

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Hipertensi merupakan penyakit tekanan darah tinggi yang ditandai dengan adanya tekanan sistolik (atas) 140 atau lebih dan tekanan diastolik (bawah) 90 atau lebih (Handayaningsih, 2007). Beberapa faktor resiko hipertensi yaitu faktor genetik, umur, jenis kelamin, etnis, stress, obesitas dan nutrisi. Salah satu faktor resiko hipertensi yang banyak dijumpai terutama pada usia senja (Anggraini, 2009). Hipertensi dapat diatasi atau dicegah dengan berbagai macam cara salah satunya adalah dengan pemberian obat yang berasal dari tumbuh-tumbuhan sebagai terapi komplementer. Penggunaan tanaman obat ini dimaksudkan untuk menjaga kesehatan, mempertahankan stamina sampai mengobati penyakit, Selain itu juga memiliki keuntungan yaitu harga yang lebih terjangkau serta mudah didapat, dan juga memiliki efek samping yang jauh lebih rendah tingkat bahayanya dibandingkan dengan obat-obat sintesis atau kimia bila digunakan dalam dosis dan cara penggunaan yang tepat (Hariana, 2008).

Salah satu tanaman yang dapat digunakan dalam pengobatan hipertensi adalah seledri atau *celery* (*Apium graveolens*). Herba seledri memiliki berbagai macam kandungan antara lain minyak atsiri, limonene, p-simol, α -terpineol, α -santalol, α -pinen, α -kariofilen, flavonoid, apiin, apigenin, isokuersitrin, kumarin, asparagin, bergapten, isopimpinelin, apiumetin, santotoksin, saponin, tanin 1%, sedanolida, asam sedanoat, manitol, kalsium, fosfor, besi, protein, glisidol, vitamin (A, B, C dan K)

(Badan POM RI, 2010). Apiin dan apigenin merupakan senyawa utama pada seledri. Apigenin (4,5,7-trihidroksiflavon) bila terikat dengan gula dan menjadi glikosida maka akan terbentuk apiin (apigenin-7-apioglikosida) (Braun, 2007), yang memiliki kelarutan dalam air panas (Anonim, 2006). Zat aktif apiin yang terkandung di dalam herba seledri pada pemakaian peroral dapat menurunkan tekanan darah pada penderita hipertensi karena apiin dapat terhidrolisis menjadi apigenin dan glukosa dalam saluran cerna (Siswono, 1991). Apigenin berfungsi sebagai *calcium antagonist* yaitu merelaksasi dengan menekan pemasukan Ca^{2+} melalui tegangan negatif dan reseptor *calcium channel* (Ko *et al.*, 1991).

Menurut penelitian terdahulu mengenai uji klinis yang dilakukan oleh Dewi, Jasaputra, dan Litanto, (2010), dimana ekstrak seledri dapat menurunkan tekanan darah *sistole* sebesar 7 mmHg dan *diastole* sebesar 4 mmHg selama 7 hari penggunaan pada pria dewasa dengan dosis 550 mg pemakaian satu kali sehari satu tablet. Ekstrak air dan etanol seledri dapat menyebabkan hipotensi, negatif inotropik dan *chronotropic effect*, yang sebagian dapat dihubungkan melalui stimulasi *muscarinic* reseptor (Brankovic *et al.*, 2010). Penelitian lain oleh Limpinuntana and Chari-arj, (1977) menyatakan bahwa bentuk dekok dari seluruh bagian tanaman seledri segar dengan kadar 250 gram/100 ml yang diberikan secara intravena, dengan dosis dengan 0,250 – 32 gram bahan segar per kg berat badan hewan percobaan, ternyata dapat menurunkan tekanan darah normal kelinci percobaan. Hal tersebut juga didukung penelitian Harmilah (2014) bahwa mengkonsumsi jus seledri mampu menurunkan tekanan darah sistolik dan diastolik pada hewan percobaan.

Pemanfaatan tanaman seledri dalam pengobatan tradisional umumnya digunakan secara langsung dalam bentuk segar atau dalam bentuk rebusan oleh masyarakat (Siswono, 1991). Seiring dengan perkembangan jaman, bentuk sediaan segar atau bahan rebusan kurang efektif dan efisien serta tidak dapat disimpan dalam waktu yang lama, sehingga perlu dilakukan suatu pengembangan bentuk sediaan farmasetik yaitu sediaan tablet (Suryani, 2012). Sediaan tablet merupakan sediaan oral yang paling ringan dan paling kompak, paling mudah untuk diproduksi besar-besaran, serta memiliki ketepatan ukuran dan variabilitas kandungan yang paling rendah (Lachman, Herbert, and Joseph, 1994).

Metode ekstraksi dan cara pengeringan yang digunakan pada penelitian ini menggunakan ekstrak kering herba seledri yang diperoleh dari PT. Natura Laboratoria Prima dimana ekstrak tersebut dibuat dengan cara maserasi dan perkolasi menggunakan pelarut air dan metode pengeringan yang digunakan adalah *spray drying*. Cara penyarian ekstrak herba seledri dengan menggunakan pelarut air. Hal ini dikarenakan kelarutan zat berkhasiat yaitu apiin larut dalam air (Anonim, 2006). Metode pengeringan *spray drying* digunakan karena dapat menghasilkan partikel serbuk dari ekstrak herba seledri yang bersifat homogen, ukurannya hampir seragam, dan tingkat higroskopisitasnya rendah sehingga mempunyai sifat alir yang baik. Metode *spray drying* adalah metode pengeringan dengan cara memaparkan partikel cair dari ekstrak (*droplet*) pada semburan gas panas dengan suhu yang lebih tinggi dari suhu *droplet*. Adanya perbedaan suhu tinggi ini menyebabkan terjadinya penguapan air dari *droplet* sehingga membentuk partikel yang kering dan halus. Metode pengeringan *spray drying* ini sangat sederhana dengan teknologi tinggi karena langsung

membentuk serbuk dari cairan atau larutan dan mengurangi langkah-langkah seperti kristalisasi, presipitasi, pengeringan dan penurunan ukuran partikel. Dengan langkah - langkah efisiensi tersebut maka dapat mengurangi biaya peralatan, tempat, sumber daya manusia, dan meminimalkan adanya kontaminasi. Teknologi *spray drying* ini dapat diaplikasikan untuk material yang sensitif terhadap panas serta bahan korosif dan abrasif (Kurniawan dan Sulaiman, 2009). Ekstrak kering yang diperoleh selanjutnya perlu distandarisasi terlebih dahulu. Standarisasi ekstrak dilakukan dengan tujuan untuk menjamin kejelasan mutu, khasiat dan keamanan ekstrak yang diproduksi (DitJen POM, 2000).

Metode pembuatan tablet ekstrak herba seledri 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 apiin yang digunakan dalam pembuatan tablet memiliki sifat stabil dalam air, tahan terhadap pemanasan (Funamaya *et al.*, 1993), selain itu metode granulasi basah juga dapat memperbaiki waktu alir, meminimalkan debu dan cocok untuk bahan yang lembab dan higroskopis (Siregar dan Wikarsa, 2010).

Bentuk sediaan ekstrak herba seledri dipasaran salah satunya adalah produk yang diproduksi oleh Sidomuncul “Celery” yang mengandung ekstrak seledri 300 mg dengan aturan pakai satu kali sehari satu kapsul sebagai dosis pencegahan dan tiga kali sehari satu kapsul sebagai dosis penyakit hipertensi. Acuan dosis pemakaian pada penelitian ini berdasarkan dosis ekstrak seledri yang diproduksi oleh Sidomuncul “Celery” yang mengandung ekstrak seledri 300 mg dengan aturan pakai

satu kali sehari satu tablet sebagai dosis pencegahan. Hal tersebut didukung oleh penelitian Supari (2002) mengenai studi untuk antihipertensi selama 12 minggu pada manusia menggunakan tensigard dengan perbandingan ekstrak *apii graveolens* dan *orthosiphon folium* (75:25) yang digunakan tiga kali satu kapsul sehari dan dapat menurunkan hipertensi dengan rata-rata tekanan *sistole* sebesar $24,72 \pm 1,63$ mmHg dan tekanan *diastole* sebesar $10,00 \pm 0,96$ mmHg. Disamping itu, telah dikatakan oleh Siswono (1991) dan (Ko *et al.*, 1991) bahwa zat aktif apiin yang terkandung di dalam herba seledri pada pemakaian peroral dapat menurunkan tekanan darah pada penderita hipertensi karena apiin dapat terhidrolisis menjadi apigenin dan glukosa dalam saluran cerna serta apigenin memiliki fungsi sebagai *calcium antagonist* yaitu merelaksasi dengan menekan pemasukan Ca^{2+} melalui tegangan negatif dan reseptor *calcium channel*.

Pada penelitian ini ekstrak herba seledri yang digunakan didapat dari PT. Natura Laboratoria Prima, Jawa Timur, Pandaan. Pada penelitian ini dilakukan optimasi terhadap kombinasi antara bahan pengikat dan penghancur yaitu PVP K-30 dan *crospovidone* dikarenakan dengan adanya pengikat yang digunakan dapat menyebabkan meningkatnya ukuran granul sehingga kecepatan mengalir granul meningkat dan dapat meningkatkan kekerasan tablet, kekerasan tablet yang meningkatkan dapat menyebabkan waktu hancur dari tablet semakin lama, 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 sebab itu, perlu dilakukan penelitian optimasi terhadap kombinasi pengikat dan penghancur yang dapat menghasilkan sifat mutu fisik tablet yang memenuhi persyaratan.

Pemilihan bahan pengikat yaitu PVP K-30 karena merupakan polimer sintetik yang berfungsi sebagai bahan pengikat yang baik juga menghasilkan permukaan granul yang lebih lembut. PVP K-30 sesuai untuk metode granulasi basah (Lachman, Herben, dan Joseph, 1994). Mekanisme kerja PVP K-30 yaitu pada saat dibuat dalam bentuk larutan dapat membasahi permukaan partikel dan membentuk jembatan cair antar partikel sehingga dapat mengikat antar partikel dan membentuk jembatan padat pada saat pengeringan di oven (Hadisoewignyo dan Fudholi, 2013). Pemilihan bahan penghancur *crospovidone* memiliki keuntungan yaitu kemampuan menghancurkan yang tinggi pada konsentrasi rendah, tidak membentuk kompleks dengan bahan aktif karena merupakan polimer nonionik (Anonim, 2012) dan digunakan sebagai bahan penghancur dalam formulasi kapsul dan tablet dengan kempa langsung atau granulasi kering dan granulasi basah (Rowe, Sheskey, and Quinn, 2009). Mekanisme kerja *crospovidone* adalah menarik air dengan aksi kapiler, dan hanya sedikit mengembang dan kembali ke bentuk semula setelah kompresi (Hadisoewignyo, dan Fudholi, 2013).

Pada penelitian ini menggunakan metode *factorial design* dengan 2 faktor yaitu konsentrasi PVP K-30 yang mengacu pada konsentrasi lazim yaitu 0,5-5% (Rowe, Sheskey, and Quinn, 2009) dan didukung oleh penelitian Soesetyo (2009) mengenai pengaruh penambahan PVP K-30 terhadap mutu fisik tablet ekstrak kering seledri menggunakan pengering aerosil pada berbagai konsentrasi yaitu 2%, 3%, dan 4%, dihasilkan tablet yang baik dan memenuhi persyaratan pada konsentrasi 2%, akan tetapi peneliti menyarankan untuk melakukan penelitian dengan konsentrasi PVP K-30 dari 1-2%, sedangkan pada penelitian lain (Widiawati, 1998)

mengenai pengaruh PVP K-30 sebagai pengikat pada berbagai konsentrasi yaitu 2,5%, 5%, 7,5% dihasilkan bahwa dengan konsentrasi 5% hasil yang didapatkan memenuhi persyaratan. Oleh sebab itu pada penelitian ini digunakan konsentrasi 1-5%. Konsentrasi PVP K-30 yang digunakan adalah konsentrasi 1-5% dengan level tertinggi (+1) adalah 5% dan level rendah (-1) adalah 1%. Sedangkan konsentrasi penghancur *crospovidone* mengacu pada konsentrasi lazim yaitu digunakan 2-5% (Rowe, Sheskey, and Quinn, 2009) dan didukung oleh penelitian Hyder dan Sharma (2012) bahwa *crospovidone* dengan konsentrasi 2-5% pada pembuatan tablet rupatadine fumarate menghasilkan waktu hancur yang lebih baik dibandingkan dengan penggunaan asam alginat dan CMC Na. Konsentrasi *crospovidone* yang digunakan adalah konsentrasi 2-5% dengan level tinggi (+1) adalah 5% dan level rendah (-1) adalah 2%.

Metode optimasi yang dipilih yaitu *factorial design* menggunakan software *design expert* ver 7.0. 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*. Metode analisis statistik menggunakan *one-way anova* untuk perbedaan antar bets dan formula, apabila terdapat perbedaan bermakna dari analisa statistik akan dilanjutkan dengan uji *post-hoc HSD (Honestly Significant Difference (HSD))*. Analisis statistik yang digunakan untuk program optimasi adalah *Yate's Treatment* dengan $\alpha = 0,05$ (Jones, 2010).

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh konsentrasi PVP K-30 dan konsentrasi *crospovidone* serta interaksinya terhadap sifat fisik dan mutu tablet pada pembuatan tablet ekstrak herba seledri secara granulasi basah ditinjau dari kekerasan, kerapuhan, dan waktu hancur?
2. Bagaimana rancangan komposisi formula optimum kombinasi PVP K-30 dan *crospovidone* yang dapat menghasilkan sifat fisik massa tablet ditinjau dari kekerasan, kerapuhan, dan waktu hancur yang memenuhi persyaratan?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui pengaruh konsentrasi PVP K-30 dan konsentrasi *crospovidone* serta interaksinya terhadap sifat fisik dan mutu tablet pada pembuatan tablet ekstrak herba seledri secara granulasi basah ditinjau dari kekerasan, kerapuhan, dan waktu hancur
2. Mengetahui rancangan formula tablet ekstrak herba seledri yang optimum dengan kombinasi konsentrasi PVP K-30 dan konsentrasi *crospovidone* yang ditinjau dari kekerasan, kerapuhan, dan waktu hancur yang memenuhi persyaratan

1.4 Hipotesis Penelitian

1. Konsentrasi PVP K-30 sebagai pengikat dan konsentrasi *crospovidone* sebagai penghancur serta interaksinya memberikan pengaruh pada sifat fisik dan mutu tablet pada pembuatan tablet ekstrak herba seledri menggunakan metode granulasi basah ditinjau dari kekerasan, kerapuhan, dan waktu hancur tablet.

2. Diperoleh rancangan komposisi formula optimum dengan kombinasi PVP K-30 dan *crospovidone* yang dapat menghasilkan sifat fisik tablet ditinjau dari kekerasan, kerapuhan, dan waktu hancur yang memenuhi persyaratan.

1.5 Manfaat Penelitian

Manfaat penelitian ini adalah diharapkan dapat diperoleh suatu pengembangan formulasi, serta mendapatkan sediaan tablet ekstrak kering herba seledri yang memenuhi sifat fisik dan mutu tablet ditinjau dari kekerasan, kerapuhan, dan waktu hancur yang memenuhi persyaratan sehingga dapat bermanfaat bagi perkembangan formulasi sediaan bahan alam sebagai obat antihipertensi dan dapat membantu masyarakat dalam mengkonsumsi tanaman herbal yang lebih efektif dan efisien.