

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Demam merupakan suatu keadaan dimana keadaan tubuh mengalami fluktuasi yang disebabkan sebagai tanda dari suatu infeksi, inflamasi dan trauma (Zein dkk., 2012). Untuk nilai normal suhu tubuh manusia yaitu 36,5°C hingga 37,5°C. Seseorang dapat dikatakan demam apabila suhu lebih dari 37,5°C, demam tinggi suhu tubuh di atas 39,5°C dan hiperpireksia apabila suhu di atas 41,1°C (Bahren dkk., 2014). Demam ditandai dengan kenaikan suhu tubuh yang di atas normal fluktuasi harian yang terjadi bersamaan dengan titik setel termoregulasi yang tinggi (Ogoina, 2011). Adanya proses terjadinya demam dimulai dari stimulasi sel-sel darah putih (monosit, limfosit dan neutrofil) oleh pirogen eksogen baik berupa toksin, mediator inflamasi atau reaksi imun. Sel-sel darah putih tersebut akan mengeluarkan zat kimia yang dikenal dengan pirogen endogen seperti *interleukin-1* (IL-1), *interleukin-6* (IL-6), *tumor necrosis factor- α* (TNF- α) dan *interferon* (IFN). Pirogen eksogen dan pirogen endogen akan merangsang endotelium hipotalamus untuk membentuk prostaglandin terutama prostaglandin E₂ melalui metabolisme asam arakidonat jalur siklooksigenase-2 (COX-2) dan menimbulkan peningkatan suhu tubuh (Dinarelllo and Gelfand, 2005). Pada saat suhu tubuh mengalami fluktuasi, keseimbangan di hipotalamus terganggu akan tetapi suhu tubuh dapat dikembalikan ke normal menggunakan obat mirip aspirin. Semua obat mirip aspirin bersifat antipiretik, analgesik dan antiinflamasi. Salah satu obat mirip aspirin yang berkhasiat yang sering digunakan adalah parasetamol yang memiliki efek farmakologis sebagai antipiretik. Obat mirip aspirin dapat menekan efek zat

pirogen endogen dengan cara menghambat sintesis prostaglandin (Gunawan, 2008).

Paracetamol merupakan antipiretik non opioid sintetis yang bekerja terutama di sistem saraf pusat (SSP). Paracetamol memiliki efek yang sangat singkat berlangsung dalam waktu (≤ 2 jam) setelah pemberian dosis obat (Abbas dkk., 2011). Paracetamol diabsorpsi cepat dan sempurna didalam saluran cerna, konsentrasi dalam plasma tertinggi dicapai dalam waktu 30 menit dan waktu paruh plasma antara 1-3 jam. Paracetamol tersebar ke seluruh cairan tubuh, didalam plasma dan dimetabolisme oleh enzim mikrosom hati (Gunawan, 2008). Darah merupakan suatu jaringan ikat khusus dengan materi ekstrasel cair yang disebut plasma. Unsur berbentuk yang beredar dalam plasma adalah eritrosit (sel darah merah), leukosit (sel darah putih), dan trombosit. Darah berperan aktif dalam proses distribusi panas, pengaturan suhu tubuh, dan pemeliharaan keseimbangan asam-basa dan osmotik. Berdasarkan keberadaan granula di sitoplasma, leukosit dibedakan menjadi granulosit (neutrofil, eosinofil dan basofil) sedangkan agranulosit (limfosit dan monosit) (Giyartika., 2020).

Sel darah putih (Leukosit) berperan dalam sistem imunitas atau membunuh kuman yang berada dialiran darah manusia dan pertahanan tubuh terhadap suatu infeksi. Leukosit memiliki bentuk yang sferis dan tidak aktif ketika tertahan dalam darah yang beredar tetapi saat ditarik ketempat infeksi atau peradangan sel-sel tersebut menembus dinding venula bermigrasi ke dalam jaringan lalu memperlihatkan kapabilitas pertahanannya (Mescher, 2013). Dalam keadaan normal nilai leukosit berjumlah 3200-10000 mm^3 (Giyartika, 2020). Leukosit yang paling banyak adalah neutrofil. Neutrofil merupakan leukosit pertama yang tiba ditempat infeksi dengan cara sel-sel aktif mengejar sel bakteri dan dalam proses melawan infeksi bakteri serta gangguan radang dengan menggunakan kemotaksis. Neutrofil dapat bertahan

hidup dalam lingkungan anaerob yang sangat menguntungkan bagi tubuh karena dalam lingkungan hidup anaerob sel-sel tersebut dapat membunuh bakteri dan membantu dalam proses pembersihan debris didaerah yang kurang oksigen, misalnya pada jaringan peradangan atau jaringan nekrosis (Giyartika, 2020).

Masyarakat Indonesia umumnya mengkonsumsi obat antipiretik melalui rute enteral. Rute enteral yang umum digunakan yaitu rute oral yang merupakan proses pemberian obat melalui mulut. Keuntungan rute oral yaitu efek farmakologis yang cepat tetapi mengalami metabolisme lintas pertama dihati dan terjadi degradasi enzimatik dalam saluran cerna (Noviani, 2017). Selain penggunaan obat antipiretik, penurunan suhu tubuh dapat dilakukan secara fisik non farmakologi dengan penggunaan energi panas melalui metode konduksi dan evaporasi. Metode konduksi merupakan metode perpindahan panas dari suatu objek lain dengan kontak langsung. Ketika kulit hangat menyentuh yang hangat maka terjadi suatu proses perpindahan panas melalui evaporasi sehingga perpindahan energi panas berubah menjadi gas (Potter dan Perry, 2012). Salah satu tindakan fisik non farmakologi untuk penurunan panas yaitu menggunakan kompres hangat. Pemberian kompres hangat pada daerah pembuluh darah besar memberikan rangsangan pada area preoptik hipotalamus, rangsangan ini akan menyebabkan terjadinya pengeluaran panas tubuh yang lebih banyak melalui dua mekanisme yaitu dilatasi pembuluh darah perifer dan berkeringat sehingga dapat menurunkan suhu tubuh. Keuntungan kompres hangat seperti tidak berbahaya karena tidak menggunakan bahan-bahan kimia, relatif murah, dan mudah dalam penggunaan tetapi tidak efektif apabila digunakan secara terus-menerus maka untuk menghindari hal tersebut dipilih pemberian obat dengan bentuk *patch* transdermal (Potter dan Perry, 2012).

Patch transdermal merupakan sediaan obat yang dilepaskan melalui kulit untuk efek sistemik secara terkendali (Rajesh *et al.*, 2013). *Patch* transdermal merupakan sediaan *drug delivery systems* yang mengandung senyawa obat, yang nantinya akan melepaskan zat aktif dalam dosis tertentu melalui kulit. Perbedaan farmakokinetik profil oral lebih cepat dibandingkan patch, akan tetapi keuntungan patch yaitu lama kerja obatnya lebih panjang (Santi Sinala dkk., 2021). Keuntungan *patch* transdermal seperti memberikan pelepasan obat yang terkontrol, memungkinkan profil darah yang stabil, menghindari metabolisme lintas pertama diliver, nyaman dalam penggunaannya, meningkatkan kepatuhan pasien, memudahkan untuk pasien yang tidak dapat menelan obat, dan pemakaian mudah dihentikan bila terjadi efek toksik (Rajesh *et al.*, 2013). *Patch* transdermal terdiri dari beberapa sistem yaitu sistem *patch* reservoir dan sistem *patch* matrik. Pada penelitian ini menggunakan polimer *Hydroxypropyl Methylcellulose* (HPMC). HPMC merupakan polimer turunan dari metilselulosa yang dapat berperan dalam meningkatkan viskositas dan bahan tambahan yang berperan dalam melindungi perlekatan produk dari kerusakan jaringan mukosa (Patel *et al.*, 2012). Pada sediaan *patch* penambahan *enhancer* yang berfungsi dalam peningkatan permeabilitas dari bahan aktif kedalam kulit, meningkatkan dalam proses penyerapan obat kedalam kulit dengan cara berinteraksi dengan jaringan lain untuk menurunkan membran barrier tanpa merusak jaringan kulit yang lain, dan untuk meningkatkan kelarutan suatu bahan aktif.

Enhancer yang digunakan yaitu Span 80 atau sorbitan monooleat, termasuk surfaktan non ionik yang memiliki keuntungan seperti memiliki nilai toksisitas rendah dibandingkan dengan surfaktan lainnya. Pada penelitian uji antipiretik sediaan *patch* menggunakan tikus putih yang diinduksi menggunakan pepton. Pepton merupakan protein yang terhidrolisa, poten sebagai pemicu demam dan tidak mempunyai sifat toksik (Hoover,

1975). Pepton juga sering digunakan sebagai media pada pembiakan bakteri. Pepton diduga dapat membentuk pirogen endogen, yang merupakan salah satu zat yang dapat menimbulkan demam (Giri dkk., 2017). Tanaman merupakan salah satu sumber terbesar dari alam yang dapat digunakan sebagai obat tradisional dan menjadi objek penelitian dalam pencarian obat baru. Pemanfaatan tanaman untuk obat tradisional memiliki kelebihan seperti toksisitasnya rendah, bahan mudah diperoleh, harga murah, dan efek samping yang ditimbulkan kurang. Kelebihan dari tanaman tradisional ini telah dibuktikan secara empiris pada penggunaan langsung oleh manusia secara tradisional (WHO, 2014). Pembuatan sediaan ekstrak dalam bentuk *patch* merupakan suatu inovasi dalam pembuatan sediaan untuk memodifikasi sediaan dalam meningkatkan kepatuhan, keamanan serta kenyamanan lebih kepada pasien (Santos *et al.*, 2011). *Patch* yang baik secara fisik harus bersifat fleksibel, tipis, halus, homogen, memiliki susut pengeringan, dan daya serap kelembaban yang rendah (Ammar *et al.*, 2009).

Kemajuan dalam ilmu pengetahuan dan teknologi di bidang ilmu kefarmasian memberikan dampak terhadap perkembangan dan inovasi penemuan obat baru yang berasal dari obat tradisional mulai berkembang pesat. Pemanfaatan tumbuhan sebagai obat tradisional masih selalu digunakan masyarakat di Indonesia terutama masyarakat yang berada dipedesaan yang masih kaya dengan keanekaragaman tumbuhannya (Saumantera, 2004). Salah satu tanaman yang memiliki banyak khasiat dan dapat digunakan sebagai obat tradisional yaitu tumbuhan dari genus *Vernonia* yaitu Sawi langit (*Vernonia cinerea*) famili *Asteraceae*. Sawi langit merupakan tanaman yang memiliki potensi sebagai antipiretik (Bashan *et al.*, 2014). Bioaktivitas yang diberikan dapat dipengaruhi oleh kandungan metabolit sekunder yang terkandung di dalam sawi langit seperti senyawa alkaloid, fenol, flavonoid, saponin, steroid, dan interpenoid. Kandungan sawi

langit yang memiliki efek farmakologi sebagai antipiretik yaitu senyawa flavonoid. Senyawa flavonoid memiliki efek farmakologis sebagai antipiretik karena dapat menghambat reaksi biosintesis prostaglandin melalui mekanisme penghambatan enzim siklooksigenase-2 (COX-2) (Badan POM RI, 2010).

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang sudah diuraikan dapat dirumuskan permasalahan yang timbul sebagai berikut :

1. Bagaimana pengaruh sediaan *patch* topikal ekstrak etanol Sawi langit (*Vernonia cinerea*) dengan enhancer Span 80 terhadap temperatur tubuh tikus putih yang diinduksi pepton 5%?
2. Bagaimana pengaruh sediaan *patch* topikal ekstrak etanol Sawi langit (*Vernonia cinerea*) dengan *enhancer* Span 80 terhadap jumlah neutrofil tikus putih yang diinduksi pepton 5% ?

1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan latar belakang tersebut maka tujuan dari penelitian ini adalah:

1. Menganalisis sediaan *patch* topikal ekstrak etanol Sawi langit (*Vernonia cinerea*) dengan *enhancer* Span 80 terhadap temperatur tikus putih yang diinduksi pepton 5%.
2. Menganalisis sediaan *patch* topikal ekstrak etanol Sawi langit (*Vernonia cinerea*) dengan *enhancer* Span 80 terhadap jumlah neutrofil tikus putih yang diinduksi pepton 5%.

1.4 Hipotesa Penelitian

1. Pemberian sediaan *patch* topikal ekstrak etanol Sawi langit (*Vernonia cinerea*) dengan *enhancer* Span 80 dapat menurunkan temperatur tubuh tikus putih yang diinduksi pepton 5%.

2. Pemberian sediaan *patch* topikal ekstrak etanol Sawi langit (*Vernonia cinerea*) dengan *enhancer* Span 80 dapat menurunkan jumlah neutrofil pada tikus putih yang diinduksi pepton 5%.

1.5 Manfaat Penelitian

1. Memberikan informasi tentang formulasi baru sediaan *patch* antipiretik dari ekstrak etanol Sawi langit (*Vernonia cinerea*) dengan *enhancer* Span 80.
2. Menambah pengetahuan mengenai efektivitas antipiretik *patch* topikal ekstrak etanol Sawi langit (*Vernonia cinerea*) dalam matriks HPMC dan Span 80.