

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Pola makan di negara berkembang saat ini telah bergeser dari pola makan tradisional yang banyak mengandung karbohidrat dan serat seperti sayuran, menjadi ke pola makan kebarat-baratan dengan komposisi makanan yang banyak mengandung lemak, gula, garam dan mengandung hanya sedikit serat. Hal ini mengakibatkan banyak penduduk di Indonesia terkena penyakit degeneratif. Salah satu dari beberapa penyakit degeneratif yang banyak terjadi di masyarakat adalah penyakit *diabetes mellitus* (Aulia, Ayu dan Nefonafartilova, 2018). Menurut *International Diabetes Federation* (2021) menyatakan bahwa sejak tahun 2000 hingga tahun 2021 prevalensi diabetes orang dewasa usia 20-79 tahun meningkat 3 kali lipat, dari sekitar 151 juta 4,6% menjadi 537 juta 10,5%, diperkirakan sekitar 643 juta 11,3% orang akan menderita diabetes pada tahun 2030 dan jumlahnya akan melonjak menjadi 783 juta 12,2% tahun 2045. Pada tahun 2021 Indonesia sebagai negara yang menduduki rangking ke-5 dari jumlah penyandang diabetes pada usia 20-79 tahun dan diperkirakan hingga tahun 2045 Indonesia masih menduduki rangking ke-5 (*International Diabetes Federation*, 2021).

Menurut Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (2021) menyatakan bahwa *Diabetes mellitus* (DM) merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya. Definisi *diabetes mellitus* menurut *World Health Organization* (WHO) adalah kadar glukosa puasa  $\geq 125$  mg/dL dan kadar glukosa darah sewaktu  $\geq 200$  mg/dL, dimana kadar glukosa antara 100 dan 125 mg/dL dapat dikatakan suatu keadaan *pre*

diabetes (Fandinata dan Ernawati, 2020). *Diabetes mellitus* dibagi menjadi 2 kategori utama berdasarkan defisiensi insulin yaitu *Diabetes mellitus* (DM) tipe 1 terjadi karena destruktif sel beta yang mengakibatkan defisiensi insulin absolut yang disebabkan autoimun dan idiopatin, terjadi karena sel beta di pankreas mengalami kerusakan, sehingga memerlukan insulin eksogen seumur hidup. *Diabetes mellitus* (DM) tipe 2 terjadi karena resistensi yang disertai defisiensi relatif hingga adanya defek sekresi insulin yang disertai resistensi insulin. *Diabetes mellitus* (DM) tipe 2 muncul pada saat usia dewasa yang disebabkan beberapa faktor diantaranya obesitas dan keturunan(Fandinata dan Ernawati, 2020).

Beberapa alasan penggunaan obat tradisional dinilai dari kuesioner yaitu penggunaan obat konvensional membutuhkan biaya tinggi sedangkan penggunaan obat tradisional memiliki ketersediaan dan aksesibilitas yang baik (Kasole, Martin and Kimiywe, 2019). Di Indonesia penggunaan obat tradisional masih dipercaya oleh beberapa kalangan untuk mengobati berbagai macam penyakit. Obat tradisional Indonesia terbuat dari campuran tumbuhan dan terbukti secara empiris dapat digunakan untuk memelihara kesehatan, mencegah dan mengobati penyakit. Penggunaan obat tradisional sampai saat ini masih digemari oleh masyarakat Indonesia, karena dianggap berkhasiat, dan relatif lebih murah harganya, obat tradisional juga sangat jarang memiliki efek samping pemakaian. Selain itu khasiat yang dimiliki obat tradisional lebih banyak dibandingkan obat kimia. Oleh karena itu, penggunaan obat tradisional sering kali digunakan oleh masyarakat sebagai alternatif pengobatan (Adiyasa dan Meiyanti, 2021).

Obat herbal telah banyak digunakan karena memiliki sifat asal yang alami serta efek samping atau ketidakpuasan yang lebih rendah dibandingkan obat sintetik. Obat herbal teruji dari segi khasiat dan efek samping yang lebih rendah. Selain itu menurut literatur kuno menyebutkan

obat-obatan herbal banyak digunakan untuk penyakit yang berkaitan dengan usia salah satu diantaranya yaitu diabetes (Thillaiivanan dan Samraj, 2014). Masyarakat Indonesia telah menggunakan bahan alam secara turun temurun sebagai obat tradisional untuk mengatasi berbagai penyakit. Salah satu tanaman yang sering digunakan diantaranya daun salam. Daun salam merupakan tanaman yang telah banyak dikenal oleh masyarakat, dan biasanya banyak dimanfaatkan sebagai bumbu dapur atau rempah rempah penyedap masakan karena memiliki aroma khas. Selain itu, daun salam sering dimanfaatkan masyarakat untuk pengobatan alternatif karena tumbuhan ini banyak terdapat di masyarakat dan mudah didapatkan. Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan daun salam mengandung senyawa steroid, fenolik, saponin, flavonoid, dan alkaloid. Senyawa utama yang terkandung di dalam daun salam adalah flavonoid. Flavonoid adalah senyawa polifenol yang memiliki banyak manfaat. (Novira dan Febrina, 2018).

Adapun tantangan dalam pengobatan herbal adalah menilai data toksikologi, epidemiologi serta verifikasi bahan herbal yang digunakan, manajemen dalam rentang risiko, farmakologi, toksikologi dokumentasi klinis, interaksi obat, belum adanya data uji klinis, masalah terhadap standarisasi bahan, serta masalah terhadap keamanan dan penilaian terhadap kemanjuran. Selain itu terdapat juga kendala terkait dengan penanganan tanaman obat yaitu meliputi pemanenan yang belum baik dan penanganan tanaman setelah pemanenan yang buruk, kurangnya penelitian tentang pengembangan varietas unggul, teknik pemrosesan yang tidak efisien menyebabkan hasil yang rendah dan kualitas produk yang buruk, proses kontrol kualitas yang buruk, kurangnya praktik manufaktur yang baik saat ini, kurangnya R&D pada pengembangan produk dan prosesnya, masih kurangnya tenaga terlatih, peralatan serta fasilitas yang memadai. Selain

itu, pengolahan obat herbal seperti pemanasan atau perebusan dapat mengubah laju disolusi atau bahkan aktivitas farmakologi nya. Sejumlah faktor lingkungan termasuk tanah, suhu musiman, kelembapan, ketinggian, pola curah hujan dapat mempengaruhi tingkat komponen dalam obat herbal. Faktor lainnya yang dapat mempengaruhi yaitu adanya serangga, kerapatan tanaman, persaingan dengan spesies tanaman lain, juga waktu penyemaian (Thillaivanan dan Samraj, 2014).

Obat Hipoglikemik Oral (OHO) efektif dapat menurunkan kadar gula darah yang tinggi, tetapi komplikasi yang ditimbulkan oleh diabetes melitus masih belum dapat dicegah dengan baik sehingga masih diperlukan upaya mencari obat baru dengan kemampuan antidiabetes fisiologis yang tepat sasaran, aman dan mudah terjangkau. Salah satu obat non farmakologi yang dapat digunakan untuk penyakit *diabetes mellitus* adalah daun salam (Duarsa., 2020). Daun salam juga memiliki sifat antioksidan tinggi yang mampu menangkap dan menurunkan stress oksidatif. Selain itu, daun salam yang merupakan tanaman antidiabetes yang dapat menurunkan tingkat penyerapan glukosa dalam sistem pencernaan dan menaikkan *uptake* glukosa pada jaringan perifer (Anggraini, 2020).

Daun salam (*Syzygium polyanthun*) secara tradisional digunakan dalam pengobatan diabetes di Indonesia. Skrining fitokimia menunjukkan bahwa daunnya mengandung minyak atsiri, tannin, flavonoid, terpenoid dan asam lemak. Aktivitas antidiabetes tanaman obat dikaitkan dengan adanya kandungan polifenol, flavonoid, terpenoid dan kumarin (Wahjuni, Laksmiwati dan Manuaba, 2018). Daun salam terbukti memiliki efek antihiperqlikemi melalui penghambatan penyerapan glukosa di usus dan peningkatan pengambilan glukosa di otot. Flavonoid merupakan senyawa metabolit antidiabetes yang terkandung di daun salam (Anggraini, 2020). Flavonoid dapat menurunkan kadar gula darah dengan berperan sebagai

inhibitor enzim *α* *glucosidase*. Tidak hanya enzim *α* *glucosidase*, senyawa antidiabetik daun salam juga dapat menghambat enzim *maltase* dan *α* *amylase*, sedangkan diotot, daun salam mampu menstimulasi pengambilan glukosa melalui regulasi GLUT4 (Anggraini, 2020).

Salam (*Syzygium polyanthum*) merupakan salah satu tanaman obat tradisional yang digunakan untuk mengobati diabetes mellitus. Kandungan kimia pada daun salam yaitu tanin, minyak atsiri sitral dan eugenol dan flavonoid. Mekanisme flavonoid sebagai hipoglikemik diduga dapat menghambat reabsorpsi glukosa dari ginjal dan dapat meningkatkan kelarutan glukosa darah sehingga mudah diekskresikan melalui urin. Daun salam mempunyai kemampuan sebagai astrigen yaitu dapat mempresipitasikan protein selaput lendir dan membentuk suatu lapisan yang melindungi usus, sehingga menghambat asupan glukosa yang mengakibatkan laju penurunan glukosa darah (Sukmawati, Emelda dan Astriani, 2018).

Tablet bentuk sediaan yang paling disukai dibandingkan dengan bentuk sediaan lain yang tersedia karena keuntungan seperti kemudahan pembuatan, kemudahan dalam penggunaan, dan akurasi yang tinggi dalam dosis, stabilitas dan keamanan. Tablet oral dapat ditelan utuh, dikunyah dan ditelan, atau dilarutkan dalam air sebelum pemberian atau bahkan ditempatkan di bawah lidah tempat terjadinya penyerapan. Cara pemberian akan ditentukan oleh jenis tablet. Jenis tablet sangat ditentukan oleh jenis bahan dalam tablet dan proses pembuatannya. Bergantung pada API dan tempat kerjanya (Padmapriya and Rajalakshmi, 2019). Tablet adalah sediaan padat mengandung bahan obat dengan atau tanpa bahan pengisi (Farmakope Indonesia Edisi VI, 2020). Keuntungan tablet pada umumnya, antara lain tablet dapat diproduksi dalam skala besar dengan kecepatan produksi yang sangat tinggi sehingga harganya relatif lebih murah, memiliki

ketepatan dosis dalam tiap tablet, lebih stabil dan tidak mudah ditumbuhi mikroba karena berada dalam bentuk kering, tablet dapat dibuat produk untuk berbagai profil pelepasan, mudah dibawa oleh pasien, dapat menutupi bau, rasa dan warna yang tidak menyenangkan melalui penyalutan tablet, mudah digunakan sendiri oleh pasien (Hadisoewignyo dan Fudholi, 2016).

Ada berbagai tipe tablet dengan berbagai tipe formulasi sediaan tablet salah satu diantaranya adalah tablet dispersibel, yang merupakan tipe tablet yang dipilih dalam penelitian ini menggunakan bahan aktif utama yaitu daun salam. Tablet dispersibel didefinisikan sebagai tablet tidak bersalut yang dimaksudkan untuk terdispersi dalam air sebelum pemberian, yang memberikan dispersi homogen. Tablet yang terdispersi dengan baik dalam air selanjutnya diberikan kepada pasien. Jenis tipe tablet dispersibel dapat menggantikan formulasi tablet konvensional dengan memberikan dosis yang tepat, sehingga senyawa aktif yang semula tidak stabil dalam larutan air dapat lebih stabil sebagai tablet dispersibel. Tablet dispersibel memiliki manfaat seperti dosis yang tepat, transportasi dan fabrikasi yang mudah, stabilitas fisika dan kimia yang baik serta sebagai alternatif yang ideal untuk pasien anak dan geriatri (Kumar and Pahuja, 2019).

Sifat ideal dari tablet dispersibel yaitu idealnya, tablet yang cepat terdispersi membutuhkan lebih sedikit air untuk pemberian oral, formulasi harus mudah hancur atau larut dalam air dalam beberapa detik hingga menit, formulasi harus memiliki kekerasan yang cukup dan harus bebas dari masalah kerapuhan, formulasi seharusnya bebas dari rasa pahit atau tidak enak dengan sifat organoleptik yang lebih baik, harus stabil dengan biaya produksi rendah dan prosesnya harus sesuai dengan mesin pemrosesan dan pengemasan yang ada, hemat biaya, harus memiliki stabilitas yang lebih baik dibandingkan dengan bentuk sediaan cair. Adapun masalah yang terkait dengan tablet dispersibel yaitu obat yang diserap ditempat tertentu

tidak dapat diberikan dalam bentuk sediaan ini, tablet ini menunjukkan kerapuhan tinggi, kekerasan rendah dibandingkan tablet konvensional, obat dengan dosis relatif lebih besar sulit diformulasi (Padmapriya and Rajalakshmi, 2019).

Tantangan dalam formulasi tablet dispersibel meliputi kekuatan mekanik dan waktu hancur dimana waktu hancur akan bertambah jika kekuatan mekanik tinggi, penyamaran rasa obat yang pahit secara efisien harus dilakukan agar rasa obat tidak terasa di rongga mulut dapat dengan penambahan rasa dan zat pendingin untuk meningkatkan rasa di mulut saat diminum, kepekaan terhadap kondisi lingkungan yaitu tablet dispersibel harus memiliki kepekaan yang rendah terhadap kondisi lingkungan seperti kelembapan dan suhu dan biaya dimana teknologi yang digunakan untuk formulasi tablet dispersibel harus dapat diterima dalam hal biaya produk akhir (Padmapriya and Rajalakshmi, 2019).

Optimasi adalah suatu teknik yang memberikan keuntungan baik pemahaman maupun kemudahan dalam mencari dan memakai suatu *ranges* faktor-faktor untuk formula dan prosesnya. Untuk mendapatkan komposisi yang optimum dari sebuah formula dapat dilakukan dengan beberapa cara, salah satu diantaranya optimasi dengan metode faktorial desain. Salah satu golongan desain yang sering digunakan ketika sejumlah faktor-faktor dibatasi disebut dengan *full factorial design*. Jumlah percobaan yang dilakukan dengan sebanyak  $2^n$  dimana 2 merupakan jumlah tingkat dan n adalah jumlah faktor. Faktor adalah variabel yang ditetapkan, sedangkan tingkat adalah nilai yang ditetapkan untuk faktor. Pada desain ini tingkat dari faktor-faktor dipilih dengan cara yang dapat menjangkau *factor space* yang komplit, umumnya hanya satu tingkat rendah dan satu tingkat tinggi yang dipilih. Metode ini dapat ditentukan persamaan polinomial dan *contour plot* yang dapat digunakan untuk menentukan tingkat pasangan

faktor yang menghasilkan respon yang diinginkan (Hadisoewignyo dan Fudholi, 2016).

Percobaan ini dilakukan dengan 2 faktor yaitu konsentrasi PVP K-30 sebagai pengikat dan konsentrasi SSG sebagai penghancur. Konsentrasi *level* rendah PVP K-30 yaitu 3% dan konsentrasi *level* tinggi yaitu 5% (Hidayati, Meilany dan Andasari, 2020 ; Sari *et al.*, 2012), sedangkan konsentrasi lazim SSG sebagai penghancur yaitu 2-8% (Sheskey, Cook, and Cable 2017). Alasan dipilihnya konsentrasi PVP K-30 tersebut berdasarkan penelitian yang telah dilakukan sebelumnya dengan menggunakan PVP K-30 yaitu jurnal menurut Hidayati, Meilany dan Andasari, 2020 ; Sari *et al.*, 2012. Menurut penelitian yang dilakukan oleh Hidayati, Meilany dan Andasari (2020) konsentrasi yang digunakan 1-5%, diperoleh hasil yang paling optimum pada konsentrasi PVP K-30 3%. Sedangkan menurut penelitian Sari *et al.* (2012) konsentrasi yang digunakan 1-3%, diperoleh hasil optimum manitol basis granular menggunakan PVP K-30 pada 1%, 2% dan 3%, sehingga dari hasil penelitian tersebut diambil rentang konsentrasi berdasarkan hasil paling optimum yang diperoleh pada penelitian tersebut, sedangkan konsentrasi SSG dipilih berdasarkan pustaka dari HPE (*Handbook of Pharmaceutical Excipients*) dan menurut penelitian sebelumnya Rachmawati, Wahyono dan Sulaiman (2015) konsentrasi yang digunakan 2-8% diperoleh hasil yang paling optimum yaitu 2,32 mg, sehingga diambil rentang konsentrasi berdasarkan hasil paling optimum dan pustaka. Total percobaan yang dilakukan yaitu 4 dengan 3 kali replikasi tiap percobaan.

Penelitian ini akan dibuat formula tablet ekstrak daun salam yang diformulasikan sebagai tablet dispersibel dengan PVP K-30 sebagai pengikat dan SSG sebagai penghancur dengan menggunakan metode kempa langsung, selanjutnya dilakukan pengujian statistik menggunakan SPSS

untuk mengamati ada atau tidak nya perbedaan bermakna antar bets dan antar formula. Pada pengamatan antar bets harus tidak adanya perbedaan bermakna karena pengamatan antar bets bertujuan mengetahui reproduibilitas proses pembuatan sedangkan antar formula diperbolehkan apabila terdapat perbedaan bermakna karena tergantung hasil penelitian. Optimasi dilakukan untuk mendapatkan formula optimum menggunakan program *Design Expert* (Stat Ease, Inc-Minneapolis) terhadap formula tablet dispersibel dengan menggunakan dua faktor yaitu konsentrasi pengikat dan konsentrasi penghancur melalui metode *factorial design*, dimana akan diamati interaksi faktor terhadap respon tablet antara lain kekerasan tablet, kerapuhan tablet dan waktu hancur tablet berdasarkan *superimposed contour plot* yang diperoleh.

Bahan pengikat digunakan dalam formula dengan tujuan membentuk ikatan antarpartikel supaya terbentuk tablet yang memenuhi bobot tablet, kekerasan tablet dan kerapuhan tablet PVP K-30 sebagai bahan pengikat yang dapat dicampur kering ataupun dicampur basah memiliki kekuatan ikat tinggi. Selain itu berdasarkan penelitian yang telah dilakukan penggunaan PVP K-30 sebagai pengikat menghasilkan tablet dengan kekerasan yang baik, kerapuhan yang rendah tetapi waktu hancur yang tinggi, tingginya waktu hancur dihasilkan melalui ikatan kuat antara partikel dan juga menghasilkan kekerasan tablet yang tinggi (Hadisoewignyo dkk, 2016). Bahan penghancur berfungsi menghancurkan tablet bila tablet kontak dengan cairan (Hadisoewignyo dan Fudholi, 2016). SSG sebagai superdisintegran digunakan pada sediaan tablet yang membutuhkan disintegrasi cepat agar kecepatan pelepasan zat aktif meningkat. Superdisintegran merupakan disintegran yang dapat mengurangi waktu disintegrasi tablet sehingga meningkatkan laju disolusi obat dapat dengan cepat menyerap air, lalu SSG akan menyebabkan mengembangnya tablet

hingga ukurannya membesar dengan sangat cepat. Efisiensi SSG dan disintegrasi tidak terpengaruh oleh tekanan pada saat pencetakan dan keberadaan eksipien hidrofobik lainnya. SSG memiliki kemampuan *swelling* 200-300% didalam air sehingga menyebabkan SSG dapat mengalami disintegrasi dalam waktu 2 menit hal ini menyebabkan laju disolusi meningkat (Berlian dan Subarnas, 2018).

## **1.2 Rumusan Masalah**

1. Bagaimana pengaruh konsentrasi PVP K-30 sebagai pengikat dan konsentrasi SSG sebagai penghancur dan interaksi keduanya terhadap mutu fisik tablet ekstrak daun salam ditinjau dari kekerasan tablet, kerapuhan tablet, dan waktu hancur tablet?
2. Bagaimana rancangan komposisi formula optimum tablet dispersibel ekstrak daun salam menggunakan PVP K-30 sebagai pengikat dan SSG sebagai penghancur yang dapat menghasilkan mutu fisik yang memenuhi persyaratan ditinjau dari kekerasan tablet, kerapuhan tablet, dan waktu hancur tablet?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

1. Menentukan pengaruh konsentrasi PVP K-30 dan SSG dan interaksi keduanya terhadap mutu fisik tablet ekstrak daun salam ditinjau dari kekerasan tablet, kerapuhan tablet, dan waktu hancur tablet.
2. Menentukan rancangan komposisi formula optimum tablet dispersibel ekstrak daun salam menggunakan PVP K-30 dan SSG yang dapat menghasilkan mutu fisik yang memenuhi persyaratan ditinjau dari kekerasan tablet, kerapuhan tablet, dan waktu hancur tablet.

#### **1.4 Hipotesis Penelitian**

1. Konsentrasi PVP K-30 dan SSG dan interaksi keduanya memberikan pengaruh terhadap mutu fisik tablet ekstrak daun salam ditinjau dari kekerasan tablet, kerapuhan tablet dan waktu hancur tablet.
2. Rancangan komposisi formula optimum untuk tablet dispersibel ekstrak daun salam dapat diperoleh dengan menggunakan PVP K-30 dan SSG dan dapat menghasilkan mutu fisik yang memenuhi persyaratan ditinjau dari kekerasan tablet, kerapuhan tablet dan waktu hancur tablet.

#### **1.5 Manfaat Penelitian**

Manfaat dari penelitian yang dilakukan ini yaitu dapat diperolehnya formula yang optimum tablet dispersibel ekstrak daun salam yang praktis dan mudah digunakan oleh masyarakat.