

## BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

### A. Hasil Penelitian Terdahulu

Tabel 2. 1 Penelitian Terdahulu

| Peneliti                      | Judul   | Hasil  |
|-------------------------------|---|--|
| (Ningtiyas & Ramadhian, 2016) | Efektivitas Ekstrak Daun Salam untuk Menurunkan Kadar Asam Urat pada Penderita Arthritis Gout.  | Pada dosis 420mg/kgBB ekstrak etanol daun salam dapat menurunkan kadar asam urat dalam serum yang memiliki hasil setara dengan dosis allopurinol 10mg/kgBB   |
| (Sahensolar et al., 2023)     | Uji Aktivitas Antihiperurisemia ekstrak etanol daun salam ( <i>Syzygium polyanthum</i> ) pada tikus putih ( <i>Rattus norvegicus</i> ). | Pada hasil uji ANOVA menunjukn bahwa terdapat perbedaan yang signifikan antar kelompok perlakuan, sehingga dpat disimpulkan bahwa ekstrak daun salam memiliki aktivitas menurunkan kadar asam urat pada tikus putih. |
| (Gumilang & Farakhin, 2022)   | Dosis Optimal Antihipeuricemia Ekstrak Daun salam ( <i>Syzygium polyanthum</i> ) Pada Tikus Putih GalurWistar.                          | Analisis data yang telah dilakukan menunjukan bahwa ekstrak etanol daun salam berpengaruh terhadap penurunan kadar asam urat darah tikus putih galur wistar.   |

Berdasarkan hasil penelitian diatas, penelitian ini memiliki kesamaan dengan penelitian diatas yaitu menggunakan ekstrak daun salam sebagai bahan utamanya untuk menurunkan kadar asam urat. Sedangkan perbedaan dari penelitiannya adalah dalam proses formulasi, penelitian diatas masih dalam bentuk ekstrak sedangkan penelitian ini diformulasikan dalam sediaan nanosuspensi.

## B. Landasan Teori

### 1. Tanaman Salam (*Syzygium polyanthum*)



Gambar 2. 1 (*Syzygium polyanthum*)

### 2. Klasifikasi Tanaman Salam

Klasifikasi tanaman salam menurut (Putra et al., 2015) :

|              |  |
|--------------|--|
| Kingdom      | : <i>Plantae</i>                           |
| Subkingdom   | : <i>Tracheobionta</i>                     |
| Super divisi | : <i>Spermatophyta</i>                     |
| Divisi       | : <i>Magnoliophyta</i>                     |
| Kelas        | : <i>Magnoliopsida</i>                     |
| Sub kelas    | : <i>Rosidae</i>                           |
| Ordo         | : <i>Myrtales</i>                          |
| Famili       | : <i>Myrtaceae</i>                         |
| Genus        | : <i>Syzygium</i>                          |
| Spesies      | : <i>Syzygium polyanthum</i> (Wight) Walp. |

### 3. Deskripsi Tanaman Salam

Daun salam memiliki daun yang lebat dan hijau dengan kulit kayu tebal dan kayu berwarna coklat keabu-abuan. Daun salam mempunyai akar tunggang dan berbentuk lingkaran. Panjang dan lebar stomata 7-24 dan memiliki batang dengan permukaan yang licin. Bunga dari daun salam berbentuk lonjong atau bulat, berwarna putih kekuningan dan beraroma harum, kelopaknya panjang sekitar 4 mm, berbentuk corong dan bergerigi, kelopaknya seperti piringan kecil, banyak benang sari dengan panjang sekitar 4 mm (Abdulrahman, 2022)

#### 4. Kandungan Senyawa Kimia Sebagai Hiperurisemia

Flavonoid merupakan suatu senyawa metabolit sekunder yang berada pada jaringan tumbuhan oleh proses fotosintesis (Febrianti & Sari, 2016). Flavonoid merupakan golongan senyawa organik yang terdiri dari dua cincin aromatik yaitu benzopiran (cincin A dan C) dan benzena (Cincin B) (Li et al., 2023).

Flavonoid merupakan senyawa polifenol yang sangat banyak ditemukan di tanaman. Antosianidin, flavan-3-ols, flavon, flavonol, dan isoflavon adalah subkelas utama flavonoid karena sifat antioksidan, anti-inflamasi, mengatur kekebalan tubuh, antikanker, dan anti poliferasi. Flavonoid mempunyai potensi untuk membantu terapi hiperurisemia dengan cara meningkatkan ekskresi asam urat, mengurangi reabsorpsi asam urat, peradangan, dan menghambat aktivitas xantin oksidase (Li et al., 2023).

#### 5. Khasiat Daun Salam

Khasiat daun salam (*Syzygium polyanthum*) yaitu untuk mengobati kolesterol, diabetes militus, gastritis, diare. Selain itu berdasarkan penelitian (Sinaga et al., 2014) daun salam (*Syzygium polyanthum*) memiliki senyawa flavonoid sebagai antihiperurisemia yang dapat menurunkan kadar asam urat dalam darah.

#### 6. Hiperurisemia

##### a. Definisi

Hiperurisemia merupakan keadaan yang sering terjadi dalam praktik klinis yaitu peningkatan kadar asam urat yang melebihi batas normal. Hiperurisemia biasanya didefinisikan sebagai konsentrasi asam urat serum dewasa yang lebih dari 7,0 mg/dl (Skoczyńska et al., 2020).

##### b. Faktor-faktor pemicu Hiperurisemia (Chilappa et al., 2010).

- 1) Makanan-makanan yang mengandung purin
- 2) Kelebihan berat badan/obesitas
- 3) Jenis obat-obatan diuretika
- 4) Minum-minuman beralkohol

- 5) Suhu lingkungan yang tinggi atau panas
- 6) Usia (pria  $\geq 30$ , wanita  $\geq 50$ )

## 7. Metode Ekstraksi (Maserasi)

Ada beberapa teknik ekstraksi senyawa dari tanaman salah satunya yaitu maserasi. Metode ini banyak digunakan karena sangat sederhana. Maserasi dibagi dalam 3 tipe yaitu cara sederhana, ultrasonik, dan kinetik. Pada maserasi sederhana dilakukan pada suhu ruang selama 3 hari atau lebih dengan cara merendam tanaman secara utuh dalam pelarut yang sudah ditentukan dalam wadah tertutup (Mukhtarini, 2014)

Pada cara ultrasonik atau dengan gelombang berfrekuensi tinggi sekitar 20 kHz dilakukan dengan teknik memasukan simplisia kedalam sebuah wadah/bejana yang kemudian wadah tersebut dimasukan kedalam wadah ultrasonic. Metode ini berprinsip membentuk rongga yang dapat menyebabkan peningkatan kelarutan senyawa dalam pelarut sehingga hasil ekstraksi meningkat, yaitu dengan cara memberikan tekanan pada sel sehingga dapat menghasilkan rongga pada sampel. (Mukhtarini, 2014)

## 8. Sediaan Nanosuspensi

Nanosuspensi merupakan teknologi nano sebagai *drug delivery system*. Nanosuspensi merupakan sediaan yang ukuran partikelnya diperkecil dan distabilkan dengan surfaktan, hal ini memiliki tujuan agar laju disolusi dan bioavailabilitasnya baik (Saddam Hussain *etal.*, 2020). Bentuk sediaan ini tidak hanya digunakan untuk masalah kelarutan yang buruk dan bioavailabilitasnya yang rendah, namun dapat digunakan juga untuk mengubah farmakokinetik obat, meningkatkan keamanan obat, serta khasiat obat. Teknik pembuatan nanosuspensi ada 2 metode (*top down dan bottom up*). Metode *top down* mengikuti pendekatan disintegrasi dari partikel besar, partikel mikro hingga ukuran nano. Salah satu contohnya adalah dengan homogenisasi tekanan tinggi, *nanoedge*, *nanopure*, *media milling (Nanocrystals)*. Sedangkan metode *bottom up* merupakan metode perakitan dalam

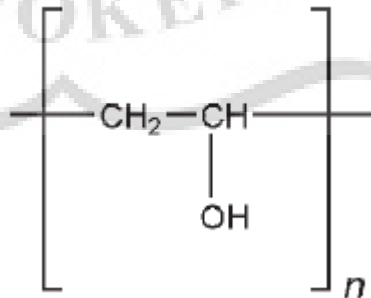
pembentukan nanopartikel dari molekul. Metode yang biasa digunakan yaitu metode pelarut antisolvent, *Super Critical Fluid process*, *Emulsification solvent evaporation technique*, dan *Mikroemulsi*.

Keuntungan sediaan nanosuspensi(Saddam Hussain *et al.*, 2020):

- a. Cocok untuk bahan yang memiliki kelarutan kurang baik pada air.
- b. Dapat diberikan pada berbagai rute pemberian.
- c. Mengurangi iritasi jaringan pada pemberian secara subkutan/intramuskular.
- d. Pemberian nanosuspensi oral memberikan onset yang cepat, dan meningkatkan bioavailabilitas.
- e. Absorpsi obat dapat ditingkatkan karena berkurangnya ukuran partikel.
- f. Stabilitas fisik jangka panjang.
- g. Mudah dibuat dan variasi yang kecil dari batch ke batch
- h. Pada rute pemberian okular dan inhalasi , bioavailabilitas lebih besar dan lebih konsisten.
- i. Nanosuspensi dapat dimasukkan dalam hidrogel, tablet, pelet, dan suppositoria yang cocok untuk berbagai rute pemberian.

## 9. Uraian Bahan

- a. *Polivinyl Alcohol* (PVA)

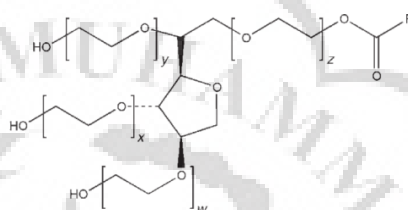


**Gambar 2. 2 Struktur Polivinyl Alcohol (PVA)**

(Rowe et al., 2009)

*Polivinyl alcohol* (PVA) adalah suatu eksipien yang tidak memiliki bau, tidak berwarna dan sedikit seperti gliserin, berbentuk cair dengan rasa yang manis. Kelarutan PVA sangat buruk dalam minyak namun PVA larut dalam cairan aseton, klorofom, etanol 95% dan air. Sehingga pada penelitian ini digunakan air sebagai pelarut PVA. Fungsi dari bahan PVA dalam penelitian ini yaitu sebagai suspending agent. Di penelitian ini PVA divariasikan konsentrasinya

b. Tween 80



**Gambar 2. 3 Struktur Tween 80**

(Rowe et al., 2009)

Nama lain dari tween 80 yaitu Polyoxyethylene 80 sorbitan monolaurate. Tween 80 memiliki rumus kimia yaitu  $C_{6}H_{12}4O_{26}$ , memiliki berat molekul sebesar 1310 gram/mol. Bahan ini tidak larut dalam mineral dan minyak sayur, tetapi larut dalam air dan etanol.

c. Etanol

Etanol bisa disebut juga dengan etil alkohol yang memiliki rumus kimia  $C_2H_5OH$  dengan titik didih  $78,4^{\circ}C$ . Etanol ini memiliki beberapa sifat fisika dan kimia yaitu tidak berwarna, volatile dan mudah larut dalam air.

d. Aquadest

Aquadest memiliki nama lain Aqua purifikata yang memiliki cirri-ciri jernih atau tidak berwarna dan tidak berasa. Biasanya digunakan sebagai pelarut universal. Selain itu aquadest dapat digunakan juga sebagai bahan pelarut bahan aktif sediaan farmasi.

## 10. Metode Pembuatan Nanosuspensi

Pembuatan nanosuspensi yang sering digunakan secara umum yaitu metode *Bottom up* dan *Top down*. Pada penelitian ini metode yang digunakan yaitu *Bottom up* (sonopresipitasi) (Mahesh et al., 2014). Metode sonopresipitasi ini dilakukan dengan membuat dua fase yaitu fase air yang terdiri dari zat aktif ekstrak daun salam dengan etanol dan fase organik yang terdiri dari *stabilizer* PVA dan Tween 80 yang dicampur dengan aquadest. Dari kedua fase ini kemudian dilakukan peneteskan secara perlahan fase air kedalam fase organik sehingga menghasilkan butiran disperse koloid. Setelah terbentuk butiran koloid selanjutnya dilakukan sonikasi dengan sonikator dengan waktu dan frekuensi yang ditentukan yaitu 30 menit. Sonikasi ini memiliki fungsi untuk memperkecil bentuk sediaan.

## 11. Evaluasi Sediaan

### a. Zeta Potensial

Nilai zeta potensial dapat digunakan untuk mengetahui perbedaan potensial antara lapisan partikel dan media dispersinya untuk melihat kestabilan nanosuspensi dengan cara mengukur muatan listrik pada permukaan yang dapat mempengaruhi kestabilan sediaan nanosuspensi (Oktay et al., 2020). Nanosuspensi dikatakan stabil apabila nilai zeta potensial  $\pm 30$  mV, hal ini disebabkan karena muatan pada permukaan nanopartikel mencegah terjadinya agregasi antara partikel satu dengan yang lainnya. Muatan partikel mampu menyebabkan partikel memiliki kecenderungan untuk agregasi maupun tolak menolak. Nilai zeta potensial yang baik dapat menunjukkan seberapa kuat partikel untuk saling tolak menolak. Semakin kuat suatu molekul dalam tolak menolak maka semakin kuat dan mendapatkan hasil disperse sediaan yang stabil. Jika nilai potensial zeta kecil maka daya tolak menolak partikel rendah sehingga partikel memiliki kecenderungan untuk beragregasi dan menyebabkan dispersitasnya kurang stabil.

b. Ukuran Partikel

Hubungan ukuran partikel semakin kecil suatu partikel maka luas permukaannya semakin kecil sehingga suspensi akan mengendap lebih cepat dengan daya tekan keatas cairan, maka memperkecil ukuran partikel diperlukan agar memperlambat gerakan. Ukuran partikel mampu menentukan kedudukan obat dalam pelepasan zat aktif serta ketahanan sediaan obat. Persyaratan parameter ukuran partikel nanosuspensi yaitu 10-1000 nm (Han et al., 2013).

c. Indeks Polidispers

Nilai yang digunakan untuk mengetahui bahwa partikel tersebar homogen yaitu nilai indeks polidispersitas. Parameter untuk indeks polidispersitas yaitu mendekati nilai 0 (distribusi ukuran yang sempit), sampai dengan 0,5 (distribusi ukuran partikel yang luas). Sehingga dapat dikatakan semakin kecil angka indeks polidispersitasnya maka keseragaman ukuran partikel semakin baik (Yao et al., 2018)

## 12. Klasifikasi Hewan Uji

Tikus putih jantan galur wistar (*Rattus norvegicus*) :

Kingdom : *Animalia*

Class : *Mammalia*

Subclass : *Theria*

Ordo : *Rodentia*

Subordo : *Myomorpha*

Family : *Muridae*

Subfamily : *Murinae*

Genus : *Rattus*

Spesies : *Rattus norvegicus*(Aisyah et al., 2023).

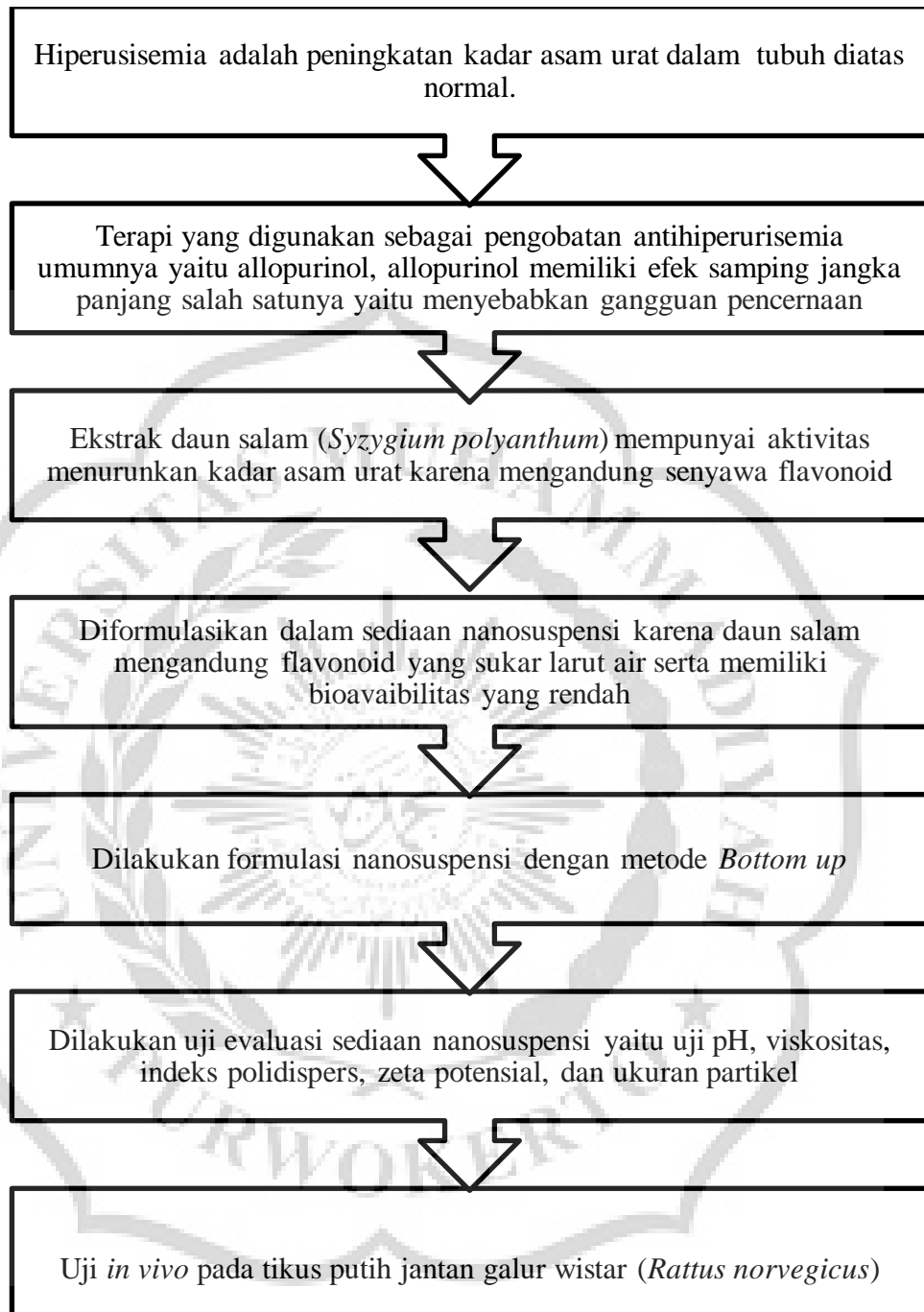


**Gambar 2. 4 Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)**

Tikus putih (*Rattus norvegicus*) adalah salah satu tikus yang banyak digunakan untuk penelitian karena spesies ini mudah dipelihara dalam populasi yang banyak, berkembang biak secara cepat dengan masa hamil (22-23 hari), dan lebih memudahkan untuk pengambilan darahnya karena memiliki ukuran yang lebih besar dari mencit. Selain itu tikus juga memiliki fisiologi dan karakteristik layaknya manusia. (Aisyah et al., 2023).

Menurut (Lahamendu *et al.*, 2019), tikus putih jantan yang digunakan sebagai hewan uji memberikan hasil penelitian yang baik dan lebih stabil dibandingkan tikus betina karena tikus jantan tidak dipengaruhi oleh proses menstruasi dan kehamilan. Selain itu kelebihan tikus jantan memiliki metabolisme obat yang lebih cepat dibanding tikus betina.

### C. Kerangka Konsep



Gambar 2. 5 Bagan Alir Kerangka Konsep

#### D. Hipotesis

Ekstrak Daun salam (*Syzygium polyanthum*) berhasil diformulasikan kedalam sediaan nanosuspensi dengan hasil evaluasi yang baik dan memiliki aktivitas antihiperurisemia melalui uji aktivitas pada hewan uji tikus putih jantan galur wistar (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi kalium oksonat.

