

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Radikal bebas tidak dapat terlepas dari kehidupan sehari-hari. Radikal bebas dapat berasal dari makanan cepat saji, paparan sinar matahari, polusi udara, asap rokok dan lainnya (Asih *et al*, 2022). Meningkatnya radikal bebas dapat memicu penyakit degeneratif yang menyebabkan tubuh mengalami kemunduran fungsi sel dan organ (Risfanty & Sanuriza, 2021).

Radikal bebas merupakan molekul yang tidak memiliki pasangan elektron sehingga sifatnya tidak stabil dan reaktif. Ketika radikal bebas masuk ke dalam tubuh, dapat merusak jaringan sel pada organisme hidup. Pada umumnya, di dalam tubuh manusia juga memproduksi antioksidan yang berasal dari enzim-enzim seperti katalase, superoksida dismutase (SOD), glutathione peroksidase, dan glutathione S-transferase. Namun, jika jumlah radikal bebas yang masuk mencapai kadar yang tinggi, antioksidan dalam tubuh tidak mampu melindungi tubuh sepenuhnya dari kerusakan sel. Maka dari itu diperlukan asupan antioksidan dari luar tubuh (Pratama & Busman, 2020).

Antioksidan sintetis telah banyak beredar di pasaran dan digunakan oleh masyarakat. Namun, jika antioksidan sintetis digunakan dalam jumlah besar dan jangka waktu yang lama akan menyebabkan efek samping yaitu karsinogenik (Rahmadani & Nasution, 2021). Untuk mencegah terjadinya efek samping tersebut, dapat memanfaatkan bahan alam sebagai antioksidan alami. Daun dewandaru (*Eugenia uniflora L.*) merupakan salah satu tanaman yang memiliki aktivitas antioksidan.

Daun dewandaru mengandung senyawa flavonoid, alkaloid, tanin, saponin, glikosida, terpenoid dan steroid. Daun dewandaru sering digunakan dalam pengobatan beberapa penyakit seperti demam, rematik, sakit perut, gangguan pencernaan, hipertensi, dan asam urat. Kandungan flavonoid daun dewandaru berperan dalam memberikan aktivitas antioksidan (Nurjanah *et al*, 2023). Kadar

fenolik total yang terkandung pada daun dewandaru adalah sebesar 327,52 mgGAE/g dan flavonoid total sebesar 35,65 mgQE/g (Anwar *et al*, 2022).

Mengutip penelitian Martiani dkk. (2017), aktivitas antioksidan yang terkandung pada ekstrak daun dewandaru memiliki nilai IC₅₀ sebesar 22,329 ppm dengan kategori sangat kuat. Daun dewandaru juga memiliki aktivitas antiradikal yang lebih tinggi dibandingkan vitamin E. Hal ini dibuktikan dari nilai ARP (*antiradical power*) ekstrak daun dewandaru 3496,5 mg DPPH/mg sampel dengan IC₅₀ 4,63 ppm dan vitamin E memiliki 1776,20 mg DPPH/mg sampel dengan IC₅₀ 8,90 ppm (Utami *et al*, 2018).

Flavonoid memiliki struktur kimia dan kelompok gugus yang mudah terurai akibat pengaruh berbagai faktor (Suradnyana *et al*, 2024). Faktor-faktor tersebut meliputi suhu dan pH. Suhu yang tinggi saat pemanasan akan berpengaruh pada jumlah flavonoid. Hal ini disebabkan karena flavonoid cenderung tidak stabil pada suhu tinggi, yang dapat menyebabkan degradasi kimianya melalui proses oksidasi. Reaksi ini merusak ikatan rangkap terkonjugasi dalam struktur flavonoid (Kemit *et al*, 2019). Flavonoid dinyatakan stabil pada pH asam (2,5 - 3,5) dan aktivitasnya menurun pada pH yang lebih tinggi (Chaves *et al*, 2020). Kondisi ekstraksi yang paling baik berada pada pH 5,5 (Liga & Paul, 2023). Pada penelitian Zan dkk. (2022), secara *in vitro* menunjukkan bahwa *encapsulated total flavonoid microcapsules* stabil pada pH 1,2. Hasil ekstraksi flavonoid yang maksimal terjadi pada pH 3,5 (Zhao *et al*, 2021).

Secara tradisional pemanfaatan bahan alam dilakukan dengan cara direbus kemudian diminum. Cara tersebut kurang disenangi karena tidak praktis, rasa kurang menyenangkan dan dosisnya tidak konsisten. Untuk mengatasi masalah tersebut bahan alam perlu diformulasikan menjadi bentuk sediaan farmasi yang praktis digunakan, rasa menyenangkan dan keseragaman dosisnya terjamin. Salah satu bentuk sediaan yang dapat dikembangkan adalah sediaan sirup. Sediaan sirup memiliki keunggulan yaitu merupakan campuran homogen yang cepat diserap, cocok untuk orang yang kesulitan menelan, dan mudah digunakan untuk anak-anak maupun dewasa (Latjandu & Oroh, 2019).

Berdasarkan latar belakang tersebut, akibat paparan radikal bebas dari luar tubuh memerlukan tambahan asupan antioksidan dari luar, daun dewandaru memiliki aktivitas antioksidan, dan sediaan sirup cocok digunakan untuk anak dan dewasa, sehingga perlu dilakukan formulasi dan uji aktivitas antioksidan sirup ekstrak daun dewandaru.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang diatas maka dapat dirumuskan permasalahan sebagai berikut:

1. Apakah sediaan sirup ekstrak daun dewandaru (*Eugenia uniflora L.*) stabil secara fisik dan kimia setelah disimpan selama tiga bulan pada suhu kamar?
2. Apakah sediaan sirup daun dewandaru (*Eugenia uniflora L.*) memiliki aktivitas antioksidan?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Untuk mengetahui stabilitas fisik dan kimia sediaan sirup daun dewandaru (*Eugenia uniflora L.*) setelah disimpan selama tiga bulan pada suhu kamar.
2. Untuk mengetahui aktivitas antioksidan sediaan sirup daun dewandaru (*Eugenia uniflora L.*).

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat teoritis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah ilmu pengetahuan mengenai pemanfaatan daun dewandaru untuk mengatasi masalah kesehatan.

1.4.2 Manfaat praktis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai acuan dalam formulasi sirup ekstrak daun dewandaru.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tanaman Dewandaru

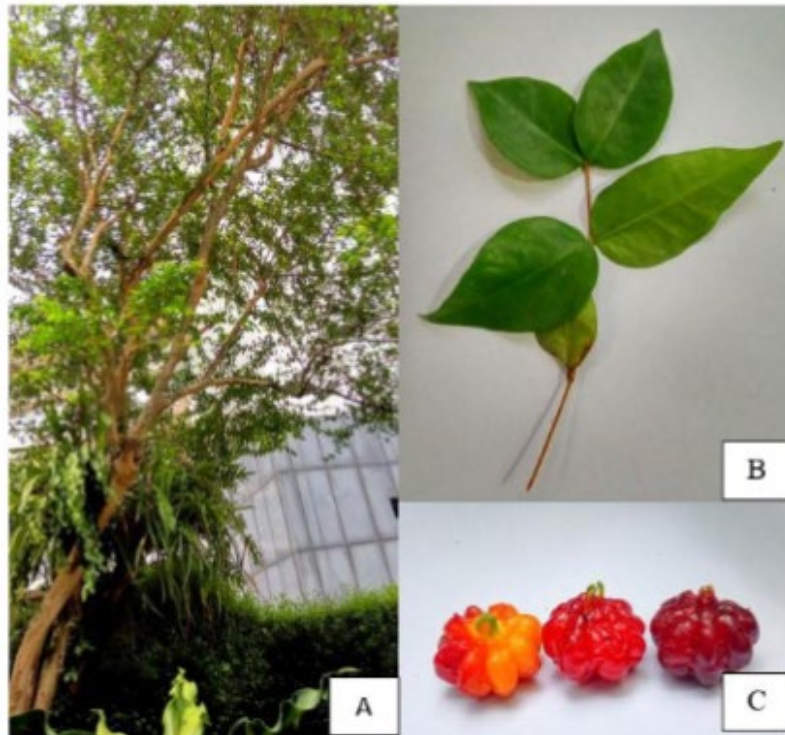
Tanaman dewandaru memiliki nama ilmiah *Eugenia uniflora* L dan berasal dari suku *Myrtaceae*. Dewandaru merupakan tanaman yang sudah dikenal oleh masyarakat dan memiliki berbagai manfaat (Dewantari & Rahayu, 2021). Tanaman dewandaru dikenal dengan beragam nama diantaranya ceremai belanda, brazilcherry, Surinam cherry, pitanga, cesire de cayenne, cerises-cotes, dan mayon farang. Tanaman ini berasal dari Amerika Selatan, namun persebarannya cukup luas yang mengakibatkan tanaman ini telah mencapai daerah tropis dan subtropis. Dewandaru kini telah berada di Asia Tenggara seperti Indonesia, Malaysia dan Filipina (Arbiyani *et al*, 2023). Adapun klasifikasi yang dimiliki sebagai berikut (Santoso, 2020):

Kingdom	: <i>Plantae</i>
Divisi	: <i>Spermatophyta</i>
Sub divisi	: <i>Angiospermae</i>
Kelas	: <i>Dicotyledoneae</i>
Bangsa	: <i>Myrtales</i>
Suku	: <i>Myrtaceae</i>
Marga	: <i>Eugenia</i>
Jenis	: <i>Eugenia uniflora</i> L.

2.1.1 Morfologi tanaman dewandaru (*Eugenia uniflora* L.)

Dewandaru termasuk tanaman berbatang tegak yang memiliki cabang-cabang yang menyebar dan tinggi ± 7 meter. Daun dewandaru tersebar pada tanaman tersebut dan berwarna hijau, berbentuk bulat telur sungsang, ujung runcing, pangkal meruncing serta permukaan daun yang halus. Biasanya daun dewandaru muda memiliki warna coklat kemerahan dan daun yang tua berwarna hijau gelap. Bunga dewandaru berada di ketiak daun yang memiliki warna putih krem. Sedangkan buah

yang dimiliki oleh tanaman ini berbentuk bulat, kecil dan keras seperti lampion. Buah dewandaru yang masih muda akan berwarna hijau dan ketika buah sudah matang akan berwarna oranye hingga merah terang atau keunguan (Renjana, 2020).



Sumber : (Renjana, 2020)

Gambar 2. 1 Pohon Dewandaru (A), Daun Dewandaru (B), Buah Dewandaru (C)

2.1.2 Kandungan dan manfaat tanaman dewandaru (*Eugenia uniflora* L.)

Dewandaru merupakan salah satu tanaman yang berasal dari Amerika Latin dan memiliki berbagai khasiat yang telah diuji klinis. Salah satunya sebagai obat gangguan pencernaan, demam, anti inflamasi, antivirus dan antioksidan. Adanya perbedaan cuaca dan suhu dapat menyebabkan terjadinya perbedaan kandungan senyawa dan aktivitasnya. Dewandaru memiliki kandungan senyawa flavonoid, alkaloid, saponin dan tanin (Santoso *et al*, 2023). Dewandaru juga berperan sebagai antifungi dimana dapat mempengaruhi permeabilitas membran sel sehingga menyebabkan kebocoran nutrisi pada sel fungi. Alkaloid yang terkandung di dalamnya telah diuji mampu merusak dinding sel dan mengganggu pertumbuhan serta replikasi DNA (Dewantari & Rahayu, 2021).

Ekstrak batang tanaman dewandaru dapat dimanfaatkan sebagai antijamur dan antihipertensi sedangkan ekstrak daunnya memiliki aktivitas antioksidan (Arbiyani *et al*, 2023). Ekstrak daun dewandaru mengandung senyawa fenolik sebesar 327,52 mgGAE/g dan senyawa flavonoid sebanyak 35,65 mgQE/g (Anwar *et al*, 2022). Senyawa flavonoid merupakan metabolit sekunder dari golongan polifenol dan memiliki banyak manfaat yaitu antivirus, antiinflamasi, kardioprotektif, antidiabetes, antikanker, anti penuaan, dan antioksidan (Arbiyani *et al*, 2023).

Flavonoid dan fenolik berfungsi sebagai antioksidan dengan kategori kuat. Ekstrak etanol daun dewandaru memiliki efek antiradikal terhadap senyawa DPPH yaitu 4,63 $\mu\text{g/ml}$ sedangkan vitamin E sebesar 8,90 $\mu\text{g/ml}$. Hasil skrining fitokimia pada senyawa dapat bervariasi yang melibatkan faktor iklim, penyimpanan dan persiapan ekstrak (Anwar *et al*, 2022). Ekstrak daun dewandaru menunjukkan adanya efek perlindungan homogenat otak terhadap pembentukan *reactive oxygen species* (ROS) (Bagatini *et al*, 2023). Ekstrak daun dewandaru juga mencegah terjadinya *stress oxidative* karena adanya peningkatan ekspresi enzim antioksidan. Hal ini dikaitkan dengan senyawa yang terkandung pada ekstrak daun dewandaru seperti flavonoid dan polifenol (Fidelis *et al*, 2022).

2.2 Ekstraksi

Ekstraksi adalah proses penarikan senyawa sehingga dapat terpisah dari simplisia/bahan. Contoh senyawa yang terkandung dalam simplisia yaitu minyak atsiri, alkaloid, flavonoid dan lainnya. Dengan mengetahui zat aktif dalam simplisia maka dapat memudahkan proses ekstraksi untuk memilih pelarut yang sesuai (Tambun *et al*, 2017). Ekstraksi memiliki prinsip yaitu untuk melarutkan senyawa dengan pelarut yang sesuai dalam mengekstrak senyawa tersebut. Sifat senyawa dibagi menjadi polar, semi polar dan non polar. Senyawa yang memiliki sifat polar akan larut sempurna dengan pelarut polar. Senyawa non polar akan lebih larut dalam lemak atau dengan pelarut non polar. Sedangkan senyawa semi polar dapat larut pada pelarut semi polar. Pelarut semi polar memiliki contoh pelarut yaitu etil asetat (Yani *et al*, 2023). Sehingga kesesuaian pelarut akan berpengaruh pada keberhasilan ekstraksi (Rifqi, 2021). Senyawa flavonoid termasuk dalam senyawa

polar sehingga akan terlarut sempurna jika dilakukan ekstraksi menggunakan pelarut polar seperti etanol (Ichsani *et al*, 2021).

Terdapat dua macam ekstraksi yaitu ekstraksi cair-cair dan ekstraksi padat-cair. Ekstraksi cair-cair merupakan cara untuk memisahkan campuran cair pada kondisi tertentu. Pada skala komersial biasanya ekstraksi cair-cair digunakan sebagai penghilang senyawa aromatik, sulfur, lilin dan resin pada pembuatan minyak pelumas (Kusumo, 2020). Pada ekstraksi padat cair, akan terjadi perbedaan konsentrasi di dalam sel dan di luar sel dimana konsentrasi di dalam sel akan lebih tinggi dibandingkan di luar sel. Komponen kimia yang terdapat di dalam sel akan terdesak ke luar bersamaan dengan pelarut. Sehingga terjadilah proses difusi (Styawan & Rohmanti, 2020). Difusi merupakan perpindahan zat dari konsentrasi tinggi ke konsentrasi yang lebih rendah. Solut yang berada pada padatan akan larut dalam pelarut dan akan berdifusi keluar dari padatan dan bercampur dengan pelarut (Aji *et al*, 2018).

Jenis pelarut, metode ekstraksi, dan lama ekstraksi merupakan faktor-faktor yang mempengaruhi hasil dari ekstraksi. Jangka waktu yang digunakan dapat mempengaruhi komponen bahan yang terekstrak. Jika waktu yang digunakan terlalu singkat maka senyawa aktif tidak dapat terlarut secara sempurna, sedangkan waktu yang terlalu lama akan menyebabkan senyawa aktif akan teroksidasi (Lestari *et al*, 2020).

Ekstraksi dapat dilakukan dengan cara dingin yaitu maserasi dan perkolasi. Sedangkan ekstraksi dengan cara panas meliputi sokletasi, reflux, dekokta, infusa dan digesti (Maryam *et al*, 2023). Metode soxhlet adalah metode ekstraksi dengan menggunakan instrumen yang bernama Soxhlet. Reflux adalah teknik ekstraksi yang menggunakan pemanasan dalam prosesnya. Proses refluks mengacu pada suhu titik didihnya, waktu, jumlah pelarut yang relatif tetap, dan dilengkapi dengan pendingin balik untuk mencegah penguapan pelarut (Yurleni, 2018).

Metode infusa dan dekokta adalah cara yang paling sederhana untuk mengekstraksi kandungan aktif dari simplisia yang direbus dalam air panas. Yang membedakan antara kedua metode tersebut adalah waktu pemanasan. Waktu pemanasan infusa adalah 15 menit sedangkan dekokta adalah 30 menit. Perkolasi

biasanya digunakan untuk mengekstraksi serbuk kering, terutama dari simplisia yang keras seperti kulit batang, kulit buah, biji, kayu, dan akar. Digesti adalah metode ekstraksi yang dilakukan dengan pemanasan pada suhu antara 40°-50°C. Metode ini cocok untuk bahan yang mengandung zat aktif yang tahan terhadap panas.

Metode yang akan digunakan dalam penelitian ini adalah maserasi. Maserasi adalah metode ekstraksi yang dilakukan dengan merendam serbuk simplisia dalam cairan penyari tanpa menggunakan pemanasan, yang juga dikenal sebagai ekstraksi dingin (Dewatikasari, 2020). Keuntungan menggunakan metode maserasi adalah proses ekstraksi yang sederhana, memerlukan peralatan yang sederhana, tidak melalui proses pemanasan (Riasari *et al*, 2022). Namun, metode ini memiliki kekurangan yaitu prosesnya membutuhkan waktu yang lebih lama dan kebutuhan pelarut yang cukup tinggi (Arrofiqi *et al*, 2024). Maserasi dilakukan dengan merendam simplisia ke dalam gelas beaker dengan bantuan pelarut yang melibatkan pengadukan beberapa kali pada suhu ruang (25°C) selama 3x24 jam. Setiap 24 jam dilakukan penggantian pelarut. Ekstrak tersebut diuapkan menggunakan *vacum rotary evaporator* hingga mendapatkan ekstrak kental (Suhendy, 2021).

2.3 Radikal Bebas

Pada tahun 1786, Guyton de Morveau memperkenalkan istilah "radikal" untuk pertama kalinya. Selanjutnya Gay Lussac, Liebig dan Berzelius menggunakan istilah tersebut untuk menunjukan atom-atom yang tidak berubah pada berbagai zat (Di Meo & Venditti, 2020). Radikal bebas dapat didefinisikan sebagai suatu jenis molekul yang independen karena elektronnya yang tidak berpasangan dalam orbital atom. Mereka akan berkontribusi dengan melepas atau menerima elektron. Sehingga, mereka berperan sebagai oksidator dan reduktor. Dapat dikatakan bahwa radikal bebas bersifat tidak stabil, berumur pendek dan reaktif (Chaudhary *et al*, 2023).

Radikal bebas termasuk produksi samping dari proses metabolisme normal yaitu *reactive oxygen species* (ROS) dan senyawa nitrogen reaktif (SNR). Jumlah ROS pada tubuh akan mempengaruhi stimulasi pertumbuhan sel. Jika jumlah ROS dalam tubuh melebihi kapasitas antioksidan maka akan mengakibatkan stres

oksidatif (Simanjuntak & Zulham, 2020). ROS dalam jumlah normal dapat berfungsi sebagai proses fisiologis seperti pertahanan tubuh, biosintesis hormon, proses pembuahan, dan sinyal seluler (Amanda *et al*, 2019).

Radikal bebas yang dihasilkan langsung oleh ROS dapat menyebabkan perubahan yang tidak diinginkan. Ini merupakan dampak dari peroksidasi lipid, fragmentasi DNA, kematian sel, kerusakan DNA, modifikasi protein, serta kerusakan membran (Chaudhary *et al*, 2023). Secara kimia, asam amino yang ada pada tubuh dapat dimodifikasi langsung oleh ROS yang menyebabkan asam amino dianggap sebagai sel asing bagi imunitas tubuh. Modifikasi pada protein dan lemak dapat menghasilkan *low density lipoprotein* (LDL) yang tidak dikenali identitasnya oleh reseptor yang ada di hati. Sehingga LDL mengalami penumpukan pada pembuluh darah (Amanda *et al*, 2019).

Stres oksidatif ini tidak hanya terlibat dalam toksisitas xenobiotik, tetapi juga dalam patofisiologi berbagai penyakit (Chaudhary *et al*, 2023). Telah diperkirakan bahwa sebagian besar radikal bebas merupakan pemicu dalam penyakit-penyakit degeneratif. Senyawa ini akan berpengaruh dalam kerusakan sel dan menyebabkan penyakit seperti liver, kanker dan penyakit yang berhubungan dengan usia (alzheimer) (Jami'ah *et al*, 2018).

2.4 Antioksidan

Antioksidan secara alami telah diproduksi di dalam tubuh. Namun, adanya radikal bebas berlebih menyebabkan jumlah antioksidan di dalam tubuh tidak dapat mengatasi hal tersebut. Antioksidan yang berasal dari tanaman dapat meningkatkan kesehatan pada tubuh manusia. Banyak tanaman yang memiliki senyawa yang dapat berperan sebagai antioksidan. Kandungan antioksidan alami yang berada pada tanaman biasanya mengandung flavonoid, vitamin C, vitamin E, polifenol dan β -karoten (Faizi & Marhayuni, 2022). Antioksidan berperan penting untuk tubuh karena dapat melindungi kerusakan sel dari radikal bebas. Selain itu antioksidan dapat mencegah terjadinya oksidasi sehingga tubuh terlindungi dari *reactive oxygen species* (ROS) (Binuni *et al*, 2020).

Antioksidan bekerja dengan mendonorkan atom hidrogen kepada radikal. Hal ini menyebabkan terjadinya keseimbangan atom pada radikal dan menghambat

terjadinya reaksi dari pembentukan radikal bebas (Poli *et al*, 2022). Antioksidan dapat dibagi menjadi 3 macam yaitu antioksidan primer, sekunder dan tersier. Antioksidan primer dapat disebut juga sebagai antioksidan enzimatis. Disebut enzimatis karena antioksidan ini meliputi enzim-enzim seperti enzim superoksidase dismutase (SOD), katalase dan glutathion peroksidase (GSH-Px). Antioksidan primer dapat memberikan atom hidrogen yang cepat kepada radikal lalu senyawa tersebut akan berubah menjadi senyawa yang lebih stabil. Cara kerja dari antioksidan ini adalah enzim-enzim tersebut akan memutus reaksi berantai (polimerisasi) yang selanjutnya diubah menjadi produk yang stabil. Antioksidan kelompok ini disebut sebagai *chain breaking antioxidant*. Antioksidan sekunder termasuk dalam sistem pertahanan preventif dan dapat disebut juga sebagai antioksidan non enzimatis. Sistem pertahanan ini membentuk senyawa oksigen reaktif yang dapat menghambat *reactive oxygen species* (ROS) dengan merusak pembentukannya. Antioksidan ini dapat berupa komponen nutrisi dari sayur-sayuran maupun buah-buahan. Cara kerja dari antioksidan sekunder adalah dengan memotong reaksi berantai dari radikal bebas sehingga radikal bebas tidak dapat bereaksi dengan komponen seluler. Contoh dari antioksidan sekunder adalah vitamin C, vitamin E, karoten, flavonoid, asam urat, bilirubin dan albumin. Antioksidan tersier berfungsi untuk perbaikan biomolekuler yang rusak akibat radikal bebas. Dimana kerusakan ini ditandai dengan rusaknya single dan double strand gugus basa maupun non basa. Contoh dari antioksidan tersier adalah kelompok DNA repair dan metionin sulfoksida reductase (Salmiyah, 2018).

Antioksidan berdasarkan sumbernya dibagi menjadi dua jenis yaitu antioksidan alami dan antioksidan sintetis. Antioksidan alami memiliki toksisitas yang relatif lebih rendah dibandingkan antioksidan sintetis. Selain itu juga adanya kekhawatiran mengenai efek samping dari antioksidan sintetis yang menimbulkan sifat karsinogenik. Hal ini menyebabkan pencarian sumber antioksidan alami meningkat (Kurniawati & Sutoyo, 2021). Contoh antioksidan sintetis adalah butil hidroksil toluen (BHT) dan butil hidroksil anisol (BHA). Contoh antioksidan alami adalah vitamin A, vitamin E, vitamin C, vitamin B2 dan vitamin-vitamin lainnya (Berawi *et al*, 2018).

2.5 Senyawa Fenol

Senyawa fenolik adalah produk metabolit sekunder yang dihasilkan oleh tanaman, terbentuk dari gabungan mono dan polisakarida yang terikat pada satu atau lebih gugus fenolik, atau bisa juga berupa turunan ester atau metil ester. Senyawa ini termasuk senyawa aromatik yang strukturnya berasal dari benzena, sehingga memiliki cincin aromatik dan satu atau lebih gugus hidroksil (OH). Senyawa fenolik umumnya mudah larut dalam air, sering kali terikat dengan gula membentuk glikosida, dan biasanya ditemukan dalam vakuola sel tanaman (Mahardani & Yuanita, 2021)

Senyawa fenolik dapat diklasifikasikan dalam berbagai cara, namun secara umum, ada tiga kelompok utama. Pertama, senyawa yang mengandung cincin benzena tunggal (C₆), seperti katekol, hidrokuinon, floroglusinol, dan arbutin. Kedua, senyawa yang memiliki cincin benzena dengan karbon terikat (C₆-C_n), contohnya asam salisilat, asam galat, asam siringat, asam vanilin, asam klorogenat, asam kafein, kumarin, isokumarin, dan naptokuinon. Ketiga, senyawa dengan struktur cincin benzena yang lebih kompleks (C₆-C_n-C₆), seperti xantonoid, stilbenoid, antrakuinon, tanin, kuersetin, dan flavonoid (Mahardani & Yuanita, 2021).

Salah satu golongan terbesar fenol adalah flavonoid, dan beberapa golongan bahan polimer penting lainnya antara lain: lignin, melanin dan tanin (Tambun *et al*, 2017). Gugus OH yang terdapat pada struktur senyawa fenolik berfungsi sebagai pemberi atom H yang dapat mendonorkan radikal bebas. Karena sifat ini, senyawa fenolik sering memiliki berbagai manfaat, antara lain sebagai antioksidan, antiinflamasi, antidiabetik, imunomodulator, antikanker, antimikroba, serta dapat melindungi tubuh dari penyakit jantung dan lain-lain (Mahardani & Yuanita, 2021).

2.6 Uji Aktivitas Antioksidan dengan Metode DPPH

Terdapat beragam metode yang dapat digunakan untuk mengukur peredaman radikal bebas yaitu DPPH (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil), ABTS (2,2-azinobis(3-etilbenzotiazolin-6-sulfonat)), dan FRAP (*ferric reducing antioxidant power*). Metode DPPH (1,1-difenil-2-pikrilhidrazil) digunakan untuk mengukur persentase

peredaman senyawa antioksidan terhadap radikal bebas yaitu DPPH. Nantinya DPPH akan bereaksi dengan atom hidrogen dan membentuk DPPH yang stabil dan bukan senyawa radikal (Poli *et al*, 2022). Metode DPPH memiliki kelebihan yaitu sederhana, cepat, sensitif, memerlukan sedikit sampel. Selain itu, DPPH merupakan radikal bebas yang stabil dibandingkan radikal bebas pada metode pengujian lainnya (Martiani *et al*, 2017).

Senyawa radikal DPPH dapat digunakan pada senyawa lipofilik maupun hidrofilik (Kiromah *et al*, 2021). Panjang gelombang yang digunakan saat pengujian merupakan panjang gelombang dengan absorbansi maksimal. Menurut metode DPPH, aktivitas antioksidan dapat dikategorikan sebagai sangat kuat jika memiliki nilai $IC_{50} < 50$ ppm, kuat dengan rentang 50-100 ppm, sedang dalam rentang 101-250 ppm, lemah pada 250-500 ppm, dan tidak aktif jika nilainya > 500 ppm (Hidayah *et al*, 2024). Aktivitas antioksidan sampel ditentukan dengan perhitungan persentase (%) inhibisi (hambatan) DPPH dengan menggunakan rumus (Rahmawati *et al*, 2016):

$$\% \text{ Inhibisi} = \frac{\text{Absorban Kontrol} - \text{Absorban Sampel}}{\text{Absorban Kontrol}} \times 100\% \dots \dots \dots (2.1)$$

Pembuatan kurva regresi linear dibuat dengan tujuan untuk mendapatkan persamaan regresi linear. Kurva dibuat dengan memasukan data absorbansi pada sumbu Y dan konsentrasi dalam bentuk ppm pada sumbu X. Selanjutnya pada nilai IC_{50} pada sampel dapat dihitung dengan menggunakan rumus persamaan regresi linier $Y = a + bx$. Dimana % inhibisi sebagai sumbu Y dan konsentrasi sampel sebagai sumbu X. IC_{50} dapat dihitung dengan rumus (Rahmawati *et al*, 2016):

$$IC_{50} = \frac{(50-a)}{b} \dots \dots \dots (2.2)$$

Keterangan :

Y = % inhibisi (50)

a = intercept (perpotongan garis di sumbu Y)

b = slope (kemiringan)

X = konsentrasi

2.7 Sirup

Sirup merupakan sediaan oral yang mengandung gula dengan konsentrasi tinggi. Sirup memiliki kadar gula maksimal 66,0%, kecuali dinyatakan lain (Fickri, 2018). Sediaan sirup mudah diserap oleh tubuh karena sirup berbentuk larutan sehingga akan memberikan efek terapeutik yang lebih cepat. Sediaan ini digemari masyarakat khususnya kalangan anak-anak karena mudah digunakan, manis saat dikonsumsi, warna yang menarik serta aroma yang menyesuaikan rasa. Selain anak-anak, sediaan sirup juga digunakan untuk pasien yang memiliki kesulitan dalam mengonsumsi obat pil, tablet dan sediaan oral padat lainnya (Nuzzaibah & Ermawati, 2023).

Pembuatan sediaan sirup biasanya menggunakan bahan aktif dan bahan tambahan lainnya. Bahan-bahan tambahan meliputi pemanis dan pengental. Contoh pemanis alami yang sering digunakan adalah sorbitol, sukrosa, *high fructose syrup* dan madu. Perbedaan penggunaan jenis pemanis tidak akan berpengaruh terhadap rasa sirup namun akan berpengaruh kepada viskositas, aroma dan warna (Rizka *et al*, 2019).

Berdasarkan fungsinya, sirup dibagi menjadi 2 kelompok yaitu sirup obat dan sirup pembawa. Sirup obat merupakan sirup yang memiliki bahan obat di dalamnya. Obat dapat berupa kombinasi maupun tunggal. Contoh sirup obat adalah sirup CTM dan paracetamol. Sirup pembawa mengandung bahan aromatis dan rasa yang enak (pemberi rasa). Contoh sirup pembawa ialah sirupus simplex. Komponen sirup meliputi zat aktif, pelarut, pemanis, penstabil, pengawet, pengental, pewarna, pewangi, dan perasa. Zat aktif merupakan komponen yang paling utama karena memiliki manfaat dalam sediaan sirup. Pelarut ialah cairan yang dapat melarutkan komponen-komponen seperti zat aktif. Pelarut juga sering dikatakan sebagai zat penghantar. Beberapa contoh pelarut yang sering digunakan adalah air, gliserol, propilenglikol, etanol, dan eter. Pemanis merupakan bahan tambahan pada sediaan sirup untuk memberikan cita rasa manis pada produk tersebut. Zat penstabil digunakan untuk menjaga agar sirup tetap stabil, contohnya seperti antioksidan, pendapar, dan pengkompleks. Pengawet dimasukkan ke dalam sediaan sirup untuk memastikan agar sirup tetap bertahan lama. Kecuali dikatakan lain, sirup simplisia

dapat ditambahkan metil paraben sebanyak 0,25% b/v atau bahan pengawet lain yang sesuai. Pengawet ditambahkan ke dalam produk dengan dosis yang dapat diberikan secara berulang. Pewarna merupakan zat yang ditambahkan guna membuat sediaan terlihat lebih menarik. Pewarna hanya ditambahkan jika dibutuhkan dan biasanya digunakan pewarna yang larut dalam air serta tanpa bereaksi dengan bahan lainnya. Pengental hanya ditambahkan ke dalam sirup ketika diperlukan saja untuk menambah viskositas dari sediaan. Pewangi akan diberikan untuk memberikan aroma yang menyenangkan pada obat serta menutupi bau yang kurang sedap (Fickri, 2018).

Uji mutu fisik dapat digunakan sebagai tanda bahwa tidak adanya kesalahan dalam proses formulasi sehingga sediaan dapat menghasilkan mutu fisik yang baik.

a. Uji organoleptis

Uji organoleptis merupakan uji untuk mengamati produk hasil yang meliputi warna, bau, rasa, bentuk dan tekstur (Arziyah *et al*, 2022). Uji ini berperan penting dalam memberikan indikasi kemunduran mutu, kebusukan dan kerusakan lain pada sediaan (Aulia *et al*, 2022).

b. Uji pH

Uji pH digunakan untuk mengukur keasaman pada sediaan. Seluruh formula sirup akan diuji menggunakan pH meter. Pengukuran dengan pH meter dilakukan dengan kalibrasi menggunakan larutan standar buffer pada pH 4 dan 7. Satu gram sampel dilarutkan ke dalam 9 mL air. Selanjutnya elektroda pH meter dibilas air suling dan dicelupkan ke sampel (Yanuarto *et al*, 2022). Sirup yang baik berada pada rentang pH 3-6 (Rizka *et al*, 2019).

c. Uji homogenitas

Uji homogenitas merupakan uji untuk melihat adanya gumpalan atau partikel serta mengetahui ketercampuran bahan-bahan sediaan (Dewi & Rusita, 2017). Sirup dikatakan homogen jika tidak adanya gumpalan maupun endapan (Yanuarto *et al*, 2022).

d. Uji volume terpindahkan

Uji volume terpindahkan dilakukan untuk menjamin bahwa sediaan sirup yang dikemas memiliki volume yang tertera pada etiket. Sediaan sirup berupa

sediaan cair yang dibuat dari bentuk padat dengan penambahan bahan pembawa tertentu, dan apabila dipindahkan dari wadah aslinya, volume yang dipindahkan harus sesuai dengan yang tercantum pada etiket. Uji ini dilakukan dengan cara menuangkan perlahan isi dari tiap botol sirup ke dalam gelas ukur tidak lebih dari dua setengah kali volume yang diukur dan telah dikalibrasi. Penuangan dilakukan perlahan-lahan untuk meminimalisir terbentuknya gelembung udara pada saat penuangan dan diamkan selama tidak lebih dari 30 menit untuk wadah dosis ganda kecuali dinyatakan lain dalam monografi. Jika sediaan telah terbebas dari gelembung udara, ukur volume dari tiap formula (Kemenkes RI, 2020).

Sediaan sirup memiliki syarat yaitu volume rata-rata cairan dari 10 botol tidak kurang dari 100% serta tidak ada satupun botol yang volumenya kurang dari 95% dari volume yang tertera pada etiket. Lakukan uji terhadap 20 botol tambahan jika:

1. Volume rata-rata kurang dari 100%, tetapi tidak ada satu botol pun volumenya kurang dari 95% dari volume yang tertera pada etiket,
2. Volume rata-rata tidak kurang dari 100% dan tidak lebih dari satu botol yang volumenya kurang dari 95%, tetapi tidak kurang dari 90% dari volume yang tertera pada etiket.

Dimana volume rata-rata cairan yang diperoleh dari 30 wadah tidak kurang dari 100% dari volume yang tertera pada etiket, dan volume cairan yang diperoleh tidak lebih dari satu dari 30 wadah yang volumenya kurang dari 95%, tetapi tidak kurang dari 90% dari volume yang tertera pada etiket (Kemenkes RI, 2020).

$$\% \text{ terpindahkan} = \frac{\text{Volume terpindahkan (ml)}}{\text{Volume tercantum dalam etiket (ml)}} \times 100\% \dots \dots \dots (2.3)$$

e. Bobot jenis

Uji bobot jenis dilakukan dengan piknometer. Piknometer yang bersih dan kering ditimbang lalu dicatat beratnya (W_0). Selanjutnya masukan air suling ke dalam piknometer, ditimbang lalu dicatat beratnya (W_1). Air suling dibuang dan keringkan piknometer. Piknometer yang sudah kering selanjutnya diisi dengan sediaan sirup lalu ditimbang dan dicatat beratnya (W_2). Hasil dari uji dapat dihitung dengan rumus (Rizikiyan *et al*, 2024):

$$BJ = \frac{W_2 - W_0}{W_1 - W_0} \dots \dots \dots (2.4)$$

Keterangan :

W_0 = bobot piknometer kosong (g)

W_1 = bobot piknometer + air (g)

W_2 = bobot piknometer + sampel (g)

f. Uji viskositas

Uji viskositas digunakan sebagai parameter untuk melihat waktu alir atau kemudahan dalam menuang sirup. Uji ini dilakukan dengan menggunakan alat viskometer brookfield. Sediaan diletakkan pada wadah dan ditempatkan pada viskometer. Siapkan *spindle* dan nomor *spindle* yang akan digunakan dari rpm terkecil hingga terbesar. Tunggu hingga layar menampilkan angka yang tidak berkedip (Pratiwi *et al*, 2023).

2.8 Uji Stabilitas

Stabilitas merupakan salah satu parameter mutu utama sediaan obat. Stabilitas merupakan kemampuan suatu produk obat untuk bertahan dalam batas spesifikasi yang diterapkan sepanjang periode penyimpanan dan penggunaan untuk menjamin identitas, kekuatan, kualitas, dan kemurnian produk. Desain studi stabilitas formal untuk produk obat harus didasarkan pada pengetahuan tentang sifat zat aktif dan dari studi stabilitas pada zat serta pengalaman yang diperoleh dari studi formulasi klinis. Perubahan yang mungkin terjadi selama penyimpanan dan alasan pemilihan atribut yang akan diuji dalam studi stabilitas formal harus dinyatakan (ICH, 2003).

Pengujian fotostabilitas harus dilakukan pada setidaknya satu *batch* utama produk obat. Data dari studi stabilitas harus disediakan pada setidaknya tiga *batch* primer produk. *Batch* primer harus memiliki formulasi yang sama dan dikemas dalam sistem penutup wadah yang sama. Proses pembuatan yang digunakan untuk *batch* primer harus meniru yang akan diterapkan pada *batch* produksi dan harus menyediakan produk dengan kualitas yang sama dan memenuhi spesifikasi yang sama seperti yang dimaksudkan untuk dipasarkan. Studi stabilitas harus dilakukan pada setiap kekuatan dan ukuran wadah produk obat (ICH, 2003).

Pengujian stabilitas harus dilakukan pada bentuk sediaan yang dikemas dalam sistem penutup wadah yang diusulkan untuk dipasarkan (termasuk setiap kemasan sekunder dan label wadah). Setiap penelitian yang tersedia yang dilakukan pada

produk obat di luar wadah langsungnya atau dalam bahan kemasan lainnya dapat menjadi bagian yang berguna dari pengujian dipercepat bentuk sediaan atau dapat dianggap sebagai informasi pendukung (ICH, 2003).

Studi stabilitas harus mencakup pengujian atribut-atribut produk obat yang rentan terhadap perubahan selama penyimpanan dan cenderung memengaruhi kualitas, keamanan, dan/atau khasiat. Pengujian harus mencakup, sebagaimana mestinya, atribut fisik, kimia, biologi, dan mikrobiologi, kandungan pengawet (misalnya, antioksidan, pengawet antimikroba), dan uji fungsionalitas (misalnya, untuk sistem penghantaran dosis). Prosedur analitis harus sepenuhnya divalidasi dan menunjukkan stabilitas (ICH, 2003).

Kriteria penerimaan masa simpan harus diperoleh dari pertimbangan semua informasi stabilitas yang tersedia. Setiap perbedaan antara kriteria penerimaan pelepasan dan masa simpan untuk kandungan pengawet antimikroba harus didukung oleh korelasi yang divalidasi antara kandungan kimia dan efektivitas pengawet yang ditunjukkan selama pengembangan obat pada produk dalam formulasi akhirnya (kecuali untuk konsentrasi pengawet) yang ditujukan untuk pemasaran. Satu *batch* stabilitas primer dari produk obat harus diuji untuk efektivitas pengawet antimikroba (selain kandungan pengawet) pada masa simpan yang diusulkan untuk tujuan verifikasi, terlepas dari apakah ada perbedaan antara kriteria penerimaan pelepasan dan masa simpan untuk kandungan pengawet (ICH, 2003).

Untuk stabilitas jangka panjang, frekuensi pengujian harus cukup untuk menetapkan profil stabilitas produk obat. Untuk produk dengan masa simpan yang diusulkan minimal 12 bulan, frekuensi pengujian pada kondisi penyimpanan jangka panjang biasanya setiap 3 bulan selama tahun pertama, setiap 6 bulan selama tahun kedua, dan setiap tahun setelahnya selama masa simpan yang diusulkan (ICH, 2003).

Pada kondisi penyimpanan yang dipercepat, minimal tiga titik waktu, termasuk titik waktu awal dan akhir (misalnya, 0, 3, dan 6 bulan), dari studi 6 bulan direkomendasikan. Jika ada harapan (berdasarkan pengalaman pengembangan) bahwa hasil dari pengujian yang dipercepat kemungkinan akan mendekati kriteria

perubahan yang signifikan. Jika pengujian pada kondisi penyimpanan antara diperlukan sebagai akibat dari perubahan signifikan pada kondisi penyimpanan yang dipercepat, minimal empat titik waktu, termasuk titik waktu awal dan akhir (misalnya, 0, 6, 9, 12 bulan), dari studi 12 bulan direkomendasikan (ICH, 2003).

Secara umum, produk obat harus dievaluasi dalam kondisi penyimpanan yang menguji stabilitas termalnya, sensitivitasnya terhadap kelembapan atau potensi kehilangan pelarut. Kondisi penyimpanan dan lamanya studi yang dipilih harus cukup untuk mencakup penyimpanan, pengiriman, dan penggunaan selanjutnya. Pengujian stabilitas produk obat setelah konstitusi atau pengenceran, harus dilakukan untuk memberikan informasi untuk pelabelan pada persiapan, kondisi penyimpanan, dan periode penggunaan produk yang telah dikonstitusi atau diencerkan. Secara umum, pengujian ini tidak perlu diulang pada *batch* komitmen. Pengujian jangka panjang harus mencakup durasi minimal 12 bulan pada setidaknya tiga *batch* primer pada saat pengajuan dan harus dilanjutkan untuk jangka waktu yang cukup untuk mencakup masa simpan yang diusulkan (ICH, 2003).

Tabel 2.2 Kondisi Penyimpanan Uji Stabilitas

Studi	Kondisi Penyimpanan	Jangka Waktu Minimum
Jangka panjang	$25 \pm 2^{\circ}\text{C}$ / RH $60 \pm 5\%$ atau $30 \pm 2^{\circ}\text{C}$ /RH $65 \pm 5\%$	12 bulan
Intermediet	$30 \pm 2^{\circ}\text{C}$ /RH $65 \pm 5\%$	6 bulan
Dipercepat	$40 \pm 2^{\circ}\text{C}$ / RH $75 \pm 5\%$	6 bulan

Sumber: (ICH, 2003)

Jika studi jangka panjang dilakukan pada suhu $25 \pm 2^{\circ}\text{C}$ / RH $60 \pm 5\%$ dan perubahan signifikan terjadi selama pengujian 6 bulan pada kondisi penyimpanan yang dipercepat, pengujian tambahan pada kondisi penyimpanan antara harus dilakukan dan dievaluasi terhadap kriteria perubahan signifikan. Aplikasi awal harus mencakup minimal data 6 bulan dari studi 12 bulan pada kondisi penyimpanan antara. Bila data stabilitas jangka panjang yang tersedia pada *batch* primer tidak mencakup umur simpan yang diusulkan pada saat persetujuan, komitmen harus dibuat untuk melanjutkan studi stabilitas pasca persetujuan guna menetapkan umur simpan secara pasti (ICH, 2003).

Secara umum, terjadinya "perubahan signifikan" untuk suatu produk obat didefinisikan sebagai:

1. Perubahan 5% dalam pengujian dari nilai awal atau kegagalan memenuhi kriteria penerimaan untuk potensi saat menggunakan prosedur biologis atau imunologis;
2. Setiap produk degradasi yang melampaui kriteria penerimaannya;
3. Kegagalan memenuhi kriteria penerimaan untuk tampilan, atribut fisik, dan uji fungsionalitas (misalnya, warna, pemisahan fase, resuspensibilitas, penggumpalan, kekerasan, pemberian dosis per aktuasi). Namun, beberapa perubahan dalam atribut fisik (misalnya pelunakan supositoria, pencairan krim) mungkin terjadi pada kondisi stabilitas dipercepat;
4. Kegagalan memenuhi kriteria penerimaan untuk pH; atau
5. Kegagalan memenuhi kriteria penerimaan disolusi pada 12 unit sediaan.

Pendekatan sistematis harus diadopsi dalam penyajian dan evaluasi informasi stabilitas yang harus mencakup hasil dari uji fisik, kimia, biologi, dan mikrobiologi, termasuk atribut tertentu dari bentuk sediaan (misalnya, laju disolusi untuk bentuk sediaan oral padat). Tujuan dari studi stabilitas adalah untuk menetapkan, berdasarkan pengujian minimal tiga *batch* produk obat, masa simpan dan label petunjuk penyimpanan yang berlaku untuk semua *bets* produk obat mendatang yang diproduksi dan dikemas dalam keadaan yang sama. Tingkat variabilitas *batch* individual memengaruhi keyakinan bahwa *batch* produksi mendatang akan tetap sesuai spesifikasi selama masa simpannya. Jika data menunjukkan sedikit sekali degradasi dan sedikit sekali variabilitas sehingga tampak dari melihat data bahwa masa simpan yang diminta akan terpenuhi, biasanya tidak perlu melakukan analisis statistik formal; memberikan justifikasi atas kesalahan seharusnya sudah cukup (ICH, 2003).

Pernyataan penyimpanan harus ditetapkan untuk pelabelan sesuai dengan persyaratan nasional/regional yang relevan. Pernyataan tersebut harus didasarkan pada evaluasi stabilitas produk obat. Jika berlaku, instruksi khusus harus diberikan, terutama untuk produk obat yang tidak dapat mentoleransi pembekuan. Istilah seperti "kondisi lingkungan" atau "suhu ruangan" harus dihindari. Harus ada hubungan langsung antara pernyataan penyimpanan label dan stabilitas produk obat

yang ditunjukkan. Tanggal kedaluwarsa harus dicantumkan pada label wadah (ICH, 2003).

2.9 Analisis Statistik

Statistik merupakan pengetahuan mengenai pengumpulan data, pengolahan data, penafsiran dan penarikan kesimpulan (generalisasi) berdasarkan data yang diperoleh. Adapun hal pokok yang mendasari statistik yaitu data, perlakuan dari data (pengumpulan, analisis, penafsiran dan kesimpulan) serta angka-angka. Statistika dapat dibedakan menjadi 2 yaitu statistika deskriptif dan inferensial (Martias, 2021).

Statistika deskriptif merupakan yang digunakan untuk menghimpun, mengatur, dan mengolah data untuk disajikan sehingga memberikan gambaran yang jelas mengenai hasil dari suatu kondisi dari data. Tugas dari statistika ini adalah untuk menyajikan data se jelas-jelasnya dan dapat dimengerti makna dari suatu penelitian. Uji statistik deskriptif mencakup beberapa nilai yaitu rata-mean, median, modus (Martias, 2021).

Statistika inferensial merupakan ilmu statistik yang membahas tentang metode yang digunakan untuk mengambil suatu kesimpulan yang bersifat umum. Statistika inferensial bertujuan sebagai alat praduga dari parameter populasi dan pengujian (Yuniarti, 2022). Analisis ini terdiri atas dua jenis yaitu statistik parametrik dan non parametrik. Statistik parametrik adalah ilmu statistik yang memfokuskan pada bentuk data yang berdistribusi normal. Statistik parametrik umumnya digunakan untuk menganalisis data yang berbentuk interval atau rasio yang berasal dari populasi yang berdistribusi normal (Siregar *et al*, 2022). Statistika non parametrik disebut juga sebagai statistika bebas distribusi (*distribution-free statistics*). Statistika ini tidak memiliki syarat wajib untuk bentuk distribusi populasi sehingga dapat digunakan pada data yang memiliki distribusi normal maupun tidak pada data nominal atau ordinal (Annisak *et al*, 2024). Pemilihan antara statistik parametrik dan nonparametris bergantung pada asumsi yang ada serta jenis data dan distribusi data yang akan dianalisis. Statistik parametrik umumnya diterapkan untuk menganalisis data interval dan rasio, sedangkan statistik nonparametris lebih sering digunakan untuk menganalisis data nominal dan ordinal (Rapi, 2022).

Uji *Chi Square* / chi kuadrat merupakan salah satu contoh uji dari statistik non parametrik yang digunakan untuk membandingkan kelompok atau kategori yang berbeda. Uji ini paling sering digunakan pada penelitian klinis. Statistik parametrik memiliki contoh uji yaitu uji *t-test*, uji *analysis of varians* (ANOVA), analisis regresi, dan uji korelasi. Uji *t-test* bertujuan untuk menguji hipotesis komparatif dari data yang berskala interval atau rasio. *Analysis of varians* (ANOVA) dilakukan untuk menguji hipotesis perbandingan sampel pada data skala interval atau rasio yang bertujuan untuk melihat adanya perbedaan signifikan pada tiga kelompok atau lebih. Analisis regresi merupakan teknik untuk mencari persamaan garis yang didasarkan pada perhitungan statistik, yang sering disebut sebagai model, guna memahami bagaimana perubahan pada satu variabel dapat mempengaruhi variabel lainnya. Selanjutnya adalah uji korelasi yang terbagi atas dua jenis, yaitu korelasi tunggal dan korelasi jamak. Korelasi tunggal digunakan dalam penelitian yang bertujuan untuk mengetahui hubungan antara dua variabel. Sementara itu, korelasi jamak digunakan ketika penelitian bertujuan untuk mencari hubungan antara tiga variabel atau lebih (Rapi, 2022).

One Way Anova (ANOVA satu arah) merupakan uji yang digunakan untuk membandingkan lebih dari dua kelompok dan bersifat eksperimental. Uji ini dilakukan untuk melihat adanya perbedaan yang signifikan antara lebih dari dua kelompok data. Dalam uji *one way* ANOVA adapun beberapa asumsi yang harus terpenuhi yaitu sampel merupakan kelompok independen serta data harus berdistribusi normal. Adapun syarat awal yang harus dipenuhi ialah nilai pada satu kelompok tidak bergantung pada nilai di kelompok lain (Palupi & Prasetya, 2022). Sebelum melakukan uji *one way* Anova, perlu dilakukan uji normalitas data. Jika hasil dari uji normalitas memiliki tingkat signifikansi (p) $>0,05$ maka data berdistribusi normal (Arif *et al*, 2023).

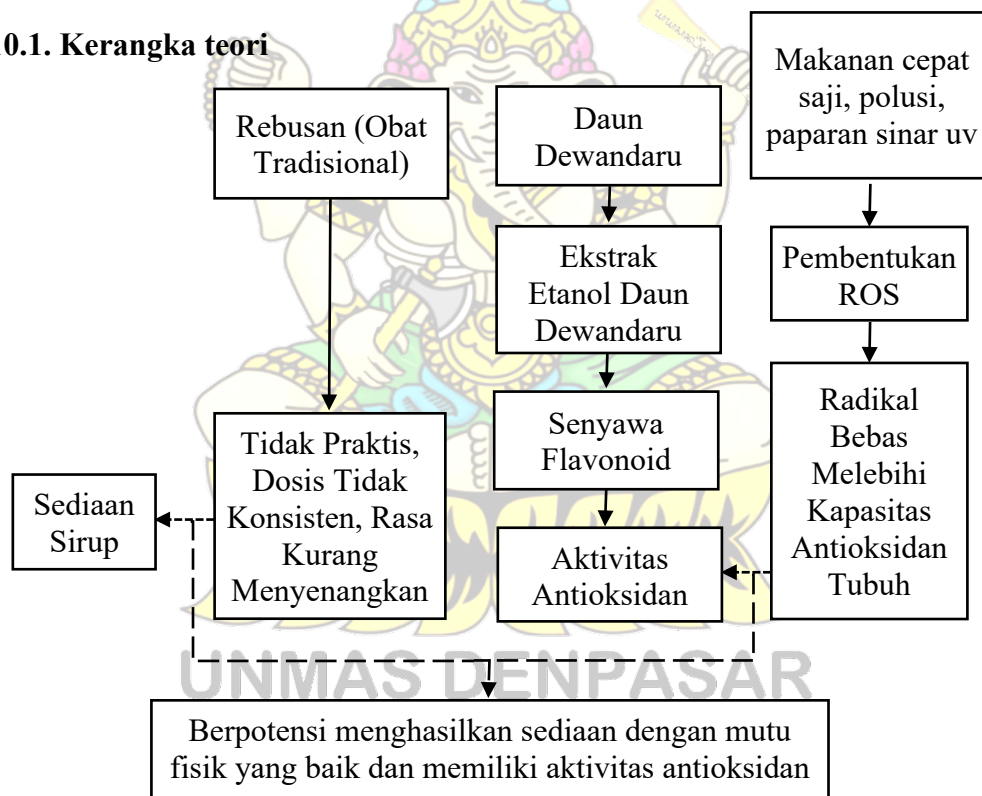
Repeated Measures Anova (RMA) adalah metode analisis varian yang digunakan untuk memeriksa suatu variabel yang diukur berulang kali pada waktu atau periode yang berbeda. *Repeated* ANOVA juga dapat digunakan ketika anggota sampel memiliki keterkaitan dengan suatu karakteristik penting. Setiap set sampel yang dihasilkan memiliki jumlah anggota yang sama, dan setiap anggota sampel

diperlakukan dengan tingkat acak yang berbeda untuk suatu faktor atau kelompok faktor tertentu (Febriyanti & Ocberta, 2024).

Korelasi Pearson merupakan korelasi sederhana yang digunakan untuk menentukan besaran dan hanya melibatkan satu variabel terikat (*dependent*) dan satu variabel bebas (*independent*). Semakin nyata hubungan linier (garis lurus), maka semakin kuat atau tinggi derajat hubungan garis lurus antara kedua variabel atau lebih. Namun jika terdapat hubungan dua variabel yang tidak linier, maka koefisien tersebut tidak terdapat adanya hubungan yang kuat antara dua variabel yang sedang diuji (Safitri, 2016).

2.10 Kerangka Konseptual

2.10.1. Kerangka teori



Gambar 2. 2 Kerangka Teori

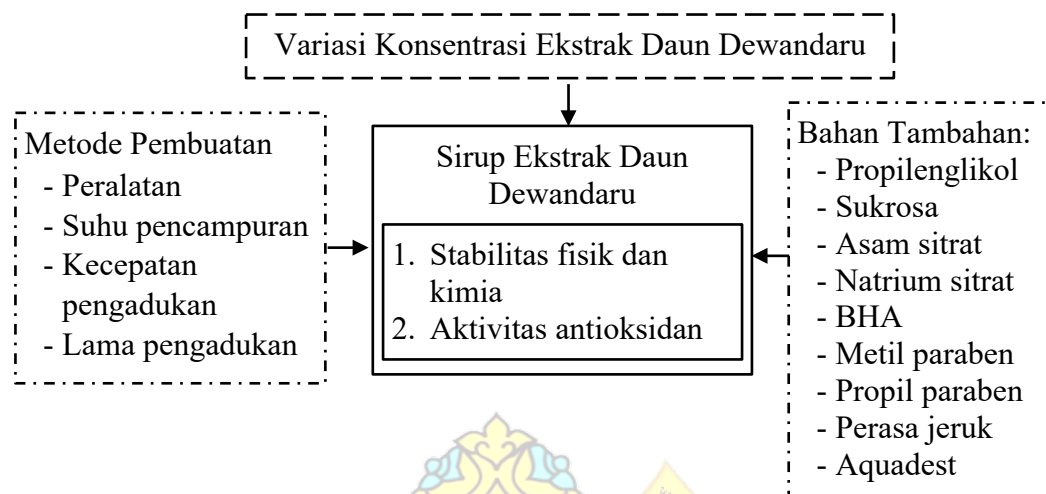
Keterangan :

←---- : Alur pemecahan masalah (solusi)

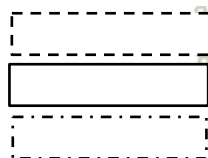
————→ : Alur sebab akibat

--→ : Hubungan tidak langsung (dugaan)

2.10.2. Kerangka konsep



Keterangan :



= Variabel bebas (diteliti)

= Variabel terikat (diteliti)

= Variabel kontrol (tidak diteliti)

Gambar 2. 3 Kerangka Konsep

2.11 Hipotesis

1. Diduga formulasi sediaan sirup daun dewandaru (*Eugenia uniflora L.*) stabil secara fisik dan kimia setelah disimpan selama tiga bulan pada suhu kamar.
2. Diduga sediaan sirup daun dewandaru (*Eugenia uniflora L.*) memiliki aktivitas antioksidan.