

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Obesitas merupakan keadaan dimana adanya peningkatan berat badan yang disebabkan oleh timbunan lemak yang berlebihan dalam tubuh (National Institute of Health, 1998). Timbunan lemak yang berlebih dapat menyebabkan hiperkolesterolemia. Hiperkolesterolemia merupakan kondisi dimana terjadi ketidaksetimbangan kadar lipid di dalam darah, diantaranya peningkatan kadar kolesterol, LDL (*Low Density Lipoprotein*) kolesterol, trigliserida, serta penurunan kadar HDL (*High Density Lipoprotein*) kolesterol (Ruotolo, Howard, and Robbins, 2003). Hal tersebut dapat meningkatkan risiko terkena aterosklerosis, penyakit jantung koroner, pankreatitis (peradangan pada organ pankreas), diabetes melitus, gangguan tiroid, penyakit hepar dan penyakit ginjal (Setiati, 2009).

Berbagai jenis bahan alam Indonesia baik yang berasal dari sumber hewan maupun tanaman dapat dimanfaatkan untuk pengobatan hiperkolesterolemia, salah satunya yaitu daun Jati Belanda (*Guazuma ulmifolia* L.) yang berasal dari famili Sterculiaceae. Daun Jati Belanda (*Guazuma ulmifolia* L.) yang memiliki komponen aktif yaitu flavonoid dan alkaloid, dengan kandungan utama pada daunnya adalah tanin dan musilago (Depkes RI, 1985). Kandungan tanin memiliki sifat astringen yang diketahui dapat mengendapkan mukosa protein yang ada di dalam permukaan usus halus, sehingga akan mengurangi penyerapan dan menurunkan kadar kolesterol yang diperoleh dari makanan tersebut. Alkaloid dan flavonoid yang ada juga berperan pada penghambatan aktivitas lipase pankreas yang menyebabkan absorpsi lemak dalam usus berkurang (Hidayat dkk, 2014). Pada penelitian Nugroho, Jasaputra, dan

Setiabudi (2011) menunjukkan pula bahwa ekstrak daun Jati Belanda dapat menurunkan kadar kolesterol LDL manusia sebesar 10,92% pada laki-laki dan 5,56% pada perempuan yang diberikan kapsul 550 mg ekstrak daun Jati Belanda selama 1 bulan dengan pemakaian dua kapsul dua kali sehari, didukung pula pada penelitian yang dilakukan Jonathan, Jasaputra dan Setiabudi (2011) yang telah melakukan penelitian efek ekstrak daun Jati Belanda terhadap penurunan kadar trigliserida pada penderita hiperlipidemia yang menyatakan hasil positif bahwa ekstrak daun Jati Belanda dapat menurunkan kadar trigiserida. Infus daun Jati Belanda secara *invitro* juga memiliki khasiat dalam menurunkan kadar kolesterol, trigliserida dan LDL dengan menggunakan dosis 50 mg/kgbb pada hewan coba dengan hasil penurunannya sebesar $36,6 \pm 51,6$ mg/dl pada kadar trigliserida, $47,1 \pm 20,88$ mg/dl pada penurunan kadar kolesterol dan $53,2 \pm 26,11$ mg/dl pada penurunan kadar kolesterol LDL (Sukandar, Elfahmi, dan Nurdewi, 2009). Menurut penelitian Setiawan dan Darsono (1997), dimana telah dibuktikan adanya khasiat penurunan kadar kolesterol total serum kelinci pada pemberian ekstrak kering daun Jati Belanda dengan konsentrasi 15% dan 30% secara oral.

Penggunaan simplisia daun Jati Belanda baik secara tunggal maupun kombinasi sebagai antihiperlipidemia masih sangat tinggi dimasyarakat (Gitawati, Widowati dan Suharyanto, 2015). Menurut penelitian Kumari dan Jain (2012), dosis tanin yang diperbolehkan adalah 1,5-2,5 gram setara dengan ekstrak daun Jati Belanda yaitu 55 gram per hari yang menunjukkan adanya aktivitas penurunan kolesterol. Salah satu sediaan yang telah beredar di pasaran menggunakan ekstrak daun Jati Belanda adalah Jamu Iboe “Jati Belanda” dengan kandungan ekstrak daun Jati Belanda 500 mg dengan aturan pemakaian dua kali satu kapsul sebagai dosis pencegahan penurun kolesterol sehingga dosis maksimal untuk sehari

adalah 1000 mg. Pada penelitian ini menggunakan dosis 250 mg ekstrak daun Jati Belanda untuk pemakaian dua kali dua tablet sehari. Pemberian dosis tunggal ekstrak daun Jati Belanda memiliki batas toksisitas pada tikus wistar sebesar 6324,14 mg/kg BB atau setara dengan 31,6 kali dosis manusia (Utomo, 2008).

Pada penelitian ini akan dilakukan pengembangan bentuk sediaan farmasetik dari bentuk sediaan kapsul menjadi bentuk sediaan tablet. Sediaan bentuk tablet memiliki beberapa keuntungan. Tablet merupakan sediaan oral yang paling ringan dan lebih kompak serta stabilitasnya lebih baik dibandingkan kapsul, tidak mudah ditumbuhi mikroba karena berada dalam keadaan kering dengan kadar air yang rendah, disamping itu sediaan tablet lebih mudah digunakan (Siregar dan Wikarsa, 2010; Hadisoewignyo dan Fudholi, 2013).

Ekstrak kering daun Jati Belanda (*Guazuma ulmifolia* L.) yang digunakan pada penelitian ini diperoleh dari PT. Natura Laboratoria Prima, ekstrak tersebut dibuat dengan cara perkolasi menggunakan pelarut air. Metode perkolasi merupakan metode dengan cara dingin yang bertujuan untuk menarik senyawa berkhasiat yaitu tanin dan musilago. Pelarut penyari yang dipilih adalah pelarut air karena kelarutan zat berkhasiat yaitu tanin dan musilago lebih besar dalam air (Risnasari, 2002). Ekstrak air daun Jati Belanda diolah menjadi ekstrak kering dengan menggunakan metode pengeringan *spray drying*. Standarisasi dilakukan pada ekstrak kering daun Jati Belanda yang bertujuan untuk menjamin mutu, khasiat, dan keamanan ekstrak yang diproduksi (DitJen POM, 2000).

Metode granulasi yang digunakan dalam penelitian ini adalah metode granulasi basah. Metode granulasi basah adalah metode yang dilakukan dengan cara membasahi semua massa tablet dengan larutan pengikat sampai membentuk massa basah yang siap digranulasi. Metode ini

terpilih karena serbuk ekstrak air kering daun Jati Belanda memiliki sifat yang cukup higroskopis (Rachmadani, 2001) dan berdasarkan orientasi sifat alir ekstrak daun Jati Belanda memiliki sifat alir yang buruk. Zat aktif berkhasiat dalam ekstrak air kering daun Jati Belanda yaitu tanin dan musilago memiliki sifat yang stabil dalam air dan tahan terhadap pemanasan, selain itu metode granulasi basah juga dapat memperbaiki sifat alir alir meminimalkan debu dan cocok untuk bahan yang lembab dan higroskopis (Siregar dan Wikarsa, 2010).

Bahan tambahan dalam proses tabletasi sangat penting karena akan mempengaruhi kualitas fisik tablet yang memenuhi syarat. Bahan tambahan yang digunakan pada formula tablet yaitu kalsium fosfat dibasik dihidrat, *croscarmellose sodium* atau Ac-Di-Sol, *polyvinyl pyrrolidone* K-30 (PVP K-30), talk dan magnesium stearat. *Croscarmellose sodium* atau Ac-Di-Sol dan *polyvinyl pyrrolidone* K-30 (PVP K-30) digunakan dalam bentuk kombinasi, dimana kombinasi antara penghancur *croscarmellose sodium* atau Ac-Di-Sol dan pengikat *polyvinyl pyrrolidone* K-30 (PVP K-30) dapat menghasilkan tablet yang memiliki kekerasan yang tinggi dengan kerapuhan yang rendah dan waktu hancur yang tinggi (Laohavichien, Olin, and Sakr, 2001). Ekstrak daun Jati Belanda memiliki kandungan senyawa aktif yaitu musilago yang dapat mempengaruhi kekerasan tablet. Jika tablet memiliki kekerasan yang besar maka akan berpengaruh pada pelepasan obat, dimana pelepasan akan diperlambat karena kelarutan tablet menurun dan untuk mencapai target lebih lama (Sandeep and Gupta, 2013). Berdasarkan hal tersebut maka perlu dilakukan optimasi pada konsentrasi antara *croscarmellose sodium* atau Ac-Di-Sol sebagai penghancur dan *polyvinyl pyrrolidone* K-30 (PVPK-30) sebagai pengikat.

PVP K-30 sebagai pengikat dengan menggunakan etanol memiliki sifat dimana granul akan diproses dengan baik, cepat kering, sifat kempa

yang baik, dan tablet tidak akan menjadi keras seiring bertambahnya waktu (Siregar dan Wikarsa, 2010). PVP K-30 memiliki kemampuan membentuk jembatan cair pada saat pembasahan serbuk dan jembatan padat pada saat pengeringan serbuk. PVP K-30 juga dapat menyebabkan meningkatnya ukuran granul sehingga kecepatan mengalir dari granul dapat meningkat dan penambahan pengikat juga dapat meningkatkan kekerasan tablet (Mohanachandran, Sindhumol, and Kiran, 2011). PVP K-30 yang dilarutkan dalam alkohol lebih cocok digunakan dengan bahan aktif yang higroskopis (Banker and Rhodes, 1979). Penambahan pengikat yang terlalu banyak akan menyebabkan granul keras, namun bila ditambahkan terlalu sedikit akan menyebabkan granul rapuh (Hadisoewingnyo dan Fudholi, 2013).

Bahan penghancur yang digunakan dalam penelitian ini adalah *croscarmellose sodium* atau Ac-Di-Sol. *Croscarmellose sodium* (Ac-Di-Sol) merupakan polimer yang tidak larut, hidrofilik, dan memiliki kemampuan menyerap air dan mengembang dengan menghasilkan pengembangan 4-8 kali dalam waktu yang singkat, sehingga mempercepat waktu hancur (Kumar *et al.*, 2010; Marshal and Rudnic, 1989). Waktu hancur yang cepat dapat menunjukkan karakteristik disolusi dan disintegrasi yang baik sehingga meningkatkan bioavailabilitas formula (Kumar and Nirmala, 2012). Oleh sebab itu penggunaan penghancur *croscarmellose sodium* diharapkan dapat meningkatkan waktu hancur.

Pada penelitian ini dilakukan optimasi pada konsentrasi antara PVP K-30 sebagai pengikat dengan *croscarmellose sodium* sebagai penghancur untuk menentukan kekerasan, kerapuhan dan waktu hancur. Konsentrasi PVP K-30 yang terlalu tinggi sebagai pengikat akan berpengaruh pada granul yaitu meliputi ukuran partikel, *bulk density*, kerapuhan, kekerasan, waktu hancur dan disolusi tablet yang baik tetapi begitu juga sebaliknya bila terlalu rendah akan menghasilkan ukuran partikel, *bulk density*, kerapuhan,

kekerasan, waktu hancur dan disolusi tablet yang buruk (Laohavichien, Olin, and Sakr, 2001). *Croscarmellose sodium* merupakan bahan penghancur yang memiliki kemampuan *swelling* dan *wicking* bila konsentrasi tinggi dapat menambah waktu hancur tablet, bila konsentrasi rendah akan memperpanjang waktu hancur (Priyanka and Vandana, 2013).

Metode optimasi menggunakan *factorial design* 2^2 yang terdiri dari 2 faktor, dimana faktor A yaitu konsentrasi PVP K-30 dan faktor B yaitu konsentrasi *croscarmellose sodium* sehingga jumlah formula yaitu 4. Respon yang diamati pada penelitian ini yaitu kekerasan, kerapuhan dan waktu hancur. Konsentrasi PVP K-30 sebagai pengikat mengacu pada konsentrasi lazim yaitu 0,5-5% (Rowe, Sheskey, and Quinn, 2009), berdasarkan orientasi di dapatkan hasil yang memenuhi persyaratan ditinjau berdasarkan kandungan pada daun Jati Belanda yaitu musilago oleh sebab itu dipilih level tertinggi (+) adalah 2% dan level terendah (-) 0,5%. Penggunaan pengikat tanpa memperhatikan bahan penghancur akan menyebabkan sediaan juga tidak memenuhi persyaratan, sehingga pada penelitian ini dilakukan spesifikasi konsentrasi kombinasi pengikat dan penghancur. Bahan penghancur yaitu *croscarmellose sodium* (Ac-Di-Sol) karena memiliki keuntungan yaitu penggunaan efektif dalam konsentrasi rendah dan baik daya penghancurnya efisien (Mohanachandran, Sindhumol, and Kiran, 2011) dan dapat digunakan sebagai bahan penghancur pada formulasi tablet dengan metode kempa langsung dan granulasi basah (Rowe, Sheskey, and Quinn, 2009). Konsentrasi pada bahan penghancur *croscarmellose sodium* (Ac-Di-Sol) yaitu mengacu pada konsentrasi lazim yang digunakan dalam metode granulasi basah yaitu 2-4% (Priyanka and Vandana, 2013), dimana dipilih level tertinggi yaitu (+) 4% dan level terendah yaitu (-) 2% (Hadisoewignyo dan Fudholi, 2013; Allen, Popovich, and Ansel, 2013).

Komposisi yang optimum dalam suatu formula dapat dilakukan dengan cara *trial and error* dan teknik optimasi sistemik (Kurniawan dan Sulaiman, 2009). Metode optimasi yang dapat digunakan yaitu desain faktorial dengan menggunakan software *design expert* ver 10.0. Metode tersebut merupakan metode yang cukup ekonomis dan mengaplikasikan persamaan linier dengan model hubungan antara variabel respon pada satu atau lebih variabel bebas dan tidak berdasarkan *trial and error*. Respon yang akan digunakan pada penelitian ini adalah respon waktu hancur, kekerasan, dan kerapuhan tablet. Data hasil pengamatan yang diperoleh, akan dilakukan analisa statistik pada evaluasi mutu fisik tablet. Metode analisis statistik untuk perbedaan antar bets menggunakan *independent t test* dan antar formula menggunakan *one-way anova*, yang akan dilanjutkan dengan uji *post-hoc HSD (Honestly Significant Difference)* apabila terdapat perbedaan bermakna dari analisis statistik, dan pengolahan data dari *design expert* secara *Yate's Treatment* dengan $\alpha = 0,05$ (Jones, 2010).

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh konsentrasi PVP K-30 dan konsentrasi *croscarmellose sodium* (Ac-Di-Sol) serta interaksinya terhadap sifat fisik tablet yang meliputi kekerasan, kerapuhan, dan waktu hancur pada pembuatan tablet ekstrak air kering daun Jati Belanda yang memenuhi persyaratan?
2. Bagaimana rancangan komposisi formula optimum dengan menggunakan kombinasi PVP K-30 dan *croscarmellose sodium* (Ac-Di-Sol) yang dapat menghasilkan sifat fisik tablet ekstrak air kering daun Jati Belanda yang memenuhi persyaratan?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui pengaruh konsentrasi PVP K-30 dan konsentrasi *croscarmellose sodium* (Ac-Di-Sol) serta interaksinya terhadap sifat fisik tablet yang meliputi kekerasan, kerapuhan, dan waktu hancur pada pembuatan tablet ekstrak air kering daun Jati Belanda yang memenuhi persyaratan.
2. Mendapatkan rancangan komposisi formula optimal dengan menggunakan kombinasi PVP K-30 dan *croscarmellose sodium* (Ac-Di-Sol) yang dapat menghasilkan sifat fisik tablet ekstrak air kering daun Jati Belanda yang memenuhi persyaratan.

1.4 Hipotesis Penelitian

1. Konsentrasi PVP K-30 dan konsentrasi *Croscarmellose sodium* (Ac-Di-Sol) serta interaksinya dapat mempengaruhi sifat fisik tablet ekstrak air kering daun Jati Belanda terutama pada respon kekerasan, kerapuhan, dan waktu hancur tablet.
2. Formula optimum dengan kombinasi PVP K-30 dan *crosscarmellose sodium* dapat menghasilkan sediaan tablet yang memenuhi persyaratan terhadap kekerasan, kerapuhan dan waktu hancur.

1.5 Manfaat Penelitian

Manfaat penelitian ini adalah diharapkan dapat diperoleh suatu formula optimum sediaan tablet ekstrak air kering daun Jati Belanda yang memenuhi mutu fisik tablet.