

**PENGARUH PEMBERIAN KOMBINASI EKSTRAK ETANOL  
RIMPANG TEMU PUTIH (*Curcuma zedoaria*), RIMPANG  
BANGLE (*Zingiber cassumunar*) DAN DAUN PARE  
(*Momordica charantia*) TERHADAP KADAR ALT, AST DAN  
PROFIL HEMATOLOGI TIKUS PUTIH SERTA FORMULASI  
SEDIAAN TABLETNYA**

**THE EFFECT COMBINATION OF THE ETHANOL EXTRACTS  
OF WHITE TURMERIC (*Curcuma zedoaria*) RHIZOME,  
BANGLE RHIZOME (*Zingiber cassumunar*) AND PARE  
LEAVES (*Momordica charantia*) ON ALT, AST VALUE AND  
HAEMATOLOGICAL PROFILE OF WHITE RAT AND THE  
FORMULATION OF THEIR TABLET**

**FITYATUN USMAN**

**P2501216007**



**PROGRAM STUDI MAGISTER FARMASI  
SEKOLAH PASCASARJANA  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2020**

**PENGARUH PEMBERIAN KOMBINASI EKSTRAK ETANOL  
RIMPANG TEMU PUTIH (*Curcuma zedoaria*), RIMPANG  
BANGLE (*Zingiber cassumunar*) DAN DAUN PARE  
(*Momordica charantia*) TERHADAP KADAR ALT, AST DAN  
PROFIL HEMATOLOGI TIKUS PUTIH SERTA FORMULASI  
SEDIAAN TABLETNYA**

Tesis

sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar magister

Program Studi

Farmasi

Disusun dan diajukan oleh

**FITYATUN USMAN**

Kepada

**SEKOLAH PASCASARJANA  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR**

**2020**

## TESIS

PENGARUH PEMBERIAN KOMBINASI EKSTRAK ETANOL  
RIMPANG TEMU PUTIH (*Curcuma zedoaria*), RIMPANG  
BANGLE (*Zingiber cassumunar*) DAN DAUN PARE  
(*Momordica charantia*) TERHADAP KADAR ALT, AST DAN  
PROFIL HEMATOLOGI TIKUS PUTIH SERTA FORMULASI  
SEDIAAN TABLETNYA

Disusun dan diajukan oleh

FITYATUN USMAN

Nomor Pokok P2501216007

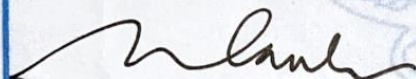
telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis

pada tanggal 12 November 2020

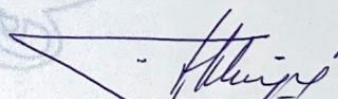
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui

Komisi Penasihat,



Prof. Dr. Gemini Alam, M.Si., Apt.  
Ketua



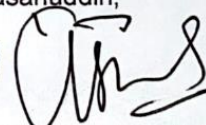
Dr. Aliyah, M.S., Apt  
Sekretaris

Dekan Fakultas Farmasi  
Universitas Hasanuddin,

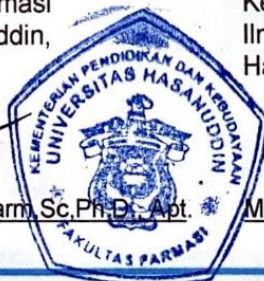


Prof. Subehan, M.Pharm, Sc,Ph.D., Apt.

Ketua Program Studi Magister  
Ilmu Farmasi Universitas  
Hasanuddin,



Muhammad Aswad, M.Si., Ph.D., Apt



## PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertandatangan di bawah ini

Nama : Fityatun Usman

Nomor Mahasiswa : P2501216007

Program studi : Farmasi

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambil alihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 20 - 11 - 2020

Yang Menyatakan



Fityatun Usman

## PRAKATA

*Alhamdulillah Rabbil'alamiin*, puji syukur ke hadirat Allah *swt*, karena atas rahmat dan ridha-Nya, penulis dapat menyelesaikan tesis ini sebagai salah satu syarat memperoleh gelar magister di Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin. Tak lupa pula shalawat dan taslim penulis haturkan kepada Rasulullah Muhammad *saw*, yang menjadi suri tauladan umat manusia hingga akhir zaman.

Banyak kendala yang dihadapi selama penelitian dan penyusunan tesis ini, namun dapat diselesaikan dengan baik berkat bantuan dari berbagai pihak. Pada kesempatan ini, penulis mengucapkan terima kasih kepada Bapak Prof. Dr. Gemini Alam, M.Si., Apt dan Ibu Dr. Aliyah, MS., Apt. selaku Komisi Penasihat yang telah banyak memberi masukan, arahan dan bimbingan kepada penulis dalam penyusunan tesis ini. Terima kasih kepada anggota Komisi Penguji Ibu Dr. Latifah Rahman, DESS., Apt., Ibu Yulia Yusrini Djabir, M.Si., MBM.Sc, Ph.D., Apt. dan Bapak Prof. Subehan, M.Pharm.Sc., Ph.D., Apt. yang telah memberi masukan dalam penyusunan tesis ini. Terima kasih kepada Dekan, Wakil Dekan, Ketua Prodi Magister Farmasi dan staf Dosen Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin Makassar.

Terima kasih juga penulis sampaikan kepada kedua orang tua penulis Papa H. Usman Rappe dan Mama Hj. Rosnadewi yang memberikan dukungan dalam bentuk doa selama penulis menjadi

mahasiswi magister di Fakultas Farmasi ini. Kepada keluarga kecil penulis, suami Khaedir Rakhmat Arifin dan anak-anak Almira Zahran Naziha dan Anisa Kamila Eviyanti, terima kasih atas kesabaran, pengertian dan dukungannya selama penulis menyelesaikan tesis ini. Ucapan terima kasih juga kepada saudari- saudari penulis Herlina Usman dan Ainul Fathany Usman yang telah banyak memberikan motivasi dan semangat kepada penulis. Terima kasih penulis sampaikan kepada rekan-rekan penulis Akbar Awaluddin, S.Si., M.Si., Apt., Adhan, S.Si., Apt., Qanith Kurniawan, S.Si., Avdal Aziz, S.Si., Apt., Suryanengsih, S.Si., Apt., Nurul Awaina, S.Si., M.Si., Puji Kurniawati, S.Si., M.Si., serta seluruh pihak yang membantu dan mendukung, yang tidak dapat penulis sebutkan satu-persatu dalam menyelesaikan tesis ini.

Semoga Allah *subhanahu wa ta'ala* memberikan balasan atas kebaikan yang telah Bapak/Ibu/Saudara berikan dan semoga tesis ini bermanfaat untuk ilmu pengetahuan khususnya pada bidang farmasi.

Makassar, 2020

Fityatun Usman

## ABSTRAK

**FITYATUN USMAN.** *Pengaruh Pemberian Kombinasi Ekstrak Etanol Rimpang Temu Putih (*Curcuma zedoaria*), Rimpang Bangle (*Zingiber cassumunar*) dan Daun Pare (*Momordica charantia*) Terhadap Kadar ALT, AST dan Profil Hematologi Tikus Putih serta Formulasi Sediaan Tabletnya (dibimbing oleh Gemini Alam dan Aliyah)*

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian kombinasi ekstrak etanol rimpang temu putih, rimpang bangle dan daun pare terhadap kadar ALT, AST dan profil hematologi tikus putih, serta untuk memperoleh formula tablet dari kombinasi ketiga ekstrak tersebut yang memenuhi syarat.

Penelitian ini menggunakan 4 kelompok perlakuan dengan dosis 10, 50, 100 mg/100 gBB dan kontrol negatif, masing-masing terdiri atas 5 ulangan. Campuran ketiga ekstrak dibuat suspensi menggunakan NaCMC dan diberikan sekali sehari. Pemberian dilakukan setiap hari selama 28 hari. Pada hari ke 29, sampel darah diambil untuk pengujian kadar ALT dan AST. Selanjutnya, dosis kombinasi ekstrak yang memberikan hasil terbaik pada uji kadar ALT, AST, dilanjutkan dengan uji hematologi meliputi *WBC*, *RBC*, Hgb, Hct, dan *Plt*, kemudian diformulasi menjadi sediaan tablet menggunakan penghancur Ac-Di-Sol dengan konsentrasi 2%, 4% dan 6%, lalu dievaluasi.

Hasil penelitian menunjukkan, setelah pemberian kombinasi ketiga ekstrak tersebut terjadi kenaikan nilai ALT untuk dosis 10, 100mg/100gBB, dan kontrol negatif masing-masing 9,37%, 78,07%, dan 3,21 %, sedangkan untuk dosis 50mg/gBB terjadi penurunan sebesar 0,61%. Adapun nilai AST memperlihatkan kenaikan untuk dosis 10, dan 100mg/100gBB masing-masing sebesar 45,45 % dan 102,31%, sedangkan untuk dosis 50 mg/100gBB memperlihatkan kenaikan sebesar 28,10% yang mendekati kenaikan nilai kelompok kontrol (37,72%), sehingga dosis terbaik dari kombinasi ketiga ekstrak adalah 50 mg/gBB. Dosis ini digunakan untuk uji hematologi dan formulasi sediaan tablet. Hasil pengujian hematologi memperlihatkan *WBC* meningkat sebesar 20,41%, *RBC* menurun sebesar 0,53%, sedangkan jumlah Hgb, Hct dan *plt* menurun masing-masing sebesar 5,08%, 8,18%, dan 12,41%. Hasil ini menunjukkan bahwa *WBC*, *RBC*, Hgb, Hct berada pada batas normal, sedangkan nilai *Plt* perubahannya berada di bawah normal. Selanjutnya dibuat sediaan tablet menggunakan penghancur Ac-Di-Sol dengan konsentrasi 2%, 4%, 6% dan menghasilkan tablet yang tidak memenuhi persyaratan.

**Kata kunci :** ekstrak kombinasi rimpang temu putih, bangle dan daun pare, ALT, AST, profil hematologi, formulasi tablet



## ABSTRACT

**FITYATUN USMAN.** *The Effect of combination of ethanol extract of white tumeric (Curcuma zedoaria) rhizome, bangle rhizome (Zingiber cassumunar) and pare leaves (Momordica charantia) on ALT, AST Value and haematological profile of white rat and the formulation of their tablet (supervised by Gemini Alam and Aliyah).*

This study aims to see the effect of the combination of the ethanol extract of bangle rhizome, temu putih rhizome and pare leaves on the ALT, AST Value and hematological profile of white rats and to obtain a tablet formula from the combination of the three extracts that meet the requirements.

This study used 4 treatment groups with a dose of 10, 50, 100 mg/100gBW and negative control each consisting of 5 replications. The mixture of the three extracts was made a suspension using NaCMC and given once a day. Observation of toxic symptoms and clinical symptoms were carried out every day for 28 days. On the 29th day, blood samples were taken for AST, ALT and hematological testing. The hematological parameters analyzed included WBC, RBC, Hgb, Hct, and Plt. Furthermore, the combination dosage that gives the best effect is formulated into tablet dosage with variations in the concentration of Ac-Di-Sol 2%, 4% and 6%. Then the dosage is evaluated.

The results showed that after giving the combination of the three extracts there was an increase in the ALT value for a dose of 10, 100 mg / 100gBB, and negative control was 8.56%, 43.84%, and 3.11% respectively, while for the dose of 50mg / gBB there was a decrease of 0.61%. The AST value showed an increase for the dose of 10, and 100 mg/100gBW, respectively 31.25% and 50.57%, while for the 50 mg/gBW dose it showed an increase of 21.94% which was close to the increase in the value of the control group (27.39%), so that the best dose of the combination of the three extracts is 50 mg/gBW. This dosage is used for hematology tests and tablet dosage formulations. The number of WBC increased by 20.41% and the number RBC decreased by 0.53% after giving a combination of three ethanol extracts, the amount of Hgb, Hct and Plt decreased by 5.08 %, 8.18%, and 12.41%. This results showed that WBC, RBC, Hgb and Hct is within normal limits, for the Plt value changes were below normal. Tablets prepared were made using an Ac-Di-Sol as disintegrant with a concentration of 2%, 4%, and 6% resulted in tablets that did not meet the requirements.

**Keywords** : combination of ethanol extract of white tumeric rhizome, bangle rhizome and pare leaves, ALT, AST, hematological profile, tablet formulation



## DAFTAR ISI

## Halaman

PRAKATA	iv
ABSTRAK	vi
ABSTRACT	vii
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	4
C. Tujuan Penelitian	4
D. Manfaat Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	7
A. Tanaman	7
1. Temu Putih	7
2. Bangle	9
3. Pare	11
B. Ekstrak dan Ekstraksi	13
1. Ekstrak	13
2. Ekstraksi	13
3. Metode Ekstraksi Maserasi	14

C. Uji Toksisitas dan Toksisitas Subkronis Oral	15
D. Prosedur Uji Toksisitas Subkronis Oral	17
E. Pemeriksaan Profil Hematologi	19
F. Pemeriksaan Profil Biokimia	19
G. Tablet	20
H. Pembuatan Tablet	23
I. Uraian bahan Tablet	23
<b>BAB III METODE PENELITIAN</b>	<b>27</b>
A. Alat dan Bahan	27
1. Alat	27
2. Bahan	27
B. Penyiapan sampel	28
C. Penyiapan hewan coba	29
D. Perhitungan konsentrasi dosis suspensi ekstrak	29
E. Pembuatan larutan koloid natrium CMC 1% b/v	30
F. Pembuatan suspensi ekstrak	31
G. Perlakuan pada hewan coba	31
H. Uji toksisitas subkronis	32
I. Pemeriksaan profil hematologi	32
J. Pemeriksaan profil biokimia	33
K. Analisis statistika	34
L. Formulasi tablet kombinasi ekstrak etanol rimpang temu putih, rimpang bangle, dan daun pare	34

M. Pembuatan tablet	36
N. Evaluasi granul	37
O. Evaluasi tablet	40
<b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN</b>	<b>43</b>
A. Evaluasi pengaruh ekstrak temu putih, bangle dan daun pare terhadap profil hematologi dan biokimia pada tikus putih	43
B. Evaluasi formulasi granul	60
C. Evaluasi tablet	66
<b>BAB V KESIMPULAN DAN SARAN</b>	<b>74</b>
A. Kesimpulan	74
B. Saran	75
<b>DAFTAR PUSTAKA</b>	<b>76</b>
<b>LAMPIRAN</b>	<b>81</b>

## DAFTAR TABEL

Nomor	Halaman
1. Rancangan formula tablet ekstrak etanol rimpang bangle, rimpang temu putih dan daun pare dengan variasi konsentrasi Ac-Di-Sol sebagai bahan penghancur	36
2. Keseragaman bobot tablet kombinasi ekstrak etanol rimpang temu putih, rimpang bangle dan daun pare	40
3. Nilai ALT sebelum dan setelah pemberian kombinasi ekstrak etanol rimpang temu putih, bangle, dan daun pare	45
4. Nilai AST sebelum dan setelah pemberian kombinasi ekstrak etanol rimpang temu putih, bangle, dan daun pare	47
5. Nilai pemeriksaan profil WBC ( <i>White Blood Cells</i> ) kelompok pemberian kombinasi ekstrak dosis 50 mg/kg BB dan kelompok kontrol	51
6. Nilai pemeriksaan profil RBC ( <i>Red Blood Cells</i> ) kelompok pemberian kombinasi ekstrak dosis 50 mg/kg BB dan kelompok kontrol	53
7. Nilai pemeriksaan profil Hgb (hemoglobin) kelompok pemberian kombinasi ekstrak dosis 50 mg/kg BB dan kelompok kontrol	55
8. Nilai pemeriksaan profil Hct (hematokrit) kelompok pemberian kombinasi ekstrak dosis 50 mg/kg BB dan kelompok kontrol	57
9. Nilai pemeriksaan profil Plt (platelet) kelompok pemberian kombinasi ekstrak dosis 50 mg/kg BB dan kelompok kontrol	59
10. Hasil uji kandungan lembab dan susut pengeringan serbuk	62

11.	Hasil uji waktu alir dan sudut istirahat granul kombinasi ekstrak etanol rimpang temu putih, rimpang bangle dan daun pare	64
12.	Hasil uji Bj sejati, Bj nyata, Bj mampat, kadar pemampatan, indeks kompresibilitas, dan porositas granul kombinasi ekstrak etanol rimpang temu putih, rimpang bangle dan daun pare	65
13.	Hasil uji keseragaman bobot tablet kombinasi ekstrak etanol rimpang temu putih, rimpang bangle dan daun pare	68
14.	Hasil uji keseragaman ukuran tablet kombinasi ekstrak etanol rimpang temu putih, rimpang bangle dan daun pare	69
15.	Hasil uji kekerasan tablet kombinasi ekstrak etanol rimpang temu putih, rimpang bangle dan daun pare	70
16.	Hasil uji kerapuhan tablet kombinasi ekstrak etanol rimpang temu putih, rimpang bangle dan daun pare	71
17.	Hasil uji waktu hancur tablet kombinasi ekstrak etanol rimpang temu putih, rimpang bangle dan daun pare	72
18.	Hasil uji waktu alir dan sudut istirahat	94
19.	Hasil uji Bj sejati dengan piknometer	95
20.	Hasil uji BJ nyata, BJ mampat, Porositas dan kompresibilitas	96
21.	Hasil uji keseragaman ukuran tablet kombinasi ekstrak etanol rimpang temu putih, rimpang bangle dan daun pare	97
22.	Hasil uji waktu hancur tablet kombinasi ekstrak etanol rimpang temu putih, rimpang bangle dan daun pare	98

## DAFTAR GAMBAR

Nomor		halaman
1.	Temu Putih	7
2.	Tanaman dan rimpang bangle	10
3.	Tanaman pare	12
4.	Penentuan sudut istirahat	38
5.	Diagram perubahan rata-rata nilai ALT sebelum dan setelah pemberian kombinasi ekstrak etanol rimpang temu putih, bangle, dan daun pare	46
6.	Diagram perubahan rata-rata nilai AST sebelum dan setelah pemberian kombinasi ekstrak etanol rimpang temu putih, bangle, dan daun pare	48
7.	Diagram perubahan profil WBC ( <i>White Blood Cells</i> ) kelompok pemberian kombinasi ekstrak dosis 50 mg/kg BB dan kelompok kontrol	51
8.	Diagram perubahan profil RBC ( <i>Red Blood Cells</i> ) kelompok pemberian kombinasi ekstrak dosis 50 mg/kg BB dan kelompok kontrol	53
9.	Diagram perubahan profil Hgb (hemoglobin) kelompok pemberian kombinasi ekstrak dosis 50 mg/kg BB dan kelompok kontrol	55
10.	Diagram perubahan profil Hct (hematokrit) kelompok pemberian kombinasi ekstrak dosis 50 mg/kg BB dan kelompok kontrol	57
11.	Diagram perubahan profil Plt (platelet) kelompok pemberian kombinasi ekstrak dosis 50 mg/kg BB dan kelompok kontrol	60
12.	Hasil pencetakan tablet kombinasi ekstrak etanol rimpang temu putih, rimpang bangle dan daun pare	67

13. Simplisia daun pare	99
14. Simplisia rimpang temu putih	99
15. Simplisia rimpang bangle	99
16. Serbuk simplisia daun pare, temu putih, rimpang bangle	99
17. Perlakuan hewan coba kelompok pemberian ekstrak	99
18. Granul formula 1	99
19. Granul formula 2	99
20. Granul formula 3	99
21. Hasil pencetakan tablet kombinasi ekstrak etanol rim pang temu putih, rimpang bangle dan daun pare	100
22. Alat uji kerapuhan tablet	100
23. Alat uji kekerasan Tablet	100



## DAFTAR LAMPIRAN

Nomor		Halaman
1.	Skema kerja penelitian	81
2.	Hasil Pemeriksaan ALT, AST, WBC, RBC, Hgb, dan Hct, Plt sebelum pemberian kombinasi ekstrak etanol temu putih, rimpang bangle dan daun pare	83
3.	Hasil pemeriksaan ALT, AST, WBC, RBC, Hgb, dan Hct, Plt setelah pemberian kombinasi ekstrak etanol temu putih, rimpang bangle dan daun pare	87
4.	Hasil evaluasi granul kombinasi ekstrak etanol rimpang temu putih, rimpang bangle dan daun pare	94
5.	Hasil evaluasi tablet kombinasi ekstrak etanol rimpang temu putih, rimpang bangle dan daun pare	97
6.	Dokumentasi penelitian	99
7.	Rekomendasi Persetujuan Etik	101

# BAB I

## PENDAHULUAN

### A. Latar Belakang

Obat tradisional merupakan bagian pelayanan kesehatan yang penting dan sering diremehkan. Di beberapa negara, obat tradisional atau obat non-konvensional disebut sebagai obat pelengkap. Obat tradisional memiliki sejarah penggunaan yang panjang dalam perawatan kesehatan dan pencegahan serta pengobatan penyakit, terutama untuk penyakit kronis. (WHO, 2017).

Tuberkulosis (TB), yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis*, merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas di seluruh dunia. Patogenitas dan faktor lingkungan dianggap berkontribusi terhadap TB, demikian pula faktor pembawa genetik kemungkinan berperan dalam kerentanan TB (Yuliwulandari, 2019).

Tanaman obat telah digunakan selama berabad-abad untuk menyembuhkan berbagai penyakit termasuk TBC. Infus, maserasi, tingtur dan rebusan bagian tanaman obat seperti daun, akar, kulit batang, batang, bunga dan buah-buahan telah digunakan selama berabad-abad sebagai pengobatan tradisional TB oleh penduduk asli di seluruh dunia. Meskipun penelitian etnobotani dan etnofarmakologis mengkonfirmasi penggunaannya yang luas dalam pengobatan TB, terapi dan dosis aman masih harus ditetapkan (Sharifi-Rad, 2017).

Pemberian ekstrak kombinasi telah banyak dilakukan untuk mengetahui efektivitas terhadap suatu penyakit tertentu. Pemberian ekstrak kombinasi ekstrak etanol rimpang temu putih, rimpang bangle dan daun pare yang ditujukan sebagai terapi tambahan pada penanganan tuberculosis. Berdasarkan data skrining fitokimia dari masing-masing bagian tanaman ini diketahui mengandung beberapa kelompok senyawa kimia yang sama seperti flavonoid, saponin, terpenoid dan alkaloid. Kombinasi ekstrak etanol dari ketiganya dengan konsentrasi 1%b/v juga memberikan efek sinergis sebagai mukolitik sebesar 32,51% secara *in vitro*(Hardianti, 2014).

Rimpang temu putih, rimpang bangle dan daun pare telah terbukti dapat menghambat pertumbuhan *Mycobacterium tuberculosis* dengan perbandingan 1:3:1 pada konsentrasi 0,5%b/v (Mutmainnah, 2014). Hasil penelitian Alam (2012) membuktikan bahwa kombinasi ekstrak etanol 70% daun pare (*Momordica charantia* L.), bangle (*Zingiber purpureum* Roxb.), dan rimpang kunyit putih (*Curcuma zedoaria* Rosc.) memiliki efek sebagai mukolitik (pengencer dahak) dan mampu menghambat pertumbuhan bakteri *Mycobacterium tuberculosis* penyebab penyakit TBC, sedangkan penelitian yang telah dilakukan Satriani (2018) menunjukkan bahwa konsentrasi 1%b/v ekstrak etanol kombinasi tanaman rimpang kunyit putih, bangle dan daun pare yang diberikan selama 30 hari pada hewan coba tikus putih tidak menimbulkan kematian, tetapi mengakibatkan kerusakan sebesar 25 - 50% (tingkat sedang) pada organ hati (toksisitas).

Penelitian Kurniawan (2019) membuktikan bahwa kombinasi ekstrak etanol rimpang temu putih, rimpang bangle dan daun pare dengan perbandingan 1:1:1 dalam waktu 28 hari menunjukkan bahwa pemberian dosis ekstrak 10 mg/kgBB tidak menimbulkan toksisitas pada jaringan tubulus organ ginjal tikus putih

Dari penelitian-penelitian yang telah dilakukan di atas, maka telah dilakukan penelitian lebih lanjut tentang pengaruh pemberian kombinasi ekstrak rimpang bangle, ekstrak rimpang temu putih, dan ekstrak daun pare terhadap kadar AST, ALT dan profil hematologi pada tikus putih menggunakan tiga dosis, yaitu 10 mg/gBB, 50 mg/gBB, dan 100mg/gBB sebagai pelengkap uji toksisitas subkronis. Selain itu, pemanfaatan ekstrak rimpang bangle, ekstrak rimpang temu putih dan ekstrak daun pare sebagai bahan alami yang digunakan untuk pengobatan tuberculosis dibuat dalam bentuk sediaan yang lebih praktis penggunaannya, yaitu sediaan tablet. Bentuk sediaan tablet mempunyai beberapa keuntungan, di antaranya mudah untuk dikonsumsi dan praktis, dosis tepat, praktis penyimpanannya stabilitasnya terjaga dalam sediaan, serta mudah ditelan (Lachman *et al.*,1986), sehingga diharapkan masyarakat dapat tertarik untuk mengkonsumsi sediaan tablet kombinasi tiga ekstrak ini. Sediaan tablet yang baik harus dapat hancur dan melepaskan bahan aktif ketika berada di dalam tubuh. Salah satu bahan penghancur tablet adalah Ac-Di-Sol. Ac-Di-Sol dapat ditambahkan baik pada saat proses pembuatan granul basah dan setelah granul kering (intra dan

ekstragranular), sehingga kemampuan *wicking* dan *swelling* sebagai penghancur paling baik digunakan, oleh karena itu pada penelitian ini kombinasi dari tiga ekstrak tersebut dibuat dalam bentuk sediaan tablet dengan variasi konsentrasi bahan penghancur Ac-Di-Sol untuk menghasilkan sediaan tablet yang memenuhi persyaratan berdasarkan hasil evaluasi sediaan tablet.

## **B. Rumusan Masalah**

1. Bagaimanakah pengaruh pemberian ketiga dosis kombinasi ekstrak etanol rimpang bangle, rimpang temu putih dan daun pare terhadap kadar ALT dan AST pada tikus putih.
2. Dosis berapakah dari kombinasi ketiga ekstrak tersebut yang memberikan hasil terbaik pada uji kadar ALT, AST
3. Bagaimanakah profil hematologi pemberian dosis terbaik dari kombinasi ketiga ekstrak tersebut pada tikus putih
4. Apakah dosis terbaik dari kombinasi ketiga ekstrak tersebut dapat dibuat sediaan tablet yang memenuhi persyaratan dengan menggunakan penghancur Ac-Di-Sol dengan konsentrasi, 2%, 4%, dan 6%

## **B. Tujuan Penelitian**

1. Membuktikan pengaruh pemberian kombinasi ekstrak etanol rimpang bangle, rimpang temu putih dan daun pare terhadap profil biokimia pada tikus putih
2. Menentukan dosis terbaik berdasarkan uji kadar ALT, AST dari kombinasi ketiga ekstrak tersebut
3. Mengetahui profil hematologi pemberian dosis terbaik dari kombinasi ketiga ekstrak tersebut pada tikus putih
4. Memperoleh formula tablet dari kombinasi ketiga ekstrak tersebut yang dibuat menggunakan penghancur Ac-Di-Sol dengan variasi konsentrasi 2%, 4%, dan 6% yang memenuhi persyaratan yang ditetapkan

## **C. Manfaat Penelitian**

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi tentang toksisitas subkronis pemberian kombinasi ekstrak etanol rimpang bangle, rimpang temu putih dan daun pare terhadap tikus putih yang dapat digunakan sebagai acuan untuk penelitian selanjutnya. Penelitian ini juga merupakan eksplorasi bahan obat alam untuk mencari bahan baku obat alternatif yang digunakan untuk menghambat TB yang diformulasi dalam bentuk sediaan tablet. Penelitian ini dapat dimanfaatkan sebagai bukti ilmiah dari rimpang temu putih, rimpang bangle dan daun pare yang telah digunakan secara empiris sebagai penghambat pertumbuhan *M. tuberculosis*.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. Tanaman

##### 1. Temu Putih

###### a. Klasifikasi

Kerajaan	: Plantae
Divisi	: Spermatophyta
Anak divisi	: Angiospermae
Kelas	: Monocotyledoneae
Bangsa	: Zingiberales
Suku	: Zingiberaceae
Marga	: Curcuma
Jenis	: <i>Curcuma zedoaria</i> Rosc
Sinonim	: <i>Curcuma pallida</i> Lour

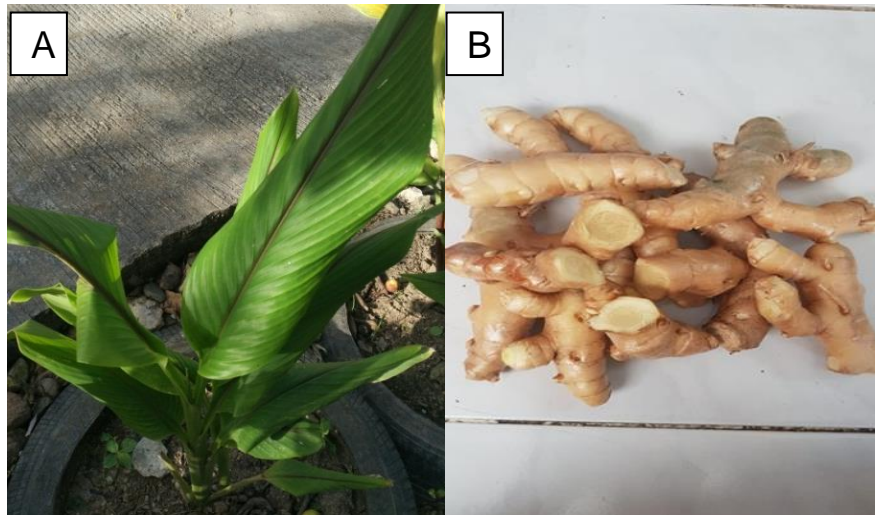
*Curcuma malabarica* Velay (Heyne,1987).

###### b. Morfologi tanaman

Tumbuhan ini berupa tera tahunan, tinggi mencapai 2 m, tumbuh tidak berkelompok. Daun berbentuk lanset memanjang berwarna merah lembayung di sepanjang tulang tengahnya. Bunga keluar dari rimpang samping, menjulang ke atas membentuk bongkol bunga yang besar. Mahkota bunga berwarna putih, dengan tepi bergaris merah tipis



atau kuning. Rimpang berwarna putih atau kuning muda, rasa sangat pahit (Windono, *et al.*, 2002).



**Gambar 1. Tanaman dan rimpang temu putih**  
A. Tanaman temu putih (Satriani, 2018), B = Rimpang temu putih (dokumentasi pribadi)

### c. Kandungan kimia

*C. zedoaria* merupakan sumber minyak esensial yang kayapati, curcumin arabin, gum dll. Telah diisolasi lebih dari 10 seskuiterpen dari rimpang *C. zedoaria* dan secara struktural mencirikan 15 senyawa, yaitu furanodiena, furanodienone, zedorone, curzerenone, curzeone, germacrone, 13-hydroxy germacrone, dihydrocurdione, curcumenone, zedoaronediol, curcumenol, dan zeodarol (Lobo *et al.*, 2009).

Senyawa cyclopropanosesquiterpene, curcumenone dan 2 spiro lactones, curcumanolide A dan curcumanolide B. Tunas muda dari *Curcuma zedoaria* mengandung (+)-germacrone-4,5-epoxide, zat antara utama dalam biogenesis dari seskuiterpenoid tipe germacrone

(Shiobara, *et al*, 1985). Kandungan kimia rimpang *Curcuma zedoaria* terdiri atas : kurkuminoid (diarilheptanoid), minyak atsiri, polisakarida serta golongan lain. Diarilheptanoid yang telah diketahui meliputi : kurkumin, demetoksikurkumin, bisdemetoksikurkumin, dan 1,7 bis (4-hidroksifenil)-1,4,6-heptatrien-3-on (Windono *et al.*, 2002).

Minyak atsiri berupa cairan kental kuning emas mengandung : monoterpen dan sesquiterpen. Monoterpen terdiri atas: monoterpen hidrokarbon (alfa pinen, D-kamfen), monoterpen alkohol (D-borneol), monoterpen keton (D-kamfer), monoterpen oksida (sineol). Sesquiterpen pada *Curcuma zedoaria* terdiri atas berbagai golongan dan berdasarkan penggolongan yang dilakukan terdiri atas: golongan bisabolen, elema, germakran, eudesman, guaian dan golongan spironolakton. Kandungan lain meliputi : etil-p-metoksisinamat, 3,7-dimetillindan-5-asam karboksilat (Windono *et al*, 2002). Kandungan minyak atsiri pada *Curcuma zedoaria* berupa 1,8 cineol (18.5%), cymene (18.42%),  $\alpha$ -phellandrene (14.9%) (Singh *et al.*, 2002)

#### **d. Manfaat tanaman**

Temu putih merupakan tanaman etnomedisinal terkenal yang juga digunakan dalam Ayurveda. Temu putih telah digunakan untuk mengobati kelainan hematologi dan sirkulasi, luka, masalah pencernaan, perut kembung, penyakit kulit, dan berbagai infeksi. Ekstrak rimpang temu putih menunjukkan aktivitas antikanker, anti-inflamasi, analgesik, anti alergi,

antiparasit, antibakter dan antijamur, antoksidan, antimutagenik, (Dosoky,2018, Lobo *et al.*,2009)

## 2. Bangle

### a. Klasifikasi

Kerajaan	: Plantae
Divisi	: Spermatophyta
Anak divisi	: Angiospermae
Kelas	: Monocotyledoneae
Bangsa	: Zingiberales
Suku	: Zingiberaceae
Marga	: Zingiber
Jenis	: <i>Zingiber cassumunar</i> Roxb.(Heyne,1987)

### b. Morfologi tanaman

Bangle merupakan tanaman yang berfamili Zingiberaceae atau merupakan tanaman herba musiman. Memiliki batang tegak bewarna hijau, dengan rimpang kuat. Tanaman bangle mempunyai rimpang yang menjalar dan berdaging, berbentuk tidak beraturan, tebal rimpang tanaman bangle 2 - 5 mm dengan permukaan rimpang tidak rata. Warna rimpang tanaman bangle berwarna kecoklatan. Tanaman bangle berkembang biak menggunakan rimpang. Tangkai daun pendek, permukaan berbulu halus, panjang helai daun 23-25 cm, lebar 20-25cm. Bagian bunga berbentuk tandan bentuk bundar telur atau seperti

gelendong, panjang 6-10 cm, lebar 4-5 cm. Daun kelopak tersusun seperti sisik tebal. Kelopak seperti tabung, ujungnya bergerigi 3, panjang lebih kurang 1,5 cm, warna merah menyala (Syukur *et al.*, 2001).



**Gambar 2. Tanaman dan rimpang Bangle (Astuti, 2013)**

### **c. Kandungan kimia**

Analisis fitokimia menunjukkan bahwa karbohidrat, tanin, alkaloid, steroid, terpenoid, dan flavonoid ada pada ekstrak *Z. cassumunar*. Konstituen kimia yang diisolasi dari ekstrak rimpang *Z. cassumunar* adalah cassumunarin A, cassumunarin B, cassumunarin C, terpinen-4-ol, alpha dan beta-pinene, sabinene, myrcene, terpinene, limonene, p-cymene, terpinolene, dimer butanoic fenil, (E)-4-(3',4'-dimethoxyphenyl)-but-3-en-1-ol. Pada destilasi uap, kandungan minyak esensial *Z. cassumunar* bervariasi, 0,5% pada rimpang kering dan 3,49% pada rimpang segar. Hampir senyawa yang diekstraksi dari *Z. cassumunar* adalah monoterpena, yang mengandung banyak komponen utama yang

diketahui, seperti  $\alpha$ -pinene,  $\beta$ -pinene, sabinene,  $\alpha$ -terpinene dan  $\gamma$ -terpinene (Singh *et al.*, 2015).

#### **d. Manfaat tanaman**

Bangle digunakan dalam pengobatan tradisional untuk nyeri otot dan sendi, radang, rematik, luka, asma di Asia Tenggara, terutama di Thailand . Kandungan fitokimia dari tanaman bangle memiliki aktivitas antiinflamasi, antikanker, antijamur, dan antioksidan (Taechowisan *et al.*, 2018). Selain itu bangle juga merupakan salah satu tanaman yang berfungsi sebagai antibakteri. Efek farmakologis dari bangle ini kemungkinan disebabkan oleh salah satu atau gabungan beberapa senyawa kimia yang terkandung di dalamnya, seperti: saponin, tannin, terpenoid, flavonoid, fenil butenoid, dan minyak atsiri (Safira dkk., 2012)

### **3. Pare**

#### **a. Klasifikasi**

Divisi	: Spermatophyta
Anak divisi	: Angiospermae
Kelas	: Dicotyledoneae
Bangsa	: Cucurbitales
Suku	: Cucurbitaceae
Marga	: Momordica
Jenis	: <i>Momordica charantia</i> L. (Husada, 2001)

## b. Morfologi Tanaman

Pare merupakan tanaman setahun, merambat atau memanjat dengan alat pembelit atau sulur berbentuk spiral, banyak bercabang, berbau tidak enak. Batang bersusuk lima, panjang 2 – 5 m, yang muda berambut rapat. Daun tunggal, betangkai yang panjangnya 1,5 - 5,3 cm, letak berseling, bentuknya bulat panjang, dengan panjang 3,5 - 8,5 cm, lebar 4 cm, berbagi menjari 5 - 7, pangkal berbentuk jantung, warnanya hijau tua. Tajuk bergigi kasar sampai berlekuk menyirip. Bunga tunggal, berkelamin dua dalam satu pohon, bertangkai panjang, berwarna kuning. Buah bulat memanjang, dengan 8 - 10 rusuk memanjang, berbintil-bintil tidak beraturan, panjangnya 8 - 30 cm, rasanya pahit. Warna buah hijau, bila masak menjadi jingga yang pecah dengan 3 katup. Biji banyak, cokelat kekuningan, bentuknya pipih memanjang, keras (KemenKes RI, 2011).



**Gambar 3. Tanaman dan buah Pare (Dokumentasi pribadi)**

### **c. Kandungan kimia**

Daun pare mengandung momordisin, momordin, karantin, asam trikosanil, resin, asam resinat, saponin, vitamin A dan C serta minyak lemak terdiri atas asam oleat, asam linoleate, asam stearate dan L.oleostearat, selain itu daun pare banyak mengandung senyawa turunan triterpenoid berupa cucurbitacin, turunan flavonoid dan steroid, senyawa glikosida ataupun aglikon, buah mengandung karantin, hydroxytryptamine, vitamin A, B dan C; sedangkan biji mengandung momordisin (KemenKes RI2011, Arisandi, *et al.*,2008).

### **d. Manfaat tanaman**

Pare telah digunakan selama berabad-abad dalam pengobatan tradisional di India, Cina, Afrika dan Amerika Latin. Ekstrak daun pare bermanfaat sebagai antioksidan, antimikroba antivirus, antihepatotoksik dan antiulcerogenic. Selain itu, pare memiliki kemampuan untuk menurunkan glikemia darah. Laporan etnomedisin, pare digunakan dalam pengobatan tradisional untuk diabetes, pencernaan dan infeksi. Akar, batang dan daun digunakan dalam pengobatan disentri, rematik, gout dan antibakteri (Upadhyay *et al.*,2015)



## **B. Ekstrak dan Ekstraksi**

### **1. Ekstrak**

Ekstrak adalah sediaan kering, kental atau cair yang diperoleh dengan mengekstraksi zat aktif dari simpisia nabati atau hewani menurut cara yang sesuai ( DepKes RI, 1995).

### **2. Ekstraksi**

Ekstraksi merupakan proses penyarian senyawa kimia yang terdapat dalam bahan alam atau berasal di dalam sel dengan menggunakan pelarut dan metode yang tepat. Ekstraksi dilakukan dengan menggunakan pelarut yang sesuai, kemudian semua atau hampir semua pelarut diuapkan dan massa serbuk yang tersisa diperlakukan sedemikian rupa hingga memenuhi baku yang telah ditetapkan (DepKes RI,1995).

Mekanisme ekstraksi zat aktif dalam tanaman adalah pelarut organik akan menembus dinding sel dan masuk ke dalam rongga sel yang mengandung zat aktif, zat aktif akan terlarut sehingga akan terjadi perbedaan konsentrasi antara larutan zat aktif di dalam sel dan pelarut organik di luar sel. Perbedaan konsentrasi ini akan menyebabkan larutan pekat di dalam sel akan berdifusi ke luar sel, dan proses ini akan berulang terus menerus sampai terjadi keseimbangan antara konsentrasi zat aktif di dalam dan di luar sel (DepKes RI, 2000).

Kriteria cairan penyari yang baik adalah mudah didapat dan murah, stabil secara kimia dan fisika, bereaksi netral, tidak mudah

menguap, selektif, yaitu hanya menarik zat berkhasiat. Pelarut organik yang paling sering digunakan dalam mengekstraksi zat aktif dari sel tanaman adalah metanol, etanol, kloroform, n-butanol, heksan, dietil eter, aseton, benzene, dan etil asetat (DepKes RI, 1986).

Ekstraksi dengan menggunakan pelarut terdapat dua cara, yaitu dengan cara dingin pada metode maserasi dan perkolasi; dan dengan cara panas, yaitu pada metode refluks, Soxhlet, digesti, infus atau dekokta (DepKes RI, 2000).

### **3. Metode ekstraksi maserasi**

Maserasi merupakan cara penyarian yang sederhana. Maserasi dilakukan dengan cara merendam serbuk simplisia dalam cairan penyari. Maserasi digunakan untuk penyarian simplisia yang mengandung zat aktif yang mudah larut dalam cairan penyari. Keuntungan cara penyarian dengan maserasi adalah cara pengerjaan dan peralatan yang digunakan sederhana dan mudah diusahakan, serta pelarut yang digunakan dapat diminimalkan. Kerugian cara maserasi adalah pengerjaannya lama dan penyariannya kurang sempurna (DepKes RI, 1986).

### **C. Uji Toksisitas dan Toksisitas Subkronis Oral**

Uji toksisitas adalah suatu uji untuk mendeteksi efek toksik suatu zat pada sistem biologi dan untuk memperoleh data dosis-respon yang khas dari sediaan uji (BPOM, 2014). Uji toksisitas menggunakan hewan uji

sebagai model berguna untuk melihat adanya reaksi biokimia, fisiologik dan patologik pada manusia terhadap suatu sediaan uji. Uji toksisitas subkronis oral adalah suatu pengujian untuk mendeteksi efek toksik yang muncul setelah pemberian sediaan uji dengan dosis berulang yang diberikan secara oral pada hewan uji selama sebagian umur hewan, tetapi tidak lebih dari 10% seluruh umur hewan (BPOM, 2014).

### **1. Prinsip uji toksisitas subkronis oral**

Prinsip dari uji toksisitas subkronis oral adalah sediaan uji dalam beberapa tingkat dosis diberikan setiap hari pada beberapa kelompok hewan uji dengan satu dosis per kelompok selama 28 atau 90 hari, bila diperlukan ditambahkan kelompok satelit untuk melihat adanya efek tertunda atau efek yang bersifat reversibel. Selama waktu pemberian sediaan uji, hewan harus diamati setiap hari untuk menentukan adanya toksisitas. Hewan yang mati selama periode pemberian sediaan uji, bila belum melewati periode *rigormortis* (kaku) segera diotopsi, dan organ serta jaringan diamati secara makropatologi dan histopatologi. Pada akhir periode pemberian sediaan uji, semua hewan yang masih hidup diotopsi selanjutnya dilakukan pengamatan secara makropatologi pada setiap organ dan jaringan. Selain itu juga dilakukan pemeriksaan hematologi, biokimia klinis dan histopatologi (BPOM, 2014)

## **2. Tujuan uji toksisitas subkronis oral**

Tujuan uji toksisitas subkronis adalah untuk memperoleh informasi adanya efek toksik zat yang tidak terdeteksi pada uji toksisitas akut, informasi kemungkinan adanya efek toksik setelah pemaparan sediaan uji secara berulang dalam jangka waktu tertentu, informasi dosis yang tidak menimbulkan efek toksik, dan mempelajari adanya efek kumulatif dan efek reversibilitas zat tersebut (BPOM,2014) .

## **3. Jenis uji toksisitas subkronis oral**

### **a. Uji toksisitas subkronis singkat oral 28 hari pada rodensia**

Uji toksisitas subkronis singkat oral 28 hari digunakan untuk menguji sediaan uji yang penggunaannya secara klinis apakah dalam bentuk sekali pakai atau berulang dalam waktu kurang dari satu minggu (BPOM,2014).

### **b. Uji toksisitas subkronis oral 90 hari pada rodensia**

Uji toksisitas subkronis oral 90 hari digunakan untuk menguji sediaan uji yang penggunaannya secara klinis berulang dalam waktu 1-4 minggu (BPOM,2014).

## **D. Prosedur Uji Toksisitas Subkronis Oral**

### **1. Jumlah dan jenis hewan uji**

Hewan yang digunakan adalah rodensia tikus putih (strain Sprague Dawley atau Wistar) atau mencit (strain ddY atau BALB/c dan lain-lainnya). Syarat hewan uji adalah sehat, umur 6-8 minggu. Masing-masing kelompok dosis menggunakan hewan minimal 10 ekor yang terdiri atas 5 ekor hewan jantan dan 5 ekor hewan betina untuk setiap kelompok dosis. Sebelum percobaan dimulai, hewan diaklimatisasi di ruang percobaan selama lebih kurang 7 hari. Hewan dikelompokkan secara acak sedemikian rupa, sehingga penyebaran bobot badan merata untuk semua kelompok dengan variasi bobot badan tidak lebih 20% dari rata-rata bobot badan (BPOM, 2014).

### **2. Dosis uji**

Sekurang-kurangnya digunakan 3 kelompok dosis yang berbeda, 1 kelompok kontrol dan 2 kelompok satelit (kelompok dosis tinggi dan kelompok kontrol). Dosis sediaan uji yang paling tinggi harus menimbulkan efek toksik tetapi tidak menimbulkan kematian atau gejala toksisitas yang berat; dosis menengah menimbulkan gejala toksik yang lebih ringan, sedangkan dosis yang paling rendah tidak menimbulkan gejala toksik. Batas uji dosis adalah pada dosis 1000 mg/kg bobot badan. Bila tidak dihasilkan efek toksik, dosis tidak perlu dinaikkan lagi, meskipun dosis yang diharapkan untuk manusia belum tercapai (BPOM, 2014).

### **3. Cara, volume dan waktu pemberian sediaan uji**

Sediaan uji dilarutkan dengan bahan pembawa yang sesuai (misalnya aquadestilata, minyak nabati) sampai dengan dosis yang dikehendaki. Cara pemberian sediaan uji harus disesuaikan dengan cara pemberian atau pemaparan yang diterapkan pada manusia, biasanya diberikan secara oral dengan volume pemberian 1 mL sediaan uji per 100g bobot badan hewan, tetapi dalam kondisi tertentu volume pemberian dapat sampai 2 mL sediaan uji per 100 g bobot badan hewan apabila digunakan pembawa air. Sediaan uji diberikan setiap hari atau minimal 5 hari dalam 1 minggu selama 28 hari (BPOM,2014).

### **4. Pengamatan**

Pengamatan terjadinya gejala-gejala toksik dan gejala klinis yang berupa perubahan kulit, bulu, mata, membran mukosa, sekresi, ekskresi, perubahan cara jalan, tingkah laku yang aneh (misalnya berjalan mundur), kejang dsb, dilakukan setiap hari selama 28 hari (BPOM,2014).

### **E. Pemeriksaan Profil Hematologi**

Menurut BPOM (2014) pemeriksaan hematologi meliputi : konsentrasi hemoglobin, jumlah eritrosit (*RBC/Red Blood Cell*), jumlah leukosit (*WBC/White Blood Cell*), diferensial leukosit, hematokrit, jumlah platelet (trombosit), perhitungan tetapan darah yaitu : *MCV (Mean*

*Corpuscular Volume*), MCH (*Mean Corpuscular Hemoglobin*) dan MCHC (*Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration*).

## F. Profil Biokimia

Menurut OECD (2001) pemeriksaan biokimia klinis meliputi : Natrium, Kalium, glukosa, total-kolesterol, trigliserida, nitrogen urea, kreatinin, total-protein, albumin, GOT (glutaman oksaloasetat transaminase), GPT (glutamate piruvat transaminase), totalbilirubin, alkaline fosfatase, gamma glutamil trans-peptidase, LDH (laktat dehydrogenase), asam empedu (*bile acids*); sedangkan pemeriksaan biokimia klinis menurut WHO (2000) meliputi : fungsi hati (AST, ALT, Gamma GT) dan fungsi ginjal (nitrogen urea, kreatinin, total-bilirubin). Parameter utama minimal yang harus diperiksa adalah AST dan ALT (BPOM,2014).

## G. Tablet

### 1. Uraian tablet

Tablet adalah sediaan padat mengandung bahan obat dengan atau tanpa bahan pengisi (Depkes RI, 1995).

Sediaan tablet memiliki beberapa keunggulan dibandingkan dengan bentuk sediaan farmasi lain. Tablet merupakan sediaan utuh dan praktis diberikan secara oral dengan dosis yang tetap dan variasi yang minimal. Tablet merupakan bentuk sediaan oral dengan biaya produksi

paling murah, juga paling ringan dan paling kompak. Bentuk sediaan ini paling mudah ditelan dengan risiko kecil untuk tertinggal di tenggorokan. Bentuk sediaan ini menjamin stabilitas kimia, mekanik dan stabilitas mikrobiologi dari zat aktif yang dikandungnya (Lachman *et al.*, 1986).

Untuk pembuatan sediaan padat, seperti granul atau tablet, pada umumnya digunakan ekstrak padat, kecuali dalam hal yang sangat jarang. Umumnya ekstrak bersifat higroskopis, oleh sebab itu, untuk pembuatannya perlu dilakukan granulasi atau diisikan ke dalam kapsul gelatin lunak. Untuk mengatasi masalah higroskopisitas diperlukan penambahan silika gel, atau suatu eksipien dengan porositas tinggi. Jika di dalam pencampuran, granulasi dan pengeringan dilakukan dengan cara-cara klasik, maka sebagai pengikat sebaiknya digunakan senyawa turunan selulosa atau polivinil pirolidon dalam pelarut organik sebagai pengikat. Dengan menggunakan pelarut organik untuk proses granulasi, dapat dihasilkan granul yang dapat dicetak langsung dengan penambahan mikrokristalin selulosa, pelincir yang bersifat absorpsi seperti aerosil, dan sejumlah kecil pelincir magnesium stearat (Agoes, 2007).

## **2. Komposisi Tablet**

### **a. Bahan aktif**

Bahan aktif adalah bahan yang ditujukan untuk menciptakan khasiat farmakologi atau efek langsung lain dalam diagnosis, penyembuhan, peredaan, pengobatan atau pencegahan penyakit atau



untuk mempengaruhi struktur dan fungsi tubuh. Zat berkhasiat atau zat aktif jarang diberikan dalam keadaan murni, tetapi harus dikombinasikan terlebih dahulu dengan zat-zat yang bukan obat yang mempunyai fungsi khusus agar dapat dibentuk menjadi sediaan granul atau tablet (Anief, 1994).

**b. Bahan pengisi (*diluent*)**

Bahan pengisi ditambahkan jika jumlah zat aktif sedikit. Pengisi juga dapat ditambahkan karena alasan untuk memperbaiki daya kohesi atau untuk memacu aliran. Hal yang perlu diperhatikan dalam pemilihan bahan pengisi adalah netral terhadap bahan yang berkhasiat, inert (stabil) secara farmakologi serta tidak boleh berbahaya atau tidak tercampur dengan bahan berkhasiat (Anonim, 1995). Contoh bahan pengisi adalah laktosa, spray dried lactosa, micro crystalline cellulosa (Avicel 101 and 102), sorbitol, dll (Karthik, 2016)

**c. Bahan penghancur (*disintegrant*)**

Bahan penghancur dimaksudkan untuk memudahkan pecahnyagranul atau tablet ketika berkontak dengan cairan saluran pencernaan dan mempermudah absorpsi. Bahan penghancur yang biasa digunakan adalah primogel, explotab, selulosa, Ac-Di-Sol, pati, asam alginat, gom dan lain-lain (Lachman, 1994).

**d. Bahan pengikat (*binder*)**

Bahan pengikat memberikan daya adhesi pada massa serbuk sewaktu granulasi, serta menambah daya kohesi yang telah ada pada bahan pengisi. Bahan pengikat dapat ditambahkan dalam bentuk larutan. Bahan pengikat yang umum digunakan meliputi, gelatin, sukrosa, povidon, metil selulosa, karboksimetil selulosa dan pasta pati terhidrolisis (DepKes RI,1995). Bahan pengikat berfungsi sebagai perekat yang mengikat komponen dalam bentuk serbuk menjadi granul.

**e. Bahan pelincir, pelicin dan anti lengket**

Bahan pelincir digunakan antara lain untuk mempercepat aliran granul dalam corong ke dalam ruang cetakan, mencegah lekatnya granul pada stempel dan cetakan, mengurangi gesekan antara tablet dan dinding cetakan. Senyawa asam stearat dengan logam, asam stearat, minyak nabati terhidrogenasi dan talk digunakan sebagai pelincir. Pada umumnya pelincir bersifat hidrofobik, sehingga cenderung menurunkan kecepatan disintegrasi dan disolusi tablet. Oleh karena itu kadar pelincir yang berlebih harus dihindari (Lachman, 1994).

**H. Pembuatan Tablet**

Metode pembuatan tablet dilakukan dengan metode granulasi basah, yaitu dengan cara menambahkan bahan pengikat pada campuran bahan berkhasiat dan bahan tambahan, kemudian dicampur sehingga

terbentuk adonan lembab yang dibuat granul kemudian dicetak menjadi sediaan tablet. Tahap-tahap pembuatan tablet dengan metode granulasi basah dimulai dengan menimbang dan mencampur bahan berkhasiat dengan bahan pengisi, bahan pengikat, bahan penghancur, kemudian pembuatan granul basah, mengayak adonan lembab menjadi pellet atau granul, pengeringan, pengayakan kering dan evaluasi granul (Ansel, 1989).

## I. Uraian Bahan

### 1. Amprotab

Amprotab adalah nama dagang dari Amylum manihot. Amprotab merupakan serbuk halus, berwarna putih, tidak berbau, tidak berasa, praktis tidak larut dalam air dingin dan etanol (DitJen POM,1995). Amprotab pada umumnya digunakan sebagai pengisi dan pengikat dalam pembuatan granul (Rowe,2009).

### 2. Povidon K-30 (PVP K-30)

Povidon baik digunakan sebagai pengikat pada pembuatan granul, karena bersifat inert dan memiliki keuntungan, yaitu dapat larut dalam air dan dalam alkohol (Lachman *et al.* 1994). Povidon kompatibel dengan bahan lain yang bersifat garam anorganik, organik dan bahan senyawa sintetis. Pada konsentrasi kecil, povidon dapat digunakan sebagai pengikat yaitu antara 0,5-5% (Jones, 2008). Povidon K-30

memiliki sifat larut dalam air dan pelarut polar sehingga dapat membentuk granul yang kuat (Kibbe,2000).

### **3. Ac-Di-Sol**

Ac-Di-Sol atau *sodium croscarmellose* digunakan dalam formulasi sediaan oral farmasi sebagai disintegran atau penghancur untuk kapsul, tablet dan granul. Saat digunakan dalam granulasi basah, Ac-Di-Sol dapat ditambahkan baik pada saat proses pembuatan granul basah dan setelah granul kering (intra dan ekstragranular), sehingga kemampuan *wicking* dan *swelling* sebagai penghancur paling baik digunakan. Sebagai penghancur, Ac-Di-Sol dapat digunakan pada konsentrasi hingga 5% b/b (Rowe,2009).

### **4. Aerosil**

Aerosil atau silikon dioksida digunakan sebagai adsorben, karena mampu menyerap kelembaban yang tinggi dan dapat memperbaiki aliran serbuk (Rowe *et al.*, 2009). Adsorben seperti aerosil mampu mempertahankan sejumlah besar cairan, sehingga bahan berminyak, ekstrak cair dan kental dapat dibuat granul karena mampu menyerap air hingga 50% dari bobot massanya (Lachman *et,al.* 1994).

### **5. Magnesium stearat**

Magnesium stearat adalah serbuk yang sangat halus, ringan putih, diendapkan atau digiling, tidak dapat diolah dengan kerapatan curah

rendah, memiliki bau asam stearat dan samar. Serbuknya berminyak saat disentuh dan mudah menempel pada kulit. Magnesium stearat digunakan sebagai pelincir dalam pembuatan kapsul dan tablet pada konsentrasi antara 0,25% dan 5,0% b/b. Magnesium stearat praktis tidak larut dalam, etanol (95%), eter dan air; sedikit larut dalam benzena hangat dan etanol hangat (95%). Magnesium stearat tidak sesuai dengan asam kuat, alkali, dan garam besi. Hindari pencampuran dengan bahan pengoksidasi kuat. Magnesium stearat tidak dapat digunakan pada produk yang mengandung aspirin, beberapa vitamin, dan kebanyakan garam alkaloid. (Rowe, 2009).

## **6. Talk**

Talk adalah serbuk kristal putih yang sangat halus, putih sampai keabu-abuan, tidak berbau, tidak tajam, tidak beraturan. Mudah menempel pada kulit dan lembut saat disentuh dan bebas dari butiran. Talk banyak digunakan dalam formulasi dosis padat oral sebagai lubrikan dan diluen, meski saat ini kurang umum digunakan. Talk juga digunakan sebagai lubrikan dalam formulasi tablet. Konsentrasi talk sebagai glidan dan lubrikan pada sediaan tablet 1 – 10%. Talk Praktis tidak larut dalam asam encer dan alkali, pelarut organik, dan air (Rowe, 2009).