

## BAB 1

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang

*Gout* atau yang lebih dikenal dengan asam urat merupakan suatu penyakit metabolik yang ditandai dengan terjadinya artritis akut berulang yang dikarenakan adanya endapan monosodium urat pada persendiaan dan tulang rawan, yang dapat juga terjadi pembentukan batu asam urat pada ginjal, tofi, dan nefritis interstisial. *Gout* biasanya disebabkan oleh kadar asam urat yang tinggi dalam serum yaitu suatu senyawa sukar larut yang merupakan produk akhir utama metabolisme purin (Furst dan Ulrich, 2011).

Penyakit asam urat sangat berhubungan dengan hiperurisemia akibat kelebihan produksi asam urat yang disebabkan oleh tingginya asupan makanan yang kaya asam nukleat seperti jeroan, kacang-kacangan, makanan hasil laut dan makanan hasil fermentasi (Owen and Johns, 1999). Penyakit asam urat disebabkan karena adanya katabolisme purin yang berubah menjadi xantin selanjutnya berubah menjadi asam urat oleh aktivitas xantin oksidase. Enzim xantin oksidase (XO) memiliki peran penting dalam katabolisme purin dan mempunyai 2 bentuk, yaitu xantin oksidase (XO) dan xantin dehidrogenase (XDH). Enzim XDH dapat dikonversikan menjadi XO dan dapat mengkatalis oksidasi hipoxantin menjadi xantin kemudian menjadi asam urat yang berperan penting pada *gout* (Cos *et al.*, 1998).

Terjadinya penyakit asam urat dapat dikendalikan dengan menghambat aktivitas xantin oksidase melalui pengobatan secara sintetik maupun secara tradisional dengan menggunakan bahan-bahan alternatif yang terdapat dalam tanaman. Penggunaan obat sintetik dalam upaya penyembuhan asam urat dapat dilakukan dengan mengkonsumsi allopurinol,

yang digunakan untuk menghambat aktivitas enzim xantin oksidase. Penggunaan obat sintetik dapat memberikan banyak efek samping dan reaksi alergi. Oleh sebab itu diperlukan pengobatan alternatif yang lebih aman dan efek samping lebih rendah. Cos *et al.* (1998) menemukan bahwa senyawa Flavonoid pada tanaman yang berperan sebagai obat untuk penyakit asam urat karena mampu menghambat aktivitas xantin oksidase.

Indonesia mempunyai keanekaragaman sumber alam hayati yang bermanfaat bagi kehidupan manusia dalam memenuhi kebutuhan sandang, pangan, pendidikan dan kesehatan. Pemakaian dan pengelolaan sumber daya alam ini seharusnya digunakan secara maksimal sehingga manfaatnya dapat dirasakan oleh masyarakat (Supriatna, 2008). Sejak jaman dahulu kala masyarakat Indonesia menggunakan cara-cara pengobatan dengan menggunakan tanaman yang ada di lingkungan secara turun-temurun yang dikenal dengan pengobatan tradisional.

Salah satu tanaman yang dapat digunakan dalam pengobatan asam urat adalah sirsak atau *soursop* (*Annona muricata* L.). Daun sirsak memiliki berbagai macam kandungan senyawa asetogenin antara lain anomurisin A, B, gigantetrosin A, anonasin-10-on, murikatetrosin A, B, anonasin, goniotalamin, murikatosin A, B, anomurisin C, murikatosin C, anomutasin, (2,4-*trans*)-10R-anonasin-A-on, (2,4-*cis*)-10 R-anonasin-A-on, anomurisin E, murikapentosin, anopentosin A, B, C, *cis*-, dan *trans*-anomurisin-D-on. Minyak atsiri daun sirsak mengandung 80 senyawa dengan komponen utamanya yaitu kariofilen (13,6%), kadinen (9,1%), epi-kadinol (8,4%), dan kadinol (8,3%). Kandungan senyawa fenol daun sirsak (termasuk flavonoid) adalah kuersetin 3-O- $\alpha$ -ramnosil-(1 $\rightarrow$ 6)- $\beta$ -soforosid, asam galat, epikatekin, kuersetin 3-O-rutinosid (rutin), kuersetin 3-O-neohispreposid, kuersetin 3-O-robinosid, katekin, asam klorogenat, argentinin (1-N,N-dimetiletan-il-4,6-dimetoksi-3,8-dihidroksi fenantren), kamferol 3-O-

rutinosid, kuersetin 3-O-glukosid, dan kaempferol. Daun sirsak mengandung tujuh alkaloid isokuinolin retikulon, koklaurin, koreksimin, aterospermin, stefarin, anomurin, dan anomurisin (Kementerian Kesehatan Indonesia, 2010). Golongan senyawa Flavonoid yang paling dominan untuk menghambat xantin oksidase yaitu Flavonol (Kelly, 2011). Rutin merupakan suatu senyawa yang berasal dari golongan Flavonoid yang mampu menghambat aktivitas xantin oksidase, sehingga mampu menurunkan rasa sakit oksidatif (Cos *et al.*, 1998).

Menurut penelitian dilakukan oleh Wijaya, Indriyati, dan Rahimah (2014), dimana infusa air daun sirsak dapat menurunkan kadar asam urat pada hewan mencit percobaan dengan dosis 0,13 mg/20 g BB lebih besar menurunkan kadar asam urat dibandingkan dari dosis 0,065 mg/ 20 g BB, 0,26 mg/ 20 g BB dan kelompok yang diberi obat allopurinol sebagai kontrol positif dengan dosis yang sama dengan pemberian infusa air daun sirsak. Penelitian klinis yang mendukung dilakukan oleh Gerry, Mulyadi dan Kallo (2015), yang melakukan penelitian tentang pengaruh mengkonsumsi rebusan air daun sirsak terhadap penurunan nyeri pada penderita *gout atritis* di wilayah kerja Puskesmas Pineleng, Sulawesi Utara. Hasil yang didapatkan setelah diberikan rebusan air daun sirsak tingkat nyeri pada responden kelompok intervensi mengalami penurunan yang lebih cepat dari pada kelompok kontrol yang tidak diberikan intervensi.

Pada jaman yang berkembang dan maju, bentuk sediaan segar atau bahan rebusan kurang efektif dan efisien juga tidak dapat disimpan dalam waktu yang cukup lama, sehingga perlu dilakukan suatu pengembangan bentuk sediaan farmasetik yaitu sediaan tablet (Suryani, 2012). Tablet merupakan salah satu sediaan solida yang paling banyak dibuat. Hal ini dikarenakan pemberiannya mudah, dosis lebih tepat dibandingkan sediaan cair, lebih stabil, dan mudah disimpan. Salah satu dasar untuk membuat

tablet yang baik adalah formulasi tablet karena mempengaruhi bioavailabilitas obat. Faktor yang mempengaruhi bioavailabilitas obat yaitu pelepasan obat yang diatur oleh bahan-bahan tambahan pada tablet sehingga salah satu cara untuk meningkatkan pelepasan obat adalah dengan optimasi formula sehingga didapatkan pelepasan obat yang sesuai dengan keinginan (Hadisoewignyo dan Fudholi, 2016).

Bahan aktif yang digunakan dalam penelitian berupa ekstrak air daun sirsak dengan dosis konversi dari penelitian yang dilakukan oleh Wijaya, Indriyati, dan Rahimah (2014) yaitu 50,427 mg/ 70 kg BB manusia sedangkan ekstrak air daun sirsak yang digunakan sebesar 100 mg per tablet. Formulasi tablet ekstrak daun sirsak dibuat dengan menggunakan metode granulasi basah. Metode granulasi basah yaitu metode yang dilakukan dengan cara membasahi semua massa tablet dengan larutan pengikat sampai membentuk massa basah yang siap digranulasi. Metode granulasi basah digunakan karena menurut *certificate of analysis* ekstrak air daun sirsak memiliki sifat yang lembap dan higroskopis, sedangkan sifat alir yang buruk dan kompaktilitas yang buruk diketahui saat melakukan orientasi bahan penelitian. Zat aktif berkhasiat dalam ekstrak air daun sirsak diantaranya rutin mempunyai sifat yang stabil dalam pelarut air dan tahan terhadap pemanasan, dengan metode granulasi basah dapat memperbaiki sifat alir ekstrak air daun sirsak yang buruk, kompaktilitasnya yang buruk dan dapat meminimalkan debu dan cocok untuk bahan lembap dan higroskopis seperti ekstrak air daun sirsak (Siregar dan Wikarsa, 2010).

Formulasi tablet yang dibuat menggunakan ekstrak air daun sirsak yang didapat dari PT. Javaplant, Karanganyar, Surakarta. Pada penelitian ini dilakukan optimasi terhadap konsentrasi PVP K-30 sebagai pengikat dan *crospovidone* sebagai penghancur. Alasan menggunakan PVP K-30 karena dapat menghasilkan kekerasan tablet yang bagus dan kerapuhan rendah,

tetapi memiliki waktu hancur yang tinggi, tingginya waktu hancur dihasilkan dari ikatan yang kuat antara partikel dan dapat menghasilkan kekerasan tablet yang tinggi. PVP K-30 yang higroskopis dapat menyebabkan air pada udara dapat diserap ke dalam tablet yang dapat mengurangi kemampuan mengembang ketika kontak dengan media cair sehingga menghasilkan waktu hancur tablet yang panjang (Hadisoewignyo *et al.*, 2016). Alasan menggunakan *crospovidone* karena dapat secara cepat terdispersi dan mengembang pada air, tetapi tidak terbentuk gel setelah mengalami kontak dengan air dan semuanya menjadi larut dalam air. *Crospovidone* secara signifikan lebih kompresibel daripada *superdisintegrant* lainnya, yang memungkinkan untuk tablet hancur dengan cepat dan kerapuhan tablet rendah (Santanu *et al.*, 2012). Karena hal tersebut, harus dilakukan penelitian optimasi terhadap penggunaan pengikat dan penghancur yang dapat menghasilkan sifat mutu fisik tablet yang memenuhi persyaratan. Pada penelitian Hadisoewignyo *et al.* (2015) interaksi antara konsentrasi PVP K-30 dan konsentrasi *crospovidone* berpengaruh signifikan terhadap kekerasan tablet ekstrak etanol salam-sambiloto, dimana interaksi konsentrasi PVP K-30 dan konsentrasi *crospovidone* dapat meningkatkan kekerasan tablet ekstrak etanol salam-sambiloto, karena hal tersebut dipilih kombinasi pemakaian PVP K-30 sebagai pengikat dan *crospovidone* sebagai penghancur.

Untuk mendapatkan mutu sediaan tablet yang sesuai dengan persyaratan dan berkualitas maka perlu pula untuk memperhatikan bahan tambahan yang digunakan dalam optimasi formula tablet ekstrak air daun sirsak. Bahan tambahan yang akan digunakan pada formula tablet yaitu PVP K-30 sebagai bahan pengikat (*binder*), *crospovidone* sebagai penghancur (*disintegrant*), avicel PH-101 sebagai pengisi (*diluent/filler*), dan magnesium stearat sebagai pelicin (*lubricant*).

Pemakaian PVP K-30 sebagai penghancur dikarenakan PVP K-30 merupakan polimer sintetik yang dapat digunakan sebagai pengikat juga baik membuat granulasi basah (Lachman, Lieberman, dan Kanig, 1994). Mekanisme kerja PVP K-30 adalah saat awal digunakan dalam bentuk larutan yang mampu membasahi permukaan partikel dengan membentuk jembatan cair antar partikel sehingga dapat mengikat antar partikel dan membentuk jembatan padat pada saat pengeringan di oven (Hadisoewignyo dan Fudholi, 2016). Pemakaian *crospovidone* sebagai bahan penghancur memiliki kelebihan antara lain dapat menyebabkan hancurnya tablet dalam waktu lebih cepat dengan konsentrasi rendah, tidak membentuk kompleks dengan bahan aktif karena merupakan polimer yang nonionik (Bhusnure *et al.*, 2015) dan digunakan sebagai bahan penghancur dalam formulasi kapsul dan tablet dengan metode kempa langsung, granulasi kering maupun granulasi basah (Rowe, Sheskey, and Quinn, 2009). *Crospovidone* mempunyai mekanisme kerja untuk memberikan disintegrasi yang cepat yaitu aksi pengembangan (*sweeling*), penarikan air, dan deformasi. Tekanan kompresi saat pencetakan tablet akan mengakibatkan *crospovidone* mengalami deformasi. Ketika kontak dengan air *crospovidone* dapat menyerap air melalui aksi kapiler karena memiliki partikel berpori. Hal tersebut mengakibatkan *crospovidone* kembali pada struktur normalnya dan kemudian mengembang sebesar 95% sampai 120% tanpa membentuk gel. Pengembangan volume yang cepat dan tekanan hidrostatik tinggi akibat pengembangan *crospovidone* menyebabkan tablet hancur (Kumar and Nirmala, 2012). Pemakaian magnesium stearat sebagai pelincir digunakan dalam konsentrasi rendah karena sifat hidrofobik yang mempengaruhi penetrasi air ketika pengujian waktu hancur.

Pada penelitian ini menggunakan metode *factorial design* dengan dua faktor antara lain konsentrasi PVP K-30 yang sesuai dengan rentang

konsentrasi lazim pada literatur yaitu 0,5-5% (Rowe, Sheskey, and Quinn, 2009) didukung oleh penelitian yang dilakukan oleh Hadisoewignyo *et al.* (2016) penggunaan konsentrasi PVP K-30 sebagai pengikat formulasi tablet ekstrak etanol daun salam-sambiloto dengan konsentrasi PVP K-30 digunakan konsentrasi 3-5% dan konsentrasi *crospovidone* 3-5%. Hasil yang diperoleh menunjukkan hasil yang signifikan diperoleh dengan kombinasi konsentrasi PVP K-30 3,06% dan konsentrasi *crospovidone* 4,85% yang memiliki hasil teoritis kekerasan tablet 6,17 kp, persen kerapuhan 0,44%, dan waktu hancur 39,61 menit. Oleh sebab itu penelitian ini digunakan konsentrasi PVP K-30 adalah 1-3%, dengan tingkat rendah (-1) yaitu 1% dan tingkat tinggi (+1) yaitu 3%. Alasan penggunaan konsentrasi PVP K-30 pada konsentrasi yang rendah dari penelitian sebelumnya karena pada saat orientasi pembuatan tablet ekstrak air daun sirsak didapatkan hasil yang memenuhi persyaratan mutu fisik granul dan tablet. Sedangkan konsentrasi penghancur *crospovidone* mengacu pada konsentrasi lazim yaitu 2-5% (Rowe, Sheskey, and Quinn, 2009) dan didukung oleh penelitian Hyder and Sharma (2012) yang menyebutkan konsentrasi 2-5% untuk pembuatan tablet rupatadin fumarat menghasilkan waktu hancur yang lebih baik dibandingkan dengan penggunaan asam alginat dan CMC Na. Penelitian lainnya oleh Hadisoewignyo *et al.* (2016) dalam mengoptimasi formula tablet ekstrak etanol salam-sambiloto menggunakan gelatin sebagai pengikat dan *crospovidone* sebagai penghancur, dimana konsentrasi penghancur yang digunakan 3-5%. Hasil yang diperoleh menunjukkan hasil yang signifikan dapat diperoleh dengan konsentrasi *crospovidone* 3,45% yang memiliki hasil teoritis kekerasan tablet 6,77 kp, persen kerapuhan 0,35%, dan waktu hancur 12,76 menit. Jadi dari penelitian tersebut konsentrasi *crospovidone* yang digunakan adalah konsentrasi 3-5% dengan tingkat rendah (-1) yaitu 3% dan tingkat tinggi (+1) yaitu 5%.

Pada penelitian ini akan dilakukan optimasi formula agar didapatkan tablet ekstrak air daun sirsak yang memiliki mutu fisik tablet yang baik. Optimasi formula menggunakan metode *factorial design* menggunakan *software design expert* versi 10.0 *trial* dengan dua faktor yaitu konsentrasi PVP K-30 dan konsentrasi *crospovidone*. Masing-masing faktor menggunakan dua tingkat, tingkat tinggi dan rendah, sehingga diperoleh 4 formula. Konsentrasi PVP K-30 pada tingkat rendah adalah 1% dan 3% untuk tingkat tinggi, sedangkan untuk *crospovidone* 3% untuk tingkat rendah dan 5% untuk tingkat tinggi. Parameter yang akan digunakan pada penelitian ini adalah kekerasan tablet, kerapuhan tablet, dan waktu hancur tablet. Metode *factorial design* merupakan salah satu metode untuk mengetahui formula optimum dari sebuah formula dan signifikan tidaknya maupun efek interaksinya. Dapat dikatakan, metode *factorial design* jauh lebih efektif dan efisien daripada metode pendekatan secara bertahap (*trial and error*) yang membutuhkan kreativitas dari formulator, memakan waktu yang lama, biaya yang mahal, dan sering mengalami kegagalan (Bolton, 1990). Metode analisis statistik menggunakan *one-way annava* untuk perbedaan antar betas dan formula, apabila terdapat perbedaan dari analisa statistik akan dilanjutkan dengan uji *post-hoc* HSD (*Honestly Significant Difference*). Analisis statistik yang dipakai untuk program optimasi yaitu *Yate's Treatment*  $\alpha = 0,05$  (Jones, 2010).

## 1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh konsentrasi PVP K-30 dan konsentrasi *crospovidone* serta interaksinya terhadap mutu fisik tablet ekstrak daun sirsak yang ditinjau dari kekerasan tablet, kerapuhan tablet, dan waktu hancur tablet?

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

### **1.3 Tujuan Penelitian**

1. Mengetahui pengaruh konsentrasi PVP K-30 dan konsentrasi *crospovidone* serta interaksinya terhadap mutu fisik tablet ekstrak daun sirsak yang ditinjau dari kekerasan tablet, kerapuhan tablet, dan waktu hancur tablet.
2. Mengetahui rancangan komposisi optimum formula tablet ekstrak daun sirsak dengan menggunakan konsentrasi PVP K-30 dan konsentrasi *crospovidone* yang memenuhi persyaratan ditinjau dari kekerasan tablet, kerapuhan tablet, dan waktu hancur tablet.

### **1.4 Hipotesis Penelitian**

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

## **1.5 Manfaat Penelitian**

Manfaat penelitian ini adalah membantu pengembangan formulasi yang menggunakan bahan alam sebagai bahan aktif berkhasiat. Selain itu, dapat diperoleh formula tablet ekstrak air daun sirsak yang memenuhi persyaratan mutu fisik tablet sehingga dapat bermanfaat bagi perkembangan formulasi sediaan bahan alam obat anti asam urat.