

BAB II STUDI PUSTAKA

2.1. Tinjauan Pustaka

2.1.1. Tanaman Tin (*Ficus carica* L.)

Tanaman tin (*Ficus carica* L.) merupakan tanaman penting yang biasa digunakan sebagai obat tradisional. Daunnya berwarna hijau terang, tunggal, bersilang dan besar (panjangnya sampai 1 kaki), sangat tinggi dengan tiga atau tujuh lobus, kasar dan berbulu pada permukaan atas dan lembut berbulu di bagian bawah, kulit yang halus dan abu-abu (Joseph dan Raj, 2011). Di antara khasiat yang dimiliki oleh daun tin adalah sebagai antipiretik. Penelitian yang dilakukan oleh Vikas (2010) menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun tin mempunyai efek antipiretik yang signifikan pada dosis 100, 200, 300 mg/kg BB tikus (Vikas dkk., 2010).



Gambar 2.1. Tanaman tin (Joseph and Raj, 2011).

Salah satu senyawa yang terkandung dalam daun tin adalah flavonoid, yang mana termasuk kedalam senyawa golongan fenolik dan senyawa ini merupakan senyawa polar karena mempunyai gugus hidroksil yang tidak tersubstitusi (Redha, 2010). Dalam beberapa penelitian dilaporkan bahwa flavonoid berperan dalam efek antipiretik (Mutalik dkk., 2003). Menurut Mawa dkk (2013), di antara senyawa flavonoid yang terkandung dalam daun tin adalah jenis kuersetin, yaitu *quercetin-3-O-glucoside* dan *quercetin-3-O-rutinoside* (Mawa dkk., 2013).

2.1.2. Ekstraksi

Ekstraksi adalah proses pemisahan senyawa tertentu dari senyawa penyusun lainnya dengan menggunakan pelarut yang inert (Hoffmann, 2003). Cairan pelarut yang digunakan dalam proses ini harus merupakan pelarut yang paling baik, supaya senyawa tersebut dapat terpisahkan dari bahan ataupun senyawa kandungan lainnya, serta ekstrak yang diperoleh hanya mengandung sebagian besar senyawa kandungan yang diinginkan (Anief, 2006). Salah satu metode ekstraksi yang digunakan untuk menyari senyawa dari bahan alam adalah metode infundasi, yang mana metode ini digunakan hanya untuk menarik senyawa yang larut dalam air dengan temperatur 96 - 98° C selama 15 menit (Hoffmann, 2003). Hasil dari ekstraksi secara umum disebut sebagai ekstrak. Berdasarkan konsistensinya, ekstrak dibedakan menjadi ekstrak cair (*extractum liquidum*), ekstrak kental (*extractum spissum*), dan ekstrak kering (*extractum siccum*) (Kemenkes RI, 2008),(Kemenkes RI, 2016).

2.1.3. Kromatografi Lapis Tipis (KLT)

Kromatografi lapis tipis (KLT) merupakan bentuk kromatografi planar yang dapat digunakan untuk analisis senyawa secara kualitatif. Adsorben (penyerap) dilapiskan pada lempeng yang bertindak sebagai penunjang fase diam. Proses kromatografi ini terjadi dengan cara fase gerak yang dikenal sebagai pelarut pengembang akan bergerak sepanjang fase diam karena adanya pengaruh kapiler pada pengembangan secara menaik (*ascending*), atau karena pengaruh gravitasi pada pengembangan secara menurun (*descending*). Pemilihan fase gerak dan fase diam harus dilakukan dengan mempertimbangkan polaritas senyawa yang akan dielusi (Gandjar dan Rohman, 2015).

2.1.4. Tablet Efervesen

Tablet efervesen adalah sediaan obat tradisional padat kompak, dibuat secara kempa cetak, dalam bentuk tabung pipih, silindris, atau bentuk lain, kedua permukaannya rata atau cembung, terbuat dari ekstrak kering atau campuran ekstrak kental dengan bahan pengering dengan bahan tambahan yang sesuai, mengandung natrium bikarbonat dan asam organik yang menghasilkan gelembung

gas (karbon dioksida) saat dimasukkan ke dalam air. Sediaan ini, dengan bahan aktif berupa ekstrak bahan alam termasuk kedalam kategori produk jadi obat dalam. Sebelum diproduksi dan diedarkan, maka tablet tersebut harus memenuhi persyaratan mutu obat tradisional sebagaimana ditetapkan dalam Peraturan Kepala BPOM No. 12 Tahun 2014 tentang Persyaratan Mutu Obat Tradisional (Kepala BPOM RI, 2014).

Formulasi tablet efervesen dilakukan dengan kombinasi natrium bikarbonat dan asam organik seperti asam sitrat dan asam tartrat yang kemudian akan menghasilkan garam efervesen. Kombinasi kedua asam organik tersebut disebabkan jika hanya menggunakan bahan asam tunggal saja akan menghasilkan sediaan yang kurang stabil, karena asam sitrat mempunyai sifat higroskopis yang sangat tinggi, sedangkan asam tartrat mempunyai sifat higroskopis yang lebih rendah dan terbentuknya granul disebabkan oleh adanya satu molekul air kristal pada setiap molekul asam sitrat tersebut (Mohapatra dkk., 2008).

Pembuatan tablet efervesen dapat dilakukan dengan tiga metode umum, yaitu metode granulasi basah, metode granulasi kering atau peleburan dan metode kempa langsung. Metode granulasi basah dilakukan dengan menggunakan larutan pengikat yang dibuat dari air yang ditambah dengan bahan pengikat seperti PVP. Metode granulasi kering atau peleburan dilakukan karena adanya molekul air yang terkandung dalam setiap molekul asam sitrat yang bertindak sebagai unsur penentu bagi pencampuran serbuk, dan metode ini digunakan jika zat aktif yang akan dijadikan granul tidak tahan terhadap panas dan kelembaban dari pelarut. Adapun metode kempa langsung dilakukan dengan cara langsung mengempa campuran serbuk (zat aktif dan eksipien) dan tidak ada proses sebelumnya kecuali penimbangan dan pencampuran (Pujihandayani, 2010).

Sediaan tablet efervesen mempunyai kelebihan dan kekurangan. Di antara kelebihanannya adalah dapat terlarut dengan cepat ketika dimasukkan kedalam air dan menghasilkan larutan yang menarik dengan rasa yang enak, sehingga dapat dikonsumsi dengan mudah (Mohapatra dkk., 2008). Selain itu, dapat memperkirakan dosis yang digunakan dengan lebih tepat dan menghasilkan profil farmakokinetik yang lebih baik dalam hal absorpsi (Szalek dkk., 2014).

Adapun kekurangannya adalah terdapat kesukaran untuk menghasilkan produk yang stabil secara kimia, karena kelembaban udara sangat memengaruhi terhadap stabilitas sediaan ini selama proses pembuatannya, sehingga salah satu cara yang dapat dilakukan untuk mengatasi hal ini adalah dengan memerhatikan kelembaban udara dan wadah penyimpanannya. Tablet efervesen biasanya dikemas secara khusus dalam kantong lembaran alumunium kedap udara atau kemasan padat didalam tabung silindris dengan ruang udara yang minimum (Pujihandayani, 2010).

2.1.5. Metode *Simplex Lattice Design*

Simplex lattice design merupakan salah satu metode yang dapat digunakan dalam proses optimasi suatu formula sediaan. Optimasi adalah suatu pendekatan empiris yang dapat digunakan untuk memperkirakan jawaban yang tepat sebagai suatu fungsi dari variabel-variabel yang sedang dikaji sesuai dengan respon-respon yang dihasilkan dari rancangan percobaan yang dilakukan. Selain dengan metode tersebut, optimasi dapat pula dilakukan dengan cara coba-coba/*Trial and error*, teknik optimasi sistematis, atau dengan menggunakan desain faktorial (*factorial design*) (Kurniawan dan Sulaiman, 2009).

Metode *simplex lattice design* dapat digunakan untuk optimasi formula pada berbagai jumlah komposisi bahan yang berbeda, minimal terdiri dari dua komponen bahan. Metode ini merupakan metode optimasi yang paling sederhana, baik digunakan untuk optimasi campuran antara bahan dalam sediaan padat, semi padat, atau pemilihan pelarut. Untuk dua komponen, faktor persamaan yang digunakan adalah:

$$Y = a (A) + b (B) + ab (A) (B) \dots\dots\dots(2.1)$$

Dengan, $Y = \text{Respon (hasil percobaan)}$

$A, B = \text{kadar komponen di mana } (A) + (B) = 1$

$a, b, ab = \text{koefisien yang dapat dihitung dari hasil percobaan}$

dan dilakukan minimal 3 percobaan, yaitu percobaan yang menggunakan 100 % A, 100 % B dan campuran 50 % A dan 50 % B. Dari percobaan yang dilakukan akan diperoleh respon berupa profil sifat-sifat yang kemudian digunakan untuk

menentukan campuran bahan dengan kadar optimal yang memenuhi persyaratan.

Total respon dapat dihitung dengan menggunakan rumus:

$$R_{\text{total}} = R^1 + R^2 + R^3 \dots + R^n \dots \dots \dots (2.2)$$

Di mana $R^{1,2,3,\dots,n}$ adalah respon dengan masing-masing uji sifat fisik tablet. Masing-masing respon diberi bobot dan jumlah total bobot adalah 1. Karena satuan masing-masing respon tidak sama, maka penilaian respon totalnya perlu distandarisasi dengan menggunakan rumus berikut:

$$N = \frac{x - x_{\min}}{x_{\max} - x_{\min}} \dots \dots \dots (2.3)$$

Di mana, x = respon yang didapat dari percobaan

x_{\min} = respon minimal yang diinginkan

x_{\max} = respon maksimal yang diinginkan

Jadi, R dapat dihitung dengan mengalikan N dengan bobot yang telah ditentukan dan perhitungan respon menjadi:

$$R_{\text{total}} = (\text{bobot} \times N_{\text{kekerasan}}) + (\text{bobot} \times N_{\text{kerapuhan}}) + (\text{bobot} \times N_{\text{waktu larut}}) \dots \dots \dots (2.4)$$

dan formula optimal dapat terpilih dengan melihat nilai respon tertinggi (Bolton, 1997). Di antara penggunaan metode *simplex lattice design* dalam proses optimasi sediaan bahan alam telah dilakukan pada sediaan SMEEDS dari senyawa kurkumin (Sahu dan Bothara, 2015) dan sediaan tablet hisap dari ekstrak kunyit menggunakan campuran pengisi manitol-laktosa (Ermawati dkk., 2017). Selain dengan menggunakan rumus-rumus secara manual seperti yang telah diuraikan diatas, proses optimasi formula dengan metode *simplex lattice design* dapat pula dilakukan dengan menggunakan bantuan *software*. *Software* yang dapat digunakan untuk proses optimasi formula di antaranya adalah *Design Expert*[®].

2.1.6. Bahan Tambahan dalam Formula

Tablet efervesen yang terbuat dari ekstrak bahan alam, selain mengandung bahan aktif, juga mengandung bahan tambahan/eksiptien. Adapun bahan tambahan formula yang digunakan dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Laktosa

Laktosa yang digunakan dalam formula adalah laktosa monohidrat, yaitu berupa serbuk putih atau hampir putih. Kelarutannya mudah larut dalam air dan praktis tidak larut dalam etanol (Kemenkes RI, 2014). Dalam formula, zat ini digunakan sebagai bahan pengisi, karena memiliki sifat yang *inert* atau tidak bereaksi dengan hampir semua bahan obat, baik digunakan dalam bentuk hidrat maupun anhidrat (Rowe dkk., 2009),(Anwar, 2012).

2. Asam Sitrat

Pemerian zat ini berupa hablur bening, tidak berwarna atau serbuk hablur granul sampai halus, putih, tidak berbau atau praktis tidak berbau, rasa sangat asam. Bentuk hidrat dapat mengembang dalam udara kering. Kelarutannya sangat mudah larut dalam air, mudah larut dalam etanol, agak sukar larut dalam eter (Kemenkes RI, 2014). Dalam formula, asam sitrat digunakan dalam rentang 0,3 – 2,0 % sebagai *sequestering agent* atau sebagai bahan sumber asam (Rowe dkk., 2009).

3. Asam Tartrat

Pemerian zat ini berupa hablur tidak berwarna atau bening atau serbuk hablur halus sampai granul, warna putih, tidak berbau, rasa asam dan stabil di udara. Kelarutannya sangat mudah larut dalam air dan mudah larut dalam etanol (Kemenkes RI, 2014). Dalam formula, zat ini digunakan sebagai *sequestering agent* atau sebagai bahan sumber asam (Rowe dkk., 2009).

4. Natrium Bikarbonat

Pemerian zat ini berupa serbuk hablur, putih, stabil di udara kering, tetapi dalam udara lembab secara perlahan-lahan terurai. Larutan segar dalam air dingin tanpa dikocok, bersifat basa terhadap lakmus. Kebasaan bertambah bila larutan dibiarkan, digoyang kuat atau dipanaskan (Kemenkes RI, 2014). Dalam formula, zat ini digunakan dengan rentang penggunaan 25 – 50 % sebagai bahan sumber basa (Rowe dkk., 2009).

5. Polivinil Piroolidon (PVP)

Nama lain dari polivinil pirolidon adalah kollidon atau povidon. Polivinil pirolidon merupakan serbuk berwarna putih hingga putih krem, tidak berbau atau

hampir tidak berbau dan higroskopis. Kelarutannya yaitu larut dalam larutan asam, kloroform, etanol (95 %), keton, metanol dan air, tetapi praktis tidak larut dalam eter, senyawa hidrokarbon dan minyak mineral. Dalam formula, zat ini digunakan dengan rentang 0,5 – 5 % sebagai bahan pengikat pada tablet (Rowe dkk., 2009).

6. PEG 4000

Polietilen Glikol (PEG) adalah suatu polimer tambahan dari etilen oksida dan air dinyatakan dengan rumus: $H(OCH_2CH_2)_nOH$, yang mana n adalah jumlah rata-rata gugus oksietilen. (Kemenkes RI, 2014). PEG > 1000 mempunyai pemerian berupa zat berwarna putih atau sedikit putih, dan rentang konsistensinya adalah dari pasta sampai serpih lilin, serta memiliki sedikit bau harum. PEG 4000 dan di atasnya mempunyai sifat yang tidak higroskopis. Dalam formula, zat ini digunakan sebagai lubrikan (Rowe dkk., 2009).

7. Aspartam

Pemerian zat ini berupa serbuk kristal putih dan hampir tidak berbau dengan rasa yang sangat manis. Kelarutannya agak sukar larut dalam etanol (95 %), tetapi larut dalam air. Kelarutannya dapat meningkat pada suhu yang lebih tinggi dan pada situasi yang lebih asam, sebagai contoh pada pH 2 dengan suhu 20° C, kelarutannya adalah 20 %. Dalam formula, zat ini digunakan sebagai pemanis buatan dengan total asupan dalam sehari yang dapat ditoleransi oleh tubuh manusia atau *Acceptable Daily Intake* (ADI) adalah 40 mg/kg berat badan (Rowe dkk., 2009),(Kepala BPOM RI, 2014).

2.2. Landasan Teori

Tanaman tin (*Ficus carica* L.) merupakan tanaman penting yang digunakan dalam pengobatan tradisional. Di antara aktivitas yang dimiliki oleh daunnya adalah sebagai antipiretika. Salah satu kandungan daun tin yang paling banyak adalah flavonoid, yang mana merupakan senyawa golongan fenolik dan dalam beberapa penelitian disebutkan bahwa flavonoid berperan dalam aktivitas sebagai antipiretika (Vikas dkk., 2010). Penggunaannya sebagai obat tradisional dapat dipermudah dengan membuatnya dalam bentuk ekstrak yang kemudian

dibentuk menjadi sediaan tablet efervesen dengan bahan-bahan tambahan yang digunakan yaitu laktosa, asam sitrat, asam tartrat, natrium bikarbonat, *polivinil pirolidon* (PVP), PEG 4000, dan aspartam (Rowe dkk., 2009).

Kombinasi asam sitrat dan asam tartrat dalam formulasi ini perlu dilakukan untuk menghasilkan tablet efervesen dengan profil sifat fisik yang baik. Perbandingan konsentrasi campuran kedua bahan tersebut dapat ditentukan dengan metode *simplex lattice design*, sehingga diperoleh formula sediaan yang paling optimal (Ermawati dkk, 2017). Proses formulasi ini dilihat pengaruhnya terhadap ekstrak daun tin sebagai bahan aktif dengan melihat profil kromatografi lapis tipis yang dihasilkan pada saat proses sebelum dan sesudah menjadi bentuk sediaan tablet efervesen.

2.3. Hipotesis

1. Perbandingan konsentrasi campuran asam sitrat dan asam tartrat yang optimal sebagai sumber asam untuk tablet efervesen ekstrak daun tin (*Ficus carica* L.) dapat diperoleh dengan menggunakan metode *simplex lattice design*.
2. Proses formulasi tablet efervesen berpengaruh terhadap kandungan senyawa dalam ekstrak daun tin karena kemungkinan adanya interaksi bahan aktif dengan bahan tambahan.