

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Mimba (*Azadirachta indica* A.Juss)

Klasifikasi tanaman mimba menurut (Tjitrosoepomo, 1996), yaitu sebagai berikut:¹³

| | |
|------------|-------------------------------------|
| Divisi | :Spermatophyta |
| Sub divisi | :Angiospermae |
| Kelas | :Dicotyledoneae |
| Bangsa | :Meliales |
| Suku | :Meliaceae |
| Marga | :Azadirachta |
| Jenis | : <i>Azadirachta indica</i> A. Juss |

Di seluruh dunia, *Azadirachta indica* A. Juss dikenal dengan nama yang berbeda-beda. Di Mesir, nama latin dari tumbuhan ini adalah *Melia Azadirachta* Linn. *Melia* merupakan bahasa Mesir dari *ash* dan nama ini diberikan oleh Linnaeus karena kemiripannya dengan *ash tree*. Tanaman ini disebut dengan *neem* dari bahasa Sanskrit nimba, yang merupakan sinonim dari *arishta*, yang berarti penyembuhan luka. Di Spanyol dan Portugis, mimba disebut *margosa*, dan di Swahili, Afrika Timur dikenal sebagai *mwarobaini* yang berarti 40, menggambarkan kepercayaan bahwa tanaman ini dapat menyembuhkan 40 macam penyakit. Nama latin berasal dari bahasa Persia *azad darakht I hindi* yang berarti *tree tree of India*.¹⁹

Di Indonesia, *Azadirachta indica* A. Juss namanya dikenal dengan nama yang berbeda-beda berdasarkan daerah. Di Jawa dikenal dengan sebutan Imba, Mimba, Di Madura mimba dikenal dengan sebutan Mempheuh, dan di Bali dikenal dengan sebutan Intaran.²⁰

Azadirachta indica A. Juss tumbuh sangat cepat dan tingginya mencapai 15-20 m, bahkan jika tempat tumbuhnya baik maka tanaman tersebut akan tumbuh lebih baik dengan mencapai 35-40 meter.²¹ Tanaman ini berwarna hijau, batang tegak lurus dan kasar, daunnya menyirip genap, dan berbentuk lonjong dengan tepi bergerigi dan runcing, bunganya yang berbau harum dan berwarna putih merupakan bunga majemuk.²¹ Buahnya berwarna hijau dan berubah menjadi hijau kekuningan atau kuning jika sudah masak dan berbentuk bulat atau bulat panjang dan buahnya akan menghasilkan dalam satu sampai dua kali setahun.¹³ Kulit buahnya tipis, sedangkan daging buahnya manis agak pahit, berwarna putih kekuningan dan berserat. Bijinya hanya satu, jarang yang berbiji dua atau tiga, berwarna putih, dan keeping bijinya berwarna coklat.²²



Gambar 2.1 Pohon Mimba, Batang Mimba, Buah Mimba

1. Senyawa Aktif

Mimba (*Azadirachta Indica* A.Juss) memiliki bagian yang paling penting yaitu *azadirachtin*, *nimbolinin*, *nimbin*, *nimbidin*, *nimbidol*, *natrium nimbinat*, *gedunin*, *salanin*, dan *quercetin*.²² Tumbuhan mimba dilaporkan memiliki lebih dari 140 senyawa fitokimia yang telah berhasil diisolasi dari berbagai bagian tumbuhan mimba diantaranya adalah; terpenoid, gliserida, polisakarida, sulfur, fenolat seperti flavonoid dan glikosidanya, asam amino, senyawa alifatik.

Azadirachtin merupakan senyawa terpopuler dari tumbuhan ini, dan diketahui berperan aktif sebagai antiinsektisida. Senyawa terpenoid fenolik yang telah ditemukan yaitu; nimokinol pada daun, nimbin dan nimboson pada kulit batang mimba, nimbinon dan nimbinol pada kulit batang mimba menunjukkan aktivitas *antibacterial*, nimbonon dan nimbolonon pada bagian ranting kayu. Senyawa terpenoid yang telah diisolasi dari bagian akar tumbuhan *A. indica* adalah nimbidiol, nimbosidin, nimolinin, margokilin. Data *spectrum C-NMR* dari senyawa kelompok diterpen trisiklik podokarpan; nimbosodin, sugiol, dan nimbin yang telah berhasil diisolasi dari kulit batang mimba

a. Daun

Daun mengandung bahan-bahan seperti *nimbin*, *nimbanene*, *6-desacetylnimbinene*, *nimbandiol*, *nimbolide*, *asam*

askaarkobat, *n-hexacosanol* dan asam amino, *7-desacetyl-7-benzoylazadiradione*, dan *nimbiol*.¹⁹ Senyawa terpenoid fenolik yang telah ditemukan yaitu nimokinol.

b. Biji

Biji memiliki bagian yang paling penting yaitu *gedunin* dan *azadirachtin*.²²

c. Kulit Batang

Dalam penelitian Bandyopadhyay et al, 2002 telah dilakukan isolasi pada kulit batang mimba. Kandungan yang paling berperan dalam *antiulcer* pada kulit batang mimba yaitu senyawa *glikosida fenolik*. Didalam kulit batang juga memiliki lebih aktivitas antioksidan dari berbagai antioksidan dikenal.¹⁵

Senyawa glikosida yang dilaporkan telah diisolasi dari kulit batang mimba yaitu senyawa *β -sitosterol-3-O-glikosida*. Senyawa fenolik yang ditemukan yaitu *nimbion* dan *nimboson* yang berperan pada aktivitas *antibacterial*, senyawa kelompok diterpen trisiklik podokarpan yang ditemukan yaitu; *nimbosodin*, *sugiol*, dan *nimbion*.¹⁵

Minyak daun, ekstrak kasar daun dan ekstrak kulit batang mimba mengandung senyawa alkaloid, flavonoid, fenolik, saponin, triterpenoid, sterois dan sterol. Komponen kimia mayor hasil analisis GCMS minyak daun mimba adalah *2,3-dihydro-3,5-dihydroxy-6-methyl-4H-pyron-4-one* (6,06%), *L-proline*, *1-*

Acetyl-(CAS) Acetylproline (5,85%), *4-hydroxy-2-methylpyrrolidine-2-carboxylic acid* (21,42%), *2,3-dihydrobenzofuran* (2,69%), *Alpha-d-methylglucopyranoside* (4,54%), *Asam palmitat* (2,92%), *Arabino-hex-1-enitol, 1,5-anhydro-2-deoxy-(CAS)glucal* (31,69).¹⁵

Senyawa glikosida dibuktikan sebagai senyawa aktif yang berperan dalam tukak lambung. Glikosida ditemukan pada kulit batang mimba sedangkan fenolik ditemukan pada daun mimba dan kulit batang mimba.

2. Mekanisme Kulit Batang Mimba terhadap antitukak

Kulit batang mimba yang memiliki senyawa yang berperan dalam pengobatan tukak lambung yaitu glukosida fenol. Fungsi α -glukosidase dalam sistem pencernaan di usus sebagai katalis tahap terakhir dalam proses pemecahan karbohidrat. Mekanisme kerjanya yaitu dengan menghambat sekresi asam dan memblokir kerusakan oksidatif dari mukosa lambung. Penghambatan sekresi asam dikonfirmasi oleh penghambatan H⁺K⁺ATPase, sedangkan *blockade* kerusakan oksidatif dari mukosa lambung yaitu dengan memblokir peroksidasi lipid dan mengais dari endogen radikal hidroksil (OH).¹⁵

B. Ibuprofen

1. Definisi

Ibuprofen merupakan salah satu golongan obat anti inflamasi non steroid (OAINS) yang mempunyai aktivitas analgenik. Ibuprofen adalah turunan dari asam fenil propionate dari golongan OAINS. Ibuprofen ini sering digunakan sebagai obat anti nyeri atau analgenik-antipiretik pada anak kecil berusia 6-24 bulan. Golongan obat ini cenderung lebih aman dibandingkan dengan obat anti inflamasi non steroid lainnya seperti aspirin atau paracetamol.²³

2. Mekanisme Ibuprofen Merusak Mukosa Lambung

Mekanisme Ibuprofen adalah menghambat enzim siklooksigenase pada biosintesis prostaglandin, sehingga konversi asam arakidonat menjadi prostaglandin terganggu dan menyebabkan iritasi pada lambung hingga menjadi ulkus lambung apabila dikonsumsi berkepanjangan.^{24,25}

Prostaglandin berfungsi sebagai agen protektif gaster atau memegang peranan utama dalam mekanisme pertahanan epitel gaster. Mukosa lambung mengandung prostaglandin yang mengatur pelepasan bikarbonat mukosa dan mukus, menghambat sekresi sel parietal, dan berperan penting untuk mempertahankan aliran darah mukosa serta restitusi sel epitel. Prostaglandin sendiri merupakan mediator proinflamasi tetapi juga melindungi lambung.²⁶

Ibuprofen tergolong dalam *Biopharmaceutics Classification System* (BCS) kelas II karena obat ini memiliki kelarutan yang rendah pada air dan permeabilitas tinggi.²³ Obat ini juga tergolong

dalam non selektif dimana COX-1 > COX-2 yang artinya obat ini dapat menimbulkan nyeri lambung dan gangguan pembekuan darah.²⁷

Enzim COX-1 berperan dalam proses haemostatik, sitroprotektif dan pengaturan regulasi mukosa saluran cerna dan juga tidak berperan banyak pada proses inflamasi. Sedangkan enzim COX-2 memproduksi prostaglandin yang merangsang sitokin dan terlibat dalam proses inflamasi jaringan dan nyeri.²⁷

Efek analgenik ibuprofen tersebut terlihat dengan memberikan dosis 400-800 mg/hari dan diabsorpsi secara cepat oleh usus dengan konsentrasi puncak dalam plasma, terjadi dalam waktu 1-2 jam ketika digunakan secara oral.²⁸

C. Tukak Lambung

1. Definisi Tukak Lambung

Tukak lambung merupakan salah satu bentuk tukak peptik yang ditandai dengan rusaknya lapisan mukosa. Secara patologi anatomis, tukak lambung adalah kerusakan atau hilangnya jaringan mukosa, submukosa, sampai lapisan otot daerah saluran pencernaan makanan. Tukak lambung banyak terdapat di daerah *antrum*, dan paling sering di *curvatura minor* lambung (88%), sedangkan 5% ditemukan sepanjang *curvatura mayor*.²⁹

Tukak lambung dapat terjadi di setiap bagian saluran pencernaan yang terpapar asam lambung atau gastrin yaitu esophagus,

lambung, duodenum dan jejunum.³⁰ Tukak lambung sering dikaitkan dengan adanya infeksi *Helicobacter pylori*, induksi obat AINS, dan stress.³⁰

2. Etiologi Tukak Lambung

Menurut Sam LK (1994) ada beberapa faktor terjadinya Tukak Lambung yaitu:³⁰

a. *Helicobacter pylori*

Infeksi kuman *Helicobacter pylori* merupakan penyebab utama terjadinya tukak lambung. Prevalensi infeksi *H.pylori* dalam ulserasi kompleks (perdarahan dan perforasi) sangat rendah jika dibandingkan dengan penemuan dalam penyakit ulserasi tidak kompleks.³⁰ Menurut suatu penelitian, 70% tukak lambung adalah karena infeksi kuman *H.pylori*.³⁰

b. Obat Anti Inflamasi Non Steroid

Penggunaan Obat Anti Inflamasi Non Steroid menjadi penyebab umum terjadinya tukak lambung karena mengganggu peresapan mukosa, menghancurkan mukosa, dan menyebabkan kerusakan mukosa. Selain itu, faktor usia, jenis kelamin, pengambilan dosis yang tinggi atau kombinasi dari OAINS, penggunaan OAINS dalam jangka waktu lama, penggunaan yang disertai dengan antikoagulan dan *severe comorbid illness*.³¹

Sebuah kajian prospektif jangka panjang mendapati pasien dengan arthritis usia diatas 65 tahun menggunakan aspirin secara

teratur pada dosis rendah berisiko terjadi dyspepsia. Hal ini menunjukkan bahwa penggunaan OAINS harus dikurangkan. Walaupun prevalensi penggunaan OAINS pada anak tidak diketahui, tetapi terjadi peningkatan, terutama pada anak dengan arthritis kronik yang dirawat dengan OAINS. Terdapat laporan bahwa terjadinya ulserasi pada penggunaan ibuprofen dosis rendah, walau hanya 1 atau 2 dosis.²⁵³²

c. Tambahan Faktor Etiologi

Beberapa penyakit memungkinkan untuk berkaitan pada tukak lambung seperti sirosis hati, penyakit paru obstruktif kronik dan penyakit autoimun.³²

3. Patofisiologi

Tukak lambung terjadi akibat gangguan keseimbangan antara faktor agresif (asam dan pepsin) dengan defensif. Faktor agresif terbagi menjadi faktor endogen (HCL, pepsinogen/pepsin) dan faktor eksogen (obat-obatan, alkohol, infeksi). Sedangkan faktor defensive meliputi (mukus bikarbonat dan prostaglandin).³²

H. pylori hidup di lapisan dalam mukosa terutama mukosa antrum yang dapat menyebabkan kelemahan pada sistem pertahanan mukosa dengan mengurangi ketebalan lapisan mukosa dengan melepaskan berbagai macam enzim seperti *urease*, *lipase*, *protease* dan *posfolipase* serta mengeluarkan berbagai macam sitotoksin

(*vacuolating cytotoxin / Vac A gen*) yang dapat menyebabkan vakuolisasi sel-sel epitel.³⁰

Urease dapat memecah urea dalam lambung menjadi ammonia yang toksik terhadap sel-sel epitel, sedangkan protease dan fosfolipase A2 menekan sekresi mukus yang menyebabkan daya tahan mukosa menurun, lalu merusak lapisan kaya lipid pada apikal sel epitel dan melalui kerusakan sel-sel ini asam lambung berdifusi balik menyebabkan nekrosis yang lebih luas sehingga terjadi tukak lambung.³³

4. Tanda dan Gejala Tukak Lambung

Gambaran klinis tukak lambung menyebabkan rasa perih, rasa panas, atau nyeri epigastrium. Nyeri cenderung lebih berat pada malam hari dan terjadi biasanya 1 sampai 3 jam setelah makan. Tukak peptik merupakan nyeri lambung rekuren. Apabila tidak diobati, penyakit ini dapat sembuh sendiri dalam jangka waktu 15 tahun.³⁴

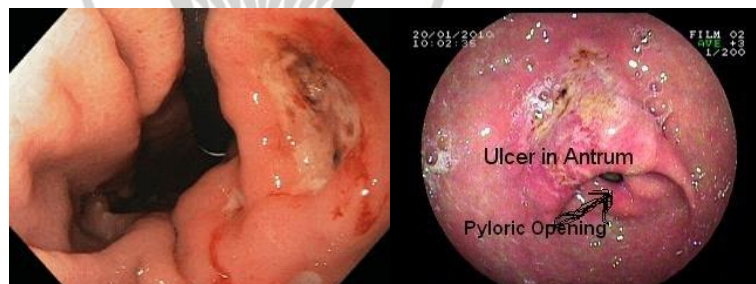
Gejala tukak lambung tergantung pada lokasi tukak dan usia penderita. Penderita pada usia lanjut biasanya sering mempunyai sedikit gejala atau tanpa gejala. Nyeri yang paling umum berupa nyeri epigastrium dan bisa berkurang rasa nyerinya dengan adanya makanan dan pemberian antasida. Rasa sakit dapat berupa rasa terbakar. Rasa sakit tersebut bersifat kronik atau berulang.³³

Gejala tukak lambung sering tidak mengikuti pola konsisten. Gejala yang sering itu seperti obstruksi misalnya kembung, mual, muntah-muntah yang disebabkan oleh edema dan parut.³⁴

5. **Diagnosis dan Pemeriksaan Penunjang Tukak Lambung**

Diagnosis tukak lambung dapat ditegakkan dengan pemeriksaan penunjang seperti endoskopi. Endoskopi merupakan suatu alat yang dapat melihat adanya kelainan pada lambung yang mungkin tidak dapat dilihat dengan sinar X.³²

Gambaran endoskopi suatu tukak gaster dapat berupa luka terbuka dengan pinggiran teratur, mukosa licin, sedangkan normal disertai lipatan yang teratur keluar dari pinggiran tukak.³⁵



Gambar 2.2 Gambaran Endoskopi Tukak Lambung³⁵

6. Penatalaksanaan Tukak Lambung

Penatalaksanaan tukak lambung bertujuan untuk menghilangkan *symptom* atau menghilangkan keluhan, mencegah kekambuhan hingga terjadi komplikasi dan menyembuhkan tukak. Dalam penatalaksanaan tukak lambung ada beberapa terapi, diantaranya:

a. Terapi Non Medikamentosa

Terapi ini seperti istirahat yang cukup karena dengan istirahat dapat mengurangi refluk empedu dan stress, mengontrol stress karena dan kecemasan karena ketika dalam keadaan stress akan meningkatkan asam lambung, menjaga pola makan seperti: frekuensi makan, untuk penderita tukak dalam sehari meliputi makanan lengkap dan selingan tidak boleh dikosongkan lebih dari tiga jam karena asam lambung akan semakin banyak diproduksi lambung.³⁶ Porsi makan, untuk penderita tukak lambung harus porsi kecil tetapi sering dan tidak makan secara berlebihan, jenis makan yaitu jenis makanan yang harus dihindari seperti makanan yang mengandung gas, bersantan, pedas, asam.³⁶ Tidak merokok, karena merokok akan menghalangi penyembuhan tukak dan mengurangi penggunaan OAINS.

b. Terapi Medikamentosa

Terapi ini yaitu menggunakan obat sitoprotektif seperti antasida, sukralfat, dan lain-lain. Antasida sering digunakan untuk menghilangkan keluhan rasa sakit tetapi memiliki efek samping yang tidak dianjurkan untuk penyakit gagal ginjal. Efek samping tersebut menimbulkan hipermagnesium dan kehilangan fosfat. Sedangkan sukralfat dapat melindungi tukak dari pengaruh agresif asam dan pepsin.⁵

Antagonis Reseptor H₂ (ARH₂) seperti simetidi, ranitidine, famotidine dan nizatidin. Obat jenis ini memblokir efek histamine pada sel parietal sehingga sel parietal tidak dapat dirangsang untuk mengeluarkan asam lambung.³⁷

Proton pump inhibitor (ppi) seperti omeprazol, lansoprazol, pantoprazole, rabeprazol dan esomesoprazol. Mekanisme kerja PPI ini yaitu memblokir kerja enzim $K^+H^+ATPase$ yang akan memecah K^+H^+ATP menghasilkan energy yang digunakan untuk mengeluarkan asam HCL dari kanalikuli sel parietal ke dalam lumen lambung.³⁸ Sedangkan untuk terapi *H.pylori* diberikan dual terapi dengan antibiotik.³⁹

c. Tindakan Operasi

Tindakan operasi dilakukan apabila pengobatan gagal, terdapat komplikasi seperti perdarahan dan perforasi dan dicurigai tukak lambung ganas.⁴⁰

7. Komplikasi Tukak Lambung

Komplikasi tukak lambung yang paling sering terjadi adalah intraktibilitas, yang berarti bahwa terapi medik telah gagal mengatasi gejala-gejala secara adekuat. Pendarahan merupakan komplikasi yang sedikitnya ditemukan 25% pada pasien.⁴¹ Perforasi dialami oleh kira-kira 5% dari semua tukak, dan komplikasi ini bertanggung jawab atas sekitar 65% kematian akibat tukak peptik.⁴¹ Tukak biasanya pada dinding anterior duodenum atau lambung karena daerah ini hanya diliputi oleh peritoneum. Kadang-kadang tukak lambung atau duodenum menembus dinding tetapi tetap ditutupi oleh struktur kontinu dan dinamakan tukak penetrasi.⁴²

Obstruksi pintu keluar lambung akibat peradangan dan edema, pilorospasme, atau jaringan parut, terjadi pada sekitar 5% penderita tukak peptik.⁴¹ Obstruksi timbul lebih sering pada penderita tukak duodenum, tetapi kadang-kadang terjadi bila tukak lambung terletak dekat dengan *sphincter* pilorus.^{32,41}

D. Ekstraksi

Ekstraksi merupakan suatu proses pemisahan kandungan senyawa kimia dengan menggunakan pelarut tertentu. Pelarut yang digunakan harus dapat mengekstrak substansi yang diinginkan tanpa melarutkan material lainnya.⁴³ Pada umumnya ekstraksi dilakukan dengan menggunakan pelarut yang didasarkan pada kelarutan komponen terhadap komponen lain dalam campuran, seperti air dan pelarut organik. Bahan yang akan di ekstrak

biasanya berupa bahan kering yang telah dihancurkan dalam bentuk bubuk atau simplisia.¹⁰

Tujuan ekstraksi bahan alam yaitu untuk menarik komponen kimia yang terdapat pada bahan alam. Bahan-bahan aktif seperti senyawa antimikroba dan antioksidan yang terdapat pada tumbuhan pada umumnya diekstrak dengan pelarut.⁴³

Pada proses ekstraksi dengan pelarut, jumlah dan jenis senyawa yang masuk kedalam cairan pelarut sangat ditentukan oleh jenis pelarut yang digunakan dan meliputi dua fase yaitu:⁴³

1. Fase pembilasan

Pada fase pembilasan, pelarut membilas komponen-komponen isi sel yang telah pecah pada proses penghancuran sebelumnya

2. Fase ekstraksi

Pada fase ekstraksi, pelarut mudah masuk kedalam sel karena terjadi pembengkakan dinding sel dan pelonggaran kerangka selulosa dinding sel sehingga pori-pori dinding sel menjadi melebar. Bahan isi sel kemudian terlarut ke dalam pelarut sesuai dengan tingkat kelarutannya lalu berdifusi keluar akibat adanya gaya yang ditimbulkan karena perbedaan konsentrasi bahan terlarut yang terdapat di dalam dan di luar sel.

Ekstraksi secara umum digolongkan menjadi dua yaitu:

a. Ekstraksi padat cair

Ekstraksi padat-cair adalah suatu metode pemisahan senyawa dari campuran yang berupa padatan.⁴⁴

b. Ekstraksi cair-cair

Pada ekstraksi cair-cair, senyawa yang dipisahkan terdapat dalam campuran yang berupa cairan.⁴⁵

Proses ekstraksi khususnya untuk bahan yang berasal dari tumbuhan adalah sebagai berikut:⁴⁶

- i.* Pengelompokkan bagian tumbuhan (daun, bunga, batang, dll), pengeringan dan penggilingan bagian tumbuhan
- ii.* Pemilihan pelarut
- iii.* Pelarut polar; air, etanol, methanol, dan sebagainya
- iv.* Pelarut semipolar: etil asetat, diklorometan, dan sebagainya
- v.* Pelarut nonpolar: n-heksan, petroleum eter, kloroform, dan sebagainya

1. Metode Ekstraksi

Dalam melakukan ekstraksi terdapat beberapa metode yang dapat digunakan, yaitu sebagai berikut:

a. Maserasi

Maserasi merupakan metode ekstraksi yang sederhana yang sering digunakan.⁴⁷ Metode ini dilakukan dengan memasukkan bahan yang sudah menjadi serbuk atau simplisia serta direndam dengan pelarut di dalam wadah yang tertutup rapat pada suhu

kamar dengan adanya pengadukan beberapa kali pada suhu ruangan. Pada umumnya perendaman dilakukan selama 24 jam, kemudian pelarut diganti dengan pelarut baru. Maserasi juga dapat dilakukan dengan pengadukan secara sinambung (maserasi kinetik). Setelah proses ekstraksi, pelarut dipisahkan dari sampel dengan penyaringan.⁴⁸

Kelebihan dari metode ini yaitu efektif untuk senyawa yang tidak tahan panas (terdegradasi karena panas) atau dapat menghindari rusaknya senyawa-senyawa yang bersifat termolabil, peralatan yang digunakan relative sederhana, murah, dan mudah didapat. Namun metode ini juga memiliki beberapa kelemahan yaitu waktu ekstraksi yang lama, membutuhkan pelarut dalam jumlah yang banyak, dan adanya kemungkinan bahwa senyawa tertentu tidak dapat diekstrak atau beberapa senyawa hilang karena kelarutannya yang rendah pada suhu ruang.⁴⁹

b. *Ultrasound- Assisted Solvent Extraction*

Metode ini yaitu metode maserasi yang dimodifikasi dengan menggunakan bantuan *ultrasound* (sinyal dengan frekuensi tinggi, 20 kHz). Wadah yang berisi serbuk sampel ditempatkan dalam wadah *ultrasonic* dan *ultrasound*. Hal ini dilakukan untuk memberikan tekanan mekanik pada sel sehingga menghasilkan rongga pada sampel. Kerusakan sel dapat menyebabkan

peningkatan kelarutan senyawa dalam pelarut dan meningkatkan hasil ekstraksi.⁴⁷

c. Perkolasi

Metode perkolasi yaitu serbuk sampel yang dibasahi secara perlahan dalam sebuah percolator (wadah silinder yang dilengkapi dengan kran pada bagian bawahnya). Pelarut ditambahkan pada bagian atas serbuk sampel dan dibiarkan menetes perlahan pada bagian bawah. Metode ini harus menggunakan pelarut yang selalu baru sampai prosesnya sempurna dan umumnya dilakukan pada suhu ruangan. Prosedur metode ini yaitu bahan direndam dengan pelarut, kemudian pelarut baru dialirkan secara terus menerus sampai warna pelarut tidak lagi berwarna atau tetap bening yang artinya sudah tidak ada lagi senyawa yang terlarut.^{44,47}

Kelebihan dari metode ini adalah sampel senantiasa dialiri oleh pelarut baru. Sedangkan kerugiannya adalah jika sampel dalam *percolator* tidak homogen maka pelarut akan sulit menjangkau seluruh area atau tidak meratanya kontak antara padatan dengan pelarut. Selain itu, metode ini juga membutuhkan banyak pelarut dan memakan banyak waktu.⁴⁸

d. Soxhlet

Metode ini merupakan suatu metode yang melibatkan pemanasan selama proses ekstraksi berlangsung. Ekstraksi dengan alat soxhlet merupakan ekstraksi dengan pelarut yang selalu baru,

umumnya dilakukan menggunakan alat khusus sehingga terjadi ekstraksi konstan dengan adanya pendingin balik (kondensor). Pada metode ini padatan disimpan dalam alat soxhlet dan dipanaskan, sedangkan yang dipanaskan hanyalah pelarutnya. Pelarut terdinginkan dalam kondensor, kemudian mengekstraksi padatan.⁴⁸

Kelebihan metode ini ialah proses ekstraksi berlangsung secara kontinu, memerlukan waktu ekstraksi yang lebih sebentar dan jumlah pelarut yang lebih sedikit bila dibandingkan dengan metode maserasi atau perkolasi. Kelemahannya adalah dapat menyebabkan rusaknya solute atau komponen lainnya yang tidak tahan panas karena pemanasan ekstrak yang dilakukan secara terus menerus.⁵⁰

e. *Reflux dan Destilasi Uap*

Ekstraksi *refluks* merupakan metode ekstraksi yang dilakukan pada titik didih pelarut tersebut, selama waktu dan sejumlah pelarut tertentu dengan adanya pendingin balik (kondensor).⁴⁹ Pada umumnya dilakukan sampai lima kali pengulangan proses pada rafinat pertama. Kelebihannya adalah padatan yang memiliki tekstur kasar dan tahan terhadap pemanasan langsung dapat diekstrak dengan metode ini.⁵¹ Kelemahannya adalah membutuhkan jumlah pelarut yang banyak.⁵¹

Destilasi uap memiliki proses yang sama dan biasanya digunakan untuk mengekstraksi minyak esensial (campuran berbagai senyawa menguap), selama pemanasan, uap terkondensasi dan destilat (terpisah sebagai 2 bagian yang tidak saling bercampur) ditampung dalam wadah yang terhubung dengan kondensor. Kerugian dari kedua metode ini adalah senyawa yang bersifat termolabil dapat terdegradasi.⁵¹

E. *Fast Disintegrating Tablet*

Fast disintegrating tablet (FDT) merupakan tablet untuk cepat hancur di dalam saliva atau liur, hanya butuh 1 menit untuk terdisintegrasi. Formula ini dapat diberikan pada pasien yang sulit menelan seperti *geriatric* dan gangguan mental.⁵²

Fast disintegrating tablet (FDT) juga dikenal dengan tablet yang larut dan meleleh dalam mulut tanpa bantuan air, tablet *orodispersibel*, *rapid melt*, tablet berpori, dan lain-lain. Tablet ini ketika diletakkan di atas lidah akan larut secara cepat pada saliva. Semakin cepat obat terlarut, semakin cepat obat terabsorpsi. Menurut farmakope Eropa, tablet ini harus terdisintegrasi dalam waktu kurang dari 3 menit. Beberapa obat diabsorpsi dari mulut, faring, dan esophagus ketika saliva turun menuju perut.² Tablet yang terdisintegrasi cepat di dalam mulut akan segera melepaskan zat aktifnya. Zat aktif selanjutnya akan melarut atau terdispersi dalam cairan saliva kemudian ditelan dan diabsorpsi sehingga onset obat akan meningkat. Selain itu, beberapa zat aktif dapat diabsorpsi di daerah pregastric seperti

mulut, faring, dan esophagus ketika saliva turun ke lambung sehingga dapat meningkatkan bioavailabilitas obat.²⁸

Keuntungan dari formula dalam sediaan *Fast disintegrating tablet* (FDT) ini adalah memberikan kemudahan, memiliki stabilitas yang baik, dosis akurat, ukuran kemasan yang kecil, mudah dalam penanganan oleh pasien, dan juga mudah diabsorpsi.⁵³

Fast disintegrating tablet (FDT) ini mempunyai beberapa karakteristik yang membedakan dari bentuk sediaan yang lain.⁵⁴ Jenis tablet ini dirancang untuk hancur di rongga mulut dalam waktu 75 detik atau kurang tanpa bantuan air. Berat tablet lebih dari atau sama dengan 500 mg, ukuran tablet 10-15 mm, kekerasan rendah, rentan terhadap suhu atau kelembaban, kerapatan rendah, dan porositas tinggi.⁵⁵ Formulasi *Fast disintegrating tablet* (FDT) dapat menerima penutupan rasa dan menjadi sangat penting. Pada umumnya formulasi tablet tidak mempermasalahkan mengenai penutupan rasa karena diasumsikan bahwa sediaan tersebut tidak akan melarut sampai melewati rongga mulut. Metode dalam penutupan rasa dalam *Fast disintegrating tablet* (FDT) meliputi pemanis dan *flavoring technique* selain itu dapat dilakukan dengan metode mikroenkapsulasi dan nanoenkapsulation. Namun sediaan *Fast disintegrating tablets* (FDT) ini juga memiliki kelemahan yaitu harus memperhatikan dalam pengemasan pada tingkat perlindungan, karena hal tersebut akan mempengaruhi kekerasan dan kerapuhan tablet yang lebih rendah.²

Menurut (Debjit, dkk., 2009) Kriteria untuk sistem penghantaran *Fast disintegrating tablets* (FDT) adalah tablet yang ada harus:²

- a. Tidak memerlukan air, larut dalam mulut dalam hitungan detik
- b. Mudah dibawa tanpa adanya risiko kerapuhan yaitu dengan partikel kecil
- c. Memberikan kenyamanan di mulut (tanpa meninggalkan sedikit atau tanpa residu pada mulut)
- d. Menunjukkan sensitifitas yang rendah terhadap kondisi lingkungan (suhu dan kelembaban)
- e. Memungkinkan pembuatan tablet menggunakan proses konvensional dan peralatan pengemasan pada harga terendah

Dalam pembuatan *Fast disintegrating tablets* (FDT) digunakan bahan tambahan, antara lain:

a. Bahan Pengisi (*diluent*)

Bahan pengisi dibagi menjadi dua macam yaitu bahan pengisi yang larut seperti laktosa, glukosa, manitol, sukrosa dan bahan pengisi tidak larut dalam air yaitu kalium fosfat, amilum termodifikasi, mikrokristalin selulosa.⁵⁶ Bahan pengisi larut air akan menyebabkan peningkatan viskositas cairan penetrasi sehingga bertendensi menurunkan efektifitas daya mengembang bahan penghancur sedangkan bahan pengisi tidak larut air akan menghasilkan daya disintegrasi yang cepat.⁵³ Dengan menggunakan bahan pengisi, tablet akan memiliki bobot dan ukuran yang diinginkan apabila dosis zat aktif tidak cukup untuk membuat massa

tablet, memperbaiki daya kohensi sehingga tablet dapat dikempa dengan baik, serta dapat mengatasi masalah kelembaban.⁵⁶

b. Bahan Penghancur (*Superdisintegrating*)

Bahan penghancur (*Superdisintegrating*) merupakan bahan tambahan utama dalam pembuatan *fast disintegrating tablets* (FDT), bahan tambahan ini dapat memudahkan tablet hancur saat kontak dengan air dimana akan menaikkan luas permukaan dari fragmen-fragmen tablet.⁵⁷ Daya mengembang *superdisintegrant* sangat tinggi dan cepat sehingga hanya dibutuhkan konsentrasi yang kecil. *Superdisintegrant* mampu mendesak kearah luar secara cepat yang akan menyebabkan tablet cepat hancur. Kelemahan *superdisintegrant* yaitu sangat hidrokopis, sehingga tidak dapat digunakan untuk obat-obat yang *sensitive* terhadap kelembaban. Beberapa jenis *superdisintegrant* diantaranya adalah *Croscarmellose*, *Crospovidone*, dan *Sodium Starch Glicolate*.⁵⁸

Beberapa aksi *superdisintegrant* dalam mendistegrasikan tablet, antara lain:

a. Penyerapan Air (*Water wicking*)

Mekanisme disintegrasi ini berdasarkan daya kapilaritas dan porositas tablet. Porositas tablet menyebabkan terbentuknya jalur penetrasi sehingga air bisa masuk ke dalam tablet. Bahan-bahan yang memiliki kohesivitas dan kompresibilitas rendah dapat meningkatkan porositas obat.⁵⁹

b. Pengembangan (*Swelling*)

Mekanisme disintegrasi ini berdasarkan kemampuan bahan untuk mengembang saat kontak dengan air. Mekanisme *swelling* menyebabkan berkurangnya kekuatan *adhesi* sehingga partikel dalam tablet saling terlepas. Bahan yang memiliki porositas tinggi biasanya kurang bisa mengembang sehingga kemampuan untuk mendisintegrasi tablet berkurang. Pengempaan yang terlalu kuat, cairan tidak dapat berpenetrasi ke dalam tablet dan disintegrasi akan menurun.⁵⁷

c. Perubahan bentuk (*Deformation*)

Selama pengempaan, partikel serbuk yang memiliki sifat elastis dapat mengalami deformasi pada saat mendapat tekanan dan akan kembali ke bentuk semula setelah tekanan dihilangkan. Peningkatan ukuran akan merusak tablet.⁵⁷

c. Bahan Pelicin

Bahan pelicin ini berfungsi untuk mengurangi gesekan yang terjadi selama kompresi tablet (*lubricant*), untuk meningkatkan sifat alir granul (*glidant*) atau mencegah bahan yang dikempa agar tidak melekat pada dinding ruang cetak dan permukaan tablet (*antiadherent*). Bahan pelicin dengan sifat hidrofobik cenderung akan memberikan efek yang negatif pada waktu hancut tablet (menurunkan *disintegrasi*). Dengan adanya lapisan hidrofobik yang menutupi granul atau partikel akan menyebabkan kesulitan penetrasi air dan waktu hancut tablet akan semakin lama.⁵⁶ Pemilihan bahan pelicin yang baik untuk tablet *fast disintegrating* yang

bersifat hidrofilik tidak mengganggu waktu hancur tablet. Bahan pelicin yang biasa digunakan adalah: *talk*, *magnesium stearat*, *asam stearat*, *natrium stearat*, *licopodium*, *lemak paraffin cair* dan *Polietilen Glicol* (PEG).⁵⁶

d. Bahan Pengikat (*Binder*)

Bahan pengikat berfungsi untuk membentuk granul atau untuk menaikkan kekompakan kohesi bagi tablet yang dicetak langsung.⁶⁰ Bahan pengikat yang biasa digunakan adalah *starch*, *gelatin*, *sukrosa*, *polivinilpirolidon* (PVP), dan *derivat selulosa* (misalnya *mikrokristalin selulosa*).⁵⁶

e. Bahan Pemberi Rasa (*Flavour*)

Bahan pemberi rasa digunakan untuk menutupi rasa pahit atau rasa tidak enak dari obat. Beberapa flavor diantaranya yaitu sakarida, aspartame, siklomat, dextrat dan bahan pemanis lainnya yang cocok. Rentang penimbangan bahan pemberi rasa dari 1% hingga 4% dari berat total tablet.⁵⁶

A. Metode Pembuatan *Fast Disintegrating Tablet* (FDT)

1. *Freeze Drying*

Dalam metode ini obat (zat aktif) diselimuti matrix yang larut air bertujuan untuk meningkatkan waktu hancur tablet dalam beberapa detik seketika dimasukkan ke dalam mulut. Kekurangan dari metode ini membutuhkan biaya yang tinggi dan memiliki keterbatasan dalam penyesuaian dosis. Metode ini dapat digunakan untuk zat aktif yang

secara kimia stabil, tidak larut air, dan memiliki ukuran partikel kurang dari 50 µm. Dosis tablet dengan metode *freeze-drying* hanya terbatas hingga 60 mg, semakin tinggi ukuran partikel akan mengakibatkan sedimentasi selama proses produksinya.⁶¹

2. *Moulding*

Moulding dilakukan dengan dua cara, yaitu *moulding* dengan pemberian tekanan dan *moulding* dengan pemberian pemanasan. *Moulding* dengan pemberian tekanan dilakukan dengan cara campuran bahan yang telah dicampur, dibasahkan dengan pelarut (biasanya air atau etanol) di dalam plat sehingga membentuk massa lembab.

Moulding dengan pemanasan, obat dilarutkan dengan matrix yang mudah meleleh. Produk yang dihasilkan dengan metode ini berupa dispersi padat yang memiliki keuntungan mudah larut dalam waktu 5-15 detik dan dapat dibuat dengan dosis tinggi. Kekurangan metode ini yaitu memiliki kestabilan obat yang rendah, memiliki kekerasan tablet yang rendah, dan membutuhkan banyak biaya.⁶¹

3. *Kempa Langsung*

Kempa langsung merupakan salah satu metode yang paling sering digunakan dalam pembuatan formula FDT. Metode ini mudah dilakukan, peralatan yang digunakan sederhana, tahapannya singkat, dan biayanya relatif murah dibanding metode lain. Disintegrasi dan kelarutan dari tablet yang diproduksi dengan metode *kempa langsung* tergantung dari bahan penghancur, agen *effervescent*, dan eksipien

larut air yang digunakan. Kempa langsung dianggap sebagai metode paling baik dalam pembuatan sediaan FDT.⁶²

Metode pembuatan tablet secara kempa langsung merupakan metode yang sangat disenangi, hal ini karena kempa langsung memberi beberapa keuntungan diantaranya: tahapan produksinya sangat singkat (hanya pencampuran dan pengempaan), peralatan yang dibutuhkan tidak banyak, ruangan yang dibutuhkan kecil dan tidak banyak, tenaga yang dibutuhkan lebih sedikit karena prosesnya singkat maka stabilitasnya tetap terjaga (dapat meningkatkan stabilitas produk).⁶³

4. Granulasi Basah

Metode ini merupakan yang terluas digunakan orang dalam memproduksi tablet kompresi. Granulasi basah adalah metode yang konvensional dalam mengubah serbuk kedalam butiran halus, mudah mengalir, dan memiliki kekompakkan sehingga bentuk tablet bagus.⁶²

Metode granulasi basah, larutan bahan pengikat biasanya digunakan secukupnya agar ikatan partikelnya minimal. Jika partikel-partikel serbuk dibasahi pada tingkat permukaan, suatu lapisan cairan akan terbentuk pada permukaannya dan dapat bergabung membuat jembatan cairan pada titik kontak, hal ini berpengaruh pada kekompakkan tablet.⁶²

Metode ini digunakan untuk obat-obat yang tahan terhadap pemanasan dan yang tidak mudah terurai oleh air. Keuntungan dari metode ini antara lain menaikkan koneksitas dan kompresibilitas

serbuk. Sehingga tablet yang akan dibuat dengan mengempa sejumlah granul pada tekanan kompresi tertentu diperoleh massa yang kompak dalam arti bentuk tablet bagus, keras dan tidak rapuh.⁶⁴

Kekurangan dari metode ini yaitu perlu banyak tenaga, memerlukan material yang harus dipertimbangkan dan ditangani banyak orang untuk memproses langkah-langkah tersebut dan mahal.⁶³

B. Sifat Fisik *Fast Disintegrating Tablets*

1. Keseragaman Bobot Tablet

Keseragaman bobot dilakukan dengan menimbang 20 tablet dan dihitung bobot rata-ratanya. Jika ditimbang satu per satu tidak boleh lebih dari dua tablet yang masing-masing bobotnya menyimpang dari bobot rata-rata yang telah ditetapkan.⁵⁵

Tabel 2.1 Persentase Penyimpangan Bobot Tablet Menurut Farmakope Indonesia

| Bobot Rata-Rata | Penyimpangan Bobot Rata-rata | |
|-------------------|------------------------------|-----|
| | A | B |
| 25 mg atau kurang | 15% | 30% |
| 26 mg-150 mg | 10% | 20% |
| 151 mg-300 mg | 7,5% | 15% |
| >300 mg | 5% | 10% |

2. Keseragaman ukuran

Pengujian keseragaman ukuran dilakukan sebanyak 10 tablet, diukur diameter dan tebal tablet menggunakan jangka sorong.⁵⁵

3. Kekerasan

Uji kekerasan tablet dilakukan dengan alat hardness tester, diambil 6 tablet dan satu per satu diletakkan dengan posisi tegak lurus pada alat. Selanjutnya diputar penekanan alat secara pelan-pelan sampai tablet tersebut pecah. Kekerasan tablet dibaca dengan satuan kg.³⁶ Kekerasan tablet yang baik berkisar antara 4-6 kg.⁵⁵

4. Kerapuhan

Kerapuhan obat merupakan ketahanan tablet dalam melawan tekanan mekanik terutama guncangan dan pengikisan. Kerapuhan dinyatakan dalam presentase bobot yang hilang selama uji kerapuhan. Tablet yang baik mempunyai nilai kerapuhan tidak lebih dari 1%.⁵⁵

Kerapuhan dapat dihitung dengan cara:

$$\text{Friability} = \frac{(W_{\text{sebelum}} - W_{\text{setelah}})}{W_{\text{sebelum}}} \times 100$$

Keterangan:

W_{sebelum} : Berat tablet sebelum di uji (gr)

W_{sesudah} : Berat tablet setelah diuji (gr)

Universitas Diponegoro

5. Uji Penghancuran yang Dimodifikasi (waktu hancur)

Pengujian waktu hancur tablet dilakukan dengan menggunakan alat *disintegration tester*. Diambil 6 tablet, dimasukkan ke dalam masing-masing tabung. Tabung dinaik-turunkan secara teratur sebanyak 30 kali per menit di dalam medium air. Tablet dinyatakan hancur jika tidak ada bagian yang tertinggal di atas kasa. Selanjutnya dicatat waktu hancur dengan stopwatch.⁵⁵

Hasil uji waktu hancur yang baik tidak menjamin bahwa disolusi tablet juga akan baik karena waktu hancur bukan suatu ukuran disolusi tablet.⁵⁵

F. Tikus Putih Jantan Wistar

Tikus putih adalah hewan yang paling sering digunakan sebagai model dalam penelitian biomedis. Salah satu tikus putih yang sering dan banyak digunakan adalah tikus putih Wistar yang mulai dikembangkan di Wistar Institute sejak 1906.⁶⁵

1. Klasifikasi dan Tata Nama

Klasifikasi tikus putih adalah :⁶⁵

Kingdom : *Animalia*

Filum : *Chordata*

Kelas : *Mamalia*

Ordo : *Rodentia*

Subordo : *Sciurognathi*

Famili : *Muridae*

Sub-famili : *Murinae*
Genus : *Rattus*
Spesies : *Rattus norvegicus*
Galur : *Wistar*

2. Deskripsi

Tikus merupakan hewan mamalia, penggunaan tikus sebagai hewan percobaan didasarkan atas pertimbangan ekonomis dan kemampuan hidup tikus hanya 2-3 tahun dengan lama reproduksi 1 tahun.⁶⁶

Keunggulan tikus putih dibandingkan dengan tikus liar yaitu tikus putih lebih cepat dewasa, tidak memperlihatkan perkawinan musiman, dan lebih cepat berkembang biak. Tikus putih memiliki kelebihan sebagai hewan laboratorium yaitu mudah ditangani, dapat ditinggal sendirian dalam kandang. Secara umum, berat badan tikus pada umur 4 minggu 35-40 gram, berat dewasa rata-rata 200-250 gram, bobot badan tikus jantan pada umur 12 minggu mencapai 240 gram sedangkan betina mencapai 200 gram. Tikus putih dewasa membutuhkan 15 gram makanan dan 20-45 ml air per 100 gram berat badan per hari. Suhu kandang yang dibutuhkan tikus putih yaitu 18-27°C dan kelembaban relative 40-70% .⁶⁵

3. Ciri-Ciri

Tikus putih *wistar* memiliki ciri-ciri yaitu memiliki tubuh yang berwarna putih, mata merah (albino), ukuran kepala dan ekor lebih pendek dari badannya, telinga yang tebal, dan rambut yang halus.⁶⁶

4. Histologi Lambung Tikus

Mukosa lambung merupakan lapisan paling dalam dari lambung dan merupakan bagian terbesar, terluas dari dinding lambung. Bagian dalam mukosa lambung dilapisi sel epitel kolumnar selapis dengan inti sel yang jelas. Sebagian besar mukosa lambung dipenuhi oleh kelenjar lambung yang terletak dipermukaan luminal epitel. Bagian basal kelenjar ini terdiri dari sel chief atau sel zymogen dan kadang-kadang terdapat sel parietal. Sedangkan bagian leher kelenjar terdiri dari sel leher mukosa dan sel parietal.⁶⁷

a. Sel epitel permukaan atau mukosa

Sel-sel ini menyusun epitel yang melapisi permukaan dalam lambung yang kontak langsung dengan lumen. Sel-sel ini berbentuk irregular sampai pyramid dengan nucleus ovoid dibagian basal yang dikelilingi massa sitoplasmik jernih, bagian apical sel-sel ini terdiri dari granul-granul padat parietal.⁶⁷

b. Sel chief atau zymogen

Sel-sel ini sebagian besar terletak didasar kelenjar gaster dan bertanggung jawab dalam sekresi propepsinogen. Sel-sel ini

memiliki bentuk piramid atau kerucut dengan sitoplasma basofilik dan nucleus sferis yang terletak di basal parietal.⁶⁷

c. *Sel parietal* atau oksitik

Sel-sel ini menghasilkan asam dan merupakan secretor utama asam HCL di lambung. Sel parietal berukuran besar dengan bentuk piramid atau sferis, sitoplasma asidofilik, dan berinti sferis di tengah parietal.⁶⁷

d. *Sel argentaffin* atau enteroendokrin

Sel-sel ini berada didasar kelenjar lambung, berukuran kecil dan berbentuk piramid atau kerucut. Sitoplasmanya mengandung granul-granul sekresi dibagian basal dengan nucleus sferis di basal parietal.⁶⁷