

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar belakang

Obesitas merupakan kelebihan lemak tubuh dan mengakibatkan penurunan yang signifikan terhadap kesehatan. Parameter yang digunakan untuk mengukur obesitas adalah indeks massa tubuh BMI (*Body Mass Index*) yang dihitung berdasarkan ratio berat badan seseorang dalam kilogram dengan diukur terhadap tinggi badan dalam satuan meter kuadrat. Apabila nilai BMI lebih dari 30, dapat dikategorikan obesitas (Hinchliffe *et al.*,2004). Salah satu penyebab terjadinya obesitas yaitu energi yang masuk (jumlah kalori yang dikonsumsi) lebih besar dari pada energi yang keluar sehingga terjadi ketidakseimbangan. Selain itu faktor genetik, lingkungan, pola hidup juga menyebabkan terjadinya obesitas. Orang yang terkena obesitas beresiko pula terkena gangguan penyakit yang lain yaitu: hipertensi (tekanan darah tinggi), osteoarthritis (degenerasi tulang rawan dan tulang yang mendasarinya dalam sendi), dislipidemia (misalnya, total kolesterol tinggi atau kadar trigliserida yang tinggi), diabetes tipe 2, penyakit jantung koroner, stroke, kandung empedu, dan masalah pernapasan, serta beberapa kanker (endometrium, payudara dan usus) (Lipton Institute of Tea, 2007).

Cara untuk menanggulangi obesitas adalah dengan mengurangi jumlah kalori yang masuk atau mengkonsumsi obat anti obesitas. Mekanisme obat antiobesitas adalah menghambat kerja lipase usus, penurunan penyerapan lemak, meningkatkan ekskresi lemak, meningkatkan protein *uncoupling*, meningkatkan *termogenesis*, dan menekan nafsu makan (Lipton Institute of Tea, 2007). Mekanisme tersebut terdapat pada obat antiobesitas sintetis maupun herbal, akan tetapi obat sintetis memiliki banyak efek samping dibandingkan dengan obat herbal. Obat herbal

mempunyai efek samping yang lebih sedikit dari obat sintetik, selama penggunaan, dosis, komposisi sesuai dengan aturan yang benar dan disertai uji klinis yang menyatakan keamanannya (Katno, 2008).

Salah satu tanaman yang dikembangkan untuk obat antiobesitas adalah daun teh hijau. Terdapat 3 macam teh yang dikenal di Indonesia yaitu: teh hijau, teh hitam, dan teh oolong. Perbedaan dari ketiga jenis teh tersebut pada cara pengolahan dari proses pemanenan. Teh hitam diperoleh dari daun teh yang baru dipetik kemudian dikeringkan atau dilayukan sehingga daun teh memiliki kelembaban yang lebih rendah dan mengakibatkan kehilangan setengah berat aslinya kemudian daun teh yang layu digulung dan dihancurkan kemudian difermentasi. Teh oolong dibuat dengan cara yang sama seperti teh hitam hanya saja proses fermentasinya lebih singkat dari teh hitam (setengah fermentasi). Teh hijau terbuat dari daun teh yang baru dipanen dan tanpa proses fermentasi (Brannon, 2008). Manfaat teh hijau sebagai pengobatan kanker, jantung, karies gigi, kesehatan tulang, antidiabetes, anti inflamasi dan mengontrol berat badan atau mengatasi obesitas (Brannon, 2008). Teh hijau memiliki kandungan kimia, antara lain: asam fenolik, flavonoid (katekin), lignan dan stiben. Katekin terbagi menjadi 4 macam yaitu epikatekin, epikatekingalat, epigalokatekin dan epigalokatekingalat. Epigalokatekingalat (EGCG) merupakan komponen utama yang dapat ditemui dalam daun teh hijau dan mempunyai khasiat sebagai penurun berat badan atau obesitas (Brannon, 2008).

Dosis yang disarankan adalah 125-500 mg per hari atau ekstrak teh hijau yang terstandar mengandung lebih dari 60% polifenol dan atau EGCG sebagai marker (setara dengan 4 atau 10 gelas teh hijau seduhan) (Talbot, 2003). Salah satu contoh produk teh hijau yang sudah beredar dipasaran adalah *green tea extract* 500 mg *decaffeinated* dari *fitness labs* dalam

bentuk kapsul. Produk tersebut mengandung ekstrak teh hijau 500 mg yang terstandar dan memiliki komposisi 40 persen EGCG (200 mg) dengan pemakaian dua kali sehari. Dosis yang digunakan dalam penelitian ini sebesar 500 mg dengan pemakaian dua kali sehari satu tablet. Sebagian besar produk untuk menurunkan berat badan atau mengontrol obesitas dalam bentuk kapsul, seduhan (teh celup) dan pil saja. Berdasarkan hal tersebut maka perlu dilakukan pengembangan suatu bentuk sediaan yaitu dalam bentuk tablet. Teh hijau dalam bentuk seduhan kurang praktis dalam penggunaan karena memerlukan air panas untuk menyeduh tehnya. Demikian pula dengan sediaan berbentuk kapsul lunak, memiliki kekurangan yaitu selama penyimpanan dalam lingkungan yang mempunyai udara yang sangat kering, sebagian uap air dalam kapsul akan hilang dan menjadi rapuh dan remuk saat dipegang (Ansel, 1989). Disamping itu kapsul lunak juga memiliki sifat fisis yang cenderung menjadi higroskopis sehingga cenderung membuat ekstrak menjadi lembab dan berinteraksi dengan cangkang kapsul. Selain itu, kapsul harus disimpan dalam suasana dengan kelembaban yang rendah sehingga tidak mudah mengalami peruraian oleh mikroba. Tablet memiliki kelebihan yaitu memiliki presisi dosis zat aktif yang tepat, variasi kandungan zat aktif yang paling kecil, mudah dibawa, dan umumnya cukup murah dibandingkan sediaan oral lainnya (Siregar dan Wikarsa, 2010). Selain itu, tablet memiliki stabilitas yang baik dibandingkan dengan sediaan oral yang lain. Tablet lebih sulit dipalsukan jika dibandingkan dengan kapsul.

Pada penelitian Silvianti, 2012 telah dikembangkan sediaan pelangsing atau anti obesitas dalam bentuk tablet kombinasi tanaman jati belanda dan teh hijau dalam bentuk sediaan tablet. Kombinasi kedua bahan aktif tersebut menunjukkan mekanisme yang saling melengkapi. Namun, jati belanda memiliki efek samping menimbulkan kerusakan ginjal pada

dosis yang rendah (20mg/kgBB) (Pertamasari, 2008). Oleh karena itu, penelitian ini hanya akan menggunakan teh hijau sebagai bahan aktif tunggal. Selain karena efek samping yang ditimbulkan jati belanda, teh hijau lebih banyak dikenal oleh masyarakat sehingga diharapkan masyarakat menjadi lebih dapat menerima sediaan teh hijau. Penggunaan lebih dari satu ekstrak sebagai bahan aktif dalam satu sediaan akan menambah sifat higroskopis obat karena pada umumnya bahan alam mempunyai sifat higroskopis. Berdasarkan penelitian terdahulu yang dilakukan oleh Dullo *et al.*, 1999, pemberian ekstrak teh hijau (*Camellia sinensis*) yang mengandung 270 mg katekin secara per oral tiga kali sehari dapat menurunkan berat badan dengan menstimulasi proses termogenesis (meningkatkan pengeluaran energi) sehingga dapat meningkatkan energi sebesar 4 % dari pengeluaran energi normal (Dullo *et al.*,1999). Hal tersebut membuktikan bahwa teh hijau dapat berkhasiat sebagai pelangsing.

Ekstrak kering daun teh hijau diekstraksi dengan cara panas (*digesti*) dengan suhu 50°C dengan pelarut air kemudian dikeringkan dengan metode *spray drying*. Dipilih ekstraksi dengan cara dingin untuk mengurangi atau menghindari zat aktif yang rusak selama proses ekstraksi. Epigalokatekingalat (EGCG) memiliki kelarutan yang besar dalam air sehingga dipilih air sebagai pelarut penyari (Meterc, Petermann, and Weidner, 2007). Metode pengeringan ekstrak dipilih dengan metode *spray drying*. *Spray dry* adalah metode pengeringan ekstrak dengan prinsip penyemprotan dengan uap panas sehingga ekstrak kental dapat menjadi ekstrak kering. Keunggulan metode *spray drying* adalah dapat memperkecil ukuran partikel dan langsung menghasilkan serbuk dari bentuk larutan. Selain itu, juga dapat mengurangi langkah-langkah terjadinya kristalisasi, presipitasi dan pengeringan dimana pengurangan langkah-langkah tersebut dapat menekan biaya produksi dan berkurangnya resiko terjadinya

kontaminasi. Serbuk yang dihasilkan lebih bersifat homogen dengan bentuk steris serta ukurannya yang relatif seragam dengan *bulk density* yang rendah dan cepat melarut, mempunyai sifat alir yang baik dan tidak higroskopis (Kurniawan dan Sulaiman, 2009) serta menghasilkan produk yang bermutu tinggi, berkualitas serta tingkat kerusakan gizi yang rendah. Perubahan warna, bau dan rasa dapat diminimalisir karena suhu produk yang dikeluarkan oleh *spray dry* relatif rendah dengan suhu inlet 180-200°C dan suhu outlet 80-100°C dan proses pengeringan bahan menjadi serbuk terjadi sangat cepat (Filkova, Li, and Arun, 2006; Patel, Patel, and Suthar, 2009). Friedmen dan Jurgens, 2000 menguji pengaruh pH pada polifenol dan didapatkan hasil bahwa polifenol jenis katekin terutama epigalokatekin galat cenderung tahan terhadap degradasi akibat perubahan pH. Bahan aktif yang digunakan dalam bentuk ekstrak kering dari PT Natura Laboratoria Prima yang kemudian dilakukan standarisasi dengan alasan untuk menjamin *quality*, *safety*, dan *efficacy* dari ekstrak Teh hijau (*Camellia sinensis*) (Departemen Kesehatan RI, 2000). Selain itu tujuan standarisasi untuk menjaga konsistensi dan keseragaman khasiat dari obat herbal, serta memberikan efikasi yang terukur secara farmakologis dan menjamin keamanan konsumen (Saifudin, Viesa, dan Hilwan, 2011).

Ekstrak kering yang telah distandarisasi diformulasikan menjadi bentuk tablet dengan mengacu pada formula hasil penelitian Silvianti, 2012. Pada penelitian tersebut menggunakan bahan tambahan meliputi kalsium fosfat dibasik anhidrat (bahan pengisi), Natrium croscarmelosa (bahan penghancur), Amilum manihot (bahan pengikat), Mg stearat (bahan pelicin) dan talk (bahan pelincir). Dipilihnya kalsium fosfat dibasik anhidrat sebagai bahan pengisi karena mengandung sedikit kalori sehingga cocok untuk pengisi karena tablet yang akan dibuat berkhasiat sebagai anti obesitas. Amilum manihot merupakan bahan pengikat yang berasal dari bahan alam

sehingga lebih aman dalam penggunaannya dibandingkan dengan bahan pengikat sintetis (Rowe, Sheskey, and Weller, 2009). Konsentrasi lazim sebagai bahan pengikat yaitu 5-10% dalam bentuk musilago. Musilago amilum manihot merupakan pengikat serba guna untuk menghasilkan tablet yang dapat terdisintegrasi dengan cepat. Amilum digunakan sebagai pengikat internal dan tergranulasi dengan air (Siregar dan Wikarsa, 2010). Pada penelitian ini digunakan Natrium croscarmelosa atau yang biasa dikenal dengan nama *Ac-Di-Sol* sebagai bahan penghancur. Natrium croscarmelosa merupakan natrium croscarmelosa yang memiliki *cross-linked internal* yang digunakan sebagai bahan penghancur pada tablet (salah satunya tablet suplemen untuk diet), kapsul dan granul. Selain itu, natrium croscarmelosa merupakan super disintegan yang bekerja dengan cara *swelling dan wicking* dengan konsentrasi lazim yang diperlukan untuk menjadi pengancur pada tablet adalah 0,5-5% (Rowe, Sheskey, and Weller, 2009). *Wicking* adalah kemampuan untuk menyerap air kedalam matriks tablet, sedangkan *swelling* adalah kemampuan natrium croscarmelosa untuk mengembang. Paparan air menyebabkan Natrium croscarmelosa mengembang dan memberikan tekanan terhadap sekitarnya sehingga menyebabkan pecahnya ikatan antar partikel (Bhowmik *et al.*, 2010). *Ac-Di-Sol* dipilih sebagai penghancur karena memiliki afinitas yang besar terhadap air dan dapat mengembangkan tablet dengan baik (Marshall and Rudnic, 1989). Talk digunakan sebagai bahan pelincir karena dapat memperbaiki sifat alir. Magnesium stearat sebagai bahan pelicin, biasanya dikombinasikan dengan talk sehingga dapat menghasilkan sifat alir yang baik.

Bahan pengikat merupakan salah satu bahan tambahan yang memiliki pengaruh yang cukup besar pada sediaan tablet karena pengikat memiliki fungsi sebagai menyatukan partikel-partikel menjadi granul

sehingga memiliki sifat alir yang lebih baik. Pengikat juga merupakan kontributor utama kekerasan tablet sehingga pemilihan pengikat dan konsentrasi berpengaruh pada kekerasan tablet (Siregar dan Wikarsa, 2010). Penggunaan bahan pengikat yang terlalu banyak dapat menyebabkan tablet menjadi keras dan memiliki waktu hancur yang lama sehingga tablet memiliki *onset of action* yang lama, sedangkan pemakaian pengikat yang terlalu sedikit menyebabkan tablet menjadi rapuh. Bahan penghancur yang terlalu banyak dapat menyebabkan tablet menjadi *capping* dan *laminating* serta memiliki waktu hancur yang cepat (Siregar dan Wikarsa, 2010). Pada penelitian ini dilakukan optimasi konsentrasi amilum manihot sebagai bahan pengikat dan natrium croscarmelosa sebagai bahan penghancur sehingga dapat dihasilkan tablet yang tidak mudah rapuh, lebih tahan terhadap tekanan mekanik dan lebih fleksibel.

Tablet dibuat dengan metode granulasi basah. Granulasi basah dipilih dengan alasan untuk memperbaiki sifat alir, kompaktilitas, kompresibilitas bahan aktif dan mempersempit distribusi ukuran partikel serta mencegah pemisahan campuran serbuk pada saat pencetakan dan dapat mengurangi debu (Siregar dan Wikarsa, 2010) karena pada umumnya bahan alam memiliki sifat alir, kompaktilitas, kompresibilitas yang buruk dan memiliki distribusi ukuran partikel yang lebar. Ekstrak kering teh hijau serta bahan tambahan yang digunakan memiliki sifat yaitu tahan pada kelembaban dan pemanasan sehingga cocok dengan metode granulasi basah. Jumlah dan konsentrasi bahan pengikat dan penghancur menentukan mutu fisik tablet sehingga dilakukan optimasi konsentrasi amilum manihot (bahan penghancur) dan natrium croscarmelosa (bahan pengikat) agar dapat ditentukan konsentrasi kombinasi bahan pengikat dan penghancur yang paling optimum. Optimasi adalah suatu teknik yang memberikan keuntungan baik pemahaman maupun kemudahan dalam mencapai dan

memakai suatu range faktor-faktor untuk mendapat formula yang optimal. Banyak metode untuk optimasi, salah satunya adalah faktorial desain (Bolton, 1990). Faktorial desain dipilih karena lebih terkonsep, tidak membutuhkan waktu yang lama karena tidak *trial and error* serta lebih ekonomis.

Dilakukan uji mutu granul yang meliputi kelembaban massa tablet, sifat alir (waktu alir, sudut diam, *carr's index*, dan *hausner ratio*), densitas massa tablet, distribusi ukuran partikel dan kerapuhan. Granul yang memenuhi persyaratan dilakukan pengempaan menjadi tablet dan dilakukan uji mutu fisik. Uji mutu fisik tablet meliputi keseragaman bobot tablet, keseragaman kandungan, keseragaman ukuran, kerapuhan, kekerasan dan waktu hancur. Rancangan analisis yang digunakan untuk melihat adanya perbedaan bermakna atau tidak antar bets adalah uji t-berpasangan, sedangkan untuk antar formula menggunakan metode anava varian satu jalan (*one way anova*). Hasil analisa yang didapatkan adalah harga F yang dihitung dan kemudian dibandingkan dengan F tabel. Apabila F tabel menunjukkan hasil yang lebih besar di bandingkan dengan F hitung maka terdapat perbedaan bermakna. Kemudian, analisis dilanjutkan dengan uji HSD (*Honestly Significant Different*) dengan $\alpha=0,05$. Analisis tersebut bertujuan untuk mengetahui perbedaan yang bermakna antar formula. Apabila selisih harga rata-rata lebih besar atau sama dengan harga HSD, maka terdapat perbesaran yang bermakna antar formula. Analisa data yang digunakan untuk menentukan formula yang paling optimal dari empat formula yang dibuat adalah secara faktorial design dengan menggunakan *software design expert ver 7.0*. Hasil uji kekerasan tablet, kerapuhan dan waktu hancur digunakan sebagai respon analisa pada analisis data (Bolton, 1990).

1.2. Rumusan Masalah

Rumusan masalah dalam penelitian ini adalah

- a. Bagaimana pengaruh konsentrasi Natrium croscarmelosa dan amilum manihot serta interaksinya terhadap sifat mutu fisik tablet ekstrak kering terstandar daun teh hijau (*Camellia sinensis*) sebagai pelangsing?
- b. Bagaimana rancangan komposisi formula optimum kombinasi Natrium croscarmelosa (bahan penghancur) dan amilum manihot (bahan pengikat) yang dapat menghasilkan sifat fisik tablet ekstrak kering terstandar daun teh hijau (*Camellia sinensis*) yang memenuhi persyaratan?

1.3. Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah:

- a. Mengetahui pengaruh konsentrasi Natrium croscarmelosa dan amilum manihot serta interaksinya terhadap sifat mutu fisik tablet ekstrak kering terstandar daun teh hijau (*Camellia sinensis*) sebagai pelangsing.
- b. Mendapatkan formula tablet ekstrak kering terstandar daun teh hijau (*Camellia sinensis*) yang optimum kombinasi Natrium croscarmelosa (bahan penghancur) dan amilum manihot (bahan pengikat).

1.4. Hipotesis Penelitian

Hipotesis dari penelitian ini, diharapkan Natrium croscarmelosa atau amilum manihot atau interaksi antar keduanya dapat mempengaruhi sifat mutu fisik tablet ekstrak kering terstandar daun teh hijau (*Camellia sinensis*) terutama pada respon kekerasan, kerapuhan dan waktu hancur serta

komposisi Natrium croskarmelosa atau amilum manihot yang optimal dapat menghasilkan sifat fisik tablet ekstrak kering terstandar daun teh hijau (*Camellia sinensis*) yang memenuhi persyaratan.

1.5. Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian ini adalah dapat membantu pengembangan dunia farmasi khususnya di bidang formulasi bahan alam, sehingga dapat acuan dasar dalam pembuatan formula obat bahan alam yang termasuk dalam golongan fitofarmaka. Selain itu juga diharapkan penelitian ini dapat memperoleh formula tablet ekstrak kering terstandar daun teh hijau (*Camellia sinensis*) yang optimal dan memenuhi persyaratan bagi perkembangan industri obat pelangsing.