* transdermal (Rowe dkk., 2009). Asam oleat digunakan sebagai bahan *enhancer* yang dapat meningkatkan permeasi obat melewati kulit. Kombinasi asam oleat dengan propilen glikol diketahui menghasilkan suatu efek yang sinergis dalam hal meningkatkan permeasi obat (Nuryanti dkk., 2016).

Berdasarkan penjelasan di atas, untuk mengetahui efek antipiretik ekstrak etanol jahe merah dilakukan penelitian sediaan *patch* transdermal ekstrak etanol jahe merah dengan *enhancer* asam oleat dan matriks HPMC.

Pengujian dilakukan dengan cara mengamati suhu tubuh dan jumlah neutrofil tikus putih pada saat sebelum dan sesudah diinduksi demam dengan menggunakan vaksin DPT-Hb-Hib.

1.2 Perumusan Masalah

Berdasarkan uraian diatas, maka dapat dirumuskan masalah :

1. Bagaimanakah sediaan *patch* transdermal ekstrak etanol jahe merah (*Zingiber officinale* Rosc. Var. Rubrum) berpengaruh terhadap temperatur tikus putih yang telah diinduksi vaksin DPT-Hb-Hib.
2. Bagaimanakah sediaan *patch* transdermal ekstrak etanol jahe merah (*Zingiber officinale* Rosc. Var. Rubrum) berpengaruh terhadap jumlah neutrofil tikus putih yang telah diinduksi vaksin DPT-Hb-Hib.

1.3 Tujuan Penelitian

1. Menganalisis pengaruh sediaan *patch* transdermal ekstrak etanol jahe merah (*Zingiber officinale* Rosc. Var. Rubrum) terhadap temperatur tikus putih yang telah diinduksi vaksin DPT-Hb-Hib.
2. Menganalisis pengaruh sediaan *patch* transdermal ekstrak etanol jahe merah (*Zingiber officinale* Rosc. Var. Rubrum) terhadap jumlah neutrofil tikus putih yang telah diinduksi vaksin DPT-Hb-Hib.

1.4 Hipotesa Penelitian

1. Sediaan *patch* transdermal ekstrak etanol jahe merah (*Zingiber officinale* Rosc. Var. Rubrum) dapat menurunkan temperatur tikus putih yang telah diinduksi vaksin DPT-Hb-Hib.

2. Sediaan *patch* transdermal ekstrak etanol jahe merah (*Zingiber officinale* Rosc. Var. Rubrum) dapat menurunkan jumlah neutrofil tikus putih yang telah diinduksi vaksin DPT-Hb-Hib.

1.5 Manfaat Penelitian

1. Mengembangkan formulasi sediaan *patch* transdermal ekstrak etanol jahe merah sebagai antipiretik.
2. Menambah pengetahuan mengenai efektifitas asam oleat sebagai *enhancer* dalam sediaan *patch* transdermal antipiretik ekstrak etanol jahe merah.