

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Asam urat merupakan senyawa kimia hasil akhir dari metabolisme asam nukleat atau metabolisme purin dalam tubuh. Berdasarkan penyelidikan bahwa 90% dari asam urat merupakan hasil katabolisme purin yang dibantu oleh enzim guanase dan xantin oksidase (Shamley, 2005). Secara alami, asam urat diproduksi dalam tubuh melalui jalur metabolisme yang menggunakan makanan dan minuman sebagai substrat. Mengonsumsi makanan dengan kandungan purin tinggi seperti kacang-kacangan, melinjo atau emping dan minuman yang bersoda dapat menaikkan kadar asam urat dalam darah (Sustrani dkk., 2005). Hiperurisemia adalah keadaan dimana terjadi peningkatan kadar asam urat darah diatas normal. Pada sebagian besar penelitian epidemiologi, disebut sebagai hiperurisemia jika kadar asam urat serum orang dewasa lebih dari 7,0 mg/dl dan lebih dari 6,0 mg/dl pada perempuan. Keadaan hiperurisemia akan beresiko timbulnya arthritis *gout*, nefropati *gout*, atau batu ginjal. Hiperurisemia dapat terjadi akibat peningkatan metabolisme asam urat (*overproduction*), penurunan ekskresi asam urat urin (*underexcretion*), atau gabungan keduanya (Wortmann, 2009).

Jenis *urate lowering agent* yang pertama yaitu golongan xantin oksidase inhibitor dengan cara kerja penghambatan oksidasi hipoxantin menjadi xantine, dan xantine menjadi asam urat. Obat yang termasuk golongan ini adalah allopurinol (Wortmann, 2009). Namun, penggunaan allopurinol menunjukkan beberapa efek samping seperti reaksi alergi dan ruam kulit. Dalam beberapa kasus yang lebih parah reaksi hipersensitivitas dapat dilihat, seperti *Steven-Johnson Syndrome* (Fagugli *et al.*, 2008). Untuk dapat meminimalkan efek obat tersebut, pemanfaatan antihiperurisemia alam

adalah salah satu solusi, namun pemanfaatannya masih sangat sedikit. Beberapa tanaman asli Indonesia yang dapat menurunkan konsentrasi asam urat adalah buah mahkota dewa (Laksmiawati dan Ratnasari, 2006) dan buah naga (Anggraini, Suprijono dan Wahyusetyaningrum, 2013). Kemampuan ekstrak tanaman tersebut dalam menurunkan konsentrasi asam urat karena kandungan senyawa flavonoidnya. Salah satu tanaman yang mengandung flavonoid adalah Sirsak (*Annona muricata* L.). Sirsak merupakan salah satu tanaman obat yang dapat digunakan sebagai pengobatan baik berupa daun, buah maupun bagian lainnya (Mardiana dan Ratnasari, 2011). Sirsak (*Annona muricata* L.) adalah tanaman buah yang berasal dari wilayah tropis di Benua Amerika, tepatnya di Amerika Tengah dan Amerika Latin (Departemen Kesehatan, 2010). Senyawa yang terkandung di dalam sirsak di antaranya beberapa senyawa asetogenin seperti anomurisin A, B, gigantetrosin A, anonasin-10-on, murikatetrosin A, B, anonasin, goniotalamisin. 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 flavonoid) adalah kuersetin, asam galat, epikatekin, katekin, asam klorogenat, argentinin, dan kaempferol (Departemen Kesehatan RI, 2010). Kandungan flavonoid terbanyak terdapat pada daunnya. Beberapa senyawa flavonoid dan alkaloid dapat menghambat kerja enzim xantin oksidase sehingga dapat menghambat pembentukan asam urat dalam tubuh (Cos *et al.*, 1998). Flavonoid golongan flavon dan flavonol memiliki daya inhibisi lebih tinggi dari pada golongan flavonoid yang lainnya karena posisi gugus hidroksilnya lebih mudah menangkap elektron dari sisi aktif xantin oksidase. Rutin dikategorikan sebagai flavonol, salah satu dari enam sub kelas senyawa flavonoid. Pengaruh rutin terhadap xantin oksidase, sifatnya dapat menghambat dan mencegah produksi asam urat dengan menghambat oksidasi

hipoxantin menjadi xantin dan xantin menjadi asam urat, sehingga dapat meringankan gejala *gout* (Kostic *et al.*, 2015).

Dalam penelitian Gerry, Mulyadi dan Vandri tahun 2015 menunjukkan bahwa ada pengaruh mengkonsumsi rebusan daun sirsak terhadap penurunan nyeri pada penderita *gout* arthritidis di wilayah kerja Puskesmas Pineleng, Sulawesi Utara. Penelitian lain yang dilakukan Wijaya, Indrayanti dan Rahima (2014) terhadap ekstrak air daun sirsak yang diperoleh dari metode infusa dapat menurunkan kadar asam urat dalam darah mencit model hiperurisemia. Hasil penelitian menunjukkan bahwa dengan dosis 0,13 mg/20g BB dapat menurunkan kadar asam urat.

Tim redaksi trumbus (2011) menyatakan bahwa daun sirsak telah digunakan sebagai obat asam urat sejak dahulu. Daun sirsak yang sudah cukup tua tapi masih hijau dipilih kira-kira 6 sampai 10 lembar kemudian dicuci hingga bersih. Daun sirsak dipotong-potong dengan tujuan memperluas permukaan kontak dengan pelarut sehingga senyawa aktif pada daun benar-benar keluar. Daun diseduh dengan dua gelas air panas, dibiarkan hingga air tersisa satu gelas. Ramuan tersebut diminum sehari dua kali yaitu pagi dan malam hari. Pemakaian secara tradisional tersebut dirasa kurang efektif dan efisien karena takaran yang digunakan dan kesetabilan sediaan, sehingga diperlukan inovasi baru yang lebih efektif dan efisien karena takarannya lebih jelas dan lebih stabil, diantaranya dibuat sediaan obat dalam bentuk tablet. Sediaan obat dalam bentuk tablet merupakan suatu bentuk sediaan padat kompak yang dibuat secara kempa cetak dan dalam bentuk tabung pipih atau sirkular, kedua permukaannya rata atau cembung, mengandung satu jenis zat aktif atau lebih dengan atau tanpa zat tambahan. Zat tambahan yang digunakan dapat berfungsi sebagai zat pengisi, zat pengembang, zat pengikat, zat pelicin, zat pembasah atau zat lain yang cocok

(Departemen Kesehatan RI, 1979). Sediaan obat dalam bentuk tablet juga memiliki beberapa keuntungan diantaranya yaitu mudah dibawa, cocok untuk zat aktif yang sukar larut dalam air, dosis lebih akurat, durasi aksi kerja obat dapat dikontrol, dapat menutup rasa dan bau yang tidak enak, memiliki ketahanan fisik yang cukup terhadap gangguan mekanis selama produksi, pengemasan dan transport, stabil terhadap udara dan suhu lingkungan, bebas dari kerusakan fisik, serta stabil cukup lama selama penyimpanan (Lachman, Lieberman and Kanig, 1994).

Metode pembuatan tablet ekstrak air daun sirsak yaitu metode granulasi basah. Granulasi basah adalah metode yang dilakukan dengan cara membasahi massa tablet menggunakan larutan pengikat sampai diperoleh tingkat kebasahan tertentu, lalu digranulasi. Pada umumnya, metode granulasi basah digunakan untuk zat yang sulit dicetak karena mempunyai sifat alir, kompresibilitas dan kompaktibilitas yang buruk serta untuk bahan aktif yang sukar larut dalam air dan bahan yang tahan akan pemanasan dan lembap (Hadisoewignyo dan Fudholi, 2016). Selain itu, metode granulasi basah juga dapat memperbaiki waktu alir, meminimalkan debu dan cocok untuk bahan yang higroskopis (Siregar dan Wikarsa, 2010). Senyawa aktif yang digunakan dalam sirsak adalah rutin yang merupakan metabolit sekunder dengan sifat kelarutannya 1 gram larut dalam 1 liter air, 200 ml air mendidih, 7 ml alkohol mendidih, larut dalam piridin, formida, dan larut dalam alkali tetapi sukar larut dalam alkohol, aseton dan etil asetat serta tidak larut dalam kloroform, eter, benzena dan petroleum eter (Mursyidi, 1989).

Menurut Siregar dan Wikarsa (2010), selain metode pembuatan yang sesuai, bahan tambahan juga memegang peranan penting dalam pembuatan tablet, agar diperoleh konsistensi, bentuk dan bobot tablet yang sesuai. Bahan tambahan terdiri dari bahan pengikat, bahan penghancur atau *disintegrant*, bahan pengisi, dan bahan pelicin atau dapat juga ditambah

pemanis (Banker and Anderson, 1986). Suatu tablet yang baik, di samping memenuhi kriteria Farmakope, harus menunjukkan juga efek farmakologis yang cepat. Salah satu bahan tambahan dalam tablet ialah bahan pengikat. Bahan pengikat akan berperan sebagai perekat untuk mengikat serbuk-serbuk komponen tablet menjadi granul, yang selanjutnya akan membantu mengikat granul-granul menjadi tablet dalam proses pengempaan. Bila jumlah bahan pengikat terlalu sedikit, akan menghasilkan granul yang rapuh, sedangkan jika terlalu banyak, akan menghasilkan granul yang terlalu keras. Efektivitas bahan pengikat digambarkan oleh ketahanan mekanik tablet. Bahan pengikat berfungsi untuk membentuk ikatan antar partikel supaya terbentuk tablet yang baik yang memenuhi persyaratan bobot tablet, kekerasan tablet dan kerapuhan tablet (Hadisoewignyo dan Fudholi, 2016). Pada granulasi basah, bahan pengikat biasanya ditambahkan dalam bentuk larutan, namun dapat juga ditambahkan dalam bentuk kering, setelah dicampur dengan massa yang akan digranul baru ditambahkan pelarut. Polivinilpirolidon (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 (Hadisoewignyo dkk., 2016).

Pada penelitian sebelumnya, telah dibuktikan bahwa penggunaan PVP K-30 sebagai pengikat dalam pembuatan tablet dengan metode granulasi basah akan menghasilkan butiran dengan sifat aliran yang baik karena larutan PVP K-30 dapat menyebar dengan baik selama granulasi sehingga membentuk jembatan cair antara partikel yang akan menghasilkan ikatan yang baik, mengakibatkan proses tableting sangat baik. Pada penelitian ini digunakan dua pengikat yaitu PVP K-30 dengan konsentrasi 3% dan 5% dan gelatin dengan konsentrasi 3% dan 5%. Pada konsentrasi ini, dihasilkan tablet dengan kompresibilitas dan kompaktilitas butiran yang baik, cukup untuk

dikompresi menjadi tablet karena ikatan antara partikel memiliki kekuatan ikatan yang baik. Namun, tablet yang menggunakan gelatin sebagai bahan pengikat memberikan nilai kerapuhan yang lebih tinggi dibandingkan dengan tablet yang menggunakan PVP K-30 sebagai pengikat. Hal ini disebabkan karena tablet yang menggunakan gelatin sebagai bahan pengikat menghasilkan butiran sehingga porositasnya lebih besar yang dapat memfasilitasi masuknya air dan menyebabkan waktu hancur tablet akan lebih cepat dari tablet yang menggunakan PVP K-30 (Hadisoewignyo dkk., 2016).

Telah diketahui bahwa suatu sediaan obat akan menunjukkan efek terapi yang baik setelah sediaan tersebut diabsorpsi oleh tubuh. Bahan aktif dalam produk obat mengalami pelepasan melalui proses disintegrasi, disolusi untuk kemudian obat siap diabsorpsi oleh tubuh (Shargel and Yu, 1988). Untuk mempercepat disintegrasi tablet maka ditambahkan *disintegrant* atau bahan penghancur yang akan membantu hancurnya tablet menjadi granul, selanjutnya menjadi partikel-partikel penyusun ketika tablet kontak dengan air atau cairan lambung sehingga akan meningkatkan kecepatan disolusi tablet.

Pada penelitian yang dilakukan oleh Gordon *et al.* (1993), yang meneliti efek dari *disintegrant* Ac-Di-Sol , Sodium Starch Glycolate/SSG, dan crosspovidone/PVP-XL) terhadap disolusi tablet menunjukkan bahwa penggunaan Ac-Di-Sol pada konsentrasi 2% sebagai *disintegrant* jauh lebih baik dibandingkan dengan SSG maupun PVP-XL. Penelitian lain yang dilakukan Priyanka dan Vandana (2013), konsentrasi Ac-Di-Sol kisaran antara 1-5% b/b, meskipun biasanya 1-3% b/b digunakan dalam tablet yang menggunakan metode kompresi langsung dan 2-4% b/b untuk tablet yang dibuat dengan metode granulasi basah. Ac-Di-Sol dipilih sebagai bahan penghancur karena memiliki afinitas yang besar pada air dan dapat mengembangkan tablet dengan baik (Marshall and Rudnic, 1989).

Untuk menghasilkan suatu sediaan tablet yang memenuhi persyaratan, jumlah atau konsentrasi dari bahan tambahan yang digunakan harus benar-benar diperhitungkan termasuk bahan pengikat dan bahan penghancur. Jika bahan pengikat yang digunakan terlalu banyak atau konsentrasinya terlalu tinggi maka tablet menjadi keras dan waktu hancurnya lama (King, 1975). Tetapi jika digunakan dalam jumlah kecil, sediaan menjadi rapuh. Demikian juga dengan *disintegrant*, jika digunakan dalam jumlah banyak, bahan penghancur pada umumnya berbentuk partikel halus (*finest*) akan memberikan masalah dalam proses pengempaan tablet, misalnya terjadinya *capping* dan *laminating*. Sebaliknya jika digunakan dalam jumlah kecil, maka tablet akan sulit hancur atau waktu hancurnya lama dan akan mempengaruhi disolusi tablet (Hadisoewignyo dan Fudholi, 2016).

Untuk mengatasi permasalahan tersebut, maka perlu dilakukan penelitian tentang optimasi formula tablet ekstrak air daun sirsak dengan bahan tambahan PVP K-30 sebagai pengikat dan Ac-Di-Sol sebagai penghancur. Upaya pencarian formula optimum dilakukan dengan *factorial design* yang merupakan salah satu metode untuk mengetahui faktor-faktor yang berpengaruh maupun interaksinya dan untuk mendapatkan formula optimum. Dengan kata lain *factorial design* merupakan cara yang lebih efisien dari pada pendekatan secara bertahap (*trial and error*) yang membutuhkan kreativitas dari formulator, memakan waktu yang lama, membutuhkan biaya yang besar dan sering mengalami kegagalan (Bolton, 1990). Pada penelitian ini digunakan *factorial design 2ⁿ* dan bertujuan untuk mempelajari pengaruh dua faktor, yang berupa variasi kadar dan interaksi dari kedua bahan penyusun tablet yaitu PVP K-30 dan Ac-Di-Sol terhadap sifat fisik tablet (kekerasan tablet, kerapuhan tablet, dan waktu hancur tablet). Data yang diperoleh dianalisa dengan *Yate's treatment* untuk menentukan

faktor yang memiliki pengaruh signifikan terhadap respon dengan $\alpha = 0,05$. Selain itu persamaan polinomial dan *contour plot* dapat ditentukan. Formula optimum ditentukan berdasarkan *superimposed contour plot* (Jones, 2010).

1.2 Rumusan Masalah Penelitian

1. Bagaimana pengaruh konsentrasi PVP K-30 dan konsentrasi Ac-Di-Sol serta interaksinya terhadap mutu fisik tablet ditinjau dari kekerasan tablet, kerapuhan tablet, dan waktu hancur tablet?
2. Bagaimana rancangan komposisi formula optimum kombinasi PVP K-30 dan Ac-Di-Sol yang dapat menghasilkan sifat fisik tablet yang memenuhi persyaratan ditinjau dari kekerasan, kerapuhan, dan waktu hancur tablet?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui pengaruh konsentrasi PVP K-30 dan konsentrasi Ac-Di-Sol serta interaksinya terhadap sifat fisik dan mutu tablet ditinjau dari kekerasan, kerapuhan, dan waktu hancur.
2. Mengetahui rancangan formula optimum ekstrak air daun sirsak dengan kombinasi konsentrasi PVP K-30 dan konsentrasi Ac-Di-Sol yang ditinjau dari kekerasan, kerapuhan, dan waktu hancur yang memenuhi persyaratan.

1.4 Hipotesis Penelitian

1. Konsentrasi PVP K-30 sebagai pengikat dan konsentrasi Ac-Di-Sol sebagai penghancur serta interaksinya memberikan pengaruh pada sifat fisik dan mutu tablet ditinjau dari kekerasan tablet, kerapuhan tablet, dan waktu hancur tablet.

2. Didapat rancangan komposisi formula optimum dengan menggunakan PVP K-30 dan Ac-Di-Sol yang dapat menghasilkan mutu fisik tablet yang ditinjau dari kekerasan tablet, kerapuhan tablet, dan waktu hancur tablet yang memenuhi persyaratan.

1.5 Manfaat Penelitian

Manfaat penelitian ini adalah membantu pengembangan formulasi menggunakan bahan alam sebagai bahan aktif berkhasiat yang memenuhi persyaratan dan dapat membantu masyarakat dalam mengkonsumsi tanaman herbal yang lebih efektif dan efisien.