

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Asam urat adalah hasil metabolisme tubuh, sehingga keberadaannya bisa normal dalam darah dan urin. Sisa dari metabolisme protein makanan yang mengandung purin juga bisa menghasilkan asam urat, oleh karena itu kadar asam urat dalam darah bisa meningkat bila seseorang terlalu banyak mengkonsumsi makanan yang mengandung purin tinggi seperti daging, kerang, dan jeroan (Misnadiarly, 2007). Purin sebagai prekursor asam urat berasal dari tiga sumber yaitu: purin dari makanan, perubahan asam nukleat jaringan menjadi nukleotida purin, dan sintesis basa purin. Adanya abnormalitas pada sistem enzim yang meregulasi metabolisme purin dapat menyebabkan terjadinya kelebihan produksi asam urat (Hawkins and Rahn, 2005). Pada keadaan normal asam urat larut dalam darah dan dikeluarkan dari dalam tubuh melalui urin. Jika produksi asam urat meningkat dan ginjal tidak mampu mengeluarkan asam urat dengan cukup dari dalam tubuh, maka kadar asam urat dalam darah akan meningkat. Hal ini merupakan kondisi yang disebut hiperurisemia. Hiperurisemia yang lanjut dapat berkembang menjadi gout (Shamley, 2005).

Hiperurisemia keadaan dimana terjadinya peningkatan kadar asam urat diatas normal. Apabila terjadi kelebihan pembentukan atau penurunan ekskresi maka akan terjadi peningkatan konsentrasi asam urat dalam darah. Peningkatan kadar asam urat dalam darah hingga melebihi 6,8 mg/dL pada pria dan 6,0 mg/dL pada wanita dapat dikatakan kondisi hiperurisemia (Ernst and Clark, 2011). Gout adalah penyakit metabolik yang ditandai artritis akut berulang karena endapan monosodium urat di persendian dan tulang rawan, dapat juga terjadi pembentukan batu asam urat di ginjal (Katzung, 1997).

Tubuh manusia memiliki nukleotida purin mengalami suatu pelepasan satu gugus fosfat oleh enzim fosfomonoesterase menjadi bentuk nukleosidanya yaitu adenosin dan guanosis. Nukleosida ini selanjutnya secara bertahap akan diubah menjadi asam urat. Asam urat akan mengalami deaminasi oleh adenosin, deaminase membentuk inosin. Pada inosin dan guanosis akan terjadi peristiwa fosforilasi ikatan N-glikosida dengan melepaskan senyawa ribosa 1-fosfat dan basa purin (hipoxantin, guanin). Proses selanjutnya terjadi pembentukan senyawa xantin dari hipoxantin yang dikatalisis oleh xantin oksidase dan guanin yang dikatalisis oleh guanase. Xantin yang terbentuk akan teroksidasi menjadi asam urat dengan katalisator yang sama yaitu xantin oksidase (Ernst and Clark, 2011).

Obat konvensional yang sering menjadi pilihan dalam menurunkan kadar asam urat adalah obat-obatan golongan xantin oksidase inhibitor misalnya alopurinol, namun obat ini mempunyai efek samping berupa gangguan saluran cerna dan berbagai reaksi obat yang tidak diinginkan lainnya (Wilmana dan Gunawan, 2007). Berbagai upaya dilakukan untuk mengurangi efek samping yang mungkin ditimbulkan oleh obat sintetik ini, salah satunya dengan menggunakan obat dari bahan alam. Apabila dibandingkan dengan obat konvensional, penggunaan obat dari bahan alam ini memiliki efek samping yang relatif kecil apabila digunakan secara tepat, sehingga lebih aman (Katno, 2008).

Indonesia merupakan negara kepulauan yang sangat luas, mempunyai kurang lebih 35.000 pulau yang besar dan kecil dengan keanekaragaman jenis flora dan fauna yang sangat tinggi. Di Indonesia diperkirakan terdapat 100 sampai dengan 150 famili tumbuh-tumbuhan, dan dari jumlah tersebut sebagian besar mempunyai potensi untuk dimanfaatkan sebagai tanaman industri, tanaman buah-buahan, tanaman rempah-rempah, dan tanaman obat-obatan (Nasution, 1992).

Sejak dahulu, buah dan daun dari tanaman sirsak sudah banyak dimanfaatkan sebagai obat herbal yang digunakan secara tradisional untuk mengobati berbagai macam penyakit. Sirsak (*Annona muricata* L.) merupakan tanaman tahunan yang dapat tumbuh dan berbuah sepanjang tahun. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa daun sirsak memiliki berbagai khasiat, seperti sebagai obat anti malaria, anti kejang, anti bakteri, anti kolesterol, anti diabetes, dan berbagai khasiat lain. Senyawa yang banyak terkandung dalam daun sirsak diantaranya *acetogenins*, *annocatin*, *annocatalin*, *annohexocin*, *anol*, *caclourine*, *gentisic acid*, *gigantetronin*, *linoleic acid*, *muricapentocin*, tannin, flavonoid, fitosterol, kalsium oksalat, alkaloid murisin, dan monotetrahidrofuran. Flavonoid yang termasuk senyawa fenolik alam yang terdapat pada daun sirsak, diketahui potensial sebagai antioksidan dan mempunyai bioaktivitas sebagai obat. Sifat antioksidan yang terdapat pada daun sirsak mengurangi terbentuknya asam urat melalui penghambatan produksi enzim xantin oksidase (Mardiana dan Ratnasari, 2012).

Menurut penelitian terdahulu mengenai uji yang dilakukan oleh Wijaya, Indrayanti, dan Rahima (2014) diketahui bahwa ekstrak daun sirsak yang diperoleh dari metode infusa dapat menurunkan kadar asam urat dalam darah mencit model hiperurisemia. Penelitian ini menggunakan metode eksperimental. Hasil penelitian menunjukkan bahwa dosis 0,13 mg/20gBB dapat menurunkan kadar asam urat dalam darah mencit model hiperurisemia. Penelitian serupa juga dilakukan oleh Gerry, Mulyadi, dan Kallo (2015) menunjukkan adanya pengaruh yang signifikan mengkonsumsi air rebusan daun sirsak terhadap penurunan nyeri pada penderita gout arthritis di wilayah kerja Puskesmas Pineleng, Sulawesi Utara, dengan mengkonsumsinya selama 7 hari berturut-turut. Pada penelitian ini akan lakukan optimasi formula tablet ekstrak daun sirsak menggunakan gelatin sebagai pengikat dan

Ac-Di-Sol sebagai penghancur. Dosis yang paling optimum untuk menurunkan kadar asam urat pada manusia setelah dilakukan perhitungan dengan berat badan manusia dewasa yaitu 70 kg, dan bilangan konversi dari mencit ke manusia yaitu 387,9, maka berat ekstrak untuk 1 tablet adalah 100 mg.

Ekstrak kering daun sirsak yang digunakan pada penelitian ini, diperoleh dari PT. Tri Rahardja Javaplant Jakarta Barat, yang dibuat dengan cara perkolasi menggunakan pelarut air dan metode pengeringan yang digunakan adalah *spray drying*. Ekstrak kering daun sirsak yang akan diformulasikan menjadi sediaan tablet harus distandarisasi terlebih dahulu. Standarisasi ekstrak dilakukan dengan tujuan untuk menjamin mutu, khasiat, dan keamanan ekstrak yang diproduksi. Parameter standarisasi ekstrak meliputi dua aspek yaitu parameter spesifik dan parameter non spesifik. Parameter spesifik meliputi identitas, organoleptis, pemeriksaan sifat fisik, uji kadar sari larut air dan uji kadar sari larut alkohol. Parameter non spesifik meliputi uji kadar air, susut pengeringan, uji kadar abu total, uji kadar abu larut air, dan uji kadar abu yang tidak larut asam (Direktorat Jenderal POM RI, 2000).

Berdasarkan wujud zat, bentuk sediaan obat dapat dibedakan menjadi tiga jenis, yaitu sediaan cair (larutan sejati, suspensi, dan emulsi), sediaan semipadat (krim, lotion, salep, gel, supositoria), dan sediaan solida/padat (tablet, kapsul, pil, granul, dan serbuk) (Hadisoewignyo dan Fudholi, 2016). Tablet merupakan sediaan padat yang mengandung bahan obat dengan atau tanpa bahan pengisi (Departemen Kesehatan RI, 1995). Bentuk tablet dipilih karena memiliki keuntungan. Keuntungan dari tablet yaitu kemudahan tablet untuk 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 dalam formulasi sediaan tablet yaitu bahan pengisi, bahan penghancur, bahan pengikat, bahan pelincir, dan bahan pelicin (Hadisoewignyo dan Fudholi, 2016).

Metode pembuatan tablet ekstrak daun sirsak yang dipilih yaitu metode granulasi basah. Metode ini terpilih karena ekstrak daun sirsak bersifat higroskopis, memiliki sifat alir yang jelek, dan kompresibilitasnya juga buruk, yang diketahui berdasarkan orientasi yang dilakukan dan sertifikat analisis yang diperoleh dari PT. Tri Rahardja Javaplant Jakarta Barat. Metode granulasi basah ini bertujuan untuk memperbaiki waktu alir, meminimalkan debu, dan cocok untuk bahan yang lembab dan higroskopis (Siregar dan Wikarsa, 2010).

Bahan pengikat adalah bahan yang berfungsi untuk membentuk ikatan antar partikel agar terbentuk tablet yang memenuhi persyaratan bobot tablet, kekerasan tablet, dan kerapuhan tablet. Bahan pengikat juga diperlukan untuk memberikan daya tahan (Hadisoewignyo dan Fudholi, 2016). Bahan pengikat yang digunakan adalah gelatin. Gelatin merupakan pengikat dari bahan alam. Gelatin merupakan pengikat yang umum digunakan, selain itu gelatin dapat meningkatkan kekerasan tablet dan menurunkan kerapuhan tablet (Wade, 1994). Pada pembuatan tablet konsentrasi gelatin yang digunakan adalah 2-7 persen dari bobot tablet dan pelarut yang digunakan yaitu air panas (Agoes, 2007). Tablet yang dihasilkan dengan menggunakan gelatin sebagai pengikat akan mempunyai kekerasan yang tinggi dan memberikan perasaan yang nyaman pada mulut (Parikh, 1997). Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Hadisoewignyo, dkk. (2016) dengan menggunakan gelatin sebagai pengikat pada konsentrasi 3 persen dan 5 persen, tablet yang dihasilkan memiliki kekerasan 5-7 kgf, dan metode yang digunakan adalah kempa langsung.

Bahan penghancur (disintegran) adalah bahan yang berfungsi untuk menghancurkan tablet pada saat tablet kontak dengan cairan. Hancurnya tablet menjadi granul akan meningkatkan luas permukaan yang kontak dengan cairan, sehingga dapat mempercepat lepasnya bahan aktif dari tablet (Hadisoewignyo dan Fudholi, 2016). Pada formulasi, bahan penghancur yang digunakan yaitu Ac-Di-Sol yang termasuk dalam kategori *superdisintegrant*. *Superdisintegrant* merupakan bahan yang lebih efektif dan mempunyai kemampuan disintegrasi yang lebih besar dibanding disintegran. Ac-Di-Sol diketahui dapat menghasilkan profil disintegrasi yang cukup baik karena cepat mengembang menjadi 4-8 kali volume awalnya dalam kurun waktu kurang dari 10 detik ketika kontak dengan air sehingga dapat mempercepat proses pecahnya atau penghancuran tablet (Rowe, Sheskey, and Quinn, 2009).

Pada penelitian ini dilakukan optimasi terhadap kombinasi antara bahan pengikat dan penghancur yaitu gelatin dan Ac-Di-Sol dikarenakan dengan adanya pengikat yang digunakan dapat menyebabkan meningkatnya kekerasan tablet, yang dapat menyebabkan meningkatnya waktu hancur tablet, karena hal tersebut maka digunakan bahan penghancur untuk mereduksi dengan cara memecah tablet menjadi granul saat kontak dengan air (Mohanachandran, Sindhumol, and Kiran, 2011). Oleh karena itu, perlu dilakukan optimasi formula yang menggunakan kombinasi pengikat dan penghancur yang dapat menghasilkan sifat mutu fisik tablet yang memenuhi persyaratan.

Metode optimasi yang dipilih pada penelitian ini yaitu *factorial design* menggunakan software *design expert ver 7.0*. *Factorial design* merupakan salah satu cara menentukan suatu optimasi formula. Metode *factorial design* dilakukan dengan dua faktor yaitu konsentrasi gelatin sebagai pengikat dan konsentrasi Ac-Di-Sol sebagai penghancur.

Konsentrasi tingkat rendah gelatin yang digunakan yaitu 2 persen, dan konsentrasi tingkat tinggi gelatin yang digunakan yaitu 4 persen. Konsentrasi tingkat rendah Ac-Di-Sol yang digunakan adalah 2 persen, dan konsentrasi tingkat tinggi Ac-Di-Sol yang digunakan adalah 5 persen. Total percobaan yang dilakukan yaitu 4 formula dengan 3 kali replikasi untuk tiap percobaan. Respon yang akan digunakan pada penelitian ini adalah waktu hancur, kekerasan, dan kerapuhan tablet. Metode *factorial design* adalah metode yang cukup ekonomis dan memiliki keuntungan dengan mengaplikasikan persamaan linier dengan model hubungan antara variabel respon dengan satu atau lebih variabel bebas dan tidak berdasarkan *trial and error*.

1.2. Rumusan Masalah

- a. Bagaimana pengaruh konsentrasi gelatin dan Ac-Di-Sol serta interaksinya terhadap sifat fisik dan mutu tablet pada pembuatan tablet ekstrak kering daun sirsak secara granulasi basah ditinjau dari kekerasan tablet, kerapuhan tablet, dan waktu hancur tablet?
- b. Bagaimana rancangan komposisi formula optimum kombinasi gelatin dan Ac-Di-Sol yang dapat menghasilkan sifat fisik dan mutu tablet yang memenuhi persyaratan ditinjau dari kekerasan tablet, kerapuhan tablet, dan waktu hancur tablet?

1.3. Tujuan Penelitian

- a. Mengetahui pengaruh konsentrasi gelatin dan konsentrasi Ac-Di-Sol serta interaksinya terhadap sifat fisik dan mutu tablet pada pembuatan tablet ekstrak kering daun sirsak menggunakan metode granulasi basah ditinjau dari kekerasan tablet, kerapuhan tablet, dan waktu hancur tablet.

- b. Mengetahui rancangan komposisi optimum formula tablet ekstrak kering daun sirsak dengan menggunakan konsentrasi gelatin dan Ac-Di-Sol yang memenuhi persyaratan ditinjau dari kekerasan tablet, kerapuhan tablet, dan waktu hancur tablet.

1.4. Hipotesis Penelitian

- a. Konsentrasi gelatin sebagai pengikat dan konsentrasi Ac-Di-Sol sebagai penghancur serta interaksinya terhadap sifat fisik dan mutu tablet pada pembuatan tablet ekstrak kering daun sirsak menggunakan metode granulasi basah ditinjau kekerasan tablet, kerapuhan tablet, dan waktu hancur tablet.
- b. Diperoleh rancangan komposisi formula optimum dengan kombinasi gelatin dan Ac-Di-Sol yang dapat menghasilkan sifat fisik dan mutu tablet ditinjau dari kekerasan tablet, kerapuhan tablet, dan waktu hancur tablet yang memenuhi persyaratan.

1.5. Manfaat Penelitian

Manfaat penelitian ini adalah diharapkan dapat diperoleh suatu pengembangan formulasi sediaan tablet ekstrak kering daun sirsak sehingga dapat bermanfaat sebagai obat anti asam urat dan dapat membantu masyarakat dalam mengkonsumsi tanaman herbal yang lebih efektif dan efisien.