

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Asam urat adalah produk akhir yang dihasilkan dari metabolisme purin dan merupakan suatu produk sisa yang tidak mempunyai peran secara fisiologi. Asam urat sebenarnya merupakan antioksidan dari manusia dan hewan tetapi bila dalam jumlah berlebihan dalam darah ($>7,0$ mg/dL) akan mengalami pengkristalan dan dapat menimbulkan penyakit artritis pirai atau *gout* (Wells *et al.*, 2009). *Gout* adalah suatu penyakit metabolik yang ditandai oleh episode artritis akut berulang, akibat adanya endapan monosodium urat di persendian dan tulang rawan. Dapat juga terjadi pembentukan batu asam urat di ginjal, trofi dan nefritis interstisial (Furst and Ulrich, 2011).

WHO mendata penderita gangguan sendi di Indonesia mencapai 81% dari populasi, hanya 24% yang pergi ke dokter, sedangkan 71% nya cenderung langsung mengkonsumsi obat-obatan pereda nyeri yang dijual bebas. Angka ini menempatkan Indonesia sebagai negara yang paling tinggi menderita gangguan sendi jika dibandingkan dengan negara di Asia lainnya seperti Hongkong, Malaysia, Singapura, dan Taiwan. Berdasarkan penelitian Dalimartha dkk. (2008) arthritis pirai (*gout*) di Indonesia menduduki urutan kedua setelah osteoarthritis. Prevalensi *gout* di Indonesia terjadi pada usia di bawah 34 tahun sebesar 32% dan kejadian tertinggi pada penduduk Minahasa sebesar 29,2% (Kodim, 2010).

Tingginya kadar asam urat dalam darah (hiperurisemia) dipengaruhi oleh aktivitas enzim *xantine oxidase*. Enzim ini memiliki peran penting dalam katabolisme purin dan mempunyai dua bentuk yaitu *xantine oxidase* (XO) dan *xantine dehidrogenase* (XDH). Enzim XDH dapat

dikonversikan menjadi XO dan dapat mengkatalis oksidasi *hipoxantine* menjadi *xantine* lalu menjadi asam urat yang menjadi pemicu timbulnya penyakit *gout* (Cos *et al.*, 1998).

Obat-obatan yang digunakan untuk hiperurisemia adalah obat golongan *xanthine oxidase inhibitor* seperti allopurinol ataupun xebuxostat yang biasanya sebagai pilihan utama sebagai penurun kadar asam urat dalam darah. Obat allopurinol dapat menurunkan kadar asam urat dalam darah secara efektif namun memiliki beberapa kerugian antara lain harus diminum dalam jangka waktu lama, harganya cukup mahal dan memiliki efek samping seperti hipersensitivitas, limfadenopati, athralgia, eosinophilia dan urtikaria (Fauci dkk., 2008).

Kecenderungan masyarakat mencari pemecahan terhadap masalah kesehatan melalui pengobatan tradisional sangat dirasakan akhir-akhir ini. Adanya kecenderungan pola hidup kembali ke alam (*back to nature*) didasari oleh keyakinan bahwa mengkonsumsi obat alami relatif lebih aman dibanding dengan obat sintetik berdampak pada tingginya permintaan masyarakat akan obat alami (Peter and Whitehouse, 1999).

Sejak ratusan yang lalu masyarakat Indonesia memiliki tradisi memanfaatkan tanaman dari lingkungan sekitarnya sebagai obat tradisional. Seiring dengan perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi, banyak penelitian yang telah dilakukan mengenai manfaat obat herbal untuk mengatasi penyakit asam urat (*gout*) serta mengurangi efek samping yang diakibatkan oleh pemberian obat-obatan anti asam urat. Salah satu tanaman yang diketahui mampu mengobati penyakit asam urat adalah sirsak (*Annona muricata* L.) (Fanany, 2013).

Sirsak merupakan salah satu jenis tanaman yang paling mudah tumbuh di antara jenis-jenis *Annona* lainnya dan memerlukan iklim tropik yang hangat dan lembab. Tanaman sirsak selain bermanfaat sebagai

pengobatan alternatif untuk penyakit *gout* (asam urat), juga bermanfaat untuk mengobati demam, diare, anti kejang, anti jamur, anti parasit, anti mikroba, sakit pinggang, gatal-gatal dan bisul. Hampir seluruh bagian tanaman sirsak (*Annona muricata* L.) dapat digunakan sebagai obat tradisional. Daun sirsak merupakan bagian yang paling berkhasiat untuk menyembuhkan penyakit *gout* (Mardiana, Lina dan Juwita, 2011). Hal ini dikarenakan daun sirsak mengandung banyak senyawa yang bersifat sebagai antioksidan. Kandungan senyawa daun sirsak antara lain *acetogenins*, *anocatin*, *annocatalin*, *annohexocin*, *annonacin*, *annonuricin*, *anomurine*, *anonol*, *caclourine*, *gentisic acid*, *gigantetrone*, *linoleic acid*, *muricapentoci*, flavonoid, alkaloid, asam lemak, fitosterol dan mirisil alkohol (Joe, 2012). Selain itu, kandungan senyawa tanin, resin dan *crystallizable magostine* yang terdapat dalam daun sirsak diketahui memiliki sifat analgesik (peredam rasa sakit) yang mampu mengatasi nyeri sendi dan mengurangi bengkak pada penderita penyakit *gout*. Sifat antioksidan yang terdapat pada daun sirsak dapat mengurangi terbentuknya asam urat melalui penghambatan produksi enzim *xanthine oxidase* (Shabella, 2011). Rutin merupakan salah satu turunan senyawa flavonoid yang berpotensi sebagai *xanthine oxidase inhibitor* (Kostic, 2015).

Pada penelitian terdahulu yang dilakukan oleh Wijaya, Indriyati, dan Rahimah (2014), diketahui bahwa infusa daun sirsak dengan dosis 0,13 mg/20 g yang diberikan pada mencit percobaan menunjukkan penurunan kadar asam urat yang lebih besar dibandingkan pada pemberian dosis infusa daun sirsak 0,065 mg/20 g BB, 0,026 mg/20 g BB dan kelompok yang diberi obat allopurinol sebagai kontrol positif dengan dosis yang sama dengan pemberian infusa daun sirsak. Penelitian lain yang dilakukan oleh Gerry, Mulyadi, dan Kallo (2015) mengenai pengaruh mengkonsumsi rebusan air daun sirsak di pada penderita *gout* arthritis di Wilayah Kerja

Puskesmas Pineleng, Sulawesi Utara di mana dibandingkan perbedaan tingkat nyeri pada kelompok yang diberikan intervensi dan kelompok kontrol yang tidak diberikan intervensi. Hasil penelitian ini menunjukkan ada perbedaan yang sangat signifikan antara kedua kelompok di mana tingkat nyeri pada responden kelompok yang diberi intervensi mengalami penurunan yang jauh lebih cepat daripada kelompok kontrol yang tidak diberikan intervensi.

Salah satu obat tradisional hasil ramuan daun sirsak yang telah dikenal adalah air rebusan daun sirsak, namun kelemahan dari sediaan ini yaitu memiliki aroma dan rasa yang tidak enak serta tidak dapat disimpan dalam waktu yang lama sehingga jarang dikonsumsi (Zuhud, 2011). Oleh karena itu perlu dilakukan suatu pengembangan bentuk sediaan farmasetik yaitu sediaan tablet. Keuntungan dari tablet yaitu kemudahan untuk diproduksi dalam skala besar dan dengan kecepatan produksi yang tinggi, kemudahan penggunaan, ketepatan dosis dalam tiap tablet, dan tablet mudah dibawa oleh pasien (Hadisoewignyo dan Fudholi, 2016).

Bahan tambahan yang digunakan dalam proses pentabletan termasuk bahan pengikat dan bahan penghancur. Bahan pengikat adalah bahan yang berfungsi untuk membentuk ikatan antar partikel supaya 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 dalam penelitian ini adalah gelatin yang merupakan pengikat dari bahan alam yang umum digunakan. Penggunaan gelatin sebagai pengikat dapat meningkatkan kekerasan tablet dan menurunkan kerapuhan tablet (Wade, 1994). Gelatin pada pembuatan tablet mempunyai konsentrasi 2-7% dari formula tablet, pelarut yang digunakan yaitu air dan biasanya pada granulasi basah gelatin dibuat *solutio*, *musilago*, atau suspensi (Agoes,

2007). Gelatin lebih efektif digunakan dalam bentuk larutan dibanding jika digunakan dalam keadaan kering (Voigt, 1995).

Adanya penambahan gelatin sebagai bahan pengikat dapat menyebabkan tablet menjadi keras, oleh karena itu perlu ditambahkan suatu bahan tambahan lain dalam pembuatan tablet yaitu bahan penghancur. Bahan penghancur memiliki fungsi untuk membantu hancurnya tablet menjadi granul, selanjutnya menjadi partikel-partikel penyusun ketika tablet kontak dengan air atau cairan lambung sehingga akan meningkatkan kecepatan disolusi obat dan waktu hancur tablet. Dalam penelitian ini, superdisintegran yang digunakan yaitu *sodium starch glycolate* (SSG). Konsentrasi yang biasa digunakan dalam sebuah formulasi antara 2-8% dengan konsentrasi optimum 4%. Kelebihan SSG dibandingkan superdisintegran yang lain ialah memiliki daya pengembang yang cukup besar dengan masih menjaga keutuhan tabletnya sehingga pengembangan tersebut memberikan dorongan ke daerah sekelilingnya dan membantu proses pecahnya tablet. Selain itu SSG juga dapat meningkatkan porositas tablet sehingga ketika tablet menyerap air, tablet akan menjadi lebih cepat hancur (Rowe, Sheskey and Quinn, 2009).

Metode pembuatan tablet ekstrak daun sirsak yang dipilih yaitu metode granulasi basah. 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 bahan aktif ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L.) yang digunakan dalam formulasi ini memiliki sifat alir dan kompaktilitas yang buruk serta bersifat higroskopis. Hal ini diketahui berdasarkan hasil orientasi dan sertifikat analisis bahan ekstrak kering daun sirsak yang diperoleh dari PT. Tri Rahardja Javaplant, Jakarta Barat. Selain itu sifat zat aktif berkhasiat dalam ekstrak daun sirsak yaitu golongan senyawa

flavonoid memiliki sifat mudah larut dalam air dan tahan terhadap pemanasan (Markham, 1982), sehingga dengan penggunaan metode granulasi basah diharapkan dapat memperbaiki waktu alir dan meminimalkan debu (Siregar dan Wikarsa, 2010).

Agar menghasilkan suatu sediaan tablet yang memenuhi persyaratan, jumlah atau konsentrasi bahan aktif maupun bahan tambahan yang digunakan harus diperhitungkan termasuk bahan pengikat dan bahan penghancur. Pemilihan penghancur menjadi salah satu faktor penentu disintegrasi tablet (Mohanachandran, Sundhumol dan Kiran, 2011). Selain bahan penghancur, bahan pengikat juga mempunyai pengaruh dalam kekerasan tablet di mana kekerasan tablet berhubungan dengan disintegrasi tablet (Hadisoewignyo dan Fudholi, 2013). Desain eksperimental perlu dilakukan untuk menemukan kombinasi konsentrasi bahan pengikat dan bahan penghancur yang sesuai.

Upaya pencarian formula optimum dilakukan dengan metode *factorial design*. Metode *factorial design* merupakan salah satu metode untuk mengetahui formula optimum dengan faktor-faktor yang berpengaruh maupun interaksinya. Metode *factorial design* memiliki keuntungan antara lain yaitu efisiensi maksimum dalam memperkirakan efek yang dominan, dapat mengidentifikasi interaksi antar masing-masing faktor, dan maksimal dalam penentuan data karena semua efek utama dan interaksi dihitung dari semua data (Bolton, 2000).

Metode *factorial design* dalam penelitian ini dilakukan dengan dua faktor yaitu konsentrasi gelatin sebagai pengikat dan konsentrasi *sodium starch glycolate* sebagai penghancur. Konsentrasi tingkat rendah gelatin yang digunakan yaitu 2%, dan konsentrasi tingkat tinggi gelatin yang digunakan yaitu 5%. Konsentrasi ini dipilih berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Ariswati, Siswanto, dan Hartanti (2010) yang bertujuan

untuk mengetahui pengaruh gelatin, amilum dan PVP pada konsentrasi 5% sebagai bahan pengikat terhadap sifat fisik tablet ekstrak temulawak dengan metode granulasi basah. Berdasarkan hasil percobaan diperoleh bahwa gelatin sebagai bahan pengikat tablet ekstrak temulawak menghasilkan tablet yang kekerasannya relatif besar (7 kgf), kerapuhannya kecil (0,08%) dan waktu hancurnya memenuhi syarat untuk tablet bahan alam (16,02 menit). Selain itu penelitian lain juga dilakukan oleh Ekasari (2011) yang bertujuan untuk mengetahui pengaruh gelatin sebagai bahan pengikat terhadap sifat fisik tablet ekstrak tanaman ceplukan dan mengetahui formula tablet yang terbaik. Tablet ekstrak ceplukan dibuat menggunakan metode granulasi basah dalam lima formula dengan konsentrasi pengikat berbeda yaitu FI (0%), FII (2%), FIII (4%), FIV (6%) dan FV (8%). Hasil penelitian menunjukkan bahwa tablet dengan formula optimum dicapai pada FII dengan konsentrasi gelatin 2 %.

Konsentrasi tingkat rendah *sodium starch glycolate* yang digunakan adalah 4%, dan konsentrasi tingkat tinggi *sodium starch glycolate* yang digunakan adalah 8%. Konsentrasi ini mengacu pada penelitian yang dilakukan oleh Christian (2015) yang bertujuan untuk mengetahui pengaruh amilum kulit pisang (konsentrasi 3% dan 5%), SSG (konsentrasi 3% dan 5%), magnesium stearat (konsentrasi 0,5% dan 2%) dan interaksinya terhadap mutu fisik tablet serta merancang formula optimum untuk tablet ibuprofen dengan metode *factorial design*. Dari hasil percobaan diperoleh tablet dengan formula optimum pada konsentrasi SSG 4,90%.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh konsentrasi gelatin, konsentrasi *sodium starch glycolate* dan interaksi keduanya terhadap mutu fisik tablet ditinjau dari respon kekerasan tablet, kerapuhan tablet, dan waktu hancur tablet?
2. Bagaimana rancangan komposisi formula optimum menggunakan gelatin dan *sodium starch glycolate* yang dapat menghasilkan mutu fisik tablet yang memenuhi persyaratan ditinjau dari respon kekerasan tablet, kerapuhan tablet, dan waktu hancur tablet?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui pengaruh konsentrasi gelatin sebagai pengikat dan konsentrasi *sodium starch glycolate* sebagai penghancur dalam formulasi tablet ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L.) serta bagaimana interaksinya terhadap sifat fisik dan mutu tablet ditinjau dari kekerasan, kerapuhan, dan waktu hancur.
2. Mengetahui rancangan komposisi formula optimum dalam kombinasi konsentrasi gelatin dan *sodium starch glycolate* yang dapat menghasilkan mutu fisik tablet yang memenuhi persyaratan ditinjau dari kekerasan, kerapuhan, dan waktu hancur tablet.

1.4 Hipotesis Penelitian

1. Konsentrasi gelatin sebagai pengikat dan *sodium starch glycolate* sebagai penghancur serta interaksinya memberikan pengaruh pada mutu fisik tablet ekstrak daun sirsak yang dibuat

dengan metode granulasi basah ditinjau dari respon kekerasan tablet, kerapuhan tablet dan waktu hancur tablet.

2. Dapat diperoleh rancangan komposisi formula optimum dengan kombinasi gelatin dan *sodium starch glycolate* yang dapat menghasilkan sifat fisik tablet ditinjau dari kekerasan, kerapuhan tablet, dan waktu hancur tablet yang memenuhi persyaratan.

1.5 Manfaat Penelitian

Dengan adanya penelitian ini diharapkan dapat diperoleh suatu pengembangan formulasi, serta mendapatkan sediaan tablet ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L.) yang memenuhi sifat fisik dan mutu tablet ditinjau dari respon kekerasan tablet, kerapuhan tablet, dan waktu hancur tablet yang memenuhi persyaratan sehingga dapat bermanfaat bagi perkembangan formulasi sediaan bahan alam sebagai obat anti asam urat dan dapat membantu masyarakat dalam mengkonsumsi tanaman herbal yang lebih efektif dan efisien.