

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kurangnya kesadaran dalam menjaga pola hidup sehat serta pola makan yang cenderung instan di masyarakat mengakibatkan rentannya pembentukan radikal bebas dalam tubuh. Radikal bebas ini meliputi *reactive oxygen species* (ROS), *reactive nitrogen species* (RNS), spesies sulfur reaktif, dan spesies karbon reaktif (Čižmárová et al., 2023). Senyawa antioksidan melindungi tubuh dari radikal bebas dengan melengkapi kekurangan elektron radikal bebas sehingga dapat menghambat terjadinya reaksi berantai (Handayani et al., 2018). Antioksidan dapat meningkatkan sistem kekebalan tubuh (Nursyahrina & Lestari, 2021). Tubuh sendiri menghasilkan radikal bebas dari neutrofil dan makrofag yang berfungsi membunuh mikroba patogen (Fadlilah & Lestari, 2023). Oleh karena itu keseimbangan antara jumlah antioksidan dan radikal bebas sangat penting untuk melindungi dan memaksimalkan fungsi sel terutama sel yang terlibat dalam sistem (Fadlilah & Lestari, 2023).

Salah satu tumbuhan yang dapat menangkal radikal bebas adalah kelor (*Moringa oleifera* L.). Daun kelor sebagai imunomodulator dapat meningkatkan jumlah sel darah putih dan sel imunoglobulin secara signifikan, sehingga merangsang respon imun humoral dan seluler (Proverawati & Nuriya, 2021). Ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera* L.) yang diperoleh dengan metode infusa mengandung flavonoid, fenol, triterpenoid, steroid, saponin, tanin yang larut dalam air (Djamil, 2017). Ekstrak etanol daun kelor mengandung senyawa alkaloid, terpenoid, triterpenoid, saponin, flavonoid, dan tanin yang memiliki aktivitas antioksidan (Putra et al., 2016; Sugihartini et al., 2019; Rivai, 2020; Saputra et al., 2020; Desiasni et al., 2021). Ekstrak etanol daun kelor memiliki aktivitas antioksidan sangat kuat dengan nilai IC₅₀ sebesar 4,289 µg/ml (Susanty et al., 2019). Dengan pemberian dosis 250 mg/kg BB mencit ekstrak etanol daun kelor terbukti dapat memberikan efek sebagai imunomodulator terhadap fagositosis

mencit (Nursida et al., 2016), yang jika dikonversi ke dosis manusia menjadi 1.939,5 mg/70kg BB atau 27,707 mg/kg BB manusia. Senyawa yang berperan dalam untuk meningkatkan sistem imun dan berefek sebagai imunomodulator, yaitu flavonoid, terpenoid, saponin dan alkaloid (Gupta et al., 2010; Nfambi et al., 2015; Oyewo, 2013). Untuk mendapatkan efek imunomodulator dari ekstrak tanaman ini tentu saja tidak bisa dikonsumsi secara langsung dalam bentuk ekstraknya, dikarenakan rasa yang pahit sehingga akan membuat konsumen tidak nyaman. Pada bidang farmasi pengolahan ekstrak mentah dari suatu tumbuhan dapat dibuat dalam berbagai bentuk sediaan, contohnya dalam bentuk tablet.

Tablet merupakan sediaan padat yang mengandung bahan obat dengan atau tanpa bahan pengisi. Sediaan tablet banyak dicari oleh konsumen karena kemudahannya dalam penggunaan, ukuran serta dosis yang akurat, dan daya tahan penyimpanan yang baik. Beberapa keunggulan tablet termasuk ukurannya yang lebih kompak, biaya produksinya yang lebih ekonomis, dosis yang tepat, pengemasan yang mudah, sehingga membuatnya lebih praktis digunakan dibandingkan dengan jenis obat lainnya (Suparman et al., 2021).

Dalam pembuatan tablet selain memperhatikan sifat bahan aktif, juga perlu memperhatikan penggunaan bahan tambahan yang berperan penting dalam memformulasikan sediaan tablet. Salah satu eksipien dalam sediaan tablet yaitu bahan pengikat (*binder*) (Meirista et al., 2023). Penggunaan zat pengikat pada formulasi tablet dimaksudkan untuk pengikat zat aktif dengan bahan tambahan sehingga didapatkan granul yang baik, dengan didaparkannya granul yang baik akan meningkatkan kekompakan tablet (Kusumo & Mita, 2016). Bahan pengikat yang dapat yang dapat digunakan dalam pembuatan sediaan tablet salah satunya adalah maltodekstrin.

Maltodekstrin adalah campuran polimer sakarida bergizi dan tidak manis yang terdiri dari unit D-glukosa, dengan dekstrosa dan maltosa dalam jumlah relatif kecil yang terkandung didalamnya. Konsentrasi maltodekstrin sebagai bahan pengikat dalam formulasi granul metode granulasi basah yakni 3-10% (Sheskey et al., 2017). Keunggulan maltodekstrin yaitu dapat mempercepat proses pengeringan,

mencegah kerusakan komponen akibat panas selama pengeringan, melapisi komponen flavour dan memperbesar volume (Hartiati & Mulyani, 2015).

Berdasarkan pertimbangan di atas akan dilakukan penelitian tentang formulasi sediaan tablet dari ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera L.*) dengan variasi konsentrasi maltodekstrin sebagai pengikat.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah tablet ekstrak etanol daun kelor (*Moringa oleifera L.*) memenuhi persyaratan mutu fisik sediaan tablet?
2. Apakah ada perbedaan mutu fisik tablet ekstrak etanol daun kelor (*Moringa oleifera L.*) dengan variasi konsentrasi maltodekstrin 4%, 6%, 8% dan 10%?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Untuk mengetahui kesesuaian mutu fisik tablet ekstrak etanol daun kelor (*Moringa oleifera L.*) dengan persyaratan mutu fisik sediaan tablet.
2. Untuk mengetahui adanya perbedaan mutu fisik tablet ekstrak etanol daun kelor (*Moringa oleifera L.*) dengan variasi konsentrasi maltodekstrin 4%, 6%, 8% dan 10%.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat teoritis

Dapat menambah wawasan ilmu tentang formulasi dan evaluasi sediaan tablet, serta sebagai sumber data acuan untuk peneliti dengan masalah yang sama dimasa yang akan datang.

1.4.2 Manfaat praktis

Memberikan informasi kepada seluruh masyarakat terkait pemanfaatan ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera L.*) yang dapat diformulasikan dalam bentuk sediaan tablet.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tanaman Kelor (*Moringa oleifera* L.)

Tanaman kelor (*Moringa oleifera* L.) adalah spesies tanaman yang umum dibudidayakan dari keluarga *Moringaceae*. Kelor merupakan tanaman asli daerah sub-Himalaya di India, Pakistan, Bangladesh, dan Afghanistan. Sekarang kelor ini sudah tersebar luas dan dinaturalisasi di banyak tempat di daerah tropis seperti Indonesia. Di Indonesia, tanaman kelor memiliki beragam nama di beberapa wilayah di antaranya kelor (Jawa, Sunda, Bali, Lampung), maronggih (Madura), moltong (Flores), keloro (Bugis), ongge (Bima), murong atau barunggai (Sumatera) dan hau fo (Timur) (Marhaeni, 2021). Tanaman kelor (*Moringa oleifera* L.) dapat bertahan hidup di tanah yang kurang subur, dan juga sedikit terpengaruh oleh kekeringan (Sultana, 2020).



Sumber : <https://id.wikipedia.org/wiki/Kelor>

Gambar 2.1 Tanaman Kelor (*Moringa oleifera* L.)

2.1.1 Deskripsi tanaman kelor (*Moringa oleifera* L.)

Tanaman kelor merupakan famili *moringaceae* yang paling banyak digunakan di kalangan masyarakat, tinggi pohonnya diantara 5-12 m. Tanaman ini merupakan tanaman yang tumbuh baik di daerah tropis atau tanah berpasir kering dengan kisaran pH 5 sampai 9. Batang tanaman kelor lurus dan memiliki bentuk permukaan batang bergaris dan memiliki warna hijau keabu-abuan. Daun kelor memiliki bentuk bulat telur dengan tepi daun rata, ukuran daunnya kecil-kecil, merupakan daun majemuk dan tersusun selang-seling dalam satu tangkai, daun basal, helai daun berwarna hijau muda. Daun kelor umumnya tipis dan lunak, pada daun muda memiliki tekstur lembut dan lemas, sedangkan pada daun yang sudah tua teksturnya berubah menjadi lebih keras dan agak kaku. Bentuk ujung daun terdapat 3 keragaman yaitu, tumpul, membulat, dan runcing. Tanaman kelor terdapat bunga yang berwarna putih kekuningan dan memiliki pelepah bunga berwarna hijau. Bunga kelor terdapat di ketiak daun atau biasa disebut axillaris. Kulit tanaman kelor memiliki getah yang berwarna didominasi oleh warna merah dan cokelat kehitaman. Bagian kulit tanaman kelor memiliki penampakan fisik yang kuat dan keras, retak-retak dan licin (Rianto et al., 2020). Menurut *Integrated Taxonomic Information System* (2017), klasifikasi tanaman kelor sebagai berikut:

Kingdom : *Plantae*
 Divisi : *Spermatophyta*
 Kelas : *Dicotyledoneae*
 Ordo : *Brassicales*
 Keluarga : *Moringaceae*
 Genus : *Moringa*,
 Spesies : *Moringa oleifera* Lamk

2.1.2 Kandungan kimia dan manfaat tanaman kelor (*Moringa oleifera* L.)

Kelor adalah tumbuhan kayu lunak abadi, tetapi telah populer untuk penggunaan obat dan industri tradisional selama berabad-abad (Sari, 2023). Secara tradisional, daun kelor (*Moringa oleifera* L.) telah digunakan untuk mengobati

banyak penyakit, seperti kelemahan saraf, kelumpuhan, asma, diabetes, tekanan darah, diare, demam, batuk, kolera, sesak, pembesaran hati dan limpa, infeksi dan maag, serta peradangan, dan untuk mempercepat penyembuhan luka (Sultana, 2020). Hasil uji fitokimia terhadap daun kelor diketahui mengandung berbagai senyawa metabolit sekunder seperti tannin, steroid, triterpenoid, flavonoid, saponin, antarquinon, dan alkaloid. Hasil tersebut penelitian menunjukkan bahwa senyawa-senyawa metabolit sekunder seperti alkaloid, tannin, steroid, terpenoid, flavonoid, saponin, quinon dan alkaloid semuanya merupakan senyawa-senyawa yang mampu bertindak sebagai antioksidan dan memiliki potensi sebagai obat (Yati & Candra, 2018). Kandungan antioksidan ditandai dengan nilai IC₅₀ (50,595 µg/mL) dan nilai AAI (0,98) pada ekstrak etanol daun kelor 70%. Daun kelor juga memiliki aktivitas sebagai imunomodulator yang dapat mempengaruhi respon imun. Senyawa flavonoid seperti quercetin dan kaempferol pada daun kelor mempunyai aktivitas sebagai imunomodulator. Senyawa tersebut bekerja dengan cara mempengaruhi respon imun untuk memicu atau menghambat proliferasi dan aktivasi sel imun seperti limfosit, makrofag, sel CD4+, dan sel CD8+, yang mampu merangsang pelepasan berbagai sitokin dan molekul lain yang terlibat dalam proses imun (Poluan et al., 2023).

2.2 Metode Maserasi Berbantu Gelombang Ultrasonik

Maserasi berbantu gelombang ultrasonik merupakan ekstraksi yang tepat untuk menghasilkan kandungan senyawa bioaktif dari sumber alami yang dapat diaplikasikan pada produk pangan dengan waktu ekstraksi yang singkat. *Ultrasonic-assisted extraction* menggunakan gelombang ultrasonik dengan frekuensi lebih besar dari 20 kHz (Maran et al., 2017).

Metode ini memiliki kelebihan dapat mengekstraksi lebih cepat, efisien, ramah lingkungan, tidak memerlukan panas dalam prosesnya dan dapat menghasilkan produk murni dengan rendemen yang lebih tinggi (Widyasanti et al., 2018). Keuntungan lain dari ekstraksi berbantu gelombang ultrasonik ialah kontak permukaan antara padatan dan cairan yang lebih luas dan optimal, karena kontak langsung antara partikel dan gelombang ultrasonik (Buanasari et al., 2019).

2.3 Tablet

Tablet adalah sediaan padat mengandung bahan obat dengan atau tanpa bahan pengisi (Kemenkes RI, 2020) Tablet dapat dibuat secara kempa-cetak. Tablet umumnya berbentuk bundar dengan permukaan datar atau konveks (cembung) dan berbentuk khusus seperti kaplet, segitiga, lonjong, persegi empat, dan heksagonal. Tablet juga memiliki ukuran, bobot, kekerasan, ketebalan, sifat disolusi, dan disintegrasi tergantung pada maksud penggunaan dan metode pembuatan. Tablet terbukti menunjukkan suatu bentuk yang efisien dan praktis, ideal untuk pemberian zat aktif secara oral, ketepatan dosis yang lebih pasti, mudah digunakan dan tidak memerlukan keahlian khusus, dan memiliki sifat stabilitas yang lebih baik dibandingkan bentuk sediaan lain (Murtini & Elisa, 2018).

2.4 Jenis-jenis Tablet

Tablet yang digunakan peroral dibagi menjadi tablet kempa/tablet standar, tablet multi kempa, tablet salut kempa, tablet lepas-lambat diperpanjang, tablet salut enterik, tablet salut gula/coklat, tablet salut film (tipis), tablet kunyah, tablet *effervescent*, dan tablet lepas segera atau *immediate release*.

- a. Tablet kempa/tablet standar: tablet tak bersalut yang dibuat dengan siklus pengempaan tunggal dan biasanya terdiri atas zat aktif tunggal atau lebih dengan penambahan zat pembantu/pembawa.
- b. Tablet multi kempa: tablet yang dibuat dengan lebih dari satu siklus kempa tunggal.
- c. Tablet salut kempa: tablet kempa yang di buat dengan mengempa granulasi tablet tambahan di sekeliling tablet inti, disebut juga tablet salut kering.
- d. Tablet lepas-lambat diperpanjang: tablet yang memberikan sejumlah zat aktif awal yang cukup untuk menimbulkan kerja dengan cepat terhadap respon terapi awal yang diinginkan dan sejumlah zat aktif tambahan yang mempertahankan responsi terapi yang ditimbulkan konsentrasi awal selama beberapa jam yang diinginkan melebihi masa kerja yang diberikan.

- e. Tablet salut enterik: tablet kempa konvensional disalut dengan suatu zat seperti selak atau suatu senyawa selulosa, yang tidak terdisolusi dalam lambung, tetapi larut dalam saluran usus.
- f. Tablet salut gula/coklat: tablet kempa konvensional yang disalut dengan beberapa lapisan tipis larutan gula berwarna atau tidak berwarna secara berturut-turut.
- g. Tablet salut film (tipis): tablet kempa konvensional disalut dengan film tipis polimerik larutan air diberi warna atau tidak diberi warna yang terdisintegrasi segera dalam saluran cerna.
- h. Tablet kunyah: tablet kempa yang didesain untuk dikunyah sebelum ditelan.
- i. Tablet *effervescent*: tablet *effervescent* dilakukan dengan cara kompresi granulasi yang mengandung garam-garam *effervescent* atau bahan-bahan lain yang mampu melepaskan gas ketika bercampur dengan air. Campurannya biasanya adalah asam dan basa. Asamnya adalah asam sitrat atau asam tartrat, sedangkan basanya adalah basa karbonat (Murtini & Elisa, 2018).
- j. Tablet lepas segera atau *immediate release* (IR) : tablet yang hancur dengan cepat hingga terdisolusi dan dapat melepaskan *active pharmaceutical ingredient* (API) atau zat aktifnya. Pelepasan segera dapat diperoleh dengan adanya diluent atau carrier yang sesuai sebagai syarat eksipien farmasi (Winokan & Sopyan, 2019).

2.5 Bahan Tambahan (*Excipient*) Sediaan Tablet

Eksipien atau bahan tambahan/bahan penolong merupakan bahan selain zat aktif yang ditambahkan dalam formulasi suatu sediaan untuk berbagai tujuan atau fungsi. Walaupun eksipien bukan merupakan zat aktif, tetapi eksipien mempunyai peranan atau fungsi yang sangat penting dalam formulasi tablet, karena tidak ada satupun zat aktif yang dapat langsung dikempa menjadi tablet tanpa membutuhkan eksipien. Selain itu, eksipien juga membantu selama proses pembuatan, melindungi, mendukung, dan meningkatkan stabilitas dan bioavailabilitas sediaan, juga membantu dalam meningkatkan keamanan dan efektifitas produk selama distribusi dan penggunaan (Haeria et al., 2017). Bahan tambahan (*exipient*) terdiri dari bahan

pengisi (*diluent*), penghancur (*disintegrator*), pengikat (*binder*), pelicin (*lubricant*) dan pelincir (*glidant*) (Meirista et al., 2023).

2.5.1 Bahan pengisi (*filler/diluent*)

Bahan pengisi (*filler/diluent*), digunakan untuk memperbesar volume tablet. Bahan pengisi dibutuhkan untuk membuat bulk (menambah bobot sehingga memiliki bobot yang sesuai untuk dikempa), memperbaiki kompresibilitas dan sifat alir bahan aktif yang sulit dikempa, serta memperbaiki daya kohesi sehingga dapat dikempa langsung. Jumlah bahan pengisi yang dibutuhkan bervariasi, berkisar 5-80% dari bobot granul (tergantung jumlah zat aktif dan bobot granul yang diinginkan) (Murtini & Elisa, 2018). Bahan pengisi yang biasa digunakan dalam sediaan tablet diantaranya laktosa, selulosa, kalsium fosfat, Avicel pH 101 (*microcrystalline cellulose*) dan kalsium sulfat dihidrat (Pratiwi et al., 2023).

2.5.2 Bahan pengikat (*binder*)

Penggunaan bahan pengikat pada formulasi tablet dimaksudkan untuk pengikat zat aktif dengan bahan tambahan sehingga didapatkan granul yang baik, dengan didapatkannya granul yang baik akan meningkatkan kekompakan tablet (Kusumo & Mita, 2016). Bahan pengikat (*binder*), digunakan agar granul tidak pecah atau retak, dapat merekat. Pada granulasi basah, bahan pengikat biasanya ditambahkan dalam bentuk larutan (dibuat *solution*, mucilago atau suspensi), namun dapat juga ditambahkan dalam bentuk kering, setelah dicampur dengan massa yang akan digranul baru ditambahkan pelarut. Pada proses granulasi, dengan adanya bahan pengikat dalam bentuk cair maka bahan pengikat akan membasahi permukaan partikel, selanjutnya terbentuk jembatan cair (*liquid bridges*) antar partikel. Selanjutnya partikel yang berikatan akan semakin banyak sehingga terjadi pertumbuhan/pembesaran granul. Setelah proses pengayakan dilakukan proses pengeringan yang mengakibatkan terbentuknya jembatan padat antara partikel yang saling mengikat membentuk granul (Murtini & Elisa, 2018). Untuk pembuatan obat dengan metode granulasi basah dapat digunakan jenis pengikat polimer alami (gelatin, akasia, tragakan, pati, sukrosa dan glukosa). Adapun pengikat dengan bahan semisintetik dan sintetik seperti turunan selulosa, turunan vinil pirolidon dan

pati hasil modifikasi. Diantara bahan golongan tersebut yang sangat sering digunakan adalah povidon (polivinil pirolidon, PVP), copovidon, hidroksi propil selulosa, metil selulosa, hidroksi propil metil selulosa (hipermelos, HPMC), etil selulosa, dan natrium karboksi metil selulosa (Pratiwi et al., 2023).

2.5.3 Bahan penghancur (*disintegrant*)

Bahan penghancur (*disintegrant*) digunakan agar tablet dapat hancur dalam saluran pencernaan. Kecepatan kelarutan suatu obat dalam granul tergantung pada sifat fisika-kimia obat, dan juga kecepatan disintegrasi dan disolusi dari granul. Untuk mempercepat disintegrasi granul, maka ditambahkan disintegran/bahan penghancur. Bahan penghancur akan membantu hancurnya tablet menjadi granul, selanjutnya menjadi partikel-partikel penyusun yang akan meningkatkan kecepatan disolusi granul (Murtini & Elisa, 2018). Bahan penghancur pada formulasi tablet dimaksudkan untuk mempercepat larutnya obat selepas hancur menjadi fragmen kecil (Rohmani & Rosyanti, 2019). Bahan penghancur dapat ditambahkan secara intragranular, ekstragranular, atau penggabungan keduanya. Secara intragranular dalam metode granulasi basah, bahan penghancur ditambahkan ke eksipien lain sebelum membasahi serbuk dengan cairan granulasi sehingga tergabung dalam butiran. Sedangkan secara ekstragranular, bahan penghancur ditambahkan setelah terbentuk granul kering dan umumnya dilakukan sebelum kompresi (Handayani & Abdasah, 2016; (Rohmani & Rosyanti, 2019). Contoh *disintegrant* adalah *sodium starch glycolate/SSG* (Explotab®, Primojel®), *polacrilin potassium* (Amberlite IRP88®, Kyron T-314®), *crosspovidone* (polyplasdone XL®, Polysplasdone XL 10®), *croscarmellose sodium/CCS* (Ac-Di-Sol®), *dibasic kalsium fosfat* (Di-Cafos C92-14®), *hidroksi propil selulosa* (HPC) dan *mikrokirstalin selulosa/MCC* (MCC1000, MCC700, MCC500, avicel PH101, dan avicel PH102) (Pratiwi et al., 2023).

2.5.4 Bahan pelicin (*lubricant*)

Bahan pelicin (*lubricant*) adalah bahan yang berfungsi untuk mengurangi friksi antara permukaan dinding/tepi tablet dengan dinding *die* (tempat granul akan

dicetak) selama kompresi dan ejsi. Bahan pelicin ditambahkan pada pencampuran akhir/final *mixing*, sebelum proses pengempaan (Murtini & Elisa, 2018). Bahan yang dapat berfungsi sebagai lubrikan adalah magnesium stearat, natrium stearil fumerat, dan asam stearat (Pratiwi et al., 2023).

2.5.5 Antilekat (*anti-adherent*)

Anti-adherent adalah bahan yang dapat mencegah melekatnya (*sticking*) permukaan granul pada punch atas dan punch bawah. Talk, magnesium stearat, dan amilum jagung merupakan material yang memiliki sifat *anti-adherent* yang sangat baik (Murtini & Elisa, 2018). Bahan yang sering digunakan sebagai *anti-adherent* adalah *colloidal silicon dioxide* dan talkum (Pratiwi et al., 2023).

2.5.6 Bahan pelincir (*glidant*)

Bahan pelincir (*glidant*) berfungsi untuk memperbaiki fluiditas serbuk/granul. Fluiditas atau kemampuan mengalir merupakan parameter kritis dalam proses produksi sediaan tablet. Kemampuan mengalir dipengaruhi oleh sifat fisik dan kimia dari serbuk bahan yang digunakan seperti, ukuran partikel, distribusi ukuran partikel, dan kadar air, serta pengaruh dari sifat permukaan partikel (Pratiwi et al., 2023). Contoh bahan yang dapat berfungsi sebagai glidan adalah talkum, amylum, aerosol dan cabosi (Pratiwi et al., 2023).

2.6 Metode Pembuatan Tablet

2.6.1 Metode granulasi kering (*dry granulation/slugging*)

Metode granulasi kering (*dry granulation/slugging*) mengempa campuran bahan kering menjadi massa padat, yang selanjutnya dipecah lagi untuk menghasilkan partikel yang berukuran lebih besar dari serbuk semula (granul). Prinsip dari metode granulasi kering adalah membuat granul secara mekanis, tanpa bantuan bahan pengikat dan pelarut. Granulasi kering digunakan untuk bahan aktif yang memiliki dosis efektif yang terlalu tinggi untuk dikempa langsung atau bahan aktif yang sensitif terhadap pemanasan dan kelembaban. Adapun tahapan pada metode granulasi kering yakni mencampur semua serbuk (fase dalam dan fase luar) atau hanya fase dalam saja dalam alat campur, kemudian membuat gumpalan

serbuk dalam mesin kompaktor, lalu diayak dengan mesin granulator. Setelah diayak, campur granul dengan komponen lubrikan, desintegran, dan glidan dalam mesin pencampur khusus menjadi massa kempa. Terakhir massa kempa dikempa menjadi tablet jadi dalam mesin tablet (Murtini & Elisa, 2018).

2.6.2 Metode granulasi basah (*wet granulation*)

Granulasi basah adalah proses pencampuran partikel bahan aktif dan excipien menjadi partikel yang lebih besar (agregat) dengan menambahkan cairan pengikat dalam jumlah yang tepat sehingga terjadi massa lembap yang dapat digranulasi. Prinsip dari metode granulasi basah adalah membasahi massa granul dengan larutan pengikat tertentu sampai mendapat tingkat kebasahan tertentu kemudian massa yang basah tersebut digranulasi. Granulasi basah biasanya digunakan bila bahan aktif tahan terhadap lembab dan panas, sulit dicetak langsung karena sifat aliran, dan kompresibilitasnya tidak baik. Untuk zat aktif yang dosis besar yang mempunyai aliran atau kemampatan yang buruk, harus digranulasi dengan metode basah, untuk memperoleh aliran dan kohesi yang cocok untuk pengempaan. Adapun tahapan pada metode granulasi basah yakni mencampur zat aktif dan excipien (komponen fase dalam) di dalam alat campur, kemudian membuat/menyiapkan cairan pengikat. Setelah itu, membuat massa granulasi serbuk dengan cairan pengikat dalam alat campur, menggranulasi basah massa granul dengan ayakan nomor mesh 6-12, terakhir granul basah dikeringkan pada suhu $\pm 50^0$ - 60^0 C dalam lemari pengering (oven). Setelah granul kering dilakukan pengayakan dengan mesin granulator. Setelah diayak, campur granul dengan komponen fase luar (lubrikan, desintegran, dan glidan) dalam mesin pencampur khusus menjadi massa kempa. Massa kempa dikempa menjadi tablet jadi dalam mesin tablet (Murtini & Elisa, 2018).

Keuntungan granulasi basah yaitu sifat kohesi dan kompresibilitas serbuk dapat ditingkatkan dengan penambahan pengikat, serbuk dengan bobot jenis nyata rendah (voluminous) dan berdebu dapat ditangani tanpa menghasilkan banyak debu sehingga dapat mencegah kontaminasi silang, granulasi basah dapat mencegah terjadinya segregasi komponen-komponen sehingga diperoleh sediaan dengan

keseragaman kandungan yang baik, granulasi basah dapat digunakan untuk pembuatan tablet dengan sistem pelepasan zat aktif terkendali (Dhamayanti et al., 2015).

2.6.3 Metode cetak (kempa) langsung

Metode cetak (kempa) langsung, adalah suatu metode pembuatan tablet dengan mengempa langsung campuran bahan aktif dan excipien kering tanpa melalui perlakuan awal terlebih dahulu. Metode cetak (kempa) langsung digunakan apabila zat aktif memiliki sifat alir dan kompresibilitas yang baik, berbentuk kristal, dan hanya dapat digunakan pada kondisi zat aktif yang kecil dosisnya, serta zat aktif tersebut tidak tahan terhadap panas dan lembap. Adapun tahapan pada metode cetak (kempa langsung) yakni mencampur semua serbuk (semua komponen) dalam alat campur menjadi massa kempa, kemudian massa kempa dicetak menjadi tablet jadi dalam mesin tablet (Murtini & Elisa, 2018).

2.7 Monografi Bahan Tambahan

2.7.1 Maltodekstrin

Maltodekstrin memiliki rasa manis, tidak berbau, serbuk atau granul putih, higroskopis. Konsentrasi sebagai bahan pengikat dalam formulasi tablet dengan metode granulasi basah yakni 3-10%. Mudah larut dalam air, sedikit larut dalam etanol (95%). Maltodekstrin stabil setidaknya selama 1 tahun bila disimpan pada suhu dingin (<30°C) dan kelembaban relatif kurang dari 50%. Maltodekstrin harus disimpan dalam wadah tertutup baik dalam tempat yang sejuk dan kering (Sheskey et al., 2017). Maltodekstrin dipilih sebagai pengisi dan divariasikan karena merupakan bahan pengisi yang memiliki beberapa keunggulan, yaitu dapat mempercepat proses pengeringan, mencegah kerusakan komponen akibat panas selama pengeringan, melapisi komponen flavour dan memperbesar volume (Hartiati & Mulyani, 2015).

2.7.2 Primojel® (*sodium starch glycolate*)

Pemerian primojel® (*sodium starch glycolate*) yakni berwarna putih atau hampir putih, mengalir bebas, sangat higroskopis. Konsentrasi primojel® dalam

formulasi granul sebagai bahan penghancur (*disintegrant*) yakni 2-8%, dengan konsentrasi optimum 4%, meskipun dalam banyak kasus konsentrasi 2% sudah cukup. Praktis tidak larut dalam metilen klorida, hal ini memberikan suspensi transparan dalam air. Stabil meskipun sangat higroskopis, harus disimpan dalam wadah tertutup baik untuk melindungi dari berbagai variasi kelembaban dan suhu yang dapat menyebabkan caking. Mekanisme disintegrasi primojel® adalah dengan cara pengembangan, dimana ketika primojel® dibasahi dengan air, maka air yang masuk ke dalam pori-pori granul akan menyebabkan primojel® mengembang, sehingga partikel-partikel dalam granul saling bergesekan karena adanya tekanan mekanik di dalam granul sehingga menyebabkan granul hancur. Waktu larut primojel® tidak terganggu oleh peningkatan tekanan kompresi granul dan adanya eksipien hidrofobik seperti lubrikan (Sheskey et al., 2017).

2.7.3 Avicel pH 101 (*microcrystalline cellulose*)

Avicel atau mikrokristalin selulosa merupakan bahan tambahan yang dapat digunakan sebagai bahan pengikat, pengisi, penghancur dalam pembuatan tablet. Avicel cocok untuk zat aktif yang peka lembap atau untuk bahan-bahan yang bersifat lekat-lekat atau higroskopis (Indriawan et al., 2023). Avicel pH 101 memiliki harga yang relatif mahal, tetapi Avicel dapat digunakan sebagai bahan pengikat, pengisi, penghancur, dan pelicin dalam pembuatan tablet. Laktosa digunakan bersama dengan avicel pH 101 karena laktosa memiliki stabilitas yang baik dalam kombinasinya dengan bahan lain dan dari sisi ekonomi laktosa relatif murah (Kokafrinsia & Saryanti, 2021).

2.7.4 Aerosil (*colloidal silicon dioxide*)

Aerosil memiliki karakteristik serbuk putih, ringan, tidak berbau. Dalam sediaan tablet, selain digunakan sebagai bahan pengering, aerosil juga digunakan sebagai bahan pengisi. penggunaan aerosil sebagai bahan adsorben karena mengandung gugus sinalol yang dapat mengikat 40% air dari massanya, meskipun demikian ekstrak masih dapat mempertahankan daya alirnya. Aerosil dapat digunakan sebagai adsorben pada konsentrasi 0-20% (Islamiarti et al., 2021). Aerosil banyak digunakan dalam produk farmasi oral dan topikal dan umumnya

dianggap sebagai eksipien yang pada dasarnya tidak beracun dan tidak menyebabkan iritasi (Sheskey et al., 2017).

2.7.5 Magnesium stearat

Magnesium stearat memiliki karakteristik sangat halus, putih, berbau samar seperti asam stearat, rasa khas. Konsentrasi sebagai bahan pelicin (*lubricant*) dalam formulasi tablet dan kapsul yakni 0,25-0,5%. Pada penelitian Syofyan et al. (2015), diketahui bahwa konsentrasi magnesium stearat sebanyak 1% yang dikombinasikan dengan talk sebanyak 2% menghasilkan profil disolusi tablet yang lebih tinggi jika dibandingkan dengan kombinasi konsentrasi yakni 2%: 2% dan 2%: 1%. Magnesium stearat praktis tidak larut dalam kloroform, etanol, dan ether pada suhu 20°C (kecuali dinyatakan lain). Magnesium stearat merupakan serbuk kohesif sehingga memiliki sifat alir yang buruk. Disimpan dalam wadah tertutup rapat di tempat yang sejuk dan kering (Sheskey et al., 2017).

2.7.6 Talkum

Pemerian talkum yakni berwarna putih hingga putih keabu-abuan, tidak berbau, dan bubuk kristal tidak beraturan. Konsentrasi talkum sebagai antilekat dalam formulasi tablet yakni 1-10%. Talkum bersifat praktis tidak larut dalam asam encer dan alkali, pelarut organik, dan air. Talkum dapat disimpan dalam wadah tertutup baik di tempat yang sejuk dan kering (Sheskey et al., 2017).

2.8 Uji Mutu Fisik Granul

2.8.1 Uji kadar air

Uji kadar air dilakukan untuk melihat kelembaban granul pada metode granulasi basah, dimana jika kadar air terlalu tinggi dapat membuat granul menjadi lembab (Murtini & Elisa, 2018). Kelembapan yang berlebih menyebabkan granul memiliki sifat alir yang buruk, pengisian granul ke dalam ruang cetak akan berlangsung tidak kontinu dan homogen, pembebasan uap air ketika dikompresi sehingga granul akan melekat pada dinding ruang cetak, dan mengurangi kekerasan granul. Persyaratan kadar air yang baik adalah pada rentang 2-5 % (Syukri, 2018).

2.8.2 Uji sifat alir

Pengujian sifat alir granul dilakukan dengan mengukur kecepatan alir dan sudut istirahat, yang bertujuan untuk menilai apakah granul yang diperoleh dapat mengalir dengan baik, sehingga pada saat proses produksi granul dapat mengalir baik ke dalam die dan menjamin keseragaman bobot (Sholikhatia et al., 2022). Karakterisasi dari aliran granul dapat dilakukan dengan banyak metode, baik tidak langsung (*indirect methods*) atau secara langsung (*direct measurements of flow*) (Aulton & Taylor, 2018).

a. Metode tidak langsung (*indirect methods*)

1) Sudut istirahat (*angle of repose*): sudut istirahat telah digunakan sebagai metode tidak langsung untuk mengukur aliran granul, karena hubungannya dengan kohesi interpartikulat. Granul dengan sudut istirahat $>45^\circ$ memiliki sifat aliran yang tidak memuaskan, sedangkan sudut minimum mendekati 25° akan memiliki sifat aliran yang sangat baik. Sudut istirahat adalah sudut maksimum yang dibentuk permukaan granul pada permukaan horizontal. Ukuran partikel, besarnya gaya tarik menarik, dan gaya gesek antar partikel merupakan hal yang mempengaruhi besar kecilnya sudut istirahat. Ukuran partikel yang semakin kecil menyebabkan semakin tingginya gaya kohesivitas, hal ini dapat menyebabkan granul sulit mengalir dan sudut istirahat yang terbentuk semakin besar. Adapun persyaratan sudut istirahat granul yakni antara $25-30^\circ$ (Sholikhatia et al., 2022).

$$\text{Rumus kecepatan alir} = \frac{\text{bobot granul}}{\text{waktu alir}} \text{ (g/detik)} \dots \dots \dots (2.1)$$

$$\text{Rumus sudut istirahat : } \alpha = \tan^{-1} h/r \dots \dots \dots (2.2)$$

(Cheiya et al., 2023)

Tabel 2.1 Kategori Sifat Alir Granul Berdasarkan Sudut istirahat

Sudut istirahat (°)	Sifat Alir
25-30	Sangat baik
31-35	Baik
36-40	Cukup (bantuan alir tidak diperlukan)
41-45	Agak cukup (mungkin terputus. Bantuan alir diperlukan)

Sudut istirahat (°)	Sifat Alir
46-55	Buruk (diperlukan agitasi dan getaran)
56-55	Sangat buruk
>65	Sangat, sangat buruk

Sumber : (Aulton & Taylor, 2018)

2) Indeks kompresibilitas: uji kompresibilitas didasarkan pada pengukuran densitas nyata dan densitas mampat. Selain itu, kompresibilitas juga digunakan untuk menentukan sifat alir. Semakin kecil nilai kompresibilitas menunjukkan granul memiliki sifat alir yang baik. Kerapatan granul dapat mempengaruhi kompresibilitas, porositas granul, dan sifat-sifat lainnya. Granul yang keras dan padat memerlukan kompresi yang lebih besar untuk menghasilkan kohesi yang kompak (Murtini & Elisa, 2018). Serbuk yang padat cenderung memiliki kekuatan kohesi yang lebih besar daripada yang kurang padat dan oleh karena itu akan lebih sulit mengalir. Kemudahan serbuk untuk mampat dapat digunakan sebagai metode tidak langsung untuk mengukur aliran serbuk. Uji sifat alir berdasarkan densitas nyata telah menjadi lebih populer dan dianggap efektif. Rasio Hausner dan indeks kompresibilitas adalah dua indikator yang paling baik dan efektif. Adapun rumus untuk menentukan Rasio Husner (Aulton & Taylor, 2018):

$$\text{Rasio Hausner} : \frac{\text{densitas mampat } (\rho_{B\max})}{\text{densitas nyata } (\rho_{B\min})} \times 100 \dots \dots \dots (2.3)$$

$$\% \text{ Indeks Kompresibilitas} = \frac{\rho_{\text{mampat}} - \rho_{\text{nyata}}}{\rho_{\text{mampat}}} \times 100\% \dots \dots \dots (2.4)$$

UNMAS DENPASAR (Suena et al., 2022)

Tabel 2.2 Hubungan antara Sifat Alir Granul, Persentase Kompresibilitas, dan Rasio Hausner

Indeks Kompresibilitas (%)	Rasio Hausner	Sifat alir
1-10	1,00-1,11	Sangat baik
11-15	1,12-1,18	Baik
16-20	1,19-1,25	Cukup
21-25	1,26-1,34	Agak cukup
26-31	1,35-1,45	Buruk
32-37	1,46-1,59	Sangat buruk
>37	>1,59	Sangat, sangat buruk

Sumber : (Aulton & Taylor, 2018)

b. Metode langsung (pengukuran aliran langsung)

Hopper flow rate: salah satu metode langsung sederhana yang digunakan untuk menentukan *flowability* granul, yakni mengukur kecepatan laju alir granul yang keluar dari hopper. Kecepatan alir menunjukkan sejumlah granul yang mengalir tiap detik. Kemudahan mengalirnya granul dapat dipengaruhi oleh banyaknya granul, sifat permukaan granul, dan kelembabannya. Waktu alir granul dikatakan baik apabila untuk 10 gram granul memerlukan waktu mengalir dari corong tidak lebih dari 1 detik atau 10 g/detik (Sholikhatia et al., 2022).

Tabel 2.3 Kategori Kecepatan Alir Serbuk

Nilai Kecepatan Alir (g/detik)	Sifat Alir
Sifat	Mengalir bebas
4-10	Mudah mengalir
1,6-4	Kohesif
<1,6	Sangat kohesif

Sumber: (Murtini & Elisa, 2018)

2.9 Uji Mutu Fisik Tablet

2.9.1 Uji organoleptis

Uji organoleptis melibatkan beberapa parameter yakni warna, bau, rasa, dan bentuk sediaan tablet. Pengujian ini penting untuk penerimaan konsumen dan pengontrolan keseragaman antara bahan dan tablet satu dengan lainnya (Murtini & Elisa, 2018).

2.9.2 Uji keseragaman bobot

Uji keseragaman bobot dilakukan untuk melihat tablet yang dihasilkan sudah seragam atau tidak, bobot tablet yang seragam menghasilkan tablet dengan kandungan yang seragam (Ulfa et al., 2018).

Dari 20 tablet tidak lebih dari 2 tablet yang masing-masing bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih besar dari pada harga yang ditetapkan dalam kolom A dan tidak satu tablet pun yang bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih besar dari harga yang ditetapkan dalam kolom B yang tertera pada (Tabel 2.4) (BPOM RI, 2023):

Tabel 2.4 Syarat Keseragaman Bobot Tablet

Bobot Rerata (mg)	Penyimpangan Terhadap Bobot Rerata (%)	
	A	B
< 25	15	30
26-150	10	20
151-300	7,5	15
> 300	5	10

Sumber : (BPOM RI, 2023)

2.9.3 Uji keseragaman ukuran

Keseragaman ukuran dilakukan untuk menguji ukuran tablet yang dilihat dari diameter dan tebal tablet sehingga dapat menghasilkan tablet yang ukurannya memenuhi syarat (Rahmat et al., 2019). Syaratnya kecuali dinyatakan lain, diameter tablet tidak lebih dari tiga kali dan tidak kurang dari satu sepertiga kali tebal tablet (Meirista et al., 2023).

2.9.4 Uji kekerasan

Uji kekerasan tablet dapat didefinisikan sebagai uji kekuatan tablet yang mencerminkan kekuatan tablet secara keseluruhan, yang diukur dengan memberi tekanan terhadap diameter tablet. Tablet harus mempunyai kekuatan dan kekerasan tertentu serta dapat bertahan dari berbagai guncangan mekanik pada saat pembuatan, pengepakan dan transportasi. Alat yang biasa digunakan adalah *hardness tester* (Gopalan & Gozali, 2018). Persyaratan kekerasan tablet adalah 4-8 kg (Rusdiah et al., 2021)

2.9.5 Uji kerapuhan (friabilitas)

Uji friabilitas tablet dilakukan untuk mengetahui ketahanan tablet terhadap guncangan yang terjadi pada proses pembuatan, pengemasan dan pendistribusian (Rusdiah et al., 2021). Syarat kerapuhan tablet tidak boleh kehilangan bobot lebih dari 1% (Meirista et al., 2023).

2.9.6 Uji waktu hancur

Pengujian waktu hancur pada tablet dilakukan untuk menentukan waktu yang dibutuhkan tablet untuk dapat hancur dalam tubuh sehingga zat aktif yang terkandung di dalamnya dapat diabsorpsi dalam saluran cerna hingga terdisolusi

dan zat aktif dapat mencapai sel target (Rahmat et al., 2019). Pengujian dilakukan sampai semua tablet tidak tersisa lagi di atas keranjang. Persyaratan untuk waktu yang dibutuhkan tidak lebih dari 30 menit (BPOM RI, 2023).

2.10 Analisis Statistik

Statistik berarti catatan angka-angka (bilangan), perangkaan, data yang berupa angka-angka yang dikumpulkan, ditabulasi, dikelompokkan, sehingga dapat memberi informasi yang berarti mengenai suatu masalah, gejala atau peristiwa. Sedangkan Statistik merupakan ilmu pengetahuan yang berhubungan dengan cara-cara mengumpulkan, menabulasi, menggolong-golongkan, menganalisis, dan mencari keterangan yang berarti dari data yang berupa bilangan-bilangan atau angka, sehingga dapat ditarik suatu kesimpulan atau keputusan tertentu (Rosalina et al., 2023)

Analisis statistik ada dua macam yaitu, analisis deskriptif dan analisis inferensial. Statistik deskriptif berkaitan dengan penerapan metode statistik mengenai pengumpulan, pengolahan, dan penyajian suatu gugus data sehingga bisa memberikan informasi yang berguna. Statistik deskriptif merupakan statistika yang menggunakan data pada suatu kelompok untuk menjelaskan atau menarik kesimpulan mengenai kelompok itu saja (Rosalina et al., 2023).

Statistik inferensi (*inference statistics*) merupakan cabang ilmu statistik yang berkaitan dengan penerapan metode-metode statistik untuk menaksir dan/atau menguji karakteristik populasi yang dihipotesiskan berdasarkan data sampel. Statistika inferensial menggunakan data dari suatu sampel untuk menarik kesimpulan mengenai populasi dari mana sampel tersebut diambil (Rosalina et al., 2023). Statistika inferensial bertujuan melakukan analisis data dan informasi yang sudah didapatkan serta menarik kesimpulan dari suatu sampel (Yam, 2020).

Dalam statistik inferensial dapat dikelompokkan menjadi dua, yaitu statistik parametrik dan non parametrik. Dalam statistik parametrik diperuntukkan dalam menganalisis jenis data interval dan rasio yang didapat dari kelompok keseluruhan atau populasi yang telah berdistribusi normal, apabila data interval dan rasio tidak terdistribusi normal maka dilakukan uji statistik non parametrik. Statistik non parametrik diperuntukkan dalam menganalisis data berjenis nominal dan ordinal

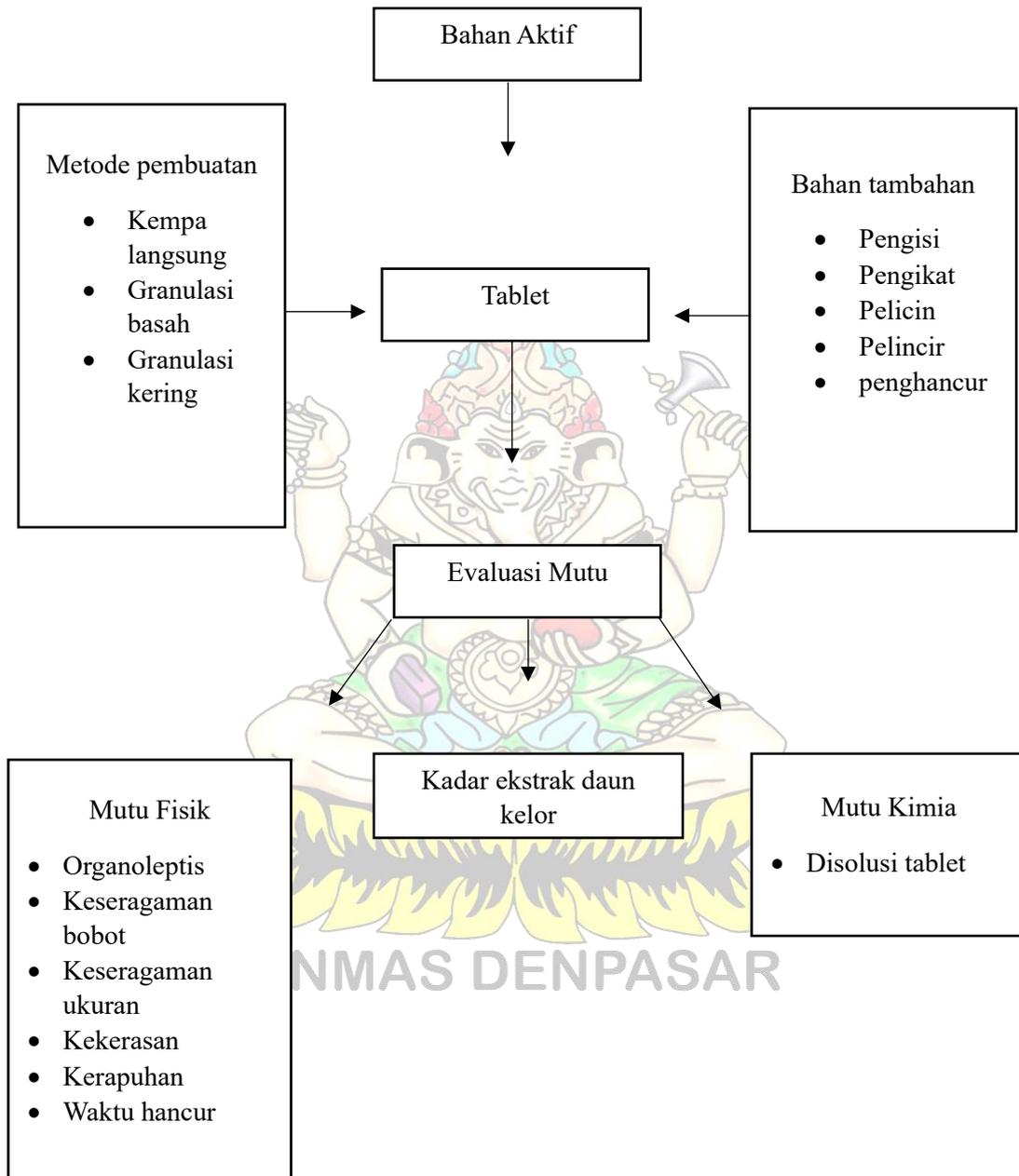
dari kelompok atau populasi yang memiliki karakteristik distribusi normal maupun tidak normal (Mustafa, 2022).

Uji beda adalah analisis statistik untuk mengidentifikasi perbedaan antara dua atau lebih variabel dalam data, terfokus pada kelompok-kelompok tertentu dalam jenis penelitian yang spesifik (Siregar et al., 2015). Uji beda yang digunakan untuk statistik parametrik adalah uji t, uji t diperuntukkan dalam mengungkap keberadaan perbedaan rata skor antara dua grup sampel. Data yang diolah menggunakan uji t memiliki skala interval atau rasio. Data yang didapat kemudian dianalisis dan telah mewakili populasi dengan memiliki karakteristik distribusi normal. Apabila data yang didapatkan tidak normal maka dapat menggunakan uji beda non parametrik (Mustafa, 2022). Uji beda untuk statistik nonparametrik, yaitu: Uji Wilcoxon pada kondisi sampel yang saling berhubungan, atau Uji *Mann-Withney* pada bentuk dua sampel yang saling bebas (Mustafa, 2022).

Pada penelitian ini uji parametrik yang digunakan adalah uji *One Way Anova*. *One Way Anova* atau dikenal dengan *anova* satu arah digunakan untuk membandingkan lebih dari dua kelompok. Syarat awal yang harus dipenuhi pada saat pengambilan sampel yang dilakukan secara random terhadap beberapa (> 2) kelompok yang independen, dimana nilai pada satu kelompok tidak tergantung pada nilai di kelompok lain (Palupi & Prasetya, 2022). Sedangkan untuk uji non parametrik pada penelitian ini menggunakan *Kruskal Wallis*. *Kruskal-Wallis* yang merupakan uji non parametrik untuk melihat perbedaan antar formula, dan dinyatakan terdapat perbedaan bermakna apabila $p < 0,05$ (Rozi et al., 2022).

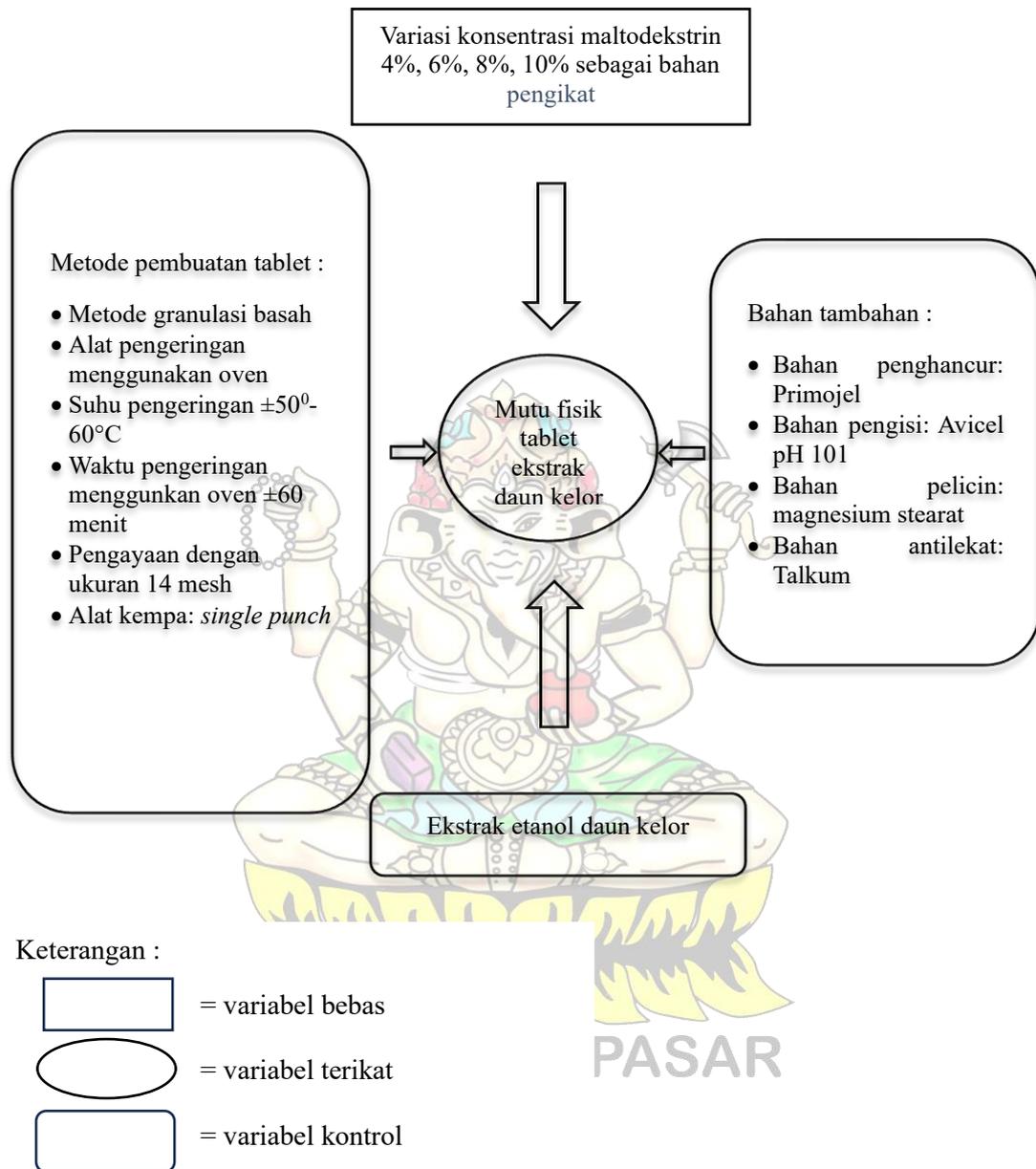
2.11 Kerangka Konseptual

2.11.1 Kerangka teori



Gambar 2.2 Kerangka Teori

2.11.2 Kerangka konsep



Gambar 2.3 Kerangka Konsep

2.12 Hipotesis

1. Diduga tablet ekstrak etanol daun kelor memenuhi persyaratan mutu fisik sediaan tablet.
2. Diduga ada perbedaan mutu fisik tablet ekstrak etanol daun kelor dengan variasi konsentrasi maltodekstrin 4%, 6%, 8%, dan 10%.

