

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Sedentary lifestyle atau gaya hidup tidak bergerak didefinisikan sebagai kegiatan yang dilakukan saat bangun seperti duduk atau menyender dengan pengeluaran energi yang sedikit (1). Menurut laporan World Health Organization pada tahun 2022, sebanyak 27,5% dewasa serta 81% remaja di dunia tidak memenuhi kriteria aktivitas fisik (2). Dengan bertambahnya usia, gaya hidup berperan penting dalam daya tanggap sistem imunologi manusia seperti pada gaya hidup sedentary yang telah dikaitkan dengan beberapa masalah kesehatan seperti obesitas, gejala metabolik dan kanker (3,4). Menurunnya sistem imun tubuh karena sedentary lifestyle bisa diatasi dengan senyawa immunomodulator (5).

Imunomodulator merujuk pada senyawa yang digunakan untuk mengubah fungsi sistem kekebalan tubuh sebagai langkah terapeutik yang telah diakui secara umum di dunia medis. Imunomodulator memiliki kemampuan untuk mengubah dan mengatur respon kekebalan tubuh baik dengan cara merangsang atau meningkatkan (immunostimulan) maupun dengan cara menekan atau mengurangi (imunosupresan) pada sistem imun tubuh (6). Imunomodulator dapat diperoleh dari sumber alami pada tanaman yang mengandung alkaloid, steroid, tannin, dan fenolik (5).

Keanekaragaman tanaman di Indonesia dapat dijadikan alternatif pengganti obat-obatan yang mengandung bahan kimia. Produk obat berasal dari senyawa alami yang memiliki sifat menyembuhkan (7). Salah satunya adalah tapak liman (*Elephantopus scaber* Linn) dari famili Asteracea yang tersebar di benua Amerika, Afrika, dan Asia (8). Ekstrak daun tapak liman memiliki aktivitas immunostimulan yang meningkatkan jumlah sel leukosit dalam tubuh (5). Hal ini karena tapak liman mengandung senyawa deoksielefantopin, dihidrodeoksielefantopin, stigmasterol lupeol, dan epifriedelinol (8).

Ekstrak daun tapak liman berupa ekstrak tidak berbau, kental coklat kehitaman, dan memiliki rasa pahit (5). Kekurangan tersebut ditutupi dengan

sediaan kapsul (9). Menurut Farmakope Indonesia, kapsul adalah sediaan padat yang terdiri dari obat dalam cangkang keras atau lunak yang dapat larut sehingga menutupi rasa pahit dari obat.

Sediaan kapsul umumnya berasal dari bahan berisi serbuk cenderung tidak stabil karena mudah lembab selama penyimpanan (9). Sediaan granul memiliki kelebihan dibandingkan bentuk sediaan farmasi lainnya karena lebih mudah digunakan dan praktis dalam pemakaianya (10). Granul memiliki stabilitas fisik dan kimia yang lebih baik daripada serbuk, serta lebih tahan terhadap paparan udara sehingga kualitasnya lebih terjaga (9).

Eksipien diperlukan untuk membentuk granul salah satunya adalah disintegrant (11). Avicel PH 102 adalah disintegrant yang sesuai karena punya ikatan hidrogen yang akan segera lepas bila berkontak dengan air (12). Rentang konsentrasi Avicel PH 102 yang bagus sebagai disintegrant adalah 5% – 15% (12). Pada penelitian kali ini digunakan 3 konsentrasi 5%, 10%, dan 15% untuk melihat waktu hancur yang paling bagus.

Berdasarkan paparan tersebut, peneliti tertarik melakukan penelitian dalam merancang formula granul ekstrak etanol daun tapak liman dalam sediaan kapsul dan mengevaluasi efektivitasnya sebagai imunomodulator. Diharapkan akan mendapatkan formula kapsul yang memenuhi persyaratan evaluasi sediaan kapsul dari ekstrak etanol daun tapak liman dan memiliki efek sebagai imunomodulator.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana formulasi granul dari ekstrak etanol daun tapak liman dalam sediaan kapsul yang paling optimal?
2. Apakah granul ekstrak etanol daun tapak liman dalam sediaan kapsul efektif sebagai imunomodulator?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Menilai, menganalisis, dan mengevaluasi formulasi granul ekstrak etanol daun tapak liman dalam sediaan kapsul yang paling optimal.
2. Menilai dan menganalisis efek granul ekstrak daun tapak liman dalam sediaan kapsul sebagai imunomodulator.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tanaman Tapak Liman (*Elephantopus scaber* Linn.)

2.1.1 Taksonomi Tanaman Tapak Liman

Kingdom	: Plantae
Divisi	: Spermatophyta
Sub divisi	: Angiospermae
Kelas	: Dicotyledoneae
Ordo	: Asterales
Famili	: Asteraceae
Genus	: Elephantopus
Spesies	: <i>Elephantopus scaber</i> Linn. (13).



2.1.2 Nama Lain Tapak Liman

Sumatera	: Tutup bumi (14);
Bugis	: Lape'-lape' tanah (14);
Madura	: Tapak lana, tampak liman, tapak tangan (14);
Sunda	: Balagaduk, jukut cancang, tapak liman (14);
Melayu	: Tutup bumi (13)

2.1.3 Sebaran Tanaman Tapak Liman

Tapak liman (*Elephantopus scaber* Linn) dapat ditemukan di wilayah tropis, termasuk di Amerika, Afrika, dan Asia. Tapak liman umumnya tumbuh secara alami bersama dengan tanaman herba yang lainnya (5). Di Indonesia, tapak liman umumnya hidup di area berumput, di pinggir jalan, di tepi sungai, dan tepi hutan. Tapak liman mampu hidup dengan baik hingga ketinggian 1200 m di atas permukaan laut (14).

2.1.4 Deskripsi Tanaman Tapak Liman

Tapak liman merupakan tumbuhan terna semusim yang tingginya lebih dari 80 cm. Batang berkayu berbentuk silindris dengan cabang menggarpu, batang yang berwarna hijau dengan bulu berwarna putih dan memiliki diameter sekitar 2 cm. Daun tunggal berbentuk corong, tepi daun yang bergerigi dengan ujung tumpul dan pangkal yang runcing. Daun tapak liman memiliki panjang sekitar 15–25 cm dan lebar 5–7 cm dengan permukaan daun yang kasar dan berbulu, serta memiliki daun berwarna hijau dengan berputlangan menyirip. Kelopak bunga berbentuk segitiga, berbulu, dan berwarna hijau, Mahkota bunga berwarna ungu kemerahan atau putih, berbentuk tabung, berbulu dengan ukuran sekitar 7–10 mm. Biji berwarna coklat kehitaman, berbentuk kerucut dengan panjang 4 mm dan diameter 1 mm. Akar yang tumbuh tunggang berwarna putih (13).



Gambar 2. 1 (a) Tumbuhan Tapak Liman, (b) Daun Tapak Liman, (c) Bunga Tapak Liman (Dokumentasi Pribadi)

2.1.5 Kandungan Kimia Tanaman Tapak Liman

Penelitian Nasution et.al. (2021) melaporkan bahwa tanaman tapak liman mengandung senyawa tannin dan terpenoid (15). Penelitian Rumouw, D (2017) melaporkan tanaman tapak liman juga mengandung alkaloid, flavonoid, fenolik, saponin, dan tanin (16). Tapak liman mengandung senyawa deoksielefantopin, dihidrodeoksielefantopin, stigmasterol lupeol, dan epifriedelinol (8).

2.1.6 Khasiat Tanaman Tapak Liman

Tapak liman (*Elephantopus scaber* Linn) merupakan tanaman herbal yang telah lama dikenal oleh masyarakat karena berpotensi digunakan dalam pengobatan berbagai penyakit. Tapak liman berasal dari keluarga tumbuhan asteraceae dan sub asteridae. Daun tapak liman memiliki manfaat sebagai antimikroba yang dapat menghambat pertumbuhan bakteri gram positif maupun gram negatif karena kandungan senyawa flavonoid yang tinggi. Kandungan fenol dan saponin pada tapak liman juga diketahui memiliki antioksidan, antibakteri, antivirus, dan antiinflamasi (15).

2.2 Ekstraksi

2.2.1 Defenisi Ekstrak

Ekstrak adalah sediaan pekat yang didapatkan melalui tahap ekstraksi senyawa aktif dari simplisia yang dicampur dengan pelarut yang tepat. Pelarut akan diuapkan seluruhnya atau hampir seluruhnya dan yang tersisa akan di standarisasi sampai memenuhi baku yang telah diatur (17).

2.2.2 Defenisi Ekstraksi

Ekstrasi adalah proses memisahkan senyawa aktif dari simplisia menggunakan pelarut yang tepat. Ekstrasi memisahkan senyawa aktif menggunakan prinsip *like dissolve like*, dimana senyawa polar akan lebih mudah larut dalam pelarut polar sedangkan senyawa non polar akan larut dalam pelarut non polar (18).

2.2.3 Metode Ekstraksi

Umumnya ekstrasi dapat dibedakan berdasarkan adanya atau tidak adanya proses pemanasan. Jenis metode ekstrasi dibagi menjadi dua, yaitu ekstraksi panas dan dingin. Metode ekstraksi dingin, yaitu maserasi dan perkolasai. Metode ekstraksi panas, yaitu sokletasi, reflux, dekokta, dan infusa (19).

Ekstraksi dingin adalah ekstraksi yang dilakukan tanpa pemanasan. Cara ini cocok untuk senyawa aktif yang termolabil atau rentan terhadap pemanasan dan

bertekstur lembut seperti bagian bunga dan daun. Ekstraksi dingin mudah dilakukan, tidak perlu alat yang rumit, dan biaya yang terjangkau. Namun, metode ini membutuhkan waktu ekstraksi relatif lama dan menggunakan pelarut volume banyak (20).

Ekstraksi panas adalah ekstraksi yang dilakukan dengan pemanasan. Selama proses ekstraksi berlangsung pelarut akan terus-menerus menyari senyawa aktif simplisia. Metode ini cocok untuk sampel yang tahan terhadap panas tinggi atau termostabil dan memiliki tekstur yang keras seperti biji, kulit, atau akar (20).

a. Maserasi

Maserasi adalah metode ekstraksi bahan alam dengan merendam simplisia ke dalam pelarut yang sesuai hingga menutup seluruh permukaan simplisia. Wadah penyimpanan kemudian ditutup rapat dan dibiarkan umumnya hingga tiga hari. Selama perendaman, simplisia perlu diaduk sesekali supaya proses penyarian senyawa berjalan maksimal dan tidak jenuh. Metode ini menggunakan alat yang sederhana dan mudah untuk dikerjakan (21).

b. Perkolasi

Perkolasi adalah metode ekstraksi dengan melibatkan pelarut yang ditambahkan terus menerus tanpa pemanasan. Perkolasi dilakukan menggunakan alat bernama percolator yaitu wadah kaca berbentuk kerucut dengan lubang diatas dan bawah. Simplisia akan dibasahi oleh pelarut dalam wadah terpisah dan didiamkan sekitar empat jam. Selanjutnya, simplisia yang telah dibasahi akan dipindahkan ke dalam percolator dan pelarut akan dituangkan dari atas hingga bahan benar-benar jenuh dan pelarut akan di biarkan keluar. Selama proses ini, pelarut akan terus dituangkan hingga volume pelarut yang direncanakan habis (21).

c. Sokletasi

Sokletasi adalah metode ekstraksi panas berkelanjutan dengan pelarut yang baru menggunakan alat bernama soklet. Soklet terdiri dari labu dasar, ruang ekstraksi, tabung sifon, dan kondensor. Proses ekstraksi ini tergantung dengan siklusnya. Pelarut akan dipanaskan, uap akan naik menuju kondensor, lalu mengembun dan kembali berkontak dengan simplisia. Ketika volume pelarut diruang ekstraksi mencapai sifon, maka sudah terjadi satu siklus. Siklus ini akan terus berlangsung hingga simplisia habis terekstrasi ditandai dengan pelarut yang

jernih. Sokletasi cocok untuk zat aktif yang termolabil dengan volume pelarut yang sedikit (21).

d. Reflux

Reflux adalah metode ekstraksi panas berkelanjutan dengan pelarut yang sama. Pelarut akan dipanaskan bersama simplisia hingga mendidih, uapkan didinginkan oleh kondensor dan mengembun kembali mengaliri simplisia. Proses penyarian akan terus berlangsung hingga pelarut menjadi jenuh. Reflux cocok untuk zat aktif yang mudah menguap seperti flavonoid dan saponin (22).

e. Dekoktasi

Dekoktasi adalah metode ekstraksi dengan pemanasan terus menerus menggunakan air sebagai pelarut. Simplisia akan dipanaskan pada suhu 90 C selama 30 menit. Perbandingan air dan simplisia yaitu 4:1 atau 16:1. Dekoktasi cocok digunakan untuk zat aktif yang larut air dan tahan panas (21).

f. Infusa

Infusa adalah metode ekstraksi dengan pemanasan pada suhu 90 C selama 15 menit. Perbandingan pelarut dan simplisia yaitu 4:1 atau 16:1. Perbedaan infusa dan dekoktasi adalah waktu yang digunakan, infusa menggunakan waktu yang lebih singkat daripada dekoktasi sehingga hasil rendemen infusa akan lebih sedikit disbanding dekoktasi (21).

2.3 Imunologi

2.3.1 Sistem Imun

Sistem imun adalah mekanisme pertahanan tubuh untuk melawan zat asing seperti virus, jamur, bakteri, parasit, dan protozoa. Sistem ini dapat dibagi menjadi sistem imun spesifik dan sistem imun non spesifik (23). Sistem imun tubuh memiliki tugas untuk melindungi tubuh dari serangan zat asing yang bisa menginfeksi dan mengganggu aktifitas sistem imun secara normal (24).

Sistem imun non spesifik dikenal sebagai imunitas bawaan merupakan pertahanan pertama tubuh terhadap berbagai zat asing yang akan langsung aktif saat zat asing masuk dalam tubuh tanpa harus dikenali terlebih dahulu (25). Hal ini terjadi karena sistem imun non spesifik tidak memiliki ingatan terhadap zat asing tertentu (26). Sistem imun spesifik dikenal sebagai imunitas adaptif merupakan

sistem imun yang aktif saat suatu zat asing sudah dikenali sebelumnya. Sistem imun ini mempunyai memori tentang zat asing sebelumnya dan menghasilkan antibodi yang hanya akan melawan terhadap zat asing tertentu yang telah dikenali sebelumnya (25,26).

2.3.2 Antibodi

Antibodi merupakan protein yang dapat mengikat zat asing seperti bakteri, virus, dan parasit (27). Antibodi dihasilkan oleh sel darah putih yaitu sel limfosit B. Antibodi akan menempel pada antigen secara spesifik. Antibodi terbentuk dari empat polipeptida, yaitu dua rantai berat dan dua rantai ringan (28). Terdapat lima kelas antibodi atau immunoglobulin, yaitu IgG, IgM, IgA, IgD, dan IgE (29).

a. IgG

IgG adalah Imunoglobulin dengan konsentrasi terbanyak di serum yaitu 75% dari semua immunoglobulin dalam serum. IgG memiliki berat molekul 160.000 dalton dan dapat menembus plasenta sebagai pertahanan imun pada janin hingga usia 6–9 bulan. IgG dapat dijumpai dalam cairan saraf sentral dan urin (30).

b. IgM

IgM adalah Imunoglobulin dengan rumus bangun pentamer. IgM adalah immunoglobulin terbesar dengan berat molekul 900.000 dalton yang tersebar dalam darah, cairan getah bening, dan permukaan sel B (29,31). Terdapat 5–10% IgM di dalam serum darah. IgM dibentuk pertama kali oleh tubuh sebagai bentuk respon imun primer yang dihasilkan selama terjadinya infeksi pada tubuh (31).

c. IgA

IgA adalah antibodi dengan berat molekul 165.000 dalton (29). IgA merupakan pertahanan pertama pada permukaan mukosa tubuh. Terdapat 2–3 mg/ml IgA dalam serum dan merupakan Ig terbanyak kedua setelah IgG (32). IgA banyak disekresikan pada mukosa saluran napas, saluran cerna, saluran kemih, air mata, keringat, dan air susu ibu (29). IgA akan melawan zat asing pada mukosa dan mengatur mikrobioma lokal (32).

d. IgD

IgD adalah 1% dari immunoglobulin yang ada pada serum. IgD banyak dijumpai pada membran sel B dan merupakan tanda dari terjadinya perubahan sel B menjadi sel B yang matang (29).

e. IgE

IgE adalah immunoglobulin yang memiliki kadar lebih sedikit dibandingkan Ig lainnya didalam serum. IgE berperan sangat penting dalam reaksi alergi khususnya hipersensitivitas tipe 1 dan pertahanan melawan parasite. IgE akan mengikat reseptor berafilitas tinggi (Fc ϵ RI) pada sel mast dan basofil. Alergen akan mengikat IgE membentuk ikatan silang dan menyebabkan pelepasan cepat histamin, leukotriene, dan mediator lainnya (33).

2.3.3 Antigen

Antigen merupakan protein yang dapat merangsang timbulnya respon imun baik berupa respon imun selular ataupun respon imun humoral. Antibodi akan terbentuk tergantung dari kemampuan antigen sendiri, cara masuknya, orang yang mendapatkan antigen dan sensitifitas metode yang digunakan untuk mendeteksi sistem imun (34).

2.3.4 Leukosit

Darah adalah cairan merah pada tubuh yang yang dapat mengikat molekul oksigen yang dibawa oleh hemoglobin. Darah terbagi menjadi tiga jenis, yaitu sel darah merah (eritrosit), platelet (trombosit), dan sel darah putih (leukosit). Sel darah putih punya peranan yang penting dalam membunuh zat asing pencetus penyakit dalam tubuh. Terdapat lima jenis leukosit berdasarkan morfologinya, yaitu basofil, eosinofil, neutrofil, limfosit, dan monosit (35).

Leukosit terbagi dua kelompok utama, yaitu granulosit dan agranulosit. Leukosit granulosit adalah jenis sel darah putih yang punya butiran atau granula di dalam sitoplasmanyanya. Granula ini dapat menyerap warna yang berbeda saat diwarnai. Eosinofil memiliki granula bewarna merah terang, basofil bewarna biru, dan neutrofil yang bewarna ungu. Leukosit agranulosit adalah jenis sel darah putih yang tidak memiliki butiran atau granula dalam disitoplasmanyanya dan memiliki inti

sel yang hanya satu lobus. Leukosit agranulosit ada dua yaitu limfosit dan monosit (36).

a. Basofil

Basofil adalah sel leukosit yang diproduksi paling sedikit didalam tubuh. Sel ini hanya diproduksi 1% dari total leukosit dalam darah maupun limfa. Basofil berperan penting dalam reaksi inflamasi, reaksi hipersensitifitas, dan reaksi anafilaksis (37).

b. Eosinofil

Eosinofil adalah sel leukosit berbentuk bulat memiliki inti yang biasanya hanya dua lobus, kromatin ungu dengan sitoplasma yang memiliki banyak granula berwarna jingga dengan ukuran yang sama besar. Granula eosinofil memiliki ukuran yang lebih besar dibandingkan neutrofil (38). Eosinofil berperan dalam respon sistem imun untuk melawan infeksi cacing dan meredakan gejala alergi (39).

c. Neutrofil

Neutrofil adalah sel leukosit granulosit berwarna ungu atau merah muda yang samar pada granulanya. Neutrofil terbentuk di sumsum tulang dapat bergerak masuk ke peredaran darah menuju jaringan. Neutrofil merupakan pertahanan pertama dalam membunuh mikroba. Neutrofil akan menelan dan membunuh mikroba karena punya kemampuan fagositosis (39).

d. Limfosit

Limfosit adalah sel leukosit yang tidak memiliki granul, berbentuk bulat kecil dengan diameter 7–12 μ m, nukleus besar, bulat dan sedikit berlekuk (40). Terdapat dua jenis limfosit berdasarkan fungsinya, yaitu limfosit B dan limfosit T (39). Sel limfosit B akan mengalami pematangan di sumsum tulang belakang dan limfosit T pada timus (41).

e. Monosit

Monosit adalah leukosit bulat besar dengan diameter 14–20 μ m (41). Monosit memiliki inti yang beragam, biasanya berbentuk tapal kuda dengan kromatin yang mengelompok, halus, dan menyebar dengan rata (42,43). Monosit dapat berdiferensiasi menjadi makrofag di jaringan saat terjadi inflamasi pada luka. Makrofag akan membantu penyembuhan luka selama transisi fase inflamasi ke proliferasi (44).

2.3.5 Imunomodulator

Imunomodulator adalah suatu senyawa yang mampu mengatur fungsi dan sistem imun tubuh dengan mengelola secara dinamis sel-sel imun seperti sitokinin (45). Imunomodulator bekerja melalui dua mekanisme utama yaitu *up regulation* dan *down regulation*. *Up regulation* bekerja dengan menguatkan sistem imun tubuh yaitu imunostimulasi dan imunorestorasi. *Down regulation* bekerja dengan menekan sistem imun tubuh yaitu imunosupresi (36).

a. Imunostimulasi

Imunostimulasi adalah zat yang bekerja dengan merangsang dan meningkatkan aktivitas sistem kekebalan tubuh. Imunostimulasi mampu meningkatkan proses fagositosis, mengaktifkan sistem properdin, dan memicu pelepasan interferon. Imunostimulasi juga mampu merangsang pembentukan antibodi dan sitokin yang berperan dalam melawan patogen (46).

b. Imunorestorasi

Imunorestorasi adalah upaya memulihkan kembali fungsi sistem imun tubuh yang terganggu. Imunorestorasi bekerja dengan memberikan komponen sistem imun, misalnya immunoglobulin dalam bentuk *Immune Serum Globulin* (ISG), *Hyperimmune Serum Globulin* (HSG), plasma, hingga prosedur medis seperti transplantasi susussum tulang, jaringan hati dan timus (36).

c. Imunosupresi

Imunosupresi adalah zat yang bekerja dengan menekan atau menurunkan respon imun tubuh. Imunosupresi banyak digunakan dalam dunia medis pada pasien transplantasi organ untuk mencegah tubuh menolak organ baru dengan cara menekan aktivitas sistem kekebalan tubuh. Pada transplantasi organ imunosupresi digunakan untuk memicu penekanan sistem imun pada fase awal, menjaga kestabilan imunosupresi pada tahap selanjutnya, dan mencegah terjadinya penolakan terhadap organ yang ditransplantasi (47).

2.4 Kapsul

2.4.1 Defenisi Kapsul

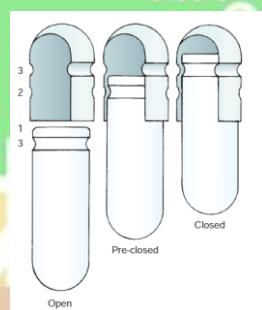
Kapsul adalah bentuk sediaan farmasi yang padat, mengandung obat di dalam cangkang keras ataupun lunak yang dapat larut (48). Kapsul dipilih sebagai

sediaan farmasi karena dapat menyamarkan rasa tidak sedap seperti anyir dan pahit maupun aroma yang tidak diinginkan, serta memberikan kemudahan untuk dikonsumsi. Sediaan kapsul mudah untuk disiapkan dan mampu melindungi bahan obat dari pengaruh eksternal seperti paparan cahaya dan kelembaban (49).

2.4.2 Jenis Kapsul

Kapsul dapat dibedakan menjadi dua jenis, yaitu kapsul cangkang keras keras (*hard capsule*) dan kapsul cangkang lunak (*soft capsule*). Bahan utama yang digunakan kedua jenis cangkang tersebut adalah gelatin, air dan pewarna. Selain gelatin, cangkang kapsul juga bisa dibuat dari PVA, pati (*starch*), dan hidroksipropil metilselulosa (HPMC) (48).

a. Kapsul keras (*hard capsule*)



Gambar 2. 2 Kapsul keras (50)

Kapsul keras terdiri dari dua bagian, yaitu tutup dan badan kapsul. Kapsul keras umumnya diisi dengan bahan obat dalam bentuk serbuk yang kering atau granul yang mudah larut. Kapsul keras umumnya terbuat dari gelatin dan biasanya digunakan untuk pemakaian peroral (51). Umumnya pada tutup dan badan kapsul memiliki lekukan yang khas untuk membantu keduanya mengunci dengan baik. Desain ini memastikan kapsul tetap tertutup rapat setelah diisi (52).

Tabel 2.1 Ukuran kapsul keras (53).

Ukuran	Volume	Isi
000	1,4 ml	0,43–1,8 g
00	0,95 ml	0,39–1,3 g
0	0,68 ml	325–900 mg
1	0,5 ml	227–650 mg
2	0,37 ml	200–520 mg
3	0,3 ml	120–390 mg
4	0,21 ml	100–260 mg
5	0,13 ml	65–130 mg

b. Kapsul lunak (*soft capsule*)

Kapsul lunak terdiri dari satu bagian yaitu badan kapsul yang menyatu berbentuk oval, elips, maupun lonjong. Cangkang kapsul lunak lebih tebal dibanding kapsul keras karena umumnya diisi dengan larutan, suspensi, emulsi, minyak atau larutan minyak. Kapsul lunak dapat digunakan untuk pemakaian peroral, vaginal, rektal, dan topikal (51).

2.4.3 Cara Mengisi Kapsul

Terdapat tiga cara untuk mengisi kapsul, yaitu manual dengan tangan, alat bantu sederhana yang bukan mesin, dan alat mesin (54).

a. Manual dengan tangan

Pengisian manual dengan tangan adalah cara yang paling sederhana karena dilakukan langsung tanpa alat bantu. Namun menggunakan metode ini perlu waktu yang jauh lebih lama. Metode ini umum digunakan di apotek ketika meracik obat sesuai resep dokter. Cara ini dilakukan dengan membagi serbuk obat sesuai jumlah kapsul yang akan dibuat, kemudian serbuk ini dimasukkan ke badan kapsul dan disegel dengan kepala kapsul (54).

b. Alat *non-mesin*

Pengisian kapsul dengan alat non-mesin adalah metode yang masih menggunakan manual tangan namun telah menggunakan alat bantu yang bukan

mesin untuk mempermudah pengisian kapsul. Hasil kapsul akan lebih seragam dan prosesnya lebih cepat daripada manual tangan, karena dalam satu kali kerja bisa menghasilkan puluhan kapsul sekaligus. Alat bantu ini terdiri dari bagian yang tidak bergerak dan bagian yang dapat digerakkan (54).

Cara ini dilakukan dengan menempatkan badan kapsul pada deretan lubang di bagian alat yang tetap, kemudia serbuk obat dimasukkan ke dalam kapsul dan diratakan hingga memenuhi setiap kapsul, setelah itu kepala kapsul akan dipasang dan dirapatkan dengan menggerakkan bagian yang dapat digerakkan (54).

c. Alat mesin

Pengisian kapsul dengan mesin digunakan ketika produksi dalam skala yang besar. Mesin otomatis akan membantu menghemat tenaga karena seluruh proses, mulai dari membuka, mengisi, dan menutup kapsul dikerjakan secara otomatis. Metode ini menghasilkan kapsul yang jauh lebih banyak dengan tenaga kerja yang lebih sedikit (54).

2.4.4 Kelebihan dan Kekurangan Kapsul

Kapsul sebagai sediaan farmasi memiliki kelebihan yaitu mudah dalam penggunaannya. Kapsul dapat diisi dengan campuran beberapa bahan obat dengan dosis yang lebih pas sesuai keperluan pasien sehingga bisa meningkatkan kepatuhan pasien dalam mengkonsumsi obat. Kapsul dapat menutupi bau dan rasa obat yang pahit. Kapsul lebih mudah ditelan dengan air karena permukaan kapsul mudah sekali licin saat berkontak dengan air. Kapsul membutuhkan bahan tambahan yang lebih sedikit dibandingan dengan tablet. Selain itu kapsul lebih hemat biaya, praktis digunakan dan mudah dibawa kemana saja (55).

Walaupun kapsul memiliki banyak kelebihan, bentuk sediaan farmasi ini juga mempunyai beberapa kekurangan. Kapsul tidak dapat digunakan untuk obat yang bersifat higroskopis, bahan obat ini akan menyerap air sehingga dapat merusak cangkang kapsul. Selain itu, larutan pekat yang harus diencerkan terlebih dahulu juga tidak cocok dimasukkan kedalam kapsul karena bisa menyebabkan iritasi pada lambung (55).

2.4.5 Zat Tambahan dalam Kapsul

Zat tambahan atau eksipien adalah bahan inert secara fisiologis yang ditambahkan bersama zat aktif untuk membantu proses pembuatan suatu sediaan farmasi (56). Eksipien dalam kapsul biasanya terdiri dari pengisi, pengikat, penghancur, lubrikan, antiadherent, glidan, dan lain-lain seperti pemanis, absorben dan pewarna (52,57).

a. Pengisi (*filler*)

Bahan pengisi adalah bahan tambahan yang digunakan ketika jumlah zat aktif terlalu sedikit dan tidak dapat memenuhi bobot kapsul yang diinginkan. Pengisi digunakan untuk menambah massa kapsul sehingga proses produksi menjadi lebih stabil, mudah dikendalikan dengan hasil yang konsisten. Bahan pengisi yang umum digunakan, yaitu laktosa anhidrat, laktosa monohidrat, pati, mannitol, sorbitol, dikalsium fosfat, sukrosa, selulosa mikrokristalin, dan kalsium fosfat (57).

b. Pengikat (*diluent*)

Pengikat adalah bahan tambahan yang dapat membuat partikel serbuk saling menempel sehingga dapat membentuk granul (57). Pengikat umumnya ditambahkan kedalam campuran serbuk dapat dalam bentuk larutan maupun serbuk kering yang dibasahi saat proses pengadukan (52). Pengikat dalam bentuk larutan memiliki daya ikat yang lebih baik dibandingkan serbuk kering karena larutan dapat menyelimuti serbuk dengan lebih merata. Pengikat yang baik harus mampu memberikan tingkat kohesi yang cukup untuk membentuk granul yang kuat namun tetap mudah hancur saat melewati saluran pencernaan. Pengikat yang umum digunakan adalah akasia, turunan selulosa, gelatin, glukosa, povidone, pati, sukrosa, sorbitol, tragakan, dan natrium alginate (57).

c. Penghancur (*disintegrant*)

Penghancur adalah bahan tambahan yang dapat memudahkan granul pecah atau hancur (52). Penghancur memiliki fungsi yang berlawanan dengan pengikat. Pengikat memberikan daya lekat yang kuat pada granul sedangkan penghancur akan menghancurkan ikatan pada granul sehingga pecah menjadi partikel serbuk setelah diminum. Penghancur yang umum digunakan adalah amilum, MCC, crospovidone, natrium starch glycolate, asam alginate, dan xantan gum (57).

d. Lubrikan

Lubrikan merupakan bahan tambahan yang dapat meminimalkan gesekan yang terjadi antara granul dan dinding alat. Tanpa lubrikan, proses akan terhambat karena granul akan menempel di cetakan. Terdapat dua jenis lubrikan yaitu lubrikan larut air dan lubrikan tidak larut air. Lubrikan larut air, yaitu asam borat, natrium benzoate, PEG, dan natrium klorida, Lubrikan tidak larut air, yaitu talkum, asam stearat, dan magnesium stearat. Lubrikan tidak larut air lebih umum digunakan karena lubrikan jenis ini efektif dalam jumlah yang kecil (52).

e. Absorben

Absorben adalah bahan tambahan yang dapat menyerap air sehingga bahan menjadi kering. Absorben digunakan ketika formulasi perlu memasukkan bahan yang berbentuk cair atau setengah padat, seperti ekstrak dan minyak. Absorben yang umum digunakan adalah aerosol, bentonite, kaolin, magnesium silikat, tricalcium fosfat, magnesium karbonat, dan magnesium oksida (52,57).

f. Pemanis

Pemanis adalah bahan tambahan yang digunakan untuk memperbaiki rasa obat agar lebih mudah diterima oleh pasien. Pemanis membantu memberikan rasa manis sekaligus menutupi rasa tidak enak dari obat sehingga pasien menjadi lebih nyaman untuk meminum obat. Pemanis umumnya ditambahkan untuk zat aktif yang memiliki rasa pahit dan harus berada dalam mulut dalam waktu yang lebih lama. Pemanis yang umum digunakan adalah mannitol, sukrosa, dan dekstrosa (57).

Eksipien yang baik harus memenuhi syarat tertentu, yaitu (52)

- a. Eksipien harus membantu proses pembuatan suatu sediaan farmasi menjadi lebih mudah
- b. Bahan tambahan yang dipilih harus mampu meningkatkan mutu sediaan farmasi
- c. Bahan tambahan harus mendukung pelepasan zat aktif agar obat dapat bekerja dengan optimal
- d. Bahan tambahan harus dipastikan tidak mengganggu analisis penetapan kadar zat aktif dalam pemeriksaan mutu
- e. Bahan tambahan dapat menjaga stabilitas fisika dan kimia zat aktif selama waktu penyimpanan obat hingga *expired date* berakhir

f. Bahan tambahan dapat membentuk granul dengan sifat alir dan daya kompresi yang baik.

2.5 Granul

2.5.1 Defenisi Granul

Granul adalah kumpulan dari partikel-partikel kecil yang memiliki bentuk tidak merata dan membentuk struktur seragam sehingga terlihat seperti satu partikel tunggal yang lebih besar. Granulasi serbuk adalah proses menggabungkan partikel-partikel kecil menjadi agrerat yang lebih besar secara fisik, lebih kuat dan masih mengidentifikasi partikel asli (11).

2.5.2 Granulasi

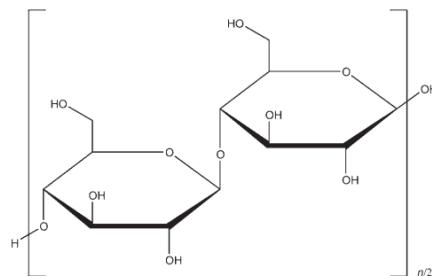
Dalam farmasetik, metode granulasi dibagi menjadi tiga jenis yaitu garnulasi basah, granulasi kering (*slugging*), dan proses lainnya seperti *humidification*, *priling*, dan *melt peletization*. Granulasi basah melibatkan penambahan cairan kedalam serbuk atau campuran serbuk dengan pengadukan hingga terbentuk aglomerat atau granul. Sebaliknya granulasi kering ialah proses pembuatan granul dari serbuk tanpa menggunakan cairan granulasi (11).

Granulasi kering adalah proses membuat granul tanpa menggunakan panas maupun cairan atau lembab. Granulasi ini cocok untuk bahan obat yang tidak tahan terhadap suhu yang tinggi dan tidak stabil lembab. Pada metode ini campuran bahan akan dikempa pada tekanan tinggi membentuk slug dan slug akan dihancurkan dan disaring membentuk granul (58).

Granulasi basah adalah proses membuat granul menggunakan cairan dan pemanasan. Granulasi ini cocok untuk bahan obat yang tahan terhadap panas dan lembab. Granulasi ini memiliki keunggulan dibandingkan granulasi kering karena butiran granul yang dihasilkan akan lebih padat, lebih bulat, bahan tercampur lebih rata, dan resiko terpisahnya komponen campuran bahan lebih sedikit (58).

2.6 Monografi Bahan

2.6.1 Avicel PH 102



Gambar 2. 3 Struktur Avicel (59).

Avicel atau dikenal dengan mikrokristalin selulosa (MCC) adalah bentuk selulosa yang sudah dimurnikan dan sebagian mengalami depolimerisasi. Avicel memiliki rumus molekul $(C_6H_{10}O_5)_n$ berbentuk serbuk kristal dengan warna putih, tanpa bau, tidak ada rasa, dan tersusun dari partikel berpori. Avicel memiliki variasi ukuran partikel dengan kandungan kelembapan yang berbeda sehingga setiap jenis punya karakteristik dan fungsi yang berbeda (59).

Salah satu jenis avicel yaitu avicel PH-102. Avicel PH-102 memiliki ukuran rata-rata partikel 100 μm yang lebih besar dibandingkan Avicel PH-101 (50 μm). Avicel PH-102 memiliki ukuran yang cukup halus dan seragam dapat melewati mesh 60 dengan persentase tertahan kurang dari 8%. Avicel PH-102 memiliki kadar lembab kurang dari 5%. Avicel stabil di udara terbuka meskipun higroskopis. Avicel banyak digunakan dalam sediaan farmasi dan dianggap aman karena tidak beracun dan tidak menyebabkan iritasi. Avicel tidak diserap tubuh setelah diminum sehingga risiko toksisitasnya sangat rendah (59).

Tabel 2.2 Fungsi Avicel (59).

Fungsi	Konsentasi (%)
Adsorbent	20–90
Antiadherent	5–20
Pengisi	20–90
Disintegran	5–15

2.6.2 Aerosil



Gambar 2. 4 Struktur Aerosil (60).

Aerosil atau dikenal dengan silika merupakan bentuk silika berukuran sangat kecil yaitu 15 nm. Aerosil memiliki rumus molekul SiO_2 berbentuk serbuk amorf yang sangat ringan, mudah terbang, bewarna putih kebiruan, tidak berbau, dan tidak ada rasa (59). Aerosil banyak digunakan dalam sebagai sediaan farmasi baik oral maupun topical dan secara umum aman digunakan. Aerosil berfungsi sebagai adsorben dalam industri farmasi. Aerosil mampu menyerap air hingga 40% dari massanya dalam pembuatan serbuk karena aerosol mengandung gugut silanol (61).

2.6.3 Magnesium Stearat



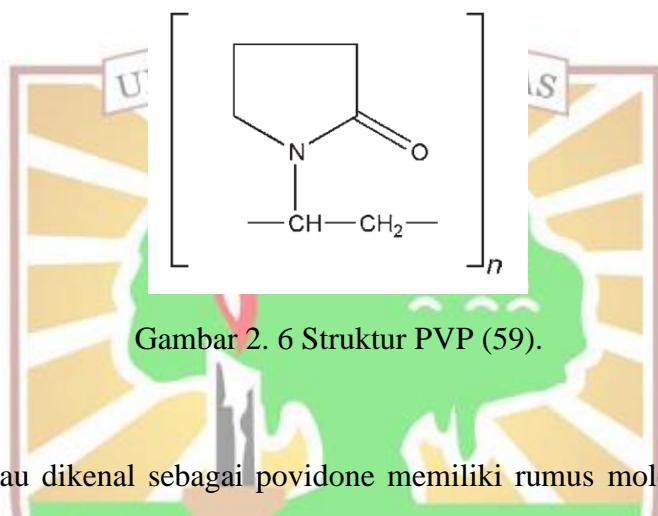
Gambar 2. 5 Struktur Magnesium Stearat (59).

Magnesium stearate adalah garam yang tediri dari magnesium dan campuran asam organic padat dengan komposisi yang dapat bervariasi. Magnesium stearat memiliki rumus molekul $\text{C}_{36}\text{H}_{70}\text{MgO}_4$ berbentuk serbuk yang sangat halus bewarna putih keabu-abuan, ringan, tidak teraba, sedikit berbau asam stearate dan

rasa yang khas. Magnesium stearate akan terasa sedikit berminyak saat disentuh dan mudah menempel pada kulit (59).

Magnesium stearate banyak digunakan dalam sediaan farmasi. Dalam pembuatan kapsul dan tablet, magnesium stearate digunakan sebagai lubrikan dengan konsentrasi 0,25–5%. Magnesium stearate aman, tidak toksik, dan tidak mengiritasi kulit (59).

2.6.4 PVP K-30



Gambar 2. 6 Struktur PVP (59).

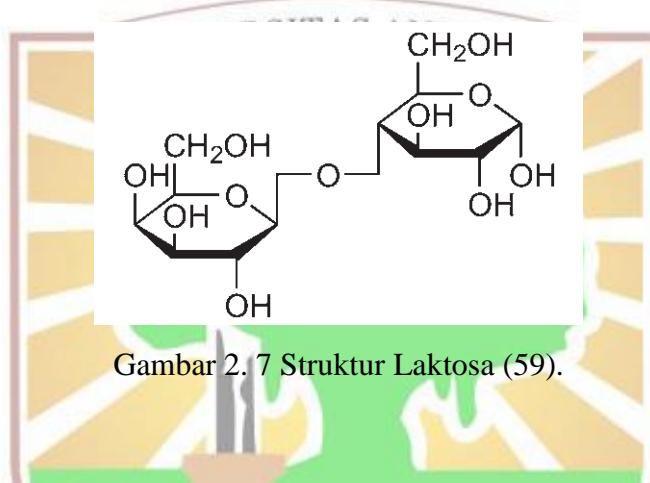
PVP atau dikenal sebagai povidone memiliki rumus molekul $(C_6H_9NO)_n$ berbentuk serbuk halus yang higroskopis, berwarna putih hingga putih pucat, dan tidak memiliki bau. Povidone dengan nilai $K \leq 30$ umumnya dibuat melalui proses *spray drying* sehingga bentuk partikelnya cenderung bulat. PVP dapat meningkatkan kelarutan beberapa zat aktif yang sukar larut (59).

PVP stabil dalam pemanasan singkat pada suhu 110–130°C. PVP mudah menyerap kelembapan sehingga PVP perlu disimpan dalam wadah yang tertutup rapat di tempat yang kering dan jauhkan dari kondisi panas. Larutan PVP umum digunakan sebagai pengikat pada proses granulasi basah. PVP juga dapat dicampurkan dalam bentuk serbuk dan digranulasi langsung dengan penambahan alkohol (59).

Tabel 2.3 Fungsi PVP (59).

Fungsi	Konsentrasi (%)
Pembawa obat	10–25
<i>Dispersing agent</i>	0–5
Tetes mata	2–10
<i>Suspending agent</i>	0–5
Pengikat	0,5–5

2.6.5 Laktosa



Laktosa memiliki rumus molekul $C_{12}H_{22}O_{11}$ dengan bentuk kristal bewarna putih hingga putih pucat, tidak berbau, dan punya rasa sedikit manis. Laktosa mudah larut dalam air, tetapi tidak larut dalam etanol (95%) dan eter. Laktosa adalah bahan tambahan yang umum digunakan sebagai pengisi dalam sediaan farmasi. Laktosa dapat berubah menjadi warna kecoklatan jika disimpan terlalu lama dalam lingkungan hangat dan lembab (59).

2.7 Hewan Percobaan

2.7.1 Defenisi Hewan Percobaan

Hewan percobaan adalah hewan yang sengaja dipelihara dan dikembangbiakkan untuk keperluan penelitian, baik di laboratorium maupun pada skala lebih besar (62). Jenis hewan percobaan sangat beragam, yaitu mencit, tikus, hamster, kelinci, anjing, kucing, ferret, amfibi, reptil, ikan zebra, hewan ruminansia seperti kambing, domba, sapi, dan babi (63). Meskipun pilihan hewan percobaan

banyak, hewan yang paling umum digunakan dalam penelitian adalah spesies rodensia seperti mencit. Karena rosenzia memiliki banyak kemiripan dengan manusia, baik dari sisi anatomi, fisiologi, maupun karakter genetiknya (62).

Dalam penelitian, hewan percobaan yang digunakan harus diperlakukan secara etis dan sesuai aturan. Ada beberapa hal penting yang harus dipertimbangkan, yaitu: (62)

- a. Penelitian relevan dan memberi manfaat bagi kesehatan manusia maupun hewan, dapat berkontribusi pada perkembangan ilmu pengetahuan, dan membawa manfaat bagi masyarakat
- b. Tidak tersedia metode lain yang dapat menggantikan penggunaan hewan dalam penelitian
- c. Penelitian yang dikerjakan sebelumnya tidak dapat di duplikasi, sehingga harus melakukan penelitian kembali dengan hewan percobaan lainnya.

2.7.2 Mencit



Gambar 2.8 Mencit (64)

Mencit adalah salah satu hewan yang sering digunakan sebagai hewan percobaan dalam penelitian. Mencit adalah hewan omnivora berukuran kecil, kuat, dan cepat berkembang biak. Hingga sekarang, mencit masih umum digunakan dalam laboratorium dengan angka pemakaiannya sekitar 40–80 %. Tingginya penggunaan mencit dibandingkan hewan rodensia lain karena mencit memiliki banyak kelebihan (65).

Mencit memiliki harga yang lebih murah dan sifatnya yang tidak agresif. Walaupun begitu, mencit tetap bisa menggigit jika merasa terancam contohnya ketika ditangkap secara tiba-tiba (65). Siklus hidup mencit yang relatif singkat

namun jumlah anak per kelahiran yang banyak dan mudah dapat perawatan membuat mencit menjadi pilihan yang lebih umum digunakan sebagai hewan percobaan rodensia dalam penelitian (66).

2.7.3 Klasifikasi Mencit

Kingdom	:	Animalia
Filum	:	Chordata
Sub filum	:	Vertebrata
Kelas	:	Mamalia
Sub kelas	:	Theria
Ordo	:	Rodentia
Sub ordo	:	Myomarpha
Famili	:	Muridae
Sub famili	:	Murinae
Genus	:	Mus
Spesies	:	<i>Mus musculus</i> (66).

