

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Hiperkolesterol merupakan keadaan dimana kadar kolesterol dalam tubuh melebihi keadaan normal (Setiati, 2009). Hiperkolesterol dapat meningkatkan risiko terkena aterosklerosis, penyakit jantung koroner, pankreatitis (peradangan pada organ pankreas), diabetes melitus, gangguan tiroid, penyakit hepar dan penyakit ginjal (Setiati, 2009). Hiperkolesterol 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). Moroney *et al.* (2002), dalam penelitian “*Prospective Longitudinal Community-Based on LDL Cholesterol and The Risk of Dementia With Stroke*” menyimpulkan bahwa LDL kolesterol secara signifikan berhubungan dengan resiko demensia dan stroke.

Negara Indonesia merupakan negara yang kaya akan sumber daya alam, dimana salah satunya adalah tanaman obat. Pemanfaatan tanaman untuk pengobatan secara tradisional oleh masyarakat telah ada sejak zaman dahulu, secara empiris terbukti bahwa obat tradisional relatif aman dikonsumsi manusia. Meskipun demikian, penelitian secara ilmiah tetap perlu dilakukan (Suharmiati dan Handayani, 2006). WHO merekomendasi penggunaan obat tradisional termasuk herbal dalam pemeliharaan kesehatan masyarakat, pencegahan dan pengobatan penyakit, terutama untuk penyakit kronis, penyakit degeneratif dan kanker (Sari, 2006).

Berbagai jenis bahan alam Indonesia baik berasal dari sumber hewan maupun tanaman dapat dimanfaatkan untuk menurunkan kadar kolesterol,

salah satunya adalah buah apel (*Malus domestica* L.). Menurut Boyer dan Liu (2004), dengan mengkonsumsi apel dapat menyebabkan penurunan risiko beberapa jenis kanker, penyakit jantung, asma, dan diabetes. Pada penelitian tersebut, apel telah terbukti memiliki aktivitas antioksidan sangat kuat, mampu menghambat proliferasi sel kanker, mengurangi oksidasi lipid, dan menurunkan kadar kolesterol dalam darah (Boyer and Liu, 2004). Dalam penelitian Nouri dan Rezapour (2011), menunjukkan pula bahwa pemberian suplemen apel dapat menurunkan kolesterol total, LDL, dan trigliserida serta dapat meningkatkan konsentrasi HDL. *Malus domestica* memiliki kandungan bahan aktif antara lain kuersetin, katekin, *phloridzin* dan asam klorogenik yang diduga dapat menurunkan kadar trigliserida dalam darah (Omole and Ighodaro, 2012; Gropper, Jack and James, 2009; dan Jensen *et al.*, 2009). Kandungan kuersetin dalam apel memiliki efek proteksi terhadap dislipidemia dan merupakan salah satu alternatif pengurangan angka kejadian penyakit kardiovaskuler (Kreisberg and Oberman, 2003; Boyer and Liu, 2004; Soedamah and Geleijnse, 2011), dimana pada penelitian Larson *et al.*, 2010 didapatkan didalam 100 g buah apel terdapat kurang lebih 4,57 mg kuersetin.

Kuersetin dapat menghambat oksidasi kolesterol LDL secara *in vitro* (Chen *et al*, 1990; Osada *et al.*, 2006; Nègre-Salvayre and Salvayre, 1992; da Silva, Tsushida and Terao, 1998; Aviram *et al.*, 1999; Kaneko and Baba, 1999). Pemberian suplemen kuersetin selama enam minggu dengan dosis 150 mg/hari dapat mengurangi tekanan darah dan mereduksi LDL (Egert *et al*, 2009). Pada jurnal Shivashankara dan Acharya (2010), dijelaskan bahwa mekanisme penghambatan LDL dari senyawa-senyawa polifenol dengan cara meningkatkan dan melindungi HDL paraoksanase-1, melindungi LDL tokoferol dan karoten, mereduksi NADH oksidase dan meningkatkan

gluthatione reduktase (Aviram *et al.*, 2004; Fuhrman and Aviram, 2007; Gong *et al.*, 2009).

Salah satu bentuk sediaan ekstrak apel yang telah beredar dipasaran adalah *AppleWise Polyphenol Extract 600 mg*. Sediaan ini berbentuk kapsul yang mengandung 600 mg ekstrak apel *Malus domestica* dengan aturan pemakaian yaitu 1 kapsul 1 sampai 4 kali sehari dengan atau tanpa makanan (LiveExtention, 2014). Penggunaan sediaan ini bertujuan sebagai suplemen harian untuk membantu memperlambat penyerapan trigliserida pada usus, sedangkan pada penelitian ini dosis yang digunakan adalah untuk menurunkan kadar kolesterol LDL. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Nagasako-Akazome *et al.* (2007) dikatakan bahwa dosis ekstrak apel sebesar 600 mg/hari dapat menurunkan secara signifikan kadar kolesterol total dan kolesterol LDL sehingga pada penelitian ini dosis tersebut akan digunakan sebagai acuan (300 mg/tablet 2 kali sehari).

Secara umum sediaan kapsul memiliki kelemahan antara lain yaitu tidak dapat digunakan untuk zat-zat yang higroskopis (menyerap lembab) terutama untuk ekstrak bahan alam yang memiliki sifat higroskopis yang tinggi (Siregar dan Wikarsa, 2010). Ekstrak air kering buah apel merupakan salah satu bahan alam yang memiliki sifat higroskopis. Senyawa aktif berkhasiat kuersetin dalam ekstrak apel masih dalam bentuk glukosida kuersetin (Boyer and Liu, 2004; Kelly, 2011). Aglikon kuersetin merupakan bahan aktif berkhasiat yang dapat menurunkan kolesterol (Ratty and Das, 1998). Bentuk aglikon kuersetin sedikit terabsorpsi di lambung daripada di usus (Nemeth and Psikula, 2007). Manach *et al.* (1997) menyatakan bahwa glukosida kuersetin diserap lebih lambat dibandingkan dengan bentuk aglikon kuersetin karena glukosida kuersetin harus mengalami hidrolisis terlebih dahulu menjadi aglikon kuersetin, yang selanjutnya akan lebih banyak terabsorpsi pada usus bagian jejunum dengan pH sekitar 6,0-6,5.

Hal tersebut disebabkan karena glukosida kuersetin akan terhidrolisis oleh β -glukosidase yang aktivitasnya tinggi di jejunum menjadi bentuk aglikonnya dan lebih mudah terabsorpsi pada jejunum (Ioku *et al.*, 1998; Scholz and Williamson, 2007). Disamping itu, glukosida kuersetin juga diputus menjadi aglikon oleh enzim mikroba (Manach *et al.*, 1997; Day dan Williamson, 2003). Bakteri rumen, seperti *Clostridium orbiscindens* atau *Eubacterium ramulus* dapat memutuskan glukosida kuersetin menjadi bentuk aglikon (Blaut *et al.*, 2003; Lin *et al.*, 2003; Schoefer *et al.*, 2003; Labib *et al.*, 2004) yang menyebabkan penyerapan kuersetin dalam bentuk aglikonnya lebih tinggi daripada glukosidanya pada usus (Hollman *et al.*, 1999; Graefe *et al.*, 2001; Olthof *et al.*, 2000).

Kuersetin pada pH rendah akan mengalami proses oksidasi yang membuat aktifitas dari kuersetin untuk mendonorkan protonnya guna menurunkan kadar kolesterol LDL menjadi menurun. Gugus fenol pada cincin B struktur kuersetin akan mengalami oksidasi menjadi gugus keton yang dapat menurunkan aktifitas dari kuersetin (Brett and Ghica, 2003).

Berdasarkan penyerapan bahan aktif terbesar serta oksidasi kuersetin pada lambung, maka perlu dilakukan pengembangan terhadap bentuk sediaan kapsul menjadi sediaan tablet salut enterik. Tablet bersalut enterik bertujuan untuk menunda pelepasan obat sampai tablet telah melewati lambung, karena obat dapat mengiritasi lambung dan penyerapannya lebih baik di usus (Kementrian Kesehatan RI, 2014).

Pada penelitian ini ekstrak buah apel yang diperoleh dari PT. Natura Laboratoria Prima diproses dengan cara buah apel segar diekstraksi dengan menggunakan bantuan air dengan metode *juicer* dengan maltodextrin sebagai *absorben* dengan perbandingan ekstrak:pengisi adalah 2,9:1 kemudian dikeringkan dengan metode *spray drying*. Pelarut air digunakan karena merupakan pelarut ekstrak yang sesuai dengan metode pengeringan

spray drying dan kandungan zat aktif berkhasiat glukosida kuersetin dalam ekstrak apel juga memiliki kemampuan melarut dalam air (Robinson, 1995). Metode *spray drying* merupakan proses pengeringan dengan memaparkan partikel cair (*droplet*) pada semburan gas panas dengan suhu lebih tinggi dari suhu *droplet*. Suhu yang tinggi menyebabkan terjadinya penguapan cairan *droplet* sehingga terbentuk partikel yang kering. Metode pengeringan ini sangat ekonomis karena langsung menghasilkan serbuk dari larutan dan mengurangi langkah-langkah seperti kristalisasi, presipitasi, pengeringan, dan pengurangan ukuran partikel. Adanya langkah-langkah tersebut maka dapat mengurangi biaya peralatan, pekerja, tempat dan mencegah terjadinya kontaminasi (Kurniawan dan Sulaiman, 2009). Alasan pemilihan ekstrak kering adalah untuk menjaga stabilitas bahan aktif dari proses kimiawi enzim yang dapat mengubah bahan aktif menjadi senyawa yang tidak diinginkan, selain itu ekstrak kering dapat memberi keuntungan dari segi formulasi sediaannya.

Penelitian ini menggunakan metode granulasi basah sebagai metode pembuatan tablet. Metode granulasi basah merupakan 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 buah apel memiliki sifat yang higroskopis, sedangkan zat aktif berkhasiat dalam ekstrak air kering buah apel yaitu kuersetin 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).

Pemilihan bahan tambahan perlu diperhatikan pula guna mendapatkan mutu sediaan tablet yang memenuhi persyaratan dan berkualitas. Bahan tambahan yang akan digunakan pada formula tablet ini

adalah kalsium fosfat dibasik anhidrat, *Crosscarmellose Sodium* atau Ac-Di-Sol, *polyvinyl pyrrolidone* K-30 (PVP K-30), talk dan magnesium stearat. Kalsium fosfat dibasik adalah bahan pengisi dengan sifat kompresibilitas yang baik dan sifat alir yang ideal untuk granulasi basah (Siregar dan Wikarsa, 2010). Kalsium fosfat dibasik terpilih menjadi pengisi untuk memperbaiki densitas dari serbuk ekstrak air kering buah apel selain itu kalsium fosfat dibasik merupakan pengisi golongan anorganik yang memiliki kandungan kalori yang rendah sehingga aman digunakan untuk penderita diabetes . Ac-Di-Sol merupakan polimer semi sintetik yang menunjukkan aktivitas sebagai bahan penghancur yang cukup baik dengan menyerap air yang menghasilkan pengembangan 4-8 kali dalam waktu singkat, sehingga mempercepat waktu hancur (Marshall and Rudnic, 1989). PVP K-30 merupakan polimer sintetik yang berfungsi sebagai bahan pengikat yang baik dan dapat menghasilkan permukaan granul yang lebih lembut. PVP K-30 juga sesuai dengan metode granulasi basah maupun granulasi kering (Lachman, Lieberman and Kanig, 1994). PVP juga merupakan pengikat yang baik bila dikombinasikan dengan kalsium fosfat dibasik (Siregar dan Wikarsa, 2010). Pelincir pada formula ini menggunakan talk karena dapat memperbaiki aliran granul dan biasanya dikombinasi dengan magnesium stearat agar fungsi pelincir lebih optimal. Magnesium stearat merupakan pelicin yang efektif dan luas digunakan serta memiliki daya lubrikan yang baik, kombinasi yang baik bersama dengan talk.

Bahan penyalut yang dipilih pada penelitian ini adalah Eudragit L-100. Eudragit L-100 akan larut dalam kondisi pH >6 dan belum larut dalam bagian duodenum yang memiliki kisaran pH 5,5. Hal tersebut dikarenakan target pelepasan kuersetin ada pada usus bagian jejunum yang memiliki kondisi pH sekitar 6,0-6,5. Aglikon kuersetin juga lebih banyak terserap

pada usus bagian jejunum (Sonje and Chandra, 2013; Ioku *et al.*, 1998; Rowe, Sheskey and Owen, 2009). Konsentrasi umum dari berbagai formulasi eudragit L-100 adalah 6-8% (Tribedi *et al.*, 2013). Plastisaiser adalah bahan tambahan yang digunakan untuk memperbaiki sifat penyalut. Kombinasi plastisaiser bertujuan agar permukaan tablet tidak mudah rapuh dan pecah serta meningkatkan elastisitas dan fleksibilitas pada lapisan penyalut sehingga tidak mudah terkelupas (Cole, 2002). Pada penelitian Allena dan Gowda (2012) telah membuktikan bahwa kombinasi Eudragit L-100 dengan plastisaiser gliserol didapatkan hasil mutu fisik tablet salut yang memenuhi persyaratan. Penambahan plastisaiser dilarutkan ke dalam larutan penyalut (eksternal). Cara ini bertujuan untuk menurunkan suhu transisi gelas atau suhu ketika polimer melepaskan sifat-sifat gelasnya menjadi lebih elastis (Hadisoewignyo dan Fudholi, 2013). Konsentrasi plastisaiser gliserol untuk desain optimasi pada penelitian ini adalah 10% dari konsentrasi penyalut yaitu 0,6% dan 0,8%. Gliserol sebagai plastisaiser memiliki keunggulan karena telah memenuhi regulasi untuk produk makanan atau suplemen (misalnya tablet vitamin dan mineral) lebih baik daripada plastisaiser yang lain untuk produk makanan atau suplemen ini yang telah dilindungi oleh undang-undang pangan (Cole, 2002). Pada penelitian ini akan dilakukan optimasi kombinasi formula tablet salut enterik dengan kombinasi Eudragit L-100 dengan gliserol sebagai plastisaiser yang dapat menghasilkan sifat mutu fisik tablet yang baik dan menghasilkan tablet salut enterik yang elastis, tidak mudah pecah dan tahan terhadap tekanan mekanik.

Dalam mendapatkan komposisi yang optimum dari sebuah formula dapat dilakukan dengan cara *trial and error* dan teknik optimasi sistemik (Kurniawan dan Sulaiman, 2009). Metode optimasi yang akan digunakan adalah desain faktorial menggunakan software *design expert* ver 7.0.

Metode ini adalah metode yang cukup ekonomis dan mengaplikasikan persamaan linier dengan model hubungan antara variabel respon dengan satu atau lebih variabel bebas yang memiliki keuntungan dan tidak berdasarkan *trial and error*. Respon yang akan digunakan pada penelitian ini adalah respon kekerasan, penambahan bobot, dan waktu hancur. Metode analisis statistik menggunakan *one-way anava* untuk perbedaan antar bets dan antar formula, 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 Eudragit L-100 dan konsentrasi gliserol serta interaksinya terhadap mutu fisik tablet salut enterik ekstrak air kering buah apel ditinjau dari kekerasan, penambahan bobot, dan waktu hancur?
2. Bagaimana rancangan komposisi larutan penyalut optimal Eudragit L-100 dan gliserol yang dapat menghasilkan sifat mutu fisik tablet salut enterik ditinjau dari kekerasan, penambahan bobot, dan waktu hancur yang memenuhi persyaratan?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui pengaruh konsentrasi Eudragit L-100 dan konsentrasi gliserol serta interaksinya terhadap sifat mutu fisik tablet salut enterik ekstrak air kering buah apel ditinjau dari kekerasan, penambahan bobot, dan waktu hancur.

2. Mengetahui formula tablet salut enterik ekstrak air kering buah apel yang optimum ditinjau dari kekerasan, penambahan bobot, dan waktu hancur dengan kombinasi Eudragit L-100 dan gliserol.

1.4 Hipotesis Penelitian

Ekstrak air kering buah apel dapat diformulasikan dalam tablet salut enterik serta komposisi larutan penyalut Eudragit L-100 dan gliserol dapat menghasilkan mutu fisik tablet salut enterik ekstrak air kering buah apel yang memenuhi persyaratan ditinjau dari kekerasan, penambahan bobot, dan waktu hancur.

1.5 Manfaat Penelitian

Manfaat penelitian ini adalah diharapkan dapat memperoleh suatu formula sediaan tablet salut enterik ekstrak air kering buah apel yang memenuhi mutu fisik tablet sehingga bermanfaat bagi perkembangan formulasi sediaan bahan alam sebagai penurun kadar LDL kolesterol.