

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Bangsa Indonesia telah lama mengenal dan menggunakan tanaman berkhasiat obat sebagai salah satu upaya dalam menanggulangi masalah kesehatan. Pengetahuan tentang tanaman berkhasiat obat berdasar pada pengalaman dan keterampilan yang secara turun temurun telah diwariskan dari satu generasi ke generasi berikutnya. Menurut WHO (Badan Kesehatan Dunia) hingga 65% dari penduduk negara maju dan 80 % dari penduduk negara berkembang menggunakan obat herbal. Faktor pendorong terjadinya peningkatan penggunaan obat herbal di negara maju adalah usia harapan hidup yang lebih panjang pada saat prevalensi penyakit kronik meningkat, adanya kegagalan penggunaan obat modern untuk penyakit tertentu di antaranya kanker serta semakin luas akses informasi mengenai obat herbal di seluruh dunia. 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). Mengacu pada jumlah tanaman di Indonesia yang berlimpah dan baru sekitar 180 tanaman yang digunakan sebagai bahan obat tradisional oleh industri, maka peluang bagi profesi kefarmasian untuk meningkatkan peran sediaan herbal dalam pembangunan kesehatan masih terbuka lebar. Standarisasi bahan baku dan obat jadi, pembuktian efek farmakologi dan informasi tingkat keamanan obat herbal merupakan tantangan bagi farmasis agar obat herbal semakin dapat diterima oleh masyarakat luas (Sukandar, 2006).

Salah satu tanaman di Indonesia yang masih digunakan untuk pengobatan adalah buah tomat (*Lycopersicon esculentum* Mill.). Tomat merupakan suku Solanaceae. Tanaman ini banyak mengandung bahan aktif diantaranya likopen, solanin (0,007%), asam folat, asam malat, asam sitrat, bioflavonoid (rutin), protein, lemak, gula (glukosa, fruktosa), adenine, triogenelin, kholin, tomatin, mineral (Ca, Mg, P, K, Na, Fe, sulfur, chlorine), vitamin (B1, B2, B6, C, E, likopen, niasin), dan histamin (Anonim, 2009). Likopen merupakan bahan alami yang ditemukan dalam jumlah besar pada tomat dan buah-buahan berwarna merah lain, seperti semangka. Likopen merupakan kelompok karotenoid seperti beta-karoten yang bertanggungjawab terhadap warna merah pada tomat. Kemampuan likopen dalam meredam oksigen tunggal dua kali lebih baik daripada beta-karoten dan sepuluh kali lebih baik daripada alfa-tokoferol. Tomat yang diproses menjadi jus, saus dan pasta memiliki kandungan likopen yang lebih tinggi dibandingkan dalam bentuk segar. Sebagai contoh, jumlah likopen dalam jus tomat bisa mencapai lima kali lebih banyak daripada tomat segar. Para peneliti menduga, tomat yang dimasak atau dihancurkan dapat mengeluarkan likopen lebih banyak, sehingga mudah diserap tubuh (Dewandari dan Sunarmani, 2008).

Likopen telah dibuktikan memiliki aktivitas sebagai pencegah kanker prostat dan telah terbukti dari beberapa penelitian. Davies (2000) menambahkan, hasil penelitian di *Harvard School of Public Health* menunjukkan bahwa konsumsi 10 porsi produk tomat per minggu dapat menurunkan resiko kanker prostat hingga 35%. Efek protektif ternyata bahkan lebih kuat ketika penelitian memfokuskan pada resiko kanker prostat yang lebih lanjut atau lebih agresif. Dibuktikan pula pada penelitian yang telah dilakukan Rao dan Rao (2007) pada pemberian saus tomat sebagai sumber likopen, dengan dosis 30 mg likopen/hari selama 3 minggu,

menunjukkan adanya oksidatif yang menyebabkan menurunnya kerusakan DNA dan kadar serum PSA (*Prostat Spesific Antigen*) yang menurun sebesar 20% secara signifikan. Dari hasil penelitian tersebut disimpulkan bahwa antioksidan yang sangat kuat dan efektif dalam perawatan kanker prostat adalah likopen. Likopen telah terbukti cenderung terkonsentrasi di jaringan prostat. Berbagai jenis karotenoid yang ada di kelenjar prostat, maka kadar likopen merupakan yang tertinggi.

Pemanfaatan buah tomat dalam pengobatan tradisional pada umumnya dilakukan dengan cara dikonsumsi langsung dalam bentuk segar, dapat juga dikonsumsi dalam bentuk olahan, seperti sari tomat, jus tomat, dan lain-lain. Seiring dengan perkembangan teknologi, bentuk olahan seperti jus tomat dan sari tomat menjadi kurang praktis, karena tidak bisa disimpan pada jangka waktu yang lama. Berdasarkan kondisi tersebut, maka perlu dilakukan pengembangan bentuk sediaan olahan menjadi bentuk sediaan farmasetik yaitu tablet. Bentuk sediaan ekstrak tomat yang beredar dipasaran cukup banyak, sediaan yang terdaftar dalam sediaan fitofarmaka salah satunya adalah *Healthspan Lycopene Capsules* yang mengandung ekstrak tomat 250 mg dengan aturan pemakaian yaitu 1 x sehari 1 kapsul. Sedangkan pada formulasi bentuk sediaan tablet yang dilakukan oleh Bühler (2001) menggunakan bahan aktif berupa isolat *Lycovit 10% dry powder*. Sediaan kapsul memiliki beberapa kekurangan yaitu tidak dapat digunakan untuk zat-zat yang memiliki sifat higroskopis (ekstrak tomat) dan tidak dapat menjaga kestabilan bahan aktif ekstrak tomat, sehingga perlu dibuat sediaan tablet, namun pada sediaan tablet zat aktif berkhasiat pada ekstrak tomat (likopen) memiliki absorpsi terbesar pada usus halus. Permasalahan tersebut dapat diatasi dengan membuat sediaan menjadi tablet salut enterik dengan alasan yang dapat mencegah tablet tidak pecah di dalam lambung sebaliknya mudah pecah dalam usus (Cole, 2002) dan

menghantarkan zat aktif berkhasiat diabsorpsi dalam usus halus, pada konsentrasi setinggi mungkin (Siregar dan Wikarsa, 2010). Acuan dosis pemakaian pada penelitian ini berdasarkan dosis ekstrak tomat yang terdapat pada formula *Healthspan Lycopene Capsules* 250 mg/hari.

Absorpsi likopen terbesar terjadi pada mukosa intestinal. Berdasarkan penelitian bioavailabilitas likopen dalam bentuk liposom, membuktikan bahwa pelepasan likopen pada cairan usus tiruan mencapai 91%, sedangkan 22% terlepas dalam cairan lambung tiruan, membuktikan bahwa pelepasan likopen pada usus antara 80%-90% (Xiang-hui, 2010). Selain itu juga dengan adanya kandungan asam dan histamin pada tomat. Histamin yang bekerja pada reseptor  $H_2$  dapat merangsang sekresi asam lambung, sehingga menyebabkan tukak lambung. Mengacu pada hal tersebut, maka bentuk sediaan farmasetis yang dipilih yaitu bentuk tablet salut enterik. Salut enterik ini di definisikan sebagai salut yang tetap utuh dalam lambung, dan menunjukkan permeabilitas yang rendah terhadap cairan lambung, tetapi segera pecah setelah mencapai usus halus (Siregar dan Wikarsa, 2010).

Pada penelitian ini ekstrak buah tomat yang diperoleh dari PT. Natura Laboratoria Prima diproses dengan cara jus buah tomat segar dikeringkan dengan metode *spray drying*. Metode *spray drying* merupakan proses pengeringan dengan cara 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. Oleh

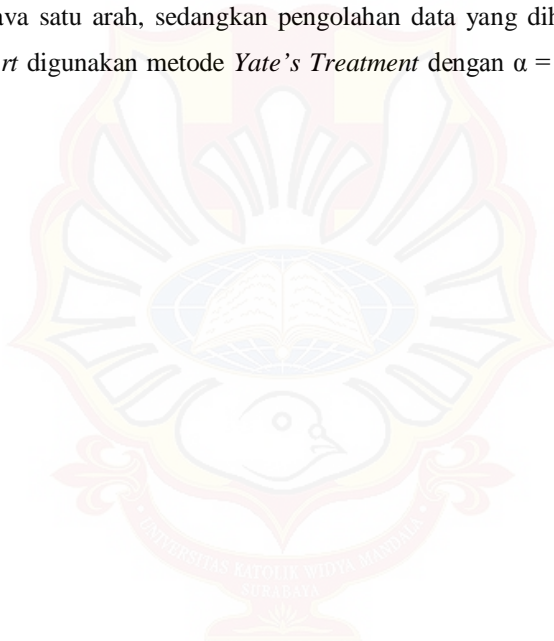
karena itu *spray drying* dapat digunakan untuk material yang sensitif terhadap panas (Kurniawan dan Sulaiman, 2009).

Pada penelitian yang telah dilakukan oleh Bühler (2001) metode yang digunakan adalah metode kempa langsung, sedangkan pada penelitian ini digunakan metode granulasi basah. Metode granulasi basah terpilih karena bahan-bahan yang digunakan dapat memperbaiki sifat alir, tahan terhadap lembab dan dapat mengurangi debu (Siregar dan Wikarsa, 2010), selain itu ekstrak tomat yang digunakan memiliki sifat alir dan kompresibilitas yang buruk untuk metode cetak langsung. Dalam pemilihan suatu bahan tambahan perlu diperhatikan agar dapat menghasilkan suatu sediaan tablet yang memenuhi persyaratan dan berkualitas. Bahan tambahan yang digunakan pada formula tablet inti antara lain kalsium fosfat dibasik anhidrat, Ac-Di-Sol, PVP K-30, Talk, dan Magnesium stearat. Kalsium fosfat dibasik dipilih karena memiliki sifat alir yang sangat baik serta kompresibilitas yang baik, ideal untuk granulasi basah, dan memiliki aliran yang baik, serta merupakan golongan anorganik yang mengandung sedikit kalori sehingga aman dikonsumsi untuk penderita diabetes mellitus (Rowe dkk., 2006). Ac-Di-Sol digunakan sebagai disintegran karena memiliki afinitas yang besar pada air dan dapat menghasilkan tablet yang baik (Marshall and Rudnic, 1989), juga dapat digunakan dalam proses granulasi basah (Agoes, 2006), dengan konsentrasi lazim 0,5-5% (Wade and Waller, 1994). Bahan pengikat yang digunakan pada penelitian ini adalah PVP K-30, PVP K-30 dapat meningkatkan kekuatan ikatan antar granul dan juga menghasilkan permukaan tablet yang lembut serta merupakan suatu polimer sintetik yang dapat digunakan sebagai pengikat baik dalam granulasi basah maupun dalam granulasi kering (Lachman *et al.*, 1994). Talk terpilih sebagai glidan karena dapat memperbaiki aliran granul dan biasanya dikombinasikan dengan magnesium stearat agar fungsi pelincir lebih

optimal. Magnesium stearat merupakan lubrikan yang sangat efektif dan luas digunakan serta memiliki daya lubrikan yang baik, kombinasi yang baik bersama dengan talk.

Bahan penyalut yang digunakan pada penelitian ini adalah hidroksipropil metilselulosa ftalat (HPMCP). Pemilihan bahan penyalut ini berdasarkan pada efektif dan kestabilan pada pH lambung pada  $\text{pH} > 5,5$ , selain itu juga merupakan penyalut yang standar dalam industri farmasi. HPMCP merupakan polimer yang dapat terdegradasi karena hidrolisis apabila terpapar pada suhu dan kelembaban tinggi. Hidrolisis ini dapat mengakibatkan suatu perubahan besar dalam sifat-sifat enterik, maka perlu dikombinasi dengan polimer lain. Kombinasi polimer tersebut bertujuan agar tablet yang dihasilkan tidak mudah pecah, dan tidak mudah terkelupas, sehingga diperlukan plastisaiser untuk meningkatkan elastisitas dari lapisan penyalut (Siregar dan Wikarsa, 2010). PEG merupakan salah satu plastisaiser yang paling efektif untuk HPMCP, dengan keefektifan berbanding terbalik dengan bobot PEG yang dipilih. PEG 6000 adalah jenis plastisaiser yang dipilih karena mampu meningkatkan efektivitas pengikat tablet, sebagai basis lapisan pelindung tablet serta memberikan elastisitas pada sediaan tablet (Reynolds and Prasad, 1989). Berdasarkan hal tersebut, maka diperlukan penelitian terhadap formula tablet salut kombinasi antara hidroksipropil metilselulosa ftalat (HPMCP) dan polietilen glikol (PEG 6000) sebagai plastisaiser yang dapat menghasilkan tablet salut enterik yang tidak mudah pecah, lebih elastik dan lebih tahan terhadap asam lambung (Siregar dan Wikarsa, 2010). Sehubungan dengan hal tersebut diatas, maka perlu dilakukan secara optimasi terhadap konsentrasi kombinasi antara HPMCP dan PEG 6000, dimana metode optimasi yang digunakan dalam penelitian ini adalah metode optimasi *factorial design* dengan menggunakan software *design expert* ver 7,0. Parameter yang digunakan dalam penelitian

ini adalah kekerasan, waktu hancur, dan tampilan secara visual. Metode ini merupakan aplikasi persamaan regresi yaitu teknik untuk memberikan model hubungan antara variabel respon dengan satu atau lebih variabel bebas yang memiliki keuntungan lebih terkonsep dan tidak berdasarkan *trial and error*, serta penggunaannya lebih ekonomis. Metode analisis statistik yang digunakan untuk melihat adanya perbedaan antara bets yaitu menggunakan uji t berpasangan, dan antar formula digunakan analisis data statistik anava satu arah, sedangkan pengolahan data yang dihasilkan dari *design expert* digunakan metode *Yate's Treatment* dengan  $\alpha = 0,05$  (Jones, 2010).



## **1.2 Rumusan Masalah**

1. Bagaimana pengaruh konsentrasi hidroksipropil metilselulosa ftalat dan konsentrasi PEG 6000 serta interaksinya terhadap sifat mutu fisik tablet salut enterik pada pembuatan tablet salut enterik ekstrak tomat?
2. Bagaimana rancangan komposisi formula optimum kombinasi hidroksipropil metilselulosa ftalat dan PEG 6000 yang dapat menghasilkan sifat fisik masa tablet salut enterik yang memenuhi persyaratan?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

1. Mengetahui pengaruh konsentrasi hidroksipropil metilselulosa ftalat dan konsentrasi PEG 6000 serta interaksinya terhadap sifat mutu fisik tablet salut enterik ekstrak tomat.
2. Mendapatkan formula tablet salut enterik ekstrak tomat yang optimum dengan kombinasi hidroksipropil metilselulosa ftalat dan PEG 6000.

## **1.4 Hipotesis Penelitian**

Hidroksipropil metilselulosa ftalat, PEG 6000, dan interaksi antar keduanya dapat mempengaruhi sifat mutu fisik tablet salut enterik ekstrak tomat serta komposisi yang optimum dari hidroksipropil metilselulosa ftalat dan PEG 6000 dapat menghasilkan sifat fisik tablet salut enterik ekstrak tomat yang memenuhi persyaratan.

## **1.5 Manfaat Penelitian**

Melalui penelitian ini diharapkan dapat memperoleh sediaan tablet salut enterik ekstrak tomat yang memiliki sifat mutu fisik yang baik dan memenuhi persyaratan bagi pengembangan industri pengobatan sebagai pencegahan kanker prostat.