

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1. Hasil Identifikasi Tanaman Tin

Identifikasi tanaman tin (*Ficus carica* L.) dilakukan di Laboratorium Biologi Farmasi, Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada Yogyakarta. Proses identifikasi ini dilakukan karena sampel terdiri dari beberapa varietas dan bertujuan untuk memastikan bahwa sampel adalah benar daun tin. Berdasarkan hasil identifikasi tersebut, sampel yang diuji adalah simplisia daun tin (*Ficus carica* L.), suku Moraceae, sebagaimana tercantum dalam lampiran 1.

4.2. Hasil Pembuatan Ekstrak Daun Tin

Pembuatan ekstrak daun tin (*Ficus carica* L.) dilakukan di Laboratorium Biologi Farmasi Fakultas MIPA Universitas Islam Indonesia Yogyakarta dengan menggunakan metode infundasi. Dari proses ekstraksi tersebut diperoleh hasil berupa ekstrak kental daun tin dengan rendemen ekstrak sebesar 38,67 %. Rendemen ekstrak yang diperoleh tersebut termasuk hasil yang baik, karena jika dibandingkan dengan kisaran rendemen ekstrak simplisia daun yang salah satunya terdapat dalam Farmakope Herbal Indonesia edisi pertama adalah sebesar 10-15 % (Kemenkes RI, 2008). Hal ini menunjukkan bahwa metode infundasi yang digunakan untuk proses ekstraksi daun tin (*Ficus carica* L.) dapat menyari senyawa dengan jumlah rendemen yang tinggi.

4.3. Hasil Pemeriksaan Sifat Fisik Granul Efervesen

Granul yang dihasilkan pada penelitian ini diuji sifat fisiknya yang meliputi uji waktu dan kecepatan alir, uji sudut istirahat, uji kompresibilitas dan uji kelembaban. Selama proses pemeriksaan, suhu dan kelembaban ruangan harus diperhatikan dengan baik, karena akan mempengaruhi sifat fisik dari granul efervesen. Dari pemeriksaan sifat fisik yang telah dilakukan, diperoleh hasil sebagaimana tabel berikut:

Tabel 4.1. Hasil uji sifat fisik granul efervesen

Ket.	Sifat Fisik Granul				
	Kecepatan Alir (g/dtk)	Sudut istirahat (°)	<i>Carrs Index</i>	Rasio Hausner	Kadar air (%)
Kriteria Standar	≥ 10	< 30	5 – 16	1,00 – 1,18	≤ 5 %
F 1	42,08 ± 0,71	33,06 ± 0,14	19,67 ± 0,58	1,24 ± 0,01	1,58 ± 0,01
F 2	41,17 ± 1,02	33,58 ± 0,15	19,33 ± 0,58	1,24 ± 0,01	1,78 ± 0,02
F 3	40,66 ± 0,92	33,29 ± 0,09	21,33 ± 1,15	1,27 ± 0,02	2,16 ± 0,02
F 4	40,50 ± 0,88	30,06 ± 0,07	19,33 ± 0,58	1,24 ± 0,01	2,50 ± 0,10
F 5	41,96 ± 0,62	29,59 ± 0,12	19,67 ± 0,58	1,24 ± 0,01	2,68 ± 0,11

Keterangan:

- F 1 : asam sitrat 7,35 % (75 mg), asam tartrat 92,65 % (945 mg)
 F 2 : asam sitrat 7,48 % (76,25 mg), asam tartrat 92,52 % (943,75 mg)
 F 3 : asam sitrat 7,60 % (77,5 mg), asam tartrat 92,40 % (942,5 mg)
 F 4 : asam sitrat 7,72 % (78,75 mg), asam tartrat 92,28 % (941,25 mg)
 F 5 : asam sitrat 7,84 % (80 mg), asam tartrat 92,16 % (940 mg)

Sifat fisik granul yang pertama diuji adalah sifat alir granul. Sifat alir granul ini mempunyai pengaruh yang penting dalam proses pembuatan tablet, terutama pada proses pencampuran bahan dan pencetakannya. Sifat alir granul ini dapat diketahui dengan cara melihat waktu dan kecepatan alirnya. Berdasarkan tabel 4.1. diatas, semua formula mempunyai waktu alir yang baik, karena mempunyai kecepatan alir tidak kurang dari 10 g/detik (British Pharmacopoeia Volume IV, 2007).

Sudut istirahat granul dinilai sangat penting untuk diketahui, karena dari sudut istirahat ini pula dapat memengaruhi sifat alir granul. Berdasarkan tabel 4.1. diatas, granul formula 5 adalah granul dengan sudut diam yang baik, karena mempunyai sudut istirahat kurang dari 30°, sedangkan formula 1-4 mempunyai sudut istirahat yang kurang baik, karena tidak memenuhi kriteria standar. Menurut Parikh (2005), granul dengan sudut istirahat yang lebih besar mempunyai kemampuan alir yang lebih rendah dan granul dengan sudut istirahat yang lebih kecil mempunyai kemampuan alir yang lebih baik (British Pharmacopoeia Volume IV, 2007), (Parikh, 2005).

Pemeriksaan sifat fisik granul yang selanjutnya adalah uji kompresibilitas serbuk (granul) yang dapat diketahui dengan melihat *Carr's Index* dan Rasio Hausner. Dari pemeriksaan yang telah dilakukan, semua formula mempunyai hasil *Carr's Index* yang agak bagus, karena hasil yang diperoleh melebihi angka 16. Menurut USP 32 (2009), nilai 5-15 diklasifikasikan sebagai nilai *Carr's Index* yang baik, sehingga tidak perlu penambahan glidan. Oleh karena itu, hasil ini menunjukkan bahwa granul perlu penambahan glidan (USP 32, 2009). Hasil dari Rasio Hausner yang diperoleh, formula 1,2,4, dan 5 mempunyai hasil dengan klasifikasi agak bagus, sedangkan untuk formula 3 mempunyai hasil dengan klasifikasi kurang bagus. Hal ini dapat dipengaruhi oleh komponen bahan pengisi dan proses granulasi (British Pharmacopoeia Volume IV, 2007).

Pemeriksaan sifat fisik granul yang terakhir dilakukan adalah uji kelembaban (*moisture content*) atau uji kadar air. Menurut peraturan Kepala BPOM RI nomor 12 tahun 2014 tentang persyaratan mutu obat tradisional, untuk sediaan efervesen harus mempunyai kadar air $\leq 5\%$. Berdasarkan hasil yang diperoleh sebagaimana tertera dalam tabel 4.1., semua formula memenuhi persyaratan kadar air yang baik, yaitu $\leq 5\%$ (Kepala BPOM RI, 2014).

4.4. Hasil Pemeriksaan Sifat Fisik Tablet Efervesen

Granul yang telah diperoleh selanjutnya dicetak kedalam bentuk tablet dengan menggunakan alat cetak tablet *single punch* dengan pengaturan bobot dan tekanan yang diinginkan. Tablet yang dihasilkan dari semua formula kemudian dilakukan pemeriksaan sifat fisik yang meliputi pengamatan organoleptis, uji kadar air tablet, waktu hancur, keseragaman sediaan, keseragaman ukuran, kekerasan tablet, dan kerapuhan tablet. Semua uji dilakukan dalam ruangan dengan kelembaban relatif $\pm 40\%$. Hal ini dilakukan untuk menghindari pengaruh kelembaban yang dapat mengganggu kestabilan sediaan tablet efervesen selama proses pengujian, karena sediaan ini sangat sensitif terhadap kelembaban. Hasil pemeriksaan sifat fisik tablet dapat dilihat sebagaimana tabel 4.2.

Tabel 4.2. Hasil uji sifat fisik tablet efervesen

Sifat Fisik Tablet	Kriteria Standar	Formula				
		1 (x ± SD)	2 (x ± SD)	3 (x ± SD)	4 (x ± SD)	5 (x ± SD)
Bobot rata-rata (mg)	CV < 5 %	3.927±0,06	3.952±0,07	3.970±0,09	3.978±0,05	3.957±0,03
CV (%)		1,52	1,66	2,18	1,25	0,82
Ukuran tebal (mm)	CV < 5 %	7.434±0,03	7.431±0,02	7.430±0,02	7.430±0,02	7.443±0,02
CV (%)		0,35	0,32	0,34	0,27	0,22
Kekerasan (kg)	4-8 kg	5,58±0,25	6,43±0,17	7,25±0,27	7,21±0,20	8,19±0,21
Kerapuhan (%)	< 1 %	5,02±0,35	5,16±0,30	5,13±0,06	4,56±0,19	4,41±0,24
Waktu Hancur (menit)	≤ 5 menit	3,67±0,17	3,68±0,06	3,52±0,09	3,29±0,05	3,28±0,06



Formula 1



Formula 2



Formula 3



Formula 4



Formula 5

Gambar 4.1. Tablet efervesen ekstrak daun tin (*Ficus carica* L.)

Pemeriksaan yang pertama dilakukan adalah pengamatan organoleptis yang meliputi bentuk, rasa, bau dan warna dari tablet yang dihasilkan. Secara umum, tablet efervesen ekstrak daun tin (*Ficus carica* L.) yang dihasilkan mempunyai karakter fisik yang seragam, yaitu berbentuk bulat pipih tidak retak, rasa manis dan sedikit asam, bau khas dan cukup tajam, serta berwarna coklat kekuningan. Warna ini berasal dari warna ekstrak daun tin yang berwarna coklat

pekat dan berbagai bahan tambahan. Selain itu, masih terdapat bintik-bintik warna yang tersebar pada permukaan tablet sebagaimana gambar 4.1.

Pemeriksaan selanjutnya adalah uji keseragaman bobot. Pada uji ini bertujuan untuk mengetahui apakah tablet yang telah dicetak mempunyai bobot yang seragam atau tidak, karena hal ini dapat memengaruhi keseragaman kandungan dan efek terapi yang dihasilkan. Hasil uji ini dinilai dari besar koefisien variansinya (% CV). Berdasarkan tabel 4.2., semua formula mempunyai % CV yang kurang dari 5 %, sehingga tablet dapat dinyatakan memenuhi persyaratan kualitas (British Pharmacopoeia Volume IV, 2007).

Pemeriksaan selanjutnya adalah uji keseragaman ukuran. Uji ini dilakukan dengan mengukur ketebalan dan diameter tablet menggunakan jangka sorong. Pada tabel 4.2. menunjukkan bahwa semua formula mempunyai nilai % CV yang kurang dari 5 %, sehingga dapat dinyatakan bahwa semua formula mempunyai keseragaman bobot yang memenuhi persyaratan kualitas (British Pharmacopoeia Volume IV, 2007).

Uji kekerasan tablet dilakukan untuk mengetahui ketahanan tablet terhadap goncangan atau benturan dengan benda lain seperti pada saat proses pengemasan dan saat proses distribusi hingga ke konsumen. Kekerasan tablet yang dipersyaratkan adalah 4-8 kg/cm². Berdasarkan tabel 4.2., semua formula mempunyai kekerasan tablet yang masuk kedalam rentang tersebut. Hal ini menunjukkan bahwa semua formula memenuhi persyaratan kualitas (British Pharmacopoeia Volume IV, 2007).

Uji selanjutnya adalah uji kerapuhan tablet. Uji ini dilakukan dengan menilai persen bobot yang hilang terhadap bobot awal setelah dimasukkan kedalam *friability tester*. Kerapuhan tablet yang memenuhi persyaratan adalah tidak lebih dari 1 %, sedangkan pada tabel 4.2., semua formula mempunyai persen kerapuhan yang melebihi 1 %. Ini menunjukkan bahwa tablet yang telah dibuat belum mempunyai parameter kerapuhan tablet yang baik dan belum memenuhi persyaratan kualitas. Hal ini dapat diperbaiki mulai saat proses granulasi dan pengaturan kelembaban terhadap tablet (British Pharmacopoeia Volume IV, 2007).

Waktu hancur pada tablet efervesen dibutuhkan untuk dapat melarut sempurna dalam air sebelum dikonsumsi. Waktu hancur yang dipersyaratkan oleh Badan POM adalah tidak melebihi 5 menit. Pada tabel 4.2. menunjukkan bahwa semua formula mempunyai waktu hancur yang baik, karena mempunyai waktu hancur yang kurang dari 5 menit. Hal ini menunjukkan bahwa semua formula memenuhi persyaratan kualitas. Sebaiknya waktu hancur tablet efervesen berlangsung cepat, supaya penggunaan sediaan ini dapat dinilai praktis karena dapat segera diminum dalam bentuk larutan (Kepala BPOM RI, 2014).

4.5. Studi Optimasi Formula Tablet Efervesen Ekstrak Daun Tin

4.5.1. Optimasi Formula Tablet Efervesen Ekstrak Daun Tin dengan Menggunakan *Simplex Lattice Design*

Hal yang pertama dilakukan untuk menentukan formula optimal tablet efervesen ekstrak daun tin adalah optimasi dengan menggunakan metode *simplex lattice design*. Selanjutnya dilakukan penentuan komponen yang divariasikan dan respon. Komponen yang divariasikan dalam optimasi formula tablet efervesen ekstrak daun tin adalah asam sitrat (X1) dan asam tartrat (X2), sedangkan responnya yaitu waktu hancur tablet (Y1).

Proses optimasi dilakukan dengan cara penetapan rentang baku minimal dan maksimal dari komponen. Proses ini dilakukan dengan menggunakan pendekatan teoritis dan menghasilkan rentang nilai yang digunakan yaitu asam sitrat (75-80 mg) dan asam tartrat (940-945 mg) untuk perbandingan dalam sediaan tablet 4 g, sehingga diharapkan dapat memberikan hasil yang baik (Anwar, 2010). *Simplex lattice design* selanjutnya akan melakukan pengacakan dan diperoleh 5 formula. 5 formula ini digunakan untuk menguji respon, yaitu waktu hancur tablet. Data variasi formula yang diperoleh dapat dilihat pada tabel 4.3. di bawah ini.

Tabel 4.3. Data hasil respon eksperimen formula dengan *Design Expert*

Formula	Komponen (X)		Respon (Y)
	X1 (mg)	X2 (mg)	Y1 (menit)
1	75	945	3,67
2	76,25	943,75	3,28
3	77,5	942,5	3,29
4	78,75	941,25	3,52
5	80	940	3,68

Keterangan:

X1 = Asam Sitrat

Y1 = Waktu Hancur Tablet

X2 = Asam Tartrat

4.5.2. Analisis Respon Optimasi Formula Tablet Efervesen Ekstrak Daun Tin

Data hasil repon optimasi formula tablet efervesen selanjutnya dianalisis dengan menggunakan *analysis of variance* (ANOVA) untuk menentukan model terbaik dari dua intervensi yang divariasikan. Adapun yang diperhatikan dalam analisis statistik yaitu *R-squared*, *adjusted R-squared*, dan *mixture model*. Nilai *R-squared* menunjukkan bahwa data hasil respon mengikuti model yang telah terpilih. Nilai dari *R-squared* yang baik yaitu mendekati 1. Jika Nilai *R-squared* kurang dari 1, maka hal itu mengindikasikan bahwa beberapa data hasil respon tidak cocok dengan model (Hamilton dkk., 2015). Hasil dari analisis statistik ANOVA terlihat sebagaimana tabel 4.4.

Tabel 4.4. Hasil analisis statistik ANOVA

Parameter ANOVA	Waktu Hancur
Model (P<0.05)	0,0337 (signifikan)
<i>R-Squared</i>	0,9993
<i>Adj R-Squared</i>	0,9972
AB	0,0187
AB (A-B)	0,0457
<i>Mixture Model</i>	<i>Cubic</i>

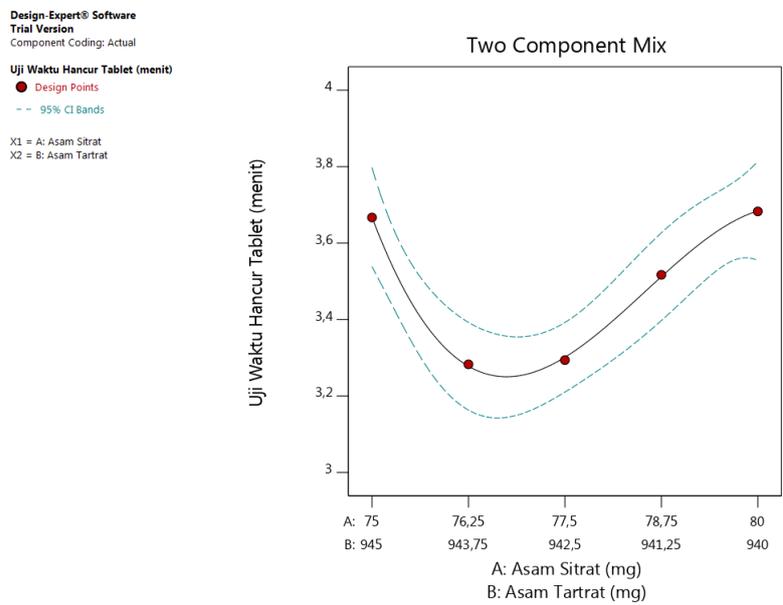
4.5.2.1. Waktu hancur

Analisis statistik ANOVA yang dihasilkan pada respon waktu hancur menunjukkan hasil yang signifikan dengan $P < 0,05$ sebesar 0,0337. Hal ini

berarti bahwa nilai respon waktu hancur yang dihasilkan dari kelima formula optimasi berbeda signifikan satu sama lain. Nilai *R-squared* yang diperoleh adalah sebesar 0,9993. Nilai *R-squared* yang mendekati 1 menunjukkan bahwa data hasil respon semakin mengikuti model. Dari hasil yang diperoleh tersebut berarti ada hubungan signifikan antara komponen yang divariasasi dengan respon, yaitu komponen yang divariasasi (asam sitrat dan asam tartrat) memberikan pengaruh yang signifikan terhadap waktu hancur tablet. Berikut ini merupakan persamaan hubungan antara respon dengan komponen yang divariasasi:

$$Y = 3,68(A) + 3,67(B) - 1,50(AB) + 1,21(AB(A-B)) \dots\dots\dots(4.2)$$

Nilai A adalah konsentrasi asam sitrat dan nilai B adalah konsentrasi asam tartrat. Nilai positif pada masing masing intervensi (komponen) persamaan regresi diatas menunjukkan efek yang sinergis, yang artinya jika komponen ditingkatkan maka akan menghasilkan respon yang meningkat pula. Nilai negatif menunjukkan efek yang antagonis antara komponen dan respon. Adapun besaran angka menunjukkan besarnya pengaruh intervensi terhadap respon (Yu dkk., 2016). Dalam bentuk grafik dihasilkan sebagaimana berikut:



Gambar 4.2. Grafik hubungan antara komponen dengan waktu hancur tablet

Pada gambar 4.3. diatas menunjukkan hubungan antara variasi komponen A (asam sitrat) dan B (asam tartrat) dengan waktu hancur tablet. Nilai koefisien

pada komponen A bernilai +3,68, pada komponen B bernilai +3,67 dan interaksi antara komponen A dan B bernilai -1,50. Hal ini berarti konsentrasi asam sitrat mempunyai pengaruh yang lebih besar terhadap kecepatan waktu larut tablet dibandingkan dengan asam sitrat. Interaksi antara komponen A dan B bernilai negatif. Hal ini menunjukkan bahwa apabila konsentrasi asam sitrat dan asam tartrat ditingkatkan, maka nilai respon akan menurun, artinya waktu larut akan semakin cepat. Hal ini berpengaruh secara signifikan, karena terlihat plot yang dihasilkan dari konsentrasi asam sitrat dan asam tartrat mengikuti grafik model yang ditentukan oleh *Design Expert*. Asam sitrat menghasilkan tablet dengan waktu hancur yang lebih cepat dibandingkan dengan asam tartrat (Anwar, 2010).

4.5.3. Penentuan Formula Optimal

Hasil data respon yang telah dianalisis dengan menggunakan ANOVA *Design Expert* kemudian diproses untuk menentukan formula yang optimal dengan mempertimbangkan kriteria dari komponen yang divariasikan dan respon yang ditentukan. Tujuannya adalah untuk menghasilkan formula optimal terbaik. Adapun kriterianya sebagai berikut:

Tabel 4.5. Kriteria formula optimal

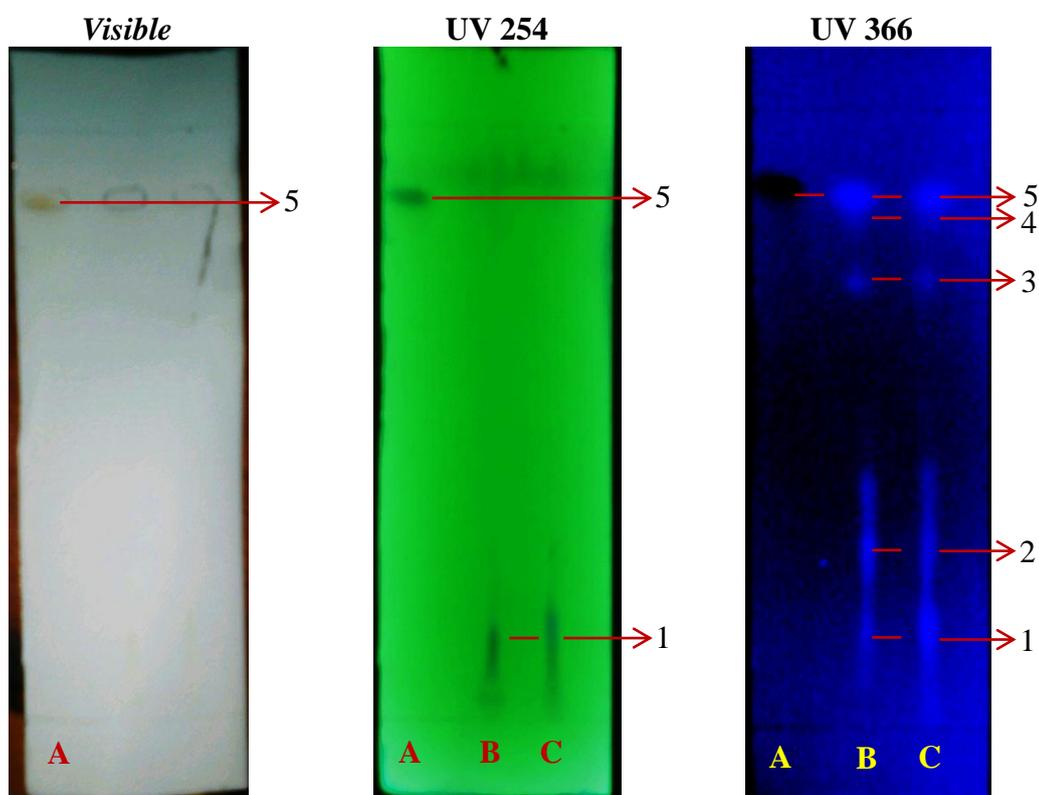
No	Komponen	Target	Batas Bawah	Batas Atas
1	Asam Sitrat	<i>In range</i>	75	80
2	Asam Tartrat	<i>In range</i>	940	945
3	Waktu Hancur Tablet	Minimal	3,283	3,683

Setelah penentuan kriteria diatas, kemudian diproses dengan *Design Expert* untuk menentukan formula optimal dengan melihat nilai *desirability* yang mendekati 1. Solusi formula optimal yang terpilih akan menghasilkan prediksi proporsi dari setiap intervensi dan respon. Berdasarkan hasil dari *software Design Expert*, ditentukan formula optimal yaitu asam sitrat 77 mg dan asam tartrat 943 mg, dengan nilai *desirability* yaitu 1,000. Formula tersebut mempunyai poin prediksi waktu hancur tablet 3,26 menit \pm 0,01. Formula optimal yang telah diperoleh selanjutnya perlu dilakukan proses verifikasi formula. Pada tahap ini, hasil prediksi formula optimal dibandingkan dengan hasil observasi formula

optimal dan penilaian tahap verifikasi ini dikatakan baik jika nilai persen bias tidak lebih dari 10 % (Moriassi dkk., 2007).

4.6. Profil Kromatografi Lapis Tipis Ekstrak dan Sediaan Tablet Efervesen

Identifikasi senyawa aktif yang terkandung dalam ekstrak dan sediaan tablet efervesen dilakukan dengan metode kromatografi lapis tipis (KLT) secara kualitatif. Digunakan fase diam berupa silika gel GF₂₅₄ dan fase gerak berupa metanol:etil asetat:air (1,5:8:0,5) dalam 10 ml dengan pembanding kuersetin 0,1 % dalam etanol P. Hasil kromatogram dapat dilihat sebagaimana gambar 4.5. berikut ini.



Gambar 4.3. Hasil kromatogram ekstrak, tablet dan pembanding kuersetin

Keterangan:

A: Standar kuersetin

B: Ekstrak daun tin

C: Tablet efervesen

Berdasarkan gambar diatas, pada lampu *visibel* tanpa pereaksi semprot terlihat hanya satu bercak berwarna kuning kecoklatan pada senyawa A yang merupakan standar kuersetin. Pada lampu UV 254 terlihat bercak pada senyawa A dan terjadi *tailing* pada senyawa B dan senyawa C. Pada lampu UV 366 terlihat

bercak secara jelas baik pada senyawa A (standar kuersetin), senyawa B (ekstrak daun tin), dan senyawa C (sediaan tablet efervesen), serta terdapat *tailing* pada senyawa B dan senyawa C.

Dalam penelitian ini digunakan senyawa standar berupa kuersetin yang bertujuan untuk memastikan sekaligus membandingkan keberadaan senyawa tersebut secara kualitatif pada ekstrak daun tin maupun sediaan tablet efervesen dengan memerhatikan nilai Rf yang dihasilkan. Hal tersebut karena senyawa inilah yang dijadikan dasar dosis ekstrak daun tin yang memiliki efek sebagai antipiretik. Rf yang dihasilkan pada senyawa standar adalah sebesar 0,875. Dari hasil kromatogram sebagaimana pada gambar 4.3. diatas, senyawa B (ekstrak daun tin) dan senyawa C (sediaan tablet efervesen) mempunyai Rf yang sama dengan standar kuersetin, yaitu pada Rf 0,875. Selain itu, antara senyawa B dan senyawa C mempunyai kesamaan dalam profil kromatogram yang dihasilkan. Pada senyawa B maupun C sama-sama terlihat *tailing* yang sama pada Rf (no. 1 dan 2) 0,015 sampai 0,428 yang berwarna biru muda, ada bercak pada Rf (no. 3) 0,785 yang berwarna biru muda, ada bercak pada Rf (no.4) 0,815 yang berwarna biru muda dan juga terlihat bercak pada Rf (no. 5) 0,875 yang berwarna biru muda baik pada ekstrak maupun sediaan dan berwarna biru tua pada standar kuersetin. Berdasarkan penjelasan tersebut dapat diambil kesimpulan bahwa proses formulasi ekstrak daun tin kedalam bentuk sediaan tablet efervesen tidak memengaruhi keberadaan senyawa yang terkandung, yaitu berupa kuersetin, karena baik pada ekstrak maupun sediaan mempunyai profil kromatogram yang sama.