

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Indonesia sebagai negara berkembang mempunyai keterbatasan dalam penanggulangan masalah kesehatan, dimana prevalensi penyakit degeneratif semakin meningkat. Prevalensi penyakit tidak menular mengalami kenaikan dengan prevalensi penyakit hipertensi sebesar 34,1%, diikuti penyakit stroke, diabetes melitus, dan gagal ginjal kronik sebesar 3,8%-10,9% serta penyakit kanker sebesar 1,8% (Kemenkes RI, 2018). Stres oksidatif berperan penting dalam patofisiologi terjadinya berbagai penyakit degeneratif seperti hipertensi, stroke, diabetes melitus, ginjal kronik serta kanker (Berawi & Agverianti, 2017). Stres oksidatif terjadi karena adanya ketidakseimbangan antara produksi radikal bebas dengan sistem pertahanan antioksidan di dalam tubuh (Puspitasari *et al.*, 2016). Radikal bebas merupakan suatu atom atau molekul yang memiliki satu elektron atau lebih yang tidak berpasangan pada orbital terluar dan bersifat reaktif. Radikal bebas dapat merusak komponen-komponen sel tubuh pada manusia seperti lipid, protein, dan DNA (Maharani *et al.*, 2021).

Untuk menangani radikal bebas, tubuh memerlukan zat antioksidan yang mampu menangkap dan menetralkan radikal bebas sehingga reaksi-reaksi yang menyebabkan kerusakan sel dapat dihindari. Antioksidan merupakan suatu senyawa yang dapat mencegah kerusakan sel yang disebabkan oleh radikal bebas dengan cara memberikan atom hidrogen pada senyawa radikal bebas sehingga dapat menjadikan radikal bebas lebih stabil (Riskianto *et al.*, 2021). Antioksidan dapat diperoleh dari tumbuhan maupun hewan. Tumbuhan yang memiliki kandungan senyawa antioksidan dan dapat digunakan sebagai alternatif antioksidan alami yaitu tumbuhan mangga dan mengkudu.

Ekstrak daun mangga (*Mangifera indica*, L) mengandung senyawa flavonoid, alkaloid, steroid, polifenol, tannin dan saponin yang dimana senyawa flavonoid memiliki aktivitas sebagai antioksidan (Ningsih, 2017). Penelitian *in vivo* pada mencit diperoleh dosis ekstrak daun mangga yang efektif sebagai antioksidan yakni 200 mg/20gBB mencit (Susilawati *et al.*, 2023) dilihat dari penurunan kadar MDA pada mencit dan jika dikonversi ke dalam dosis manusia menjadi 1.552 mg/70kgBB manusia. Sedangkan penelitian secara *in vitro* ekstrak daun mangga memiliki aktivitas sebagai antioksidan dalam kategori sangat kuat yakni dengan nilai IC_{50} 25,91-37,16 ppm yang diuji dengan metode DPPH (Pulungan *et al.*, 2022). Buah mengkudu (*Morinda citrifolia*, L) mengandung senyawa antrakuinon, alkaloid, tannin, flavonoid, steroid, saponin dan fenolik (Azifa *et al.*, 2014). Penelitian *in vivo* pada dosis ekstrak buah mengkudu yang efektif sebagai antioksidan yakni 104 mg/200gBB tikus (Duri *et al.*, 2020) dilihat dari penurunan kadar MDA pada tikus dan jika dikonversikan ke dalam dosis manusia menjadi 1.165 mg/70kgBB. Sedangkan penelitian secara *in vitro* ekstrak buah mengkudu memiliki nilai IC_{50} sebesar 22,95 ppm yang diuji dengan metode DPPH dan termasuk ke dalam kategori sangat kuat (Satriari *et al.*, 2014).

Kombinasi dari dua jenis antioksidan memungkinkan untuk mendapatkan hasil potensi aktivitas total antioksidan yang lebih tinggi atau sering disebut dengan efek sinergisme (Marianne *et al.*, 2018). Untuk mengoptimalkan aktivitas farmakologis antioksidan dari suatu tanaman, diperlukan adanya suatu teknologi yang tepat untuk mempermudah penghantaran manfaat yang akan diperoleh sehingga diharapkan dapat tercapainya tujuan terapi. Salah satu upaya yang dapat dilakukan adalah dibuatnya dalam bentuk sediaan granul. Dipilihnya sediaan granul karena dapat mentoleransi kandungan zat aktif dalam jumlah besar. Granul merupakan gumpalan dari partikel-partikel yang lebih kecil dan akan membentuk partikel tunggal yang lebih besar dengan rentang ukuran 0,1 sampai 2,0 mm (Elisabeth *et al.*, 2018). Keuntungan dari sediaan granul yaitu memiliki laju disolusi yang lebih cepat dibandingkan dengan sediaan tablet maupun kapsul dan memiliki sifat alir yang baik (Djarot & Badar, 2017).

Zat aktif dan bahan tambahan seperti bahan pengisi, pengikat, pemanis, penghancur dan lain-lain akan mempengaruhi sifat fisik dari pembuatan granul. Bahan penghancur digunakan untuk memudahkan pecahnya atau hancurnya granul menjadi partikel-partikel yang lebih kecil sehingga cepat larut ketika kontak dengan air dan tercapainya bioavailabilitas yang diharapkan (Mahendra *et al.*, 2013). Salah satu bahan penghancur yang sering digunakan yaitu primogel dengan rentang 2-8%. Primogel juga memiliki kemampuan mengembang yang tinggi, penyerapan air yang cepat, hasil disintegrasi yang seragam sehingga menyebabkan granul akan lebih cepat hancur (Sheskey *et al.*, 2017). Menurut penelitian yang dilakukan oleh Mahendra *et al.*, (2013) pada konsentrasi primogel 2% sudah cukup untuk digunakan sebagai bahan penghancur dan menurut Imtihani *et al.*, (2023) kadar primogel 4% memiliki sifat alir dan kadar air yang baik. Semakin tinggi konsentrasi primogel maka semakin cepat hancurnya granul ketika berkontak dengan media air sehingga zat aktif di dalam granul cepat terdifusi dan efektivitas antioksidan dapat cepat tercapai.

Berdasarkan dari hasil penelusuran, belum ditemukan sediaan granul dengan bahan aktif kombinasi ekstrak daun mangga (*Mangifera indica*, L) dan buah mengkudu (*Morinda citrifolia*, L) dengan bervariasi eksipien bahan penghancur yakni primogel. Maka dari itu, perlu dilakukan penelitian yang memformulasikan ekstrak daun mangga (*Mangifera indica*, L) dan buah mengkudu (*Morinda citrifolia*, L) dalam bentuk sediaan granul dengan variasi bahan penghancur primogel.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan diatas maka dapat dirumuskan permasalahan sebagai berikut:

1. Apakah granul kombinasi ekstrak daun mangga (*Mangifera indica*, L) dan buah mengkudu (*Morinda citrifolia*, L) dengan variasi primogel memenuhi persyaratan mutu fisik granul yang baik?

2. Apakah terdapat perbedaan mutu fisik antar formula granul kombinasi ekstrak daun mangga (*Mangifera indica*, L) dan buah mengkudu (*Morinda citrifolia*, L) dengan variasi primogel?
3. Apakah granul kombinasi ekstrak daun mangga (*Mangifera indica*, L) dan buah mengkudu (*Morinda citrifolia*, L) dengan variasi primogel memiliki aktivitas antioksidan?

1.3 Tujuan Penelitian

Dalam penelitian ini ditetapkan terdapat tiga tujuan utama dari diadakannya penelitian ini, antara lain sebagai berikut:

1. Untuk mengetahui kesesuaian mutu fisik dari granul kombinasi ekstrak daun mangga (*Mangifera indica*, L) dan buah mengkudu (*Morinda citrifolia*, L) dengan variasi primogel terhadap persyaratan mutu fisik granul yang baik.
2. Untuk mengetahui perbedaan mutu fisik antar formula granul kombinasi ekstrak daun mangga (*Mangifera indica*, L) dan buah mengkudu (*Morinda citrifolia*, L) dengan variasi primogel
3. Untuk mengetahui adanya aktivitas antoksidan granul kombinasi ekstrak daun mangga (*Mangifera indica*, L) dan buah mengkudu (*Morinda citrifolia*, L) dengan variasi primogel.

1.4 Tujuan Penelitian

1.4.1 Manfaat teoritis

Hasil kajian dari penelitian ini diharapkan dapat mengembangkan pengetahuan dalam bidang industri farmasi mengenai penggunaan primogel sebagai bahan penghancur pada sediaan granul kombinasi ekstrak daun mangga (*Mangifera indica*, L) dan buah mengkudu (*Morinda citrifolia*, L) sehingga menghasilkan sediaan granul yang memiliki aktivitas antioksidan dengan mutu fisik terbaik.

1.4.2 Manfaat praktis

Hasil kajian dari penelitian ini diharapkan dapat membantu memberikan informasi kepada masyarakat mengenai pemanfaatan daun mangga (*Mangifera indica, L*) dan buah mengkudu (*Morinda citrifolia, L*) sebagai sediaan oral yang berpotensi memiliki khasiat antioksidan.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tanaman Mangga (*Mangifera indica* L.)

Mangga merupakan tanaman berbuah musiman yang berupa pohon dan berasal dari India. Tanaman mangga kemudian menyebar ke wilayah Asia Tenggara termasuk Indonesia. Variasi pada bentuk, ukuran dan warna buah mangga menunjukkan keragaman genetik yang tinggi.



Sumber: Permadi (2016. Gambar 2.1)

Gambar 2.1: Daun Mangga

Adapun klasifikasi tanaman mangga sebagai berikut:

Kingdom : *Plantae*
Class : *Mangoliopsida*
Phylum : *Mangoliophyta*
Ordo : *Sapindales*
Famili : *Anacardiaceae*
Genus : *Mangifera*
Spesies : *Mangifera indica* L. var. *arum manis*

(Permadi, 2016)

Tanaman mangga arum manis memiliki diameter batang berkisar antara 150-210 cm dengan tinggi tanaman kurang lebih 10 m dan memiliki bentuk batang bulat yang berwarna kecoklatan (Ichsan & Wijaya, 2014). Tanaman mangga memiliki akar tunggal dan bercabang dengan panjang bisa mencapai 6 meter (Permadi, 2016).

Daun mangga memiliki struktur daun yang berbentuk lonjong, memanjang dengan ujungnya yang runcing dan panjang daunnya sekitar 22-24 cm. Daun muda memiliki warna hijau muda agak kemerahan, sedangkan daun tua memiliki warna hijau tua. Daun mangga memiliki permukaan daun yang berombak dan memiliki tangkai daun berkisaran 4,5 cm (Ichsan & Wijaya, 2014).

Bunga yang dimiliki oleh tanaman mangga termasuk bunga lengkap, berkelamin dua, menyerupai piramida dan memiliki tangkai bunga berbentuk bulat, dan pendek. Buah yang dimiliki termasuk ke dalam kelompok buah batu berdaging yang memiliki banyak serat, kandungan air, dan memiliki rasa manis (Permadi, 2016).

2.2 Kandungan Kimia dan Manfaat Daun Mangga

Daun mangga mengandung alkaloid, flavonoid, tanin, kuinon, fenol, steroid dan triterpenoid (Syah *et al.*, 2015). Daun mangga juga mengandung xanton yang merupakan senyawa sejenis flavonoid yaitu glukosida C-mangiferin yang memiliki fungsi sebagai antioksidan, analgesik, antidiabetes dan imunomodulator (Jutiviboonsuk, 2010). Senyawa fenolik dapat menangkai aktivitas radikal berkorelasi positif dengan sumbangan aktivitas dari senyawa flavonoidnya. Semakin tinggi kadar senyawa fenolik dan flavonoid maka aktivitas penangkapan radikal semakin meningkat (Lestari *et al.*, 2021).

Kandungan mangiferin dari ekstrak daun mangga arumanis memiliki fungsi antara lain antioksidan, analgesik, antidiabetes, antiinflamasi, antitumor, antimikroba, dan peningkat stamina atau daya tahan tubuh (Jutiviboonsuk, 2010). Ekstrak daun mangga memiliki aktivitas sebagai antioksidan dalam kategori sangat kuat yakni dengan nilai IC_{50} 25,91-37,16 ppm (Pulungan *et al.*, 2022). Pemberian ekstrak daun mangga hingga dosis 2000 mg/200gBB tikus tidak menimbulkan kematian (Reddeman *et al.*, 2019).

2.3 Tanaman Mengkudu (*Morinda citrifolia* L.)

Mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) merupakan salah satu tanaman obat yang dalam beberapa tahun terakhir banyak peminatnya. Tanaman mengkudu tumbuh di

dataran rendah hingga pada ketinggian 1500 m. Tinggi pohon mengkudu mencapai 3-8 m dan memiliki bunga bongkol berwarna putih. Tanaman mengkudu dikenal dengan berbagai macam nama seperti tibah, noni, pace, dan kemudu (Murdiyanti *et al.*, 2022).



Sumber: Puspitarini (2021 Gambar 2.2)

Gambar 2.2: Tanaman mengkudu

Adapun klasifikasi dari tanaman mengkudu sebagai berikut:

Kingdom : *Plantae*

Divisi : *Spermatophyta*

Subdivisi : *Angiospermae*

Kelas : *Dicotyledone*

Bangsa : *Rubiales*

Suku : *Rubiaceae*

Genus : *Morinda*

Spesies : *Citrifolia*

(Pratama *et al.*, 2014)

Tanaman mengkudu merupakan salah satu tanaman yang sangat sering berbuah sepanjang tahun. Tanaman mengkudu memiliki batang tanaman bertekstur keras dan berkayu yang tumbuh ke atas serta mempunyai banyak percabangan. Tanaman mengkudu termasuk dalam golongan daun tunggal yaitu terdiri atas satu helai daun setiap satu tangkai daun dan memiliki warna permukaan daun yang hijau. Daun mengkudu berbentuk lonjong dengan ujung daun yang meruncing memiliki ukuran panjang berkisaran 10-40 cm dengan lebar antara 15-17 cm (Zahrina *et al.*, 2017). Buah mengkudu termasuk golongan majemuk dengan daging buahnya yang

menyatu dengan banyak mata pada permukaannya yang memiliki warna buah hijau jika masih muda dan warna kekuning jika sudah matang (Murdiyanti *et al.*, 2022).

2.4 Kandungan Kimia dan Manfaat Buah Mengkudu

Buah mengkudu mengandung senyawa flavonoid, alkaloid, tanin, saponin, dan steroid (Sudewi & Lolo, 2016). Senyawa flavonoid mampu menstabilkan radikal bebas dengan melengkapi kekurangan elektron dari radikal bebas dan juga dapat menghambat terjadinya reaksi dari pembentukan radikal bebas (Azifa *et al.*, 2014). Buah mengkudu dapat dimanfaatkan sebagai antioksidan, antidiabetes, imunomodulator dan antihistamin (Ali *et al.*, 2016). Ekstrak buah mengkudu memiliki nilai IC_{50} sebesar 22,95 ppm yang termasuk ke dalam kategori sangat kuat dengan metode uji DPPH. Hal ini disebabkan karena buah mengkudu mengandung senyawa flavonoid yang dapat mendonorkan atom hidrogen kepada radikal bebas (Satriari *et al.*, 2014).

2.5 Ekstraksi

Ekstraksi merupakan suatu proses pemisahan senyawa yang terdapat dalam sampel dengan menggunakan campuran pelarut yang sesuai hingga terjadi keseimbangan konsentrasi senyawa dan pelarut dalam sel tanaman. Ekstraksi dilakukan untuk mengisolasi senyawa bioaktif dari tanaman baik yang telah diketahui keberadaannya maupun yang belum diketahui (Hasniar, 2018). Dalam melakukan ekstraksi terdapat beberapa metode yang dapat dilakukan dengan melihat dari tekstur sampel yang akan disaring. Jika tekstur sampel bersifat lunak maka dapat menggunakan metode dingin (maserasi dan perkolasi) namun jika sampel bertekstur keras metode yang dapat digunakan adalah metode panas (Anderiani, 2019). Menurut Wendersteyt *et al.*, (2021), etanol digunakan sebagai pelarut karena bersifat universal, polar dan mudah didapat. Etanol 96% selektif, tidak toksik, absorpsinya baik dan kemampuan penyariannya yang tinggi sehingga dapat menyari senyawa yang bersifat non-polar, semi polar, dan polar. Pelarut etanol 96% lebih mudah berpenetrasi ke dalam dinding sel sampel dari pada pelarut etanol dengan konsentrasi lebih rendah, sehingga dapat menghasilkan penyarian

yang lebih maksimal. Pada penelitian Wahyu, (2021) penggunaan 200 g simplisia daun mangga dengan pelarut etanol 96% sebanyak 2 L didapatkan rendemen sebesar 23,77%. Pada penelitian Pratiwa *et al.*, (2015) penggunaan 500 g simplisia buah mengkudu dengan pelarut etanol 96% sebanyak 1,5 L didapatkan rendemen sebesar 26,98%.

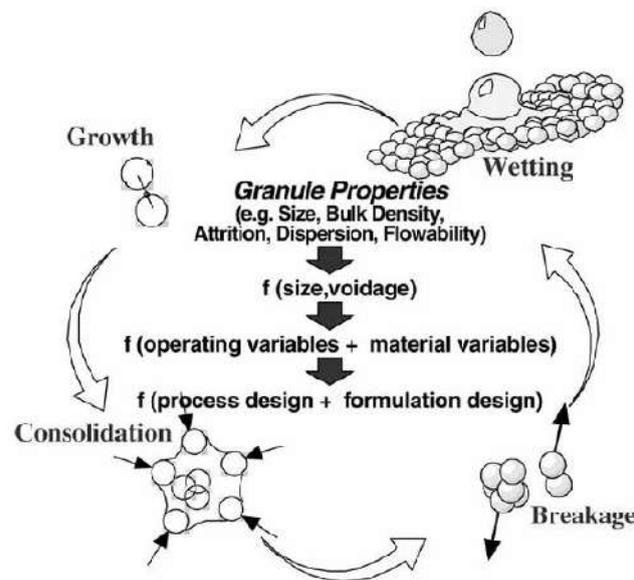
Terdapat beberapa jenis dari metode ekstraksi yang dapat digunakan dalam proses ekstraksi suatu simplisia. Pemilihan metode ekstraksi maserasi *ultrasonic* dilihat dengan mempertimbangkan kelebihan dan kekurangan dari metode tersebut. Metode ekstraksi maserasi ultrasonik memadukan antara maserasi dengan gelombang ultrasonik. Metode maserasi termasuk ke dalam metode konvensional yang memiliki beberapa kelemahan, seperti membutuhkan waktu yang cukup lama dan menghasilkan ekstrak yang rendah (Sari *et al.*, 2019). Sehingga diperlukan metode ekstraksi terbaru dengan menggunakan gelombang ultrasonik. Keuntungan yang didapat dengan menggunakan metode ini yaitu efektif dan efisien dimana gelombang ultrasonik memiliki efek mekanik sehingga dapat meningkatkan penetrasi cairan menuju dinding membran sel, meningkatkan transfer massa, dan mendukung pelepasan komponen (Sari *et al.*, 2019). Keuntungan dari penggunaan ultrasonik adalah pelarut yang digunakan lebih sedikit dan waktu ekstraksi lebih cepat serta nilai % rendemen lebih tinggi atau lebih besar dibandingkan dengan metode maserasi (Panjaitan & Farida, 2024). Selain itu, penelitian dari Sunarwidhi *et al.*, (2022), menyatakan bahwa teknik ultrasonik menghasilkan hasil ekstraksi dan kandungan fenolik total (TPC) yang lebih tinggi secara statistik. Penelitian lain juga menemukan bahwa metode ultrasonik membantu proses ekstraksi TPC, TFC, dan umumnya memberikan hasil antioksidan yang lebih tinggi baik itu dengan ABTS maupun DPPH dan secara nyata mengurangi waktu ekstraksi (El Baakili *et al.*, 2023; Ratananikom & Premprayoon, 2022).

Selain itu, dengan penambahan tahap ultrasonikasi dalam metode maserasi dapat membantu masuknya pelarut ke dalam sel tanaman sehingga akan didapatkan metabolit sekunder yang lebih banyak. Ultrasonik mengandalkan energi gelombang yang menyebabkan proses kavitasi yakni proses pembentukan gelembung-gelembung kecil akibat adanya transmisi gelombang ultrasonik. Energi ultrasonik

menyebabkan timbulnya rongga akustik saat mengenai suatu larutan dengan bentuk struktur bergelembung yang selanjutnya pecah. Getaran ultrasonik (>20.000 Hz) yang diberikan akan memberikan efek pada proses ekstrak dengan prinsip meningkatkan permeabilitas dinding sel, menimbulkan fraksi interfase serta menimbulkan gelembung spontan sebagai stress dinamis (Sari & Triyasmono, 2017).

2.6 Granul

Granul berasal dari bahasa latin “granulatum” yang berarti butiran. Granul merupakan bentuk sediaan yang terdiri dari partikel-partikel serbuk yang sudah teragregasi sehingga membentuk partikel yang lebih besar dengan rentang ukuran 0,1 sampai 2,0 mm (Elisabeth *et al.*, 2018). Kelebihan dari sediaan granul yaitu lebih stabil dari sediaan liquid, cocok untuk bahan obat dengan dosis besar, memiliki laju disolusi yang lebih cepat dari sediaan tablet atau kapsul. Sedangkan kelemahan dari sediaan granul yaitu tidak mampu menutupi rasa obat yang tidak enak (Ansel, 2014). Tujuan dari proses granulasi adalah meningkatkan keseragaman distribusi obat, memperbaiki sifat alir serbuk, memperbaiki kompresibilitas granul, memudahkan pengukuran atau pengeluaran volumetrik, dan memperbaiki penampilan produk. Ada lima metode utama untuk membentuk granul yang diaglomerasi diantaranya adalah pembentukan jembatan padat, sintering, reaksi kimia, kristalisasi, atau pengendapan partikel koloid. Empat mekanisme utama dalam granulasi meliputi pembersihan dan nukleasi, penggabungan atau pertumbuhan, konsolidasi, dan gesekan atau kerusakan (Parikh, 2016).



Sumber: Parikh (2016 Gambar 2.3)

Gambar 2.3: Mekanisme granulasi

Pembasahan awal dipengaruhi oleh laju distribusi cairan pengikat dan formulasi yang akan dibuat. Pada tahap penggabungan atau pertumbuhan, beberapa partikel primer basah dan inti yang lebih besar bergabung membentuk granul yang terdiri dari beberapa partikel. Istilah nukleasi biasanya diterapkan pada penggabungan awal partikel di sekitar titik pembasahan yang lebih besar sedangkan istilah koalesensi yang lebih umum mengacu pada keberhasilan tumbukan dua granul untuk membentuk granul baru yang lebih besar. Proses-proses ini digabungkan untuk mengontrol ukuran butiran dan porositas, dan mungkin dipengaruhi oleh perubahan formulasi atau desain proses (Parikh, 2016).

2.7 Metode Granulasi

Metode granulasi dibedakan menjadi dua yaitu metode granulasi kering (*dry granulation*) dan granulasi basah (*wet granulation*).

2.7.1 Metode granulasi kering

Metode granulasi kering dapat digunakan untuk bahan obat yang tidak tahan pemanasan, kelembaban, serta memiliki sifat alir dan kompresibilitas yang buruk. (Zaman & Sopyan, 2020). Pada metode ini granul dibentuk dengan penambahan

bahan pengikat ke dalam campuran serbuk, kemudian di-*slugging* setelah itu dipecahkan menjadi granul yang lebih kecil. Alat yang digunakan pada metode ini diantaranya *single punch* dan *roller compactor* (Indratmoko *et al.*, 2016).

2.7.2 Metode granulasi basah

Metode granulasi basah adalah proses pencampuran partikel bahan aktif dan eksipien menjadi partikel yang lebih besar dengan menambahkan pengikat dengan jumlah yang tepat. Granulasi basah biasanya digunakan bila bahan aktif tahan terhadap lembab dan panas, sulit dicetak langsung karena sift alir dan kompresibilitasnya buruk. Keuntungan dari metode granulasi basah yaitu sifat kohesi dan kompresibilitas serbuk meningkat melalui penambahan pengikat yang menyelimuti partikel-partikel serbuk sehingga dapat menyatu dan membentuk granul (Parikh, 2016). Alat yang sering digunakan pada metode ini diantaranya oven, *oscillating granulator*, *High-Shear*, dan *Fluidized-Bed* (Parikh, 2016).

2.8 Bahan Tambahan/Eksipien Granul

2.8.1 Bahan pengisi (filler/diluent)

Bahan pengisi (*filler/diluent*) digunakan untuk menambah volume granul, memperbaiki kompresibilitas dan sifat alir bahan aktif, dan memperbaiki daya kohesi. Jumlah bahan pengisi berkisar 5-80% dari bobot yang diinginkan. Contoh bahan pengisi yaitu laktosa, sukrosa, manitol, dekstrosa, dan mikrokristalin selulosa (Murtini & Elisa, 2018).

2.8.2 Bahan penghancur (*disintegrant*)

Bahan penghancur (*disintegrant*) digunakan agar granul dapat hancur atau larut dalam saluran pencernaan. Penambahan bahan penghancur secara intragranular yaitu dengan menggunakan metode granulasi basah dimana bahan penghancur ditambahkan ke dalam eksipien lain sebelum membasahi serbuk dengan cairan granulasi sehingga bergabung dalam butiran (Handayani & Abdasah, 2013). Contoh dari bahan penghancur yaitu amilum dan *sodium starch glycolate* (Murtini & Elisa, 2018).

2.8.3 Bahan pengikat (*binder*)

Bahan pengikat digunakan untuk menyatukan beberapa partikel serbuk dalam granul. Pada proses granulasi basah, digunakannya bahan pengikat berbentuk cair maka bahan pengikat dapat membasahi permukaan partikel dan selanjutnya terbentuknya jembatan cair (*liquid bridges*) antar partikel yang dimana akan membuat partikel berikatan akan semakin banyak sehingga akan terjadinya pembesaran granul (Murtini, 2018). Contoh bahan pengikat (*binder*) yaitu polivinilpirolidon (PVP), hidroksipropilmetilselulosa (HPMC), hidroksipropilselulosa (HPC), sukrosa, mikrokristalin selulosa (MCC), dan akasia (Syukri, 2018).

2.8.4 Glidan

Glidan berfungsi untuk memperbaiki sifat alir dari granul dengan cara mengurangi gesekan antar partikel (Indratmoko *et al.*, 2016). Glidan bekerja dengan mengurangi gesekan antara serbuk/granul dengan permukaan *hopper* yang disebabkan kemampuan partikel glidan menempati antara ruangan antara partikel/granul. Glidan juga bekerja mengurangi kecenderungan granul untuk memisah atau mengalami segregasi akibat vibrasi yang berlebihan. Contohnya talk dan *colloidal silicon dioxide* (Syukri, 2018).

2.8.5 Antilekat (*anti adherent*)

Anti-adherent merupakan bahan yang dapat mencegah melekatnya satu granul dengan granul lainnya. Contohnya yaitu Talk, Mg stearate dan amilum jagung (Murtini & Elisa, 2018).

2.9 Uraian Bahan

a. Maltodextrin

Maltodextrin merupakan serbuk atau granul putih, tidak berbau, memiliki rasa manis, dan bersifat higroskopis. Maltodextrin mudah larut dalam air, sedikit larut dalam etanol (95%). Konsentrasi maltodextrin sebagai pengikat yakni berkisar 3-10% dengan menggunakan metode granulasi basah. Penyimpanan maltodextrin

harus harus disimpan pada wadah tertutup baik ditempat sejuk dan kering. Maltodextrin kompatibel dengan oksidator kuat (Sheskey *et al.*, 2017).

b. Etanol

Etanol sering disebut dengan etil alkohol, alkohol murni, alkohol absolut merupakan cairan yang mudah menguap, jernih, tidak berwarna, bau khas dan dapat menyebabkan rasa terbakar pada lidah. Etanol dapat bercampur dengan air dan semua pelarut organik (Depkes RI, 2020).

c. Primogel (*sodium starch glycolate*)

Primogel merupakan serbuk putih atau hampir putih, bersifat higroskopis, praktis tidak larut dalam metilen klorida, dan praktis tidak larut dalam air. Namun, di dalam air primogel memiliki kemampuan mengembang yang tinggi sehingga menyebabkan granul akan lebih cepat hancur. Konsentrasi primogel yang biasa digunakan dalam formula yaitu 2%-8% dengan konsentrasi optimal 4%. Primogel stabil meskipun memiliki sifat higroskopis, dan disimpan pada wadah tertutup baik untuk mencegah terjadinya kelembaban yang dapat mengakibatkan *caking*. Primogel inkompatibel terhadap asam askorbat (Sheskey *et al.*, 2017). Penelitian sebelumnya menguji pengaruh variasi konsentrasi primogel sebesar 4%, 6%, dan 8% terhadap aktivitas antioksidan dengan metode DPPH. Hasil tersebut menunjukkan bahwa konsentrasi 8% dipilih sebagai kadar primogel yang paling baik. Semakin tinggi kadar primogel, maka akan semakin cepat hancur sehingga granul lebih cepat terdifusi dan efektivitas antioksidannya dapat cepat tercapai (Gunawati, 2011).

d. Avicel 101

Avicel 101 (*microcrystalline cellulose*) merupakan serbuk putih, tidak berbau, tidak berasa dan bersifat higroskopis. Avicel 101 terlarut sebagian dalam air, asam encer, pelarut organik dan sangat mudah larut dalam natrium hidroksida 5% (Sheskey *et al.*, 2017). Avicel 101 mampu mengikat 50% zat aktif dan jika semakin besar konsentrasi yang digunakan dalam formula untuk menyerap air maka kandungan lembab pada granul semakin membaik (Supomo *et al.*, 2015). Avicel

101 inkompatibel terhadap oksidasi kuat. Avicel bersifat higroskopis dan disimpan pada wadah tertutup rapat di tempat yang kering dan sejuk (Sheskey *et al.*, 2017).

e. Aspartam

Aspartam merupakan serbuk kristal putih, hampir tidak berbau dengan rasa yang sangat manis. Sedikit larut dalam etanol (95%) pekat, dan sedikit larut dalam air. Aspartam digunakan sebagai bahan pemanis dengan konsentrasi $\leq 67\%$ (Sheskey *et al.*, 2017). Aspartam memiliki nilai kalori yang lebih rendah jika dibandingkan dengan pemanis lainnya, tetapi aspartam memiliki rasa 200 kali lebih manis dari pada gula biasa (sukrosa) (Tampe, 2018). Aspartam inkompatibel terhadap kalsium fosfat dan magnesium stearat (Sheskey *et al.*, 2017).

2.10 Evaluasi Mutu Fisik Sediaan Granul

Pengujian mutu fisik granul dilakukan dengan uji organoleptik, uji pH, uji distribusi ukuran partikel, uji kandungan lembab, uji kompresibilitas, uji waktu larut, uji kecepatan alir dan sudut diam.

a. Uji organoleptik

Uji organoleptik dilakukan untuk menilai suatu sediaan dari bentuk fisiknya dalam keadaan baik. Uji organoleptik dilakukan dengan menggunakan panca indra berupa pengamatan bau, warna, tekstur, dan rasa granul yang dihasilkan (Dewi & Lestari, 2016).

b. Uji pH

Uji pH dilakukan untuk mengetahui tingkat keasaman suatu sediaan jika sediaan terlalu asam maka dapat mengiritasi lambung. Larutan yang digunakan oral mempunyai pH netral yaitu antara 6-7. Uji pH dilakukan dengan menggunakan pH indicator universal ataupun pH meter (Afifah *et al.*, 2011).

c. Uji distribusi ukuran partikel

Uji distribusi partikel merupakan evaluasi untuk penyebaran ukuran granul yang diperoleh (Dian *et al.*, 2019). Pengujian ini dilakukan dengan pengayakan yang disusun dari ukuran lubang ayakan yang paling besar hingga paling kecil (Jannah *et al.*, 2018). % fines dapat dihitung dengan cara bobot ayakan yang

berisikan sisa granul dikurangi dengan bobot ayakan awal yang tidak berisikan granul kemudian dikalikan dengan 100%.

d. Uji kandungan lembab

Kandungan lembab adalah pernyataan kandungan air berdasarkan bobot kering, yang menunjukkan kadar air yang terkandung dalam suatu granul (Cheiya *et al.*, 2023). Kandungan lembab diuji dengan alat *moisture analyzer*. Kandungan lembab granul yang baik adalah antara 1-5% (Husni *et al.*, 2020).

e. Uji indeks kompresibilitas

Uji indeks kompresibilitas dilakukan untuk menentukan sifat alir. Nilai indeks kompresibilitas kurang dari 10% menunjukkan aliran yang sangat baik dibandingkan dengan nilai kompresibilitas lebih dari 38%. Semakin rendah nilai kompresibilitas maka akan memiliki sifat alir yang semakin baik (Shah *et al.*, 2008). Nilai indeks kompresibilitas dapat dihitung berdasarkan kerapatan bulk dan kerapatan mampat:

$$\text{Kerapatan bulk} = w/v \text{ (g/ml)} \dots \dots \dots (2.1)$$

$$\text{Kerapatan mampat} = w/v' \text{ (g/ml)} \dots \dots \dots (2.2)$$

$$\text{Indeks kompresibilitas (\%)} \%K = \frac{\text{kerapatan mampat} - \text{kerapatan bulk}}{\text{kerapatan mampat}} \times 100\% \dots (2.3)$$

Keterangan :

w = bobot granul (gram)

v = volume granul (mL)

v' = volume bulk

(Husni *et al.*, 2020)

Tabel 2.1 Tipe Sifat Alir Berdasarkan Indeks Kompresibilitas

Sifat Alir	Indeks Kompresibilitas (%)
Sangat baik	<10
Baik	11-15
Cukup baik	16-20
Agak baik	21-25
Kurang baik	26-31
Sangat kurang baik	32-37
Praktis kurang baik	>38

Sumber: (Robert, 2018)

f. Uji waktu larut

Pengujian waktu larut dilakukan untuk mengetahui berapa waktu yang diperlukan granul untuk larut sempurna ketika kontak dengan air. Syarat waktu larut granul yang baik adalah kurang dari 5 menit (Santosa *et al.*, 2017).

g. Uji kecepatan alir dan sudut diam

Uji waktu alir dilakukan untuk mengetahui berapa waktu yang diperlukan granul mengalir sampai habis pada alat yang digunakan yaitu corong (Santosa *et al.*, 2017). Waktu alir granul dikatakan baik apabila untuk 10 gram granul memerlukan waktu mengalir tidak lebih dari 1 detik atau 10 g/detik (Solikhati *et al.*, 2022).

Sudut diam merupakan sudut tetap yang terjadi antara tumpukan massa granul berbentuk kerucut dengan bidang horizontal. Uji sudut diam dilakukan untuk mengetahui sifat alir suatu bahan. Sudut diam dapat dihitung dengan rumus :

$$\alpha = \tan^{-1} \frac{h}{r} \dots \dots \dots (2.4)$$

Keterangan :

α : sudut istirahat atau sudut diam

h : tinggi tumpukan granul

r : jari-jari tumpukan granul

(Suena *et al.*, 2022)

Tabel 2.2 Kategori Sifat Alir Berdasarkan Sudut Istirahat

Sudut diam (°)	Sifat aliran
<25	Sangat baik
25-30	Baik
30-40	Cukup baik
>40	Sangat buruk

Sumber : (Robert, 2018)

2.11 Antioksidan

Antioksidan merupakan suatu senyawa yang dapat mencegah kerusakan sel yang disebabkan oleh radikal bebas dengan cara memberikan atom hidrogen pada senyawa radikal bebas sehingga dapat menjadikan radikal bebas lebih stabil

(Riskianto *et al.*, 2021). Terdapat dua jenis antioksidan, yaitu antioksidan enzimatik (enzim yang bersifat antioksidan) dan antioksidan non-enzimatik. Yang termasuk ke dalam antioksidan enzimatik yaitu *superoxida* (SOD), *catalase* (CAT), *glutathione peroksida* (GTPx), *thioredoxin* (TRX), *peroxiredoxin* (PRX), *glutathione transferase* (GTS), dan *glutathione peroksidase* (GPX). Sedangkan antioksidan non-enzimatik adalah seperti *ascorbic acid* (Vitamin C), *glutathione* (GSH), melatonin, *tocopherol*, *tocotrienols* (Vitamin E), *carotenoid*, dan flavonoid (Mareta, 2020).

Antioksidan berdasarkan mekanisme reaksinya dibagi menjadi tiga macam, yaitu antioksidan primer, antioksidan sekunder dan antioksidan tersier:

a. Antioksidan primer

Antioksidan primer merupakan zat atau senyawa yang dapat menghentikan reaksi berantai pembentukan radikal bebas yang melepaskan hidrogen. Antioksidan primer dapat berasal dari alam atau sintetis. Contoh antioksidan primer adalah *Butylated hidroxytoluene* (BHT). Reaksi antioksidan primer terjadi pemutusan rantai radikal bebas yang sangat reaktif, kemudian diubah menjadi senyawa stabil atau tidak reaktif. Antioksidan ini dapat berperan sebagai donor hidrogen atau CB-D (*Chain breaking donor*) dan dapat berperan sebagai akseptor elektron atau CB-A (*Chain breaking acceptor*) (Purwanti, 2017).

b. Antioksidan sekunder

Antioksidan sekunder disebut juga antioksidan eksogeneus atau non *enzimatis*. Antioksidan ini menghambat pembentukan senyawa oksigen reaktif dengan cara pengelatan metal, atau dirusak pembentukannya. Prinsip kerja sistem antioksidan non enzimatis yaitu dengan cara memotong reaksi oksidasi berantai dari radikal bebas atau dengan menangkap radikal tersebut, sehingga radikal bebas tidak akan bereaksi dengan komponen seluler. Antioksidan sekunder di antaranya adalah vitamin E, vitamin C, beta karoten, flavonoid, asam lipoat, asam urat, bilirubin, melatonin dan sebagainya (Purwanti, 2017).

c. Antioksidan tersier

Kelompok antioksidan tersier meliputi sistem enzim DNA-Repair dan metionin sulfoksida reduktase. Enzim-enzim ini berperan dalam perbaikan

biomolekuler yang rusak akibat reaktivitas radikal bebas. Kerusakan DNA yang terinduksi senyawa radikal bebas dicirikan oleh rusaknya *Single* dan *Double strand* baik gugus non-basa maupun basa (Purwanti, 2017).

2.12 Metode Uji Antioksidan

Dalam menguji aktivitas antioksidan dapat menggunakan beberapa metode seperti DPPH (2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl), FRAP (*Ferric Reducing Antioxidant Power*), ORAC (*Oxygen Radical Absorbance Capacity*), ABTS (2,2'-azino-bis(3-ethylbenzothiazoline-6-sulphonic acid), dan lain sebagainya (Aryanti *et al.*, 2021).

2.12.1 Metode FRAP

Metode *ferric reducing antioxidant power* (FRAP) metode pengujian aktivitas antioksidan yang biasa digunakan untuk mengetahui kandungan antioksidan total dalam tanaman berdasarkan kemampuan dari senyawa antioksidan dalam mereduksi ion Fe^{3+} menjadi ion Fe^{2+} (Maryam *et al.*, 2016). Metode FRAP memiliki kelebihan yaitu murah, cepat, reagensinya mudah diperoleh, prosedurnya sederhana, dan tidak menggunakan alat khusus dalam menghitung antioksidan total (Maryam *et al.*, 2016). Namun kelemahan metode uji FRAP yaitu reagen bersifat kurang stabil sehingga harus dibuat baru dan harus segera digunakan, selain itu metode FRAP tidak spesifik dimana senyawa lain yang tidak memiliki kandungan antioksidan namun memiliki potensial reduksi rendah dari Fe^{3+}/Fe^{2+} dapat terdeteksi oleh metode ini (Aryanti *et al.*, 2021).

2.12.2 Metode ORAC

Metode *oxygen radical absorbance* (ORAC) mengukur kemampuan antioksidan dengan cara donor hidrogen dalam meredam radikal peroksil yang dilihat berdasarkan penurunan intensitas molekul fluoresen selama waktu reaksi. Kelebihan metode ini yaitu cepat, rendah biaya, dapat digunakan untuk antioksidan yang bersifat hidrofilik maupun hidrofobik serta signifikan secara fisiologis. Kekurangan dari metode ini yaitu sulit dalam praktiknya, sensitif terhadap suhu rendah sehingga mempengaruhi reproduktifitas pengujian (Aryanti *et al.*, 2021).

2.12.3 Metode ABTS

ABTS merupakan metode pengujian aktivitas antioksidan dengan menggunakan senyawa *2,2'-azino-bis (3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid)* sebagai penghasil radikal bebas (Oliveiraa, 2014). Prinsip metode ini yaitu melihat kemampuan senyawa antioksidan dalam menstabilkan radikal bebas dengan mendonorkan proton kepada radikal bebas yang ditandai dengan pemudaran warna dari warna biru kehijauan menjadi tidak berwarna seiring tereduksinya kation radikal ABTS (Aryanti *et al.*, 2021). Metode ABTS memiliki keunggulan yaitu memberikan absorbansi spesifik pada panjang gelombang visible dan waktu reaksi yang lebih cepat (Wulansari, 2018). Selain itu, ABTS dapat dilarutkan dalam pelarut organik maupun air sehingga bisa mendeteksi senyawa yang bersifat lipofilik maupun hidrofilik. Namun, pengujian menggunakan ABTS tidak menggambarkan sistem pertahanan tubuh terhadap radikal bebas sehingga ABTS hanya dapat dijadikan sebagai metode pembandingan karena tidak mewakili sistem biologis tubuh serta harga reagen ABTS yang mahal, sehingga jarang digunakan (Wulansari, 2018).

2.12.4 Metode DPPH

Metode DPPH (*2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl*) merupakan metode yang paling sering digunakan dalam pengujian antioksidan. Keunggulan dari metode DPPH yaitu metodenya yang cepat, sederhana, dan hanya memerlukan sedikit sampel (Nurrosyidah, 2020). Dasar metode DPPH dimana molekul *1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl* (α,α -*diphenyl- β -picrylhydrazyl*) dicirikan sebagai radikal bebas yang stabil dari delokalisasi elektron, sehingga molekul tidak dimerisasi seperti radikal bebas lainnya. Delokalisasi menimbulkan warna ungu tua, ditandai dengan pita serapan dalam larutan etanol di sekitar 520 nm. Ketika larutan DPPH dicampur dengan zat yang dapat mendonorkan atom hidrogen, akan menimbulkan bentuk tereduksi dengan hilangnya warna ungu (meskipun akan ada sisa warna kuning pucat dari gugus pikril yang masih ada). Salah satu parameter hasil interpretasi dari metode DPPH ini adalah nilai EC_{50} (*Efficient Concentration 50*) atau disebut dengan nilai IC_{50} yang didefinisikan sebagai konsentrasi substrat yang

menyebabkan hilangnya 50% aktivitas DPPH (Molyneux, 2004). Kategori aktivitas antioksidan sebagai berikut:

Tabel 2.3 Kategori Antioksidan

Kategori	Nilai IC ₅₀
Sangat kuat	<50 ppm
Kuat	50-100 ppm
Sedang	100-150 ppm
Lemah	150-200 ppm
Sangat lemah	>200 ppm

Sumber: (Oktaviani *et al.*, 2015)

2.13 Spektrofotometri UV-Vis

Spektrofotometer UV-Vis merupakan salah satu teknik analisis spektroskopi yang menggunakan sumber radiasi elektromagnetik ultraviolet (185- 400 nm) dan sinar tampak atau cahaya visible (400-700 nm). Spektrofotometri UV-Vis melibatkan energi elektronik yang cukup besar pada molekul yang dianalisis, sehingga pada spektrofotometri UV-Vis lebih banyak digunakan untuk analisis kuantitatif daripada kualitatif (Mubarok, 2021).

Spektrofotometri UV-Vis dapat digunakan untuk penentuan terhadap sampel yang berupa larutan, gas, maupun uap. Pada umumnya sampel harus diubah menjadi larutan yang jernih. Beberapa persyaratan untuk sampel berupa larutan, yaitu sampel harus larut dengan sempurna, pelarut yang dipakai tidak boleh mengandung ikatan rangkap terkonjugasi pada struktur molekulnya dan tidak berwarna, tidak terjadi interaksi dengan molekul senyawa yang dianalisis, dan memiliki kemurnian yang tinggi (Suhartati, 2017).

Spektrofotometri UV-Vis menggunakan prinsip hukum Lambert-Beer yang dimana jika sinar monokromatik melewati suatu senyawa maka sebagian sinar akan diabsorpsi, sebagian dipantulkan dan sebagian lagi akan dipancarkan. Cermin yang berputar pada bagian dalam spektrofotometer akan membagi sinar dari sumber cahaya menjadi dua (Ahriani *et al.*, 2021). Konsentrasi dari sampel di dalam larutan bisa ditentukan dengan mengukur absorban pada panjang gelombang tertentu dengan menggunakan rumus Hukum Lambert-Beer.

$$A = a \cdot b \cdot C \dots\dots\dots(2.5)$$

Keterangan:

A = serapan (absorbansi)

C = konsentrasi (M)

a = koefisiensi serapan spesifik (L/mol cm)

b = lebar kuvet (cm)

(Warono & Syamsudin, 2013)

2.14 Analisis Statistik

Data yang diperoleh dari pengujian mutu fisik sediaan granul kombinasi ekstrak daun mangga (*Mangifera indica* L.) dan buah mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) terdiri atas data kualitatif dan data kuantitatif. Semua data disajikan secara deskriptif dengan membuat tabel atau grafik. Kemudian data kuantitatif yaitu didapatkan pada hasil pengujian distribusi ukuran granul, kandungan lembab, uji indeks kompresibilitas, uji waktu alir dan sudut diam, dan uji waktu larut diuji dengan menggunakan pengujian statistik inferensial. Pengelolaan dan analisis data dilakukan dengan menggunakan bantuan dari aplikasi microsoft excel 2019 dan aplikasi IBM SPSS Statistics 26.0 dengan taraf kepercayaan 95% ($p = 0,05$).

Metode pengujian didahului uji normalitas dengan metode *Shapiro-Wilk* dan uji homogenitas data dengan metode *levene test*. *Shapiro-Wilk* dilakukan untuk melihat normalitas data dengan dengan jumlah sampel < 50 . Dalam pengujian, suatu data dikatakan berdistribusi normal apabila nilai $p > 0,05$ ($\text{sig.} > 0,05$) (Suardi, 2019). Data yang terdistribusi normal maka dilanjutkan dengan uji homogenitas dengan *levene test*. Jika nilai $p > 0,05$ maka data dapat dinyatakan homogen (Putra *et al.*, 2019). Jika data sebaran normal dan homogen maka dilanjutkan dengan uji parametrik *One Way ANOVA* untuk mengetahui formula mana yang berbeda bila terdapat perbedaan yang bermakna. Jika nilai $p < 0,05$ perlu dilanjutkan uji *Post Hoc* karena terdapat perbedaan antar formula. Uji *Post Hoc* yang digunakan adalah *LSD* untuk menganalisis perbedaan yang signifikan antar formula (Septiana, 2016). Jika nilai $p > 0,05$ maka tidak perlu dilanjutkan uji *Post Hoc* karena tidak terdapat perbedaan antar formula.

Bila data tidak terdistribusi normal, maka data diuji menggunakan *Kruskal-Wallis* yang merupakan uji nonparametrik untuk melihat perbedaan antar formula, terdapat perbedaan bermakna apabila $p < 0,05$ (Tandi *et al.*, 2018). Untuk mengetahui perbedaan antar kelompok dilakukan uji post hoc *Mann-Whitney*



2.15 Kerangka Konsep

2.15.1 Kerangka teori

Stres oksidasi terjadi karena adanya ketidakseimbangan antara produksi radikal bebas dengan sistem pertahanan antioksidan di dalam tubuh. Radikal bebas dapat merusak komponen-komponen sel tubuh pada manusia. Untuk menangani radikal bebas, tubuh memerlukan zat antioksidan yang mampu menangkap dan menetralkan radikal bebas sehingga reaksi-reaksi yang menyebabkan kerusakan sel dapat dihindari.



Antioksidan dapat diperoleh dari tumbuhan maupun hewan. Ekstrak daun mangga dan buah mengkudu mengandung senyawa flavonoid. Senyawa flavonoid dapat menangkap radikal bebas sehingga dapat digunakan sebagai antioksidan.



Kombinasi dari dua jenis antioksidan memungkinkan untuk mendapatkan hasil potensi aktivitas total antioksidan yang lebih tinggi. Untuk mengoptimalkan aktivitas farmakologis antioksidan dari suatu tanaman, diperlukan adanya suatu teknologi yang tepat untuk mempermudah penghantaran manfaat yang akan diperoleh sehingga diharapkan dapat tercapainya tujuan terapi. Dipilihnya sediaan granul



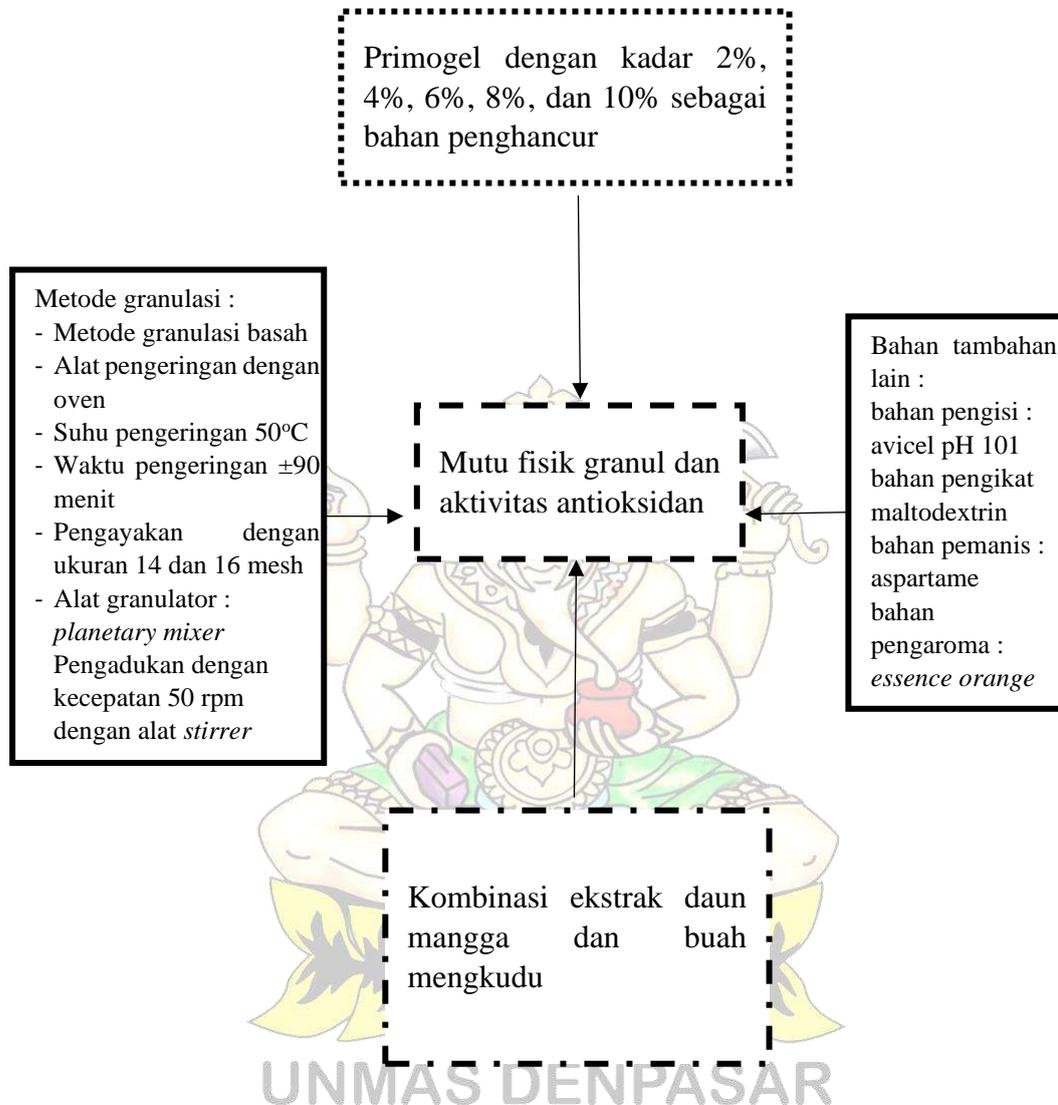
Keuntungan dari sediaan granul yaitu memiliki laju disolusi yang lebih cepat dibandingkan dengan sediaan tablet maupun kapsul dan memiliki sifat alir yang baik. Bahan tambahan diperlukan dalam pembuatan granul salah satunya bahan penghancur yaitu primogel.



Primogel memiliki kemampuan mengembang yang tinggi, penyerapan air yang cepat, hasil disintegrasi yang seragam sehingga menyebabkan granul akan lebih cepat hancur dan tercapainya tujuan terapi.

Gambar 2.4: Kerangka Teori

2.15.2 Kerangka konsep



Keterangan :

-  = Variabel bebas
-  = Variabel terikat
-  = Variabel kontrol

Gambar 2.5: Kerangka Konsep

2.16 Hipotesis

1. Diduga granul kombinasi ekstrak daun mangga (*Mangifera indica* L.) dan buah mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) dengan variasi primogel memiliki mutu fisik yang baik
2. Diduga granul kombinasi ekstrak daun mangga (*Mangifera indica* L.) dan buah mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) dengan variasi primogel terdapat perbedaan mutu fisik antar formula
3. Diduga granul kombinasi ekstrak daun mangga (*Mangifera indica* L.) dan buah mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) dengan variasi primogel memiliki aktivitas antioksidan.

