

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Asam urat merupakan hasil akhir dari metabolisme purin dan merupakan suatu produk sisa yang tidak mempunyai peran secara fisiologi. Prevalensi asam urat cenderung memasuki usia semakin muda yaitu usia produktif. Prevalensi asam urat di Indonesia terjadi pada usia di bawah 34 tahun sebesar 32% dan kejadian tertinggi pada penduduk Minahasa sebesar 29,2%. Pada tahun 2009, Denpasar, Bali, mendapatkan prevalensi hiperurisemia sebesar 18,2% (Sholihah, 2014). Konsentrasi asam urat yang berlebihan ($>7,0$ mg/dL) adalah abnormal dan bisa menyebabkan risiko *gout* (Wells *et al.*, 2009).

Penyakit *gout* adalah salah satu tipe dari arthristis (rematik) yang disebabkan terlalu banyaknya atau tidak normalnya kadar asam urat di dalam tubuh karena tubuh tidak bisa mengsekresikan asam urat secara normal/seimbang (Misnadiarly, 2008). Faktor risiko yang menyebabkan orang terserang penyakit ini adalah usia, asupan senyawa purin berlebihan, konsumsi alkohol berlebih, kegemukan (obesitas), kurangnya aktivitas fisik, hipertensi dan penyakit jantung, obat-obatan tertentu (terutama diuretika) dan gangguan fungsi ginjal (Sholihah, 2014).

Penanganan yang sering dilakukan untuk mengurangi nyeri *gout* umumnya dilakukan secara farmakologi yaitu dengan menggunakan obat-obatan seperti allopurinol, indometasin dan diklofenak (obat anti inflamasi non steroid/OAINS) dan kolkisin. Efek samping yang sering terjadi karena OAINS adalah iritasi pada sistem gastrointestinal, ulserasi pada perut dan usus, dan bahkan pendarahan pada usus. Efek samping lain pada pemakaian obat allopurinol adalah

reaksi alergi/hipersensitivitas, ruam dan demam (Sholihah, 2014). Melihat berbagai efek samping yang ditimbulkan dari pemakaian obat-obatan sintetik, masyarakat cenderung mencari pengobatan alternatif yang dianggap lebih menguntungkan dan relatif lebih aman dalam hal efek sampingnya yaitu penggunaan obat-obat tradisional.

Berdasarkan pengalaman secara empirik, obat-obatan tradisional saat ini banyak digunakan untuk mengatasi berbagai penyakit, diantaranya asam urat. Penggunaan obat tradisional di Indonesia pada hakekatnya merupakan bagian kebudayaan bangsa Indonesia. Keuntungan dari penggunaan obat tradisional adalah efek samping yang relatif lebih kecil jika digunakan secara tepat, komponen dalam satu bahan memiliki efek yang saling mendukung, pada satu tanaman memiliki berberapa efek farmakologi dan lebih sesuai untuk penyakit-penyakit metabolit degeneratif (Departemen kesehatan RI, 2008). Kelemahan dari obat tradisional juga ada yaitu sampai saat ini bahan baku belum terstandarisasi dan tidak semua bahan atau ramuan telah teruji secara klinis atau pra-klinis dan pada umumnya bersifat higroskopis, voluminus dan mudah tercemar berbagai jenis mikroorganisme (Lestari, 2008).

Tanaman tradisional yang dewasa ini marak digunakan adalah sirsak (*Annona muricata* L.). Sirsak merupakan tanaman tahunan yang dapat tumbuh dan berbuah sepanjang tahun. Masyarakat banyak memanfaatkan bagian-bagian tanaman sirsak untuk menyembuhkan berbagai penyakit karena pada bagian tanaman sirsak, termasuk daun dan buah mengandung senyawa yang cukup bernilai, seperti fruktosa, lemak, protein, kalsium, fosfor, besi, vitamin A, dan vitamin B. Sirsak sering dimanfaatkan untuk terapi pengobatan, misalnya untuk pinggang pegal, nyeri, asam urat, wasir, dan batu empedu. Semua bagian pada

sirsak memiliki khasiat untuk menyembuhkan penyakit salah satunya adalah daun sirsak (Lina dan Juwita, 2012).

Daun sirsak mengandung beberapa senyawa asetogenin diantaranya anomurisin A,B, gigantetrosin A, aonasin-10-on, murikatetrosin A,b, anonasin, goniotalamisin, murikatosin A,B, anomurisin C, murikatosin C, anomutasinn (2,4-trans)-10R-anonasin-A-on,(2,4-cis)-10R-anonasin-A-on,anomurisin E, murikaentosin, anopentosin A,B,C, cis-, dan trans-anomurisin-D-on. Minyak atsiri daun sirsak mengandung 80 senyawa dengan komponen utamanya adalah kariofilen (13,6%), kadinen (9,1%), epi-kadinol (8,4%), dan kadinol (8,3%). Kandungan senyawa fenol daun sirsak (termasuk favonoid) adalah kuersetin 3-O- α -ramnosil-(1^{''''}→6^{''})- β -sorofosid, asam galat, epikatekin, kuersetin 3-O- rutinosid, kuersetin 3-O-neohispredosid, kuersetin 3-O-robinosid, katekin, asam klorogenat, argetinin (1-N,N- dimetiletan-yl-4,6-dimetoksi-3,8-dihidroksi fenantren), kaempferol 3-O-rutinosid, kuersetin 3-O-glukosid,kuersetin dan kaempferol. Daun sirsak mengandung tujuh alkaloid isokuinolon yaitu retikulin, koklaurin, koreksimin, aterosperminin, sterfarin anomurin, dan anomurisin. Alkaloid tersebut ditemukan juga pada akar dan kulit batang sirsak (Departemen Kesehatan RI, 2010).

Sumber potensial sebagai anti-*gout* dapat berasal dari produk alami. Flavonoid merupakan kelompok produk alami dengan aktivitas biologis dan farmakologis yang bervariasi. Beberapa penelitian pada struktur - hubungan aktivitas kimia yang berbeda dari flavonoid sebagai inhibitor potensial dari XO *in vitro*. Penelitian Sunarni *et al.* (2015) menunjukkan bahwa flavon planar dan flavonol dengan kelompok 7-hidroksil memiliki efek yang sangat baik pada penghambatan XO. Produk alami, seperti *polifenol alkil caffeate* dan *dicaffeoyl quinic asam*

metil ester menunjukkan bahwa efektif dalam menghambat pembentukan asam urat secara *in vitro*. Oral *quercetin*, *morin*, *myricetin*, *kempferol*, *apigenin*, dan *puerarin* dengan dosis 50 dan 100 mg / kg bb selama 3 hari mampu mengatasi *hypouricemic* pada tikus *hyperuricemic* disebabkan oleh kalium oxonate. Selain itu, *quercetin*, *morin*, *myricetin*, *kempferol*, dan *puerarin* juga memberikan penghambatan yang signifikan terhadap kegiatan XO hati.

Cos *et al.* (1997) menyatakan bahwa flavonoid sebagai inhibitor xantin oksidase mampu menghambat pembentukan xantin oksidase. Secara spesifik, Kostic *et al* (2015) menyatakan bahwa ekstrak tanaman yang mengandung flavonoid yaitu rutin yang merupakan salah satu subclas dari flavonoid berperan dalam penghambatan pembentukan asam urat (inhibitor xantin oksidase). Selain itu senyawa lain yang terkandung dalam daun sirsak adalah tanin, resin dan *crytallizable magostine* juga mampu mengatasi nyeri sendi pada penyakit *gout*. Senyawa tersebut berfungsi sebagai analgesik (peredam rasa sakit) yang kuat serta bersifat sebagai antioksidan. Sifat antioksidan yang terdapat pada daun sirsak dapat mengurangi terbentuknya asam urat melalui penghambatan produksi enzim *xantin oksidase* (XO) (Shabella, 2011).

Penelitian Gerry, Mulyadi, dan Vandri (2015) menunjukkan bahwa ada pengaruh mengkonsumsi rebusan air daun sirsak terhadap penurunan nyeri pada penderita *gout* arthritis di wilayah kerja Puskesmas Pineleng, Sulawesi Utara. Selain itu juga, pada penelitian Wijaya, Idriyanti, dan Rahima (2014) pemberian infusa daun sirsak dosis 0,13 mg/20g BB dapat menurunkan kadar asam urat yang paling besar dibandingkan dengan dosis lainnya dan allopurinol.

Seiring dengan perkembangan zaman, bentuk sediaan segar atau bahan rebusan kurang efektif dan efisien serta tidak dapat disimpan dalam waktu yang lama, sehingga perlu dilakukan suatu pengembangan bentuk sediaan farmasetik yaitu sediaan tablet. Sediaan tablet merupakan sediaan oral yang paling ringan dan paling kompak, paling mudah untuk diproduksi besar - besaran, serta memiliki ketepatan ukuran dan variabilitas kandungan yang paling rendah (Lachman, Lieberman dan Kanig, 1994). Tablet merupakan sediaan padat yang mengandung bahan obat dengan atau tanpa bahan pengisi (Departemen Kesehatan RI, 1995). Bentuk tablet dipilih karena memiliki beberapa keuntungan yaitu kemudahan diproduksi dalam skala besar dan dengan kecepatan produksi yang tinggi, kemudahan penggunaan, ketepatan dosis dalam tiap tablet, dan tablet mudah dibawa oleh pasien. Tablet diformulasi dengan menggunakan bahan aktif dan bahan tambahan.

Bahan tambahan yang digunakan termasuk bahan penghancur dan bahan pengikat. Bahan penghancur (*disintegrant*) adalah bahan yang berfungsi untuk menghancurkan tablet pada saat tablet kontak dengan cairan (Hadisoewignyo dan Fudholi, 2016). Bahan penghancur yang digunakan adalah *sodium starch glycolate* (SSG) yang banyak digunakan sebagai disintegran dalam formulasi tablet dan kapsul terutama pembuatan tablet dengan metode granulasi basah. Konsentrasi yang digunakan dalam formulasi umumnya antara 2% - 8%, dengan konsentrasi optimum sebagai penghancur secara umum 4%. Kelebihan SSG dibandingkan superdisintegran yang lain ialah memiliki daya pengembang yang cukup besar sehingga pengembangan tersebut memberikan dorongan ke arah sekelilingnya dan membantu proses pecahnya tablet. Selain itu, efektifitas *sodium starch glycolate*

dipengaruhi oleh adanya eksipien hidrofobik. Meningkatnya tekanan kompresi tidak berpengaruh pada waktu hancur tablet (Rowe, Sheskey, and Quinn, 2009).

Bahan pengikat adalah bahan yang berfungsi untuk membentuk ikatan antar partikel supaya terbentuk tablet yang memenuhi persyaratan kekerasan tablet, dan kerapuhan tablet (Hadisoewignyo dan Fudholi, 2016). Bahan pengikat yang digunakan adalah Polivinilpirolidon (PVP K30). PVP K-30 berfungsi sebagai pengikat dengan konsentrasi 0,5%-5% (Rowe, Sheskey, and Quinn, 2009). Penelitian Hadisoewignyo *et al.* (20016) menyebutkan bahwa konsentrasi optimum PVP K-30 yang dapat digunakan sebagai pengikat adalah 3%-5%. PVP K-30 adalah pengikat yang dapat digunakan dalam keadaan kering atau dalam larutan dan memiliki kekuatan mengikat tinggi yang cocok untuk metode granulasi basah dan kompresi langsung. Penggunaan PVP K-30 sebagai pengikat dalam pembuatan tablet dengan metode granulasi basah akan menghasilkan butiran granul dengan sifat aliran yang baik karena larutan PVP K-30 dapat menyebar dengan baik selama granulasi sehingga membentuk sebuah jembatan cairan antara partikel yang akan menghasilkan ikatan yang baik sehingga proses pengerasan tablet menjadi sangat baik. Penggunaan PVP K-30 sebagai pengikat menghasilkan tablet dengan kekerasan yang baik dan kerapuhan rendah, tetapi memiliki waktu hancur tinggi. Selain itu, pada metode granulasi dengan menggunakan PVP-alkohol dapat diproses dengan baik, cepat kering, dan sifat kempa sangat baik (Siregar dan Wikarsa, 2010) dan pada umumnya menghasilkan granul yang keras dengan sifat aliran yang sangat baik (Foltman and Anisul, 2008).

Metode pembuatan tablet ekstrak daun sirsak yang dipilih yaitu metode granulasi basah. Metode granulasi basah merupakan metode yang dilakukan dengan cara membasahi semua massa tablet dengan larutan pengikat sampai membentuk massa basah yang siap digranulasi (Hadisoewignyo dan Fudholi, 2016). Metode ini terpilih karena ekstrak daun sirsak yang digunakan dalam pembuatan tablet memiliki sifat alir yang buruk dan kompaktilitas yang buruk sedangkan zat aktif berkhasiat dalam daun sirsak yaitu senyawa golongan flavonoid mempunyai sifat yang mudah larut dalam pelarut air dan tahan terhadap pemanasan (Markham, 1988). Selain itu juga, ekstrak daun sirsak memiliki sifat yang higroskopis sehingga menggunakan metode granulasi basah agar dapat memperbaiki sifat alir dari ekstrak daun sirsak, meminimalkan debu dan cocok untuk bahan yang lembap dan higroskopis (Siregar dan Wikarsa, 2010). Hal ini juga dibuktikan dari hasil orientasi dan dari adanya sertifikat analisis (COA) ekstrak daun sirsak yang menyebutkan ekstrak daun sirsak memiliki sifat yang higroskopis.

Penelitian ini menggunakan desain optimasi *factorial design* untuk memperoleh formula optimum. Optimasi adalah suatu teknik yang memberikan keuntungan baik pemahaman maupun kemudahan dalam mencari dan memakai suatu ranges faktor – faktor untuk formula dan prosesnya (Hadisoewignyo dan Fudholi, 2016). Jumlah percobaan yang dilakukan dalam metode ini sebanyak 2^n dengan 2 adalah jumlah tingkat dan n adalah jumlah faktor. Faktor adalah variabel yang ditetapkan, sedangkan tingkat adalah nilai yang ditetapkan untuk faktor (Hadisoewignyo dan Fudholi, 2016). Metode *factorial design* dilakukan dengan dua faktor yaitu konsentrasi PVP K-30 sebagai pengikat dan konsentrasi *sodium starch glycolate* sebagai penghancur. Konsentrasi

tingkat rendah PVP K-30 yang digunakan yaitu 3% dan konsentrasi tingkat tinggi PVP K-30 yang digunakan yaitu 5%. Konsentrasi tingkat rendah *sodium starch glycolate* yang digunakan adalah 2%, dan konsentrasi tingkat tinggi *sodium starch glycolate* yang digunakan adalah 8%. Respon yang akan diamati pada penelitian ini adalah kekerasan, kerapuhan dan waktu hancur tablet. Metode analisis statistik menggunakan *one-way anova* untuk perbedaan antar betas dan formula, apabila terdapat perbedaan bermakna dari analisa statistik akan dilanjutkan dengan uji *post-hoc HSD (Honestly Significant Difference)*. Analisis statistik yang digunakan untuk program optimasi adalah *Yate's Treatment* dengan $\alpha = 0,05$ (Jones, 2010).

Mengatasi permasalahan mengenai bentuk sediaan segar dari ekstrak daun sirsak maka dilakukan optimasi formula tablet ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L) dengan menggunakan PVP K-30 sebagai pengikat dan *sodium starch glycolate* sebagai penghancur. Pembuatan tablet ini menggunakan metode granulasi basah karena sifat alir dari ekstrak daun sirsak buruk dan kompatibilitas buruk serta kandungan senyawa aktif dalam daun sirsak tahan terhadap pemanasan. Upaya pencarian formula optimum dari ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L) dilakukan dengan *design optimasi factorial design* dengan menggunakan 2 faktor dan 2 tingkat.

1.2 Rumusan masalah

1. Bagaimana pengaruh konsentrasi PVP K-30, konsentrasi *sodium starch glycolate* dan interaksi keduanya terhadap mutu fisik tablet ditinjau dari kekerasan tablet, kerapuhan tablet, dan waktu hancur tablet?

2. Bagaimana rancangan komposisi formula optimum menggunakan PVP K-30 dan *sodium starch glycolate* yang dapat menghasilkan mutu fisik tablet yang memenuhi persyaratan ditinjau dari kekerasan tablet, kerapuhan tablet, dan waktu hancur tablet?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui pengaruh konsentrasi PVP K-30 sebagai pengikat dan konsentrasi *sodium starch glycolate* sebagai penghancur serta bagaimana interaksinya terhadap evaluasi mutu fisik tablet yaitu kekerasan, kerapuhan dan waktu hancur tablet.
2. Mengetahui rancangan komposisi formula optimum dalam kombinasi PVP K-30 dan *sodium starch glycolate* yang dapat menghasilkan mutu fisik tablet ditinjau dari kekerasan, kerapuhan, dan waktu hancur tablet yang memenuhi persyaratan.

1.4 Hipotesis Penelitian

1. Konsentrasi PVP K-30 sebagai pengikat dan konsentrasi *sodium starch glycolate* sebagai penghancur serta interaksinya memberikan pengaruh pada mutu fisik tablet ditinjau dari kekerasan, kerapuhan dan waktu hancur tablet.
2. Dapat diperoleh rancangan komposisi formula optimum dengan menggunakan PVP K-30 dan *sodium starch glycolate* yang dapat menghasilkan mutu fisik tablet ditinjau dari kekerasan, kerapuhan dan waktu hancur tablet yang telah memenuhi persyaratan.

1.5 Manfaat Penelitian

Manfaat penelitian ini adalah dikembangkannya formula tablet ekstrak kering daun sirsak yang memenuhi persyaratan mutu fisik tablet serta dapat menambah kepercayaan masyarakat terhadap obat tradisional, dan membantu upaya peningkatan kesehatan masyarakat dengan menggunakan obat tradisional yang aman, efektif, dan nyaman di konsumsi oleh konsumen.