

BAB 1

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Dimenhidrinat adalah senyawa yang khusus digunakan untuk mabuk perjalanan dan muntah sehingga membutuhkan efek yang cepat untuk mabuk perjalanan maka perlu diformulasikan dalam sediaan suspensi. Berdasarkan mekanisme kerjanya senyawa ini dikelompokkan sebagai antikolinergika. Dosis untuk dewasa 50-100 mg, sedangkan untuk anak-anak 50 mg (Dipiro, 2005). Obat-obatan ini efektif terhadap segala jenis muntah, dan banyak digunakan pada mabuk darat dan mual kehamilan (antihistaminika) (Tjay dan Rahardja, 2002). Dimenhidrinat sukar larut dalam air, mudah larut dalam etanol dan dalam kloroform, agak sukar larut dalam eter (Ditjen POM, 1995).

Suspensi memerlukan *suspending agent* karena dimenhidrinat sukar larut dalam air sehingga sediaan dapat dibuat menjadi suspensi. *Suspending agent* di dapat berasal dari bahan alam dan bahan sintesis. *Suspending agent* yang berasal dari bahan alam diantaranya gom atau hidrokoloid berupa pati (Syamsuni, 2007). Singkong (*Manihot utilissima* pohl) merupakan tumbuhan dari daerah tropis yang mengandung pati sekitar 70-80% (Rukmana, 1997).

Pati adalah polisakarida yang terdiri dari amilosa dan amilopektin. Amilosa yang terkandung di dalam pati berkadar antara 10-20%, sedangkan amilopektin berkadar 60-90%. Pati mempunyai fase gelatinase yang tinggi (*gelatinase*). Proses *gelatinase* akan menghasilkan lendir yang dapat

mendispersikan fase padat ke dalam fase cair dan meningkatkan viskositas, sehingga kestabilan suspensi dapat ditingkatkan.

Dimenhidrinat dipasaran sudah dikembangkan dalam beberapa sediaan yaitu dalam bentuk sirup saset untuk anak dan dalam bentuk kaplet/tablet untuk dewasa. Berdasarkan penelitian terdahulu Anwar, dkk (2006) menyatakan bahwa pada konsentrasi 0,5% pati pregel pati singkong fosfat sebagai bahan pensuspensi sirup kering ampisilin. Berdasarkan latar belakang masalah, maka dilakukan penelitian mengenai pengaruh variasi konsentrasi pati umbi singkong (*Manihot utilissima* Pohl) sebagai *suspending agent* terhadap sifat fisik suspensi dimenhidrinat.

B. RUMUSAN MASALAH

Berdasarkan pemaparan latar belakang di atas, maka perumusan masalah dari penelitian ini yaitu bagaimanakah pengaruh variasi konsentrasi pati umbi singkong (*Manihot utilissima* Pohl) sebagai *suspending agent* terhadap sifat fisik suspensi dimenhidrinat.

C. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh variasi konsentrasi pati umbi singkong (*Manihot utilissima* Pohl) sebagai *suspending agent* terhadap sifat fisik suspensi dimemhidrinat.

D. Pentingnya Skripsi diusulkan

Penelitian ini sangat penting dalam rangka pengembangan sediaan suspensi dimenhidrinat. Penelitian ini diharapkan dapat menambah bukti ilmiah mengenai variasi konsentrasi umbi singkong terhadap pengaruh sifat fisik suspensi umbi singkong. Kedepannya, kalangan industri obat dapat menggunakan pati dari umbi singkong sebagai *suspendig agent*.

E. Tinjauan Pustaka

1. Tanaman umbi singkong (*Manihot utilissima* Pohl)

a. Pengertian

Singkong berasal dari benua Amerika, tepatnya Brasil dan Paraguay. Penyebarannya hampir ke seluruh negara termasuk Indonesia. Singkong ditanam di wilayah Indonesia sekitar tahun 1810 yang diperkenalkan oleh orang Portugis dari Brazil. Singkong merupakan tanaman yang penting bagi negara beriklim tropis seperti Nigeria, Brazil, Thailand, dan juga Indonesia. Keempat Negara tersebut merupakan negara penghasil singkong terbesar di dunia (Soelistijono, 2006). Singkong tergolong tanaman yang tidak asing lagi bagi sebagian besar masyarakat. Tumbuhan ini berdasarkan klasifikasi ilmiahnya tergolong dalam keluarga besar *Euphorbiaceae* dengan nama latin *Manihot utilissima* Pohl.

Singkong merupakan jenis tanaman perdu yang dapat hidup sepanjang tahun. Singkong mudah ditanam dan dibudidayakan, dapat ditanam di lahan yang kurang subur, resiko gagal panen 5% dan tidak memiliki banyak hama.

Tanaman ini mempunyai umur rata rata 7 hingga 12 bulan. Singkong mempunyai umbi atau akar pohon berdiameter rata-rata 5-10 cm lebih dan panjang 50-80 cm. Daging umbinya ada yang berwarna putih atau kekuning-kuningan (Poespodarsono, 1992). Tanaman umbi singkong dapat dilihat pada gambar 1.



Gambar 1. Tanaman Umbi Singkong (*Manihot utilissima* Pohl)

b. Sistematika Tanaman

Tanaman umbi singkong memiliki klasifikasi sebagai berikut :

Kingdom : Plantae

Divisi : Spermatophyta

Sub divisi : Angiospermae

Kelas : Dicotyledoneae

Ordo : Euphorbiales

Famili : Euphorbiaceae

Genus : Manihot

Spesies : *Manihot utilissima* Pohl (Soelistijono, 2006)

c. Morfologi tanaman singkong (*Manihot utilissima* Pohl)

1) Kandungan gizi singkong (Andoko dan Parjimo, 2007)

Tabel I. Kandungan gizi singkong kuning dan singkong putih

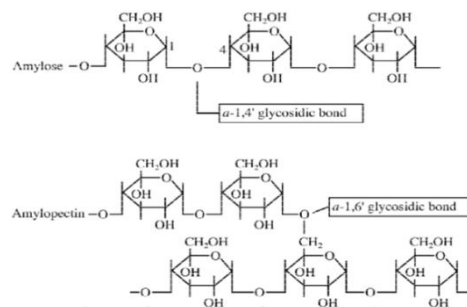
No.	Unsur Gizi	Banyak dalam (per 100 g)	
		Singkong putih	Singkong kuning
1	Kalori (kal)	146,00	157,00
2	Protein (g)	1,20	0,80
3	Lemak (g)	0,30	0,30
4	Karbohidrat (g)	34,70	37,90
5	Kalsium (mg)	33,00	33,00
6	Fosfor (mg)	40,00	40,00
7	Zat Besi (mg)	0,70	0,70
8	Vitamin A (SI)	0	385,00
9	Vitamin B1 (mg)	0,06	0,06
10	Vitamin C (mg)	30,00	30,00
11	Air (g)	62,50	60,00
12	Bagian dapat dimakan (%)	75,00	75,00

2) Manfaat umbi singkong

Pati merupakan karbohidrat yang terdiri atas amilosa dan amilopektin. Amilosa adalah bagian polimer linier dengan ikatan α -(1,4) unit glukosa yang memiliki derajat polimerisasi setiap molekulnya yaitu 102-104 unit glukosa. Sedangkan amilopektin merupakan polimer α -(1,4) unit glukosa yang memiliki percabangan α -(1,6) unit glukosa dengan derajat polimerisasi yang lebih besar yaitu 104-105 unit glukosa. Bagian percabangan amilopektin terdiri dari α -D-glukosa dengan derajat polimerisasi sekitar 20-25 unit glukosa (Kusnandar, 2011). Jumlah pati yang dihasilkan dengan beberapa perbandingan molekul amilosa dan amilopektin tergantung dari sumber tanaman asal, seperti tapioka yang hanya mengandung amilosa sebesar 17% dan sisanya adalah amilopektin yaitu

sebesar 83% sedangkan pada jagung jumlah amilosa bisa mencapai 25% sampai 80% dan sisanya amilopektin (Smith, 1982).

Kandungan pati yang terdapat di dalam umbi singkong adalah 34,6% (Winarno, 1992). Amilosa merupakan kandungan pati yang terlarut. Molekul amilosa yang memiliki sifat hidrofilik dengan afinitas air yang tinggi menyebabkan amilosa pati semakin paralel dengan ikatan hidrogen. Apabila afinitas tersebut menurun maka ukuran pati akan membesar sehingga pada konsentrasi rendah akan terjadi presipitasi dan pada konsentrasi tinggi akan terbentuk gel. Hubungan antara molekul amilosa ini disebut retrogradasi. Amilopektin merupakan fraksi pati yang tidak larut. Berbeda dengan amilosa dengan struktur yang lurus, struktur amilopektin yang bercabang cenderung tidak sekuat dan sefleksibel amilosa (Winarno, 1992). Menurut Hustiany (2006) modifikasi asilasi dan suksinilasi pati tapioka termodifikasi yang dihasilkan semakin meningkat sisi hidrofobiknya dengan derajat substitusi yang rendah. Suhu gelatinisasi maksimum secara umum lebih rendah dari tapioka. Pati termodifikasi yang direkomendasikan untuk matriks adalah pati dan hidrolisat pati stearat 9,09%, propionat 9,09% dan suksinat 4,76%. asilasi dan suksinilasi dapat diproduksi dari bahan baku tanaman penghasil pati yang secara genetik memiliki kandungan amilopektin dan amilosa yang tinggi. Struktur molekul amilosa dan amilopektin dapat dilihat pada Gambar 2.



Gambar 2. Struktur molekul amilosa dan amilopektin (Eliasson, 2004)

2. Suspensi

a. Uraian

Suspensi adalah sediaan yang mengandung bahan obat dalam bentuk halus yang tidak larut tetapi terdispersi dalam cairan. Zat yang terdispersi harus halus dan tidak boleh cepat mengendap, jika dikocok perlahan-lahan endapan harus segera terdispersi kembali. Suspensi umumnya mengandung zat tambahan untuk menjamin stabilitasnya, sebagai stabilisator dapat dipergunakan bahan-bahan disebut sebagai emulgator (Joenoës, 1990). Suspensi diberikan dalam berbagai pemberian yaitu suspensi oral, suspensi topikal, suspensi injeksi intra muskular dan tetes telinga (Ansel, 1989).

Pembuatan suspensi oral dikarenakan adanya obat-obat tertentu yang tidak stabil secara kimia apabila berada dalam larutan, tetapi stabil apabila disuspensi. Dalam hal ini, suspensi oral menjamin stabilitas kimia dan memungkinkan terapi untuk cairan. Pada umumnya, bentuk cair lebih disukai daripada bentuk padat karena pemberiannya lebih mudah, aman, dan keluwesan dalam pemberian dosis terutama untuk anak-anak (Ansel, 1989).

Suspensi yang baik dibuat dengan menggabungkan sistem flokulasi dan deflokulasi parsial, dan mencegah terjadinya cake, kemudian dapat

ditambahkan zat pensuspensi untuk menjaga agar flok-flok itu tetap tersuspensi. Bertambahnya viskositas karena zat pensuspensi juga akan memperlambat pertumbuhan kristal karena lambatnya kecepatan difusi. Sebagian besar zat pensuspensi berupa koloid hidrofilik yang mempunyai muatan negatif yang diendapkan oleh zat pemflokulasi. Zat pemflokulasi dapat berupa elektrolit anorganik, surfaktan ionik, dan polimer hidrofilik (Aulton, 2003).

1) Sistem suspensi

Suspensi mempunyai dua macam sistem yaitu sistem flokulasi dan sistem deflokasi.

a) Sistem flokulasi

Sistem flokulasi merupakan agregat yang bebas dalam ikatan lemah. Pada sistem ini peristiwa sedimentasi terjadi dengan cepat dan partikel mengendap sebagai flok (kumpulan partikel). Sedimen tersebut dalam keadaan bebas, tidak membentuk cake yang keras serta mudah terdispersi kembali ke bentuk semula. Sistem ini kurang disukai karena sedimentasi terjadi dengan cepat dan terbentuk lapisan yang jernih di atasnya (Priyambodo, 2007).

b) Sistem deflokasi

Sistem deflokulasi, partikel deflokulasi mengendap perlahan-lahan dan akhirnya membentuk cake yang keras dan sukar terdispersi kembali. Pada metode ini partikel suspensi dalam keadaan terpisah satu dengan yang lain, dan masing-masing partikel mengendap secara

terpisah. Metode ini lebih banyak disukai karena tidak terjadi lapisan yang bening (berkabut) dan terbentuk endapan secara perlahan (Priyambodo, 2007).

3. *Suspending agent*

Suspending agent digunakan untuk meningkatkan viskositas. Pembuat formula harus memilih *suspending agent* dengan tepat, tunggal atau kombinasi, dan pada konsentrasi yang tepat. Faktor yang menentukan pemilihan *suspending agent* meliputi kemampuan mensuspensi dalam suatu sistem, kesesuaian secara kimia terhadap formula obat, efek dari nilai pH terhadap suatu obat, lamanya waktu hidrasi, bentuk, asal, dan harga. Walaupun sesuai secara kimia, *suspending agent* dan obat mungkin bisa berinteraksi contohnya berkurangnya disolusi dari nitrofurantoin dikarenakan metilselulosa (Lieberman dkk., 1996). *Suspending agent* dibagi beberapa kelas yaitu derivat selulosa, tanah liat, gom alami, gom sintetik, dan lain-lain. Tidak semua *suspending agent* bisa digunakan tunggal, ada yang harus dalam bentuk kombinasi. *Suspending agent* berperan pada rheologi, viskositas yang tinggi, nilai pH, nilai ion, dengan konsentrasi yang berbeda. Rheologi memiliki beberapa tipe yaitu plastik, pseudoplastik, newton dan tiksotropi. *Suspending agent* dapat memperlihatkan lebih dari satu tipe rheologi (Lieberman dkk., 1996). Salah satu contoh *suspending agent* yang berasal dari alam adalah pati, yang terdiri dari amilopektin dan amilosa. Amilopektin akan mengembang setelah amilum menyerap air, kemudian terbentuk koloid yang berfungsi untuk mendispersikan fase padat terhadap fase cair (Alalor dkk., 2014).

4. Pembuatan suspensi

Metode pembuatan suspensi ada dua yaitu : metode dispersi dan metode presipitasi.

a. Metode dispersi

Serbuk yang terbagi halus didispersi dalam cairan pembawa. Umumnya yang digunakan sebagai pembawa adalah air. Dalam formula suspensi yang paling penting adalah partikel-partikel harus terdispersi dalam fase air. Mendispersi serbuk yang tidak larut dalam air kadang-kadang sulit. Hal ini disebabkan karena adanya udara, lemak, kontaminan pada permukaan serbuk, dan lain-lain (Lachman dkk.,1994).

b. Metode presipitasi

Metode presipitasi terdiri dari tiga metode yaitu :

1) Presipitasi pelarut organik

Obat-obatan yang tidak larut dalam air dapat diendapkan dengan menggunakan pelarut-pelarut organik yang bercampur dengan air, dan kemudian menambahkan fase organik ke air murni dibawah kondisi standar disebut juga dengan metode presipitasi dengan pelarut organik (Lachman dkk., 1994).

2) Metode presipitasi dengan perubahan pH media

Metode ini hanya dapat diterapkan pada obat-obat yang kelarutannya tergantung pada harga pH.

3) Metode penguraian rangkap

Metode ini melibatkan proses kimia yang sederhana, walaupun beberapa faktor fisika juga berperan (Lachman dkk., 1994).

5. Evaluasi suspensi

Metode mengevaluasi suspensi bertujuan untuk menghasilkan suspensi yang stabil baik dalam bentuk fisik dan kimia. Evaluasi suspensi diantaranya adalah : luas permukaan dan ukuran partikel, volume sedimentasi, viskositas, *redispersibility*, dan mudah tidaknya di tuang.

a. Luas permukaan dan ukuran partikel

Semakin besar luas permukaan partikel, maka semakin kecil ukuran partikel tersebut (Lachman dkk., 1994), peningkatan luas partikel dapat meningkatkan laju dari larutan, sehingga laju disolusi partikel tersebut semakin besar.

Ukuran partikel erat hubungannya dengan luas penampang partikel tersebut serta daya tekan keatas cairan suspensi. Ukuran partikel berbanding terbalik dengan luas penampangnya, sedangkan antara luas penampang dengan daya tekan ke atas merupakan hubungan linear, artinya semakin besar ukuran partikel maka semakin kecil luas penampangnya. Daya tekan ke atas cairan akan mempercepat gerakan untuk mengendap, sehingga untuk memperlambat gerakan tersebut dapat dilakukan dengan memperkecil ukuran partikel (Lieberman dkk., 1996). Laju dari kecepatan mengendap partikel – partikel suspensi terdapat dalam persamaan stokes dibawah ini :

$$v = \frac{2r^2 (d_1 - d_2)g}{9} = \frac{D^2(n - 1)r^2}{18} \dots \dots \dots (1)$$

Keterangan:

v = kecepatan sedimentasi (cm/detik).

r = jari – jari partikel (cm).

D = garis tengah partikel (cm).

d_1 = kecepatan partikel (g/ml).

d_2 = kecepatan cairan (g/ml).

g = konstanta gravitasi (980,7 cm detik⁻²).

π = viscositas medium (g cm⁻¹) (Ansel, 1989).

Secara umum ukuran partikel padat suatu suspensi berukuran sekitar 10-50 mikron. Ukuran partikel tersebut dapat diukur dengan menggunakan mikroskop (Ansel, 1989).

b. Volume sedimentasi

Konsep volume sedimentasi adalah sederhana, yaitu mempertimbangkan rasio tinggi akhir endapan (V_u) terhadap tinggi awal (V_o) pada waktu suspensi mengendap dalam suatu kondisi standar.

$$F = v_u/v_o \dots \dots \dots (2)$$

Keteranga :

V_u = volume akhir suspensi

V_o = volume awal suspensi sebelum mengendap (Sinko, 2008).

Semakin besar fraksi ini, makin baik kemampuan suspensinya. Pembuat formulasi harus memperoleh rasio v_u/v_o , dan memplotkannya sebagai ordinat dengan waktu sebagai absisnya (Lachman dkk., 1994).

c. Viskositas

Kenaikan viskositas menyebabkan penurunan kecepatan sedimentasi dan peningkatan stabilitas fisik. Metode yang biasa digunakan untuk meningkatkan viskositas adalah dengan penambahan *suspending agent*. Penambahan *suspending agent* akan menurunkan viskositas tetapi tidak dapat mencegah sedimentasi (Lieberman dkk., 1996).

d. Redispersibilitas

Redispersibilitas merupakan syarat dari suspensi, jadi sedimen yang terjadi harus mudah terdispersi kembali dengan penggojokan agar diperoleh keseragaman dosis (Priyambodo, 2007). Untuk membantu tolok ukur ini sampai batas tertentu secara kuantitatif dapat menggunakan suatu alat mekanik. Alat tersebut menstimulasi gerakan lengan manusia selama proses pengocokan, dan dapat memberikan hasil yang dapat direproduksi bila digunakan dibawah kondisi terkontrol (Lachman dkk., 1994).

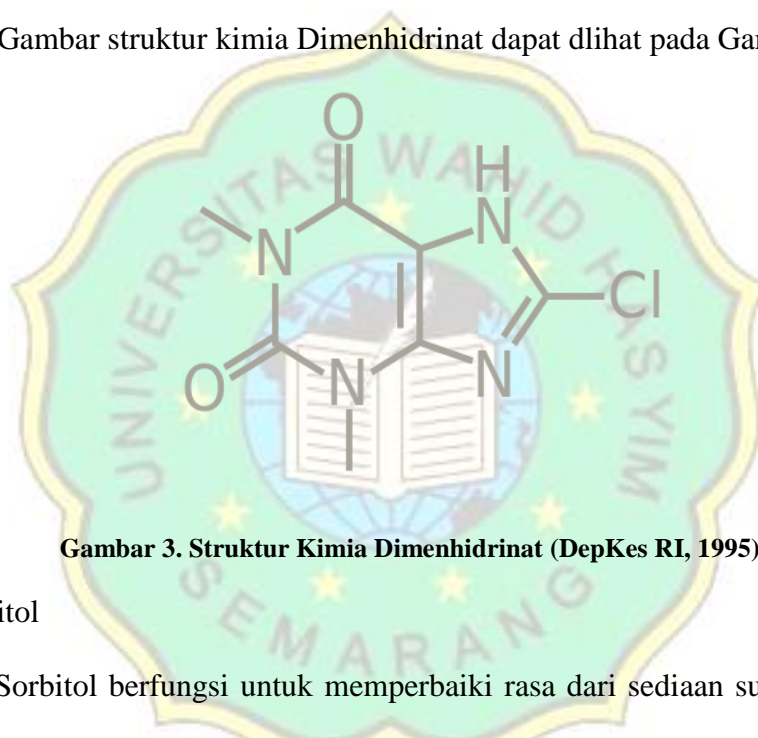
e. Mudah tidaknya dituang

Suspensi merupakan cairan yang kental, tetapi kekentalan suspensi tidak boleh terlalu tinggi, sediaan harus mudah digojog dan juga mudah dituang (Joenoës, 2000). Besar kecilnya kadar *suspending agent* berpengaruh terhadap kemudahan suspensi untuk dituang. Kadar zat pensuspensi yang besar dapat menyebabkan suspensi terlalu kental dan sukar dituang (Ansel dkk., 1995).

6. Monografi bahan

a. Dimenhidrinat

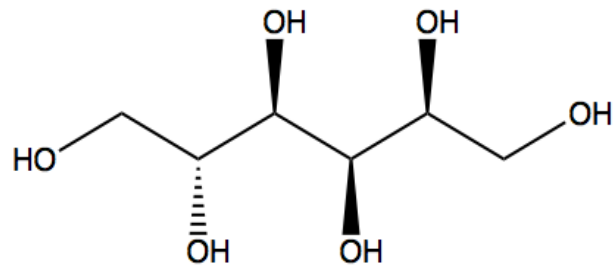
Dimenhidrinat memiliki rumus kimia $C_{17}H_{21}N.C_7H_7ClN_4O_2$, memiliki daya berat molekul 469,97. Dimenhidrinat berkhasiat sebagai antimuntah, antimual dan mengobati pusing karena mabuk perjalanan. Dimenhidrinat berbentuk serbuk hablur putih, tidak berbau, sukar larut dalam air, mudah larut dalam etanol dan kloroform, dan agak sukar larut dalam eter (Ditjen POM, 1995). Gambar struktur kimia Dimenhidrinat dapat dilihat pada Gambar 3.



Gambar 3. Struktur Kimia Dimenhidrinat (DepKes RI, 1995)

b. Sorbitol

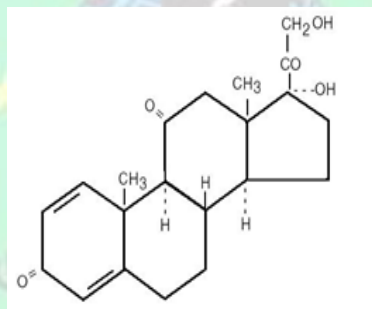
Sorbitol berfungsi untuk memperbaiki rasa dari sediaan suspensi yaitu memberikan rasa manis. Sorbitol mengandung kurang dari 91,0% dan tidak lebih dari 100,5% $C_6H_{14}O_6$ dihitung terhadap zat anhidrat. Sorbitol mengandung sejumlah kecil alkohol polihidril lain. Sorbitol merupakan serbuk, granul atau lempengan, higroskopis, warna putih, rasa manis. Sangat mudah larut dalam air, sukar larut dalam etanol, dalam metanol dan dalam asetat (Depkes RI, 1995). Struktur kimia sorbitol dapat dilihat pada Gambar 4.



Gambar 4. Struktur Kimia Sorbitol (DepKes RI, 1995)

c. Polisorbat 80

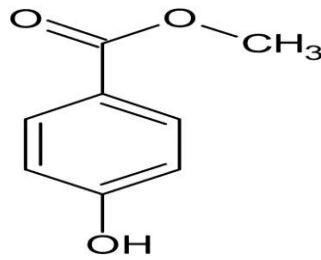
Polisorbat 80 merupakan hasil kondensasi dari oleat sorbitol dan anhidrat dengan antilenoksida yang berfungsi untuk meningkatkan kelarutan dari sediaan suspensi. Tiap molekul sorbitol dan anhidrat berkonsentrasi dengan 20 molekul antilenoksida (DepKes RI, 1995). Gambar struktur kimia polisorbat dapat dilihat pada Gambar 5.



Gambar 5. Struktur kimia polisorbat (DepKes RI, 1995)

d. Metil paraben

Metil paraben larut dalam 500 bagian air dalam 20 bagian air mendidih dan dalam 3 bagian aseton. Metil paraben berfungsi sebagai pengawet yang memiliki karakteristik sebagai berikut : kristal tidak berwarna atau bubuk kristal putih, tidak berbau atau berbau lemah, serbuk hablur halus dan rasa agak membakar (DepKes RI, 1995). Gambar struktur kimia metil paraben dapat dilihat pada Gambar 7.



Gambar 7. Struktur kimia metil paraben (Rovicky, 2010)

F. Landasan Teori

Dimenhidrinat merupakan obat antikolinergik yang mempunyai karakteristik praktis tidak larut dalam air (DepKes RI, 1995). Dimenhidrinat diformulasi dalam bentuk sediaan suspensi untuk pemberian oral. Sediaan suspensi membutuhkan *suspending agent* karena dimenhidrinat tidak larut di dalam air.

Berdasarkan penelitian terdahulu Anwar, dkk (2006) menyatakan bahwa senyawa pati umbi singkong pada konsentrasi 0,5 % dapat digunakan sebagai bahan *suspending agent* pada formulasi sirup kering ampisilin. Senada dengan penelitian ini, Fitriani, dkk (2015) mengemukakan suspensi umbi cilembu yang masih tergolong dekat dengan umbi singkong, mempunyai stabilitas suspensi yang baik.

G. Hipotesis

Variasi konsentrasi pati umbi singkong (*Manihot utilissima* Pohl) sebagai *suspending agent* dapat mempengaruhi sifat fisik suspensi dimenhidrinat yang meliputi ukuran partikel, viskositas, volume sedimentasi, redispersibilitas dan mudah tidaknya dituang.