

word ✓

ANI
MEDICINAL PLANTS
CASSIA

SKRIPSI

IRMA RAHMAWATI

**PENENTUAN KADAR OPTIMAL SODIUM STARCH
GLYCOLATE PADA PEMBUATAN TABLET FRAKSI
ETIL ASETAT DAUN JOHAR (*Cassia stamea* Lamk)**

FF 17/08

Rah

P



**FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA
BAGIAN ILMU BAHAN ALAM
SURABAYA
2007**

Lembar Pengesahan

**PENENTUAN KADAR OPTIMAL SODIUM STARCH
GLYCOLATE PADA PEMBUATAN TABLET FRAKSI
ETIL ASETAT DAUN JOHAR (*Cassia slamea* Lamk)**

SKRIPSI

**Dibuat Untuk Memenuhi Syarat
Mencapai Gelar Sarjana Farmasi Pada
Fakultas Farmasi Universitas Airlangga
2007**

Oleh :

IRMA RAHMAWATI

NIM : 050312749

Disetujui oleh :

Pembimbing Utama



Dra. Wiwied Ekasari, Apt., M.Si
NIP. 132 087 863

Pembimbing Serta



Dwi Setiawan, S.Si., Apt., M.Si.
NIP. 132 170 740

KATA PENGANTAR

Alhamdulillah robbil 'alamiin. Tiada kata lain yang dapat saya ucapkan selain puji syukur kehadiran Allah SWT atas segala rahmat dan hidayahNya sehingga skripsi ini dapat diselesaikan dengan sebaik-baiknya.

Dengan selesainya skripsi yang berjudul " PENENTUAN KADAR OPTIMAL SODIUM STARCH GLYCOLATE PADA PEMBUATAN TABLET FRAKSI ETIL ASETAT DAUN JOHAR (*Cassia siamea* Lamk) ini, saya ingin menyampaikan rasa terima kasih saya kepada :

1. Kedua orang tua saya, Budi Sugiarto dan Satinah, yang telah memberikan segala doa, semangat, dan dukungan baik moril maupun materiil selama ini, khususnya saat pengerjaan skripsi ini sehingga dapat terselesaikan.
2. Dra. Wiwied Ekasari, M.Si. selaku dosen pembimbing utama yang telah memberikan kesempatan, bimbingan, dan dorongan sehingga skripsi ini dapat diselesaikan.
3. Dwi setyawan, S.Si., M.Si. selaku dosen pembimbing serta yang selalu sabar dalam memberikan bimbingan, arahan, dan dorongan dalam penyelesaian skripsi ini.
4. Drs. Achmad Radjaram, M.Si. dan Drs. Achmad Fuad H., M.S. selaku dosen penguji yang telah memberikan masukan dan arahan sehingga skripsi ini dapat diselesaikan dengan lebih baik lagi.
5. Dra. Dewi Isadiartuti, M. Si. Selaku dosen wali yang selalu memberikan bimbingan dan arahan selama menjalani studi empat tahun ini.
6. Kepala Bagian Ilmu Bahan Alam dan Ketua Laboratorium Dasar Bersama Universitas Airlangga (Dr. rer. nat. Mulja Hadi Santosa, Apt.), Kepala Bagian Laboratorium Teknologi Farmasi (Drs. Bambang Wijaya, M.Si.), serta Penanggungjawab Laboratorium MM1 (Dr. rer. nat. M. Yuwono) yang telah memberikan fasilitas laboratorium dalam penyelesaian skripsi saya.
7. Staf Bagian Ilmu Bahan Alam (Pak Iwan, Pak Jarwo, Pak Machfud, Pak Parto, Pak Lismo), Staf laboratorium Teknologi Farmasi (Pak Har, Pak Pri, Bu Ari), Staf laboratorium MM1 (Pak Har) yang telah banyak membantu dalam proses pengerjaan skripsi ini.

8. Teman-teman seperjuangan “KELUARGA JOHAR 3” (Gugus, Esti, Ima, Rima, Eta, Meisya, Aan, Eko) yang selalu bahu-membahu dalam menyelesaikan skripsi. Semangat!
9. Buat teman-teman yang skripsi di Bagian Bahan Alam (Ferry, djujun, wiwit, hening, astri, dkk) : what a hard work!but it’s a great experience.
10. Buat Dayen, Nita, Monce, Gugus, Santhi, Nia : Thanx for always with me in my ups and down.
11. Buat kelompok “deodorant” (Iin, Nita, Gugus, Boni) : detik-detik kritis dapat kita lewati juga. Terima kasih atas perjuangannya.
12. Buat “KELUARGA CERIA REG A ’03” yang selalu kompak dan ceria, “perjalananku” tiada berkesan tanpa adanya kalian. Terima kasih atas semangatnya.
13. Buat my old friends (Mbak Mel, Au’, Niken, Nana) yang selalu memberikan semangat, nggak bosan mendengarkan keluhanku dan selalu membuatku semangat lagi.
14. Adikku A. M. Ade P yang sering terpaksa kalau dimintai bantuan, thanx bro!
15. Seluruh keluarga dimana saja berada, terima kasih atas doa yang selalu dipanjatkan untuk saya sehingga dapat menyelesaikan skripsi ini.
16. Semua pihak yang tidak bisa saya sebutkan satu persatu, terima kasih atas segala bantuan, dukungan, doa, dan semangat yang telah diberikan baik secara langsung maupun tidak langsung sehingga skripsi ini dapat diselesaikan.

Semoga skripsi ini dapat bermanfaat terutama bagi penulis. Tiada hal yang sempurna kecuali milik Allah, bila ada kesalahan/kehilafan saya mohon maaf. Akhir kata, semoga Allah SWT membalas segala kebaikan anda sekalian dengan pahala yang berlipat ganda.

Surabaya, Agustus 2007

Penulis

RINGKASAN

PENENTUAN KADAR OPTIMAL SODIUM STARCH GLYCOLATE PADA PEMBUATAN TABLET FRAKSI ETIL ASETAT DAUN JOHAR (*Cassia siamea* Lamk)

Fraksi etil asetat daun johar (*Cassia siamea* Lamk) telah terbukti memiliki aktivitas antimalaria *in vivo* (Nugroho, 2006). Pemanfaatan daun johar sebagai obat antimalaria secara tradisional kurang praktis karena tidak tahan lama, sulit pengemasannya, dan sulit dibawa ke mana-mana. Selain itu, tidak adanya standarisasi dosis mengakibatkan efek terapi yang dihasilkan tidak konsisten. Untuk itu perlu dikembangkan dalam bentuk sediaan dengan dosis terstandar agar khasiat obat dan keamanannya terjamin serta pertimbangan dari segi estetika. Pembuatan tablet dari fraksi etil asetat daun johar yang terstandar diharapkan dapat menjadi solusi atas permasalahan tersebut.

Tablet dengan bahan aktif ekstrak umumnya memiliki waktu hancur yang lama (Soares, et. al., 2005). Selain itu, fraksi etil asetat sukar larut dalam air. Hal ini berpengaruh pada laju disolusi senyawa aktif. Salah satu usaha meningkatkan laju disolusi senyawa aktif adalah dengan mempercepat waktu hancur tablet dengan superdisintegran, misalnya sodium starch glycolate (primogel). Disintegrasi tablet berhubungan dengan disolusi obat dan absorpsinya (Rubinstein, 1988). Primogel bekerja melalui proses penyerapan air secara cepat dan diikuti pengembangan yang cepat pula (Miller, 2002). Selain dapat mempercepat waktu hancur, primogel juga dapat mempengaruhi mutu fisik tablet yang lain yaitu kekerasan dan kerapuhan.

Pada penelitian ini ditentukan kadar optimal sodium starch glycolate sebagai disintegran pada tablet fraksi etil asetat daun johar yang dibuat dengan metode granulasi basah. Parameter yang digunakan adalah mutu fisik tablet yang dihasilkan. Kadar primogel yang digunakan yaitu 2%, 4%, 6%, dan 0% sebagai kontrol. Fraksi etil asetat daun johar dibuat granul bersama dengan laktosa, avicel, dan cab-o-sil menggunakan larutan PVP k-30 dalam alkohol. Selanjutnya dilakukan uji mutu fisik granul yang meliputi kadar air, distribusi ukuran, kecepatan alir dan sudut diam, serta kompresibilitas.

Hasil uji mutu fisik granul menunjukkan granul pada keempat formula memiliki karakteristik yang baik. Kadar air granul antara 1,35-1,63 %; jumlah fines antara 2,0-8,0%; kecepatan alir antara 4,15-4,54 gram/detik; sudut diam antara 29,65-31,94 °; dan kompresibilitas antara 10,18-17,70%.

Pada granul ditambahkan primogel (kecuali pada formula kontrol) dan magnesium stearat 1% sebagai lubrikan. Massa cetak ditimbang kemudian dicetak menjadi tablet berdiameter 13 mm menggunakan penekan hidrolis dengan tekanan ½ ton selama 3 detik. Selanjutnya dilakukan uji mutu fisik tablet yang meliputi kekerasan, kerapuhan, dan waktu hancur.

Hasil uji mutu fisik kekerasan yaitu F0 (primogel 0%) sebesar 6,11±0,13 kP; F1 (primogel 2%) sebesar 8,14±0,16 kP; F2 (primogel 4%) sebesar 10,79±0,11 kP; F3 (primogel 6%) sebesar 9,69±0,35 kP. Uji statistik menunjukkan adanya perbedaan bermakna antar formula pada derajat

kepercayaan 0,95 ($\alpha = 0,05$). Hasil uji mutu fisik kerapuhan yaitu F0 sebesar $0,27 \pm 0,00\%$; F1 sebesar $0,11 \pm 0,01\%$; F2 sebesar $0,14 \pm 0,00\%$; F3 sebesar $0,15 \pm 0,02\%$. Harga kerapuhan keempat formula tersebut memenuhi persyaratan, yaitu kurang dari 1%. Waktu hancur F0 yaitu $68,68 \pm 0,84$ menit; F1 yaitu $45,53 \pm 0,31$ menit; F2 yaitu $33,14 \pm 0,91$ menit; F3 yaitu $18,44 \pm 0,83$ menit. Uji statistik menunjukkan adanya perbedaan bermakna pada waktu hancur antara formula yang satu dengan formula lainnya.

Dari penelitian ini diketahui bahwa perbedaan kadar primogel dalam formula tablet fraksi etil asetat daun johar menghasilkan kekerasan, kerapuhan, dan waktu hancur yang berbeda pula. Formula tablet dengan kadar primogel 6% (F3) adalah formula optimal karena telah memenuhi semua persyaratan tablet yang baik.

Untuk mengetahui profil pelepasan senyawa aktif dalam sediaan tablet, perlu dilakukan uji disolusi tablet fraksi etil asetat daun johar. Selain itu, perlu dilakukan uji aktivitas antimalaria tablet fraksi etil asetat daun johar secara *in vivo* untuk mengetahui pengaruh formulasi terhadap aktivitas antimalaria fraksi etil asetat daun johar.

ABSTRACT

Determination Optimal Concentration of Sodium Starch Glycolate in Manufacturing Tablet of *Cassia siamea* Lamk Ethyl Acetate Fraction

This research determined optimal concentration of sodium starch glycolate (primogel) as disintegrant in tablet of *Cassia siamea* Lamk ethyl acetate fraction. The physical characteristics were used as parameter of determination. Tablet was prepared by wet granulation of *Cassia siamea* Lamk ethyl acetate fraction with lactose, avicel, cab-o-sil, and PVP k-30 solution in alcohol. Primogel was used in concentration 2%, 4%, 6%, and 0% as control.

The physical characteristics of granule including moisture content, particle size distribution, flow rate, angle of repose, and compressibility showed good result. The granule was mixed with primogel and magnesium stearate then was pressed into tablet by hydrolic press with ½ ton pressure and diameter of 13 mm.

The results showed the increasing of primogel concentration would increase hardness, decrease friability, and made tablet disintegration faster. The hardness of tablet were between 6,11-10,79 kP, friability were between 0,11-0,27 %, and disintegration time were between 18,44-68,68 minutes.

From those results, it could be conclude that F3 with 6% concentration of primogel gave the optimal physical characteristics tablet of *Cassia siamea* Lamk ethyl acetate fraction.

Keywords : tablet, *Cassia siamea* Lamk ethyl acetate fraction, primogel, physical characteristics

Halaman	DAFTAR ISI	ix
	DAFTAR TABEL	xi
	DAFTAR GAMBAR	xii
	DAFTAR LAMPIRAN	xiii
	BAB I PENDAHULUAN	1
	1.1 Latar belakang	1
	1.2 Rumusan Masalah	4
	1.3 Tujuan Penelitian	4
	1.4 Hipotesis	4
	1.5 Manfaat Penelitian	5
	BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
	2.1 Tinjauan tentang Tanaman <i>Cassia siamea</i> Lamk	6
	2.1.1 Identitas Tanaman	6
	2.1.2 Nama Daerah <i>Cassia siamea</i> Lamk	6
	2.1.3 Penyebaran <i>Cassia siamea</i> Lamk	6
	2.1.4 Morfologi <i>Cassia siamea</i> Lamk	7
	2.1.5 Kandungan <i>Cassia siamea</i> Lamk	7
	2.1.6 Manfaat <i>Cassia siamea</i> Lamk	8
	2.2 Tinjauan tentang Ekstrak	8
	2.3 Tinjauan tentang Tablet	9
	2.4 Tinjauan tentang Disintegrasi	11
	BAB III KERANGKA KONSEPTUAL	13
	3.1 Landasan Teoritik	13
	3.2 Skema Kerangka Konseptual	14
	BAB IV METODE PENELITIAN	15
	4.1 Bahan	15
	4.1.1 Bahan Penelitian	15
	4.1.2 Bahan Kimia	15
	4.2 Alat	14

DAFTAR ISI

4.2.1	Metode Penelitian.....	16
4.2.2	Kerangka Kerja.....	16
4.2.3	Pembuatan Fraksi Etil Asetat Daun Johar.....	18
4.2.4	Pemeriksaan Kualitatif Bahan Penelitian.....	18
4.2.5	Rancangan Formulasi.....	19
4.2.6	Pembuatan Granul.....	20
4.2.7	Pemeriksaan Mutu Fisik Granul.....	20
4.2.8	Pembuatan Tablet Fraksi Etil Asetat Daun Johar.....	24
4.2.9	Pemeriksaan Mutu Fisik Tablet.....	24
4.2.10	Analisis Kualitatif Alkaloid dalam Tablet.....	26
4.2.11	Analisis Statistik.....	26
BAB V HASIL PENELITIAN.....		28
5.1	Hasil Pembuatan Fraksi Etil Asetat Daun Johar.....	28
5.2	Hasil Pemeriksaan Kualitatif Bahan Penelitian.....	28
5.2.1	Hasil Identifikasi Alkaloid dalam Fraksi Etil Asetat Daun Johar.....	28
5.2.2	Hasil Pemeriksaan Kualitatif Primogel.....	29
5.2.3	Hasil Pemeriksaan Kualitatif Avicel.....	30
5.2.4	Hasil Pemeriksaan Kualitatif Laktosa.....	30
5.3	Hasil Pemeriksaan Mutu Fisik Granul.....	30
5.4	Hasil Pemeriksaan Mutu Fisik Tablet.....	31
5.5	Hasil Analisis Data.....	33
5.5.1	Analisis Kekerasan Tablet.....	33
5.5.2	Analisis Kerapuhan Tablet.....	34
5.5.3	Analisis Waktu Hancur Tablet.....	34
5.6	Hasil Identifikasi Alkaloid dalam Tablet.....	35
BAB VI PEMBAHASAN.....		37
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....		43
6.1	Kesimpulan.....	43
6.2	Saran.....	43
DAFTAR PUSTAKA.....		44
LAMPIRAN – LAMPIRAN		47

IV.1	Formula Tablet Fraksi Etil Asetat Daun Johar.....	20
IV.2	Hubungan Antara Sudut Diam dengan Kemampuan Alir Granul.....	22
IV.3	Hubungan Indeks Kompresibilitas Terhadap Kemampuan Alir.....	23
IV.4	Toleransi Penyimpangan Berat Untuk Tablet Tidak Bersalur.....	24
V.1	Identifikasi alkaloid.....	29
V.2	Pemeriksaan Kualitatif Primogel.....	29
V.3	Pemeriksaan Kualitatif Avicel.....	30
V.4	Pemeriksaan Kualitatif Laktosa.....	30
V.5	Hasil Pemeriksaan Mutu Fisik Granul.....	31
V.6	Hasil Pemeriksaan Tablet.....	32
V.7	Hasil Uji HSD Kekerasan Tablet.....	33
V.8	Hasil Uji HSD Kerapuhan Tablet.....	34
V.9	Hasil Uji HSD Waktu Hancur Tablet.....	35
V.10	Hasil Identifikasi Alkaloid dalam Tablet.....	35

halaman

DAFTAR TABEL

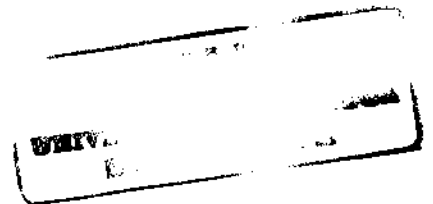
DAFTAR GAMBAR

Gambar	halaman
2.1 <i>Cassia Siamea</i> Lamk.....	7
2.2 Rumus Struktur Sodium Starch Glycolate.....	12
3.1 Bagan Kerangka Konseptual Penelitian.....	14
4.1 Bagan Pembuatan Fraksi Etil Asetat Daun Johar.....	16
4.2 Bagan Pembuatan Tablet Fraksi Etil Asetat Daun Johar.....	17
4.3 Alat Penguji Sifat Alir dan Sudut Diam.....	22
5.1 Identifikasi Alkaloid dalam Fraksi Etil Asetat Daun Johar.....	29
5.2 Histogram Distribusi Ukuran Granul.....	31
5.3 Histogram kekerasan tablet fraksi etil asetat daun johar.....	32
5.4 Histogram kerapuhan tablet fraksi etil asetat daun johar.....	32
5.5 Histogram waktu hancur tablet fraksi etil asetat daun johar.....	33
5.6 Identifikasi Alkaloid dalam Tablet.....	36

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	halaman
1. Hasil Pemeriksaan Karakteristik Granul.....	47
2. Hasil Pemeriksaan Mutu Fisik Tablet.....	49
3. Hasil Uji Statistika Anava Kekerasan Tablet	52
4. Hasil Uji Statistika Anava Kerapuhan Tablet.....	53
5. Hasil Uji Statistika Anava Waktu Hancur Tablet.....	54
6. Perhitungan HSD.....	55
7. Tabel Distribusi Ukuran F	56
8. Tabel Harga Q pada $\alpha = 0,05$	57

BAB I PENDAHULUAN



1.1 Latar belakang

Kekayaan alam Indonesia yang melimpah memiliki potensi yang besar untuk digali, dimanfaatkan, dan dikembangkan menjadi sumber bahan baku obat. Dari sekian banyak tanaman Indonesia, salah satu yang berpotensi untuk dikembangkan adalah johar (*Cassia siamea* Lamk). Secara tradisional, daun johar digunakan untuk mengobati penyakit malaria. Selain itu, johar masih memiliki berbagai kegunaan, antara lain sebagai obat cacing dan tonikum (Heyne, 1987).

Malaria merupakan penyakit endemik di sebagian besar daerah di Indonesia. Saat ini ada beberapa kasus malaria di daerah wisata yang sebelumnya bebas dari penyakit ini. Setidaknya ada 4 kasus kematian akibat malaria yang terjadi pada populasi ekspatriat pada akhir tahun 2001. Hal ini terjadi karena adanya peningkatan resistensi *Plasmodium falciparum* khususnya terhadap klorokuin. Sayangnya, klorokuin masih banyak digunakan sebagai profilaksis dan pengobatan standar pada penyakit malaria (Vandewalle, 2001). Jumlah penderita malaria falsiparum di Pulau Jawa dan Bali pada tahun 2000 sampai 2005 mengalami penurunan. Namun di luar Pulau Jawa dan Bali, jumlah penderita malaria falsiparum dari tahun 2000 sampai tahun 2005 masih relatif tinggi yaitu rata-rata sekitar 1,6 juta kasus (Dirjen PP&PL, 2005).

Kasus resistensi *P. falciparum* yang terjadi sejak tahun 1973 terhadap klorokuin menjadikan masalah program malaria bertambah, termasuk kasus resistensi terhadap Sulfadoksin-Pirimethamin (SP) sehingga dibutuhkan penanggulangan MDR (*multiple drugs resistance*) untuk mencari solusi pengobatan baru (Pardosi, 2005). Pengembangan daun johar sebagai sediaan fitofarmaka dapat menjadi alternatif baru pengobatan malaria ketika masalah resistensi malaria terhadap obat modern banyak terjadi.

Beberapa penelitian telah dilakukan untuk membuktikan secara ilmiah bahwa daun *C. siamea* Lamk memiliki aktivitas antimalaria. El-Sayyed *et. al* (1984) berhasil menemukan cara yang optimal untuk mengekstraksi alkaloid isokuinolin dari daun *C. siamea* Lamk. Dengan metode yang dimodifikasi,

Ekasari (2001) berhasil melakukan ekstraksi dan isolasi, serta menguji aktivitas isolat alkaloid daun *C. siamea* Lamk secara *in vitro*. Selain itu, Nugroho (2006) telah melakukan penelitian mengenai uji aktivitas antimalaria fraksi etil asetat daun *C. siamea* Lamk pada *Plasmodium berghei* yang diinfeksi ke tubuh mencit dengan hasil yang memuaskan. Dari penelitian tersebut didapatkan ED 80 fraksi etil asetat daun johan sebesar 25 mg/kgBB mencit setara dengan senyawa aktif alkaloid sebesar 1,6 mg/kgBB.

Pada pembuatan tablet ini, bahan aktif yang digunakan adalah fraksi etil asetat daun johan yang didapat dengan melakukan ekstraksi cair-cair larutan ekstrak etanol dalam air. Ekstrak etanol daun johan sendiri dibuat dengan metode maserasi.

Daun johan digunakan secara tradisional untuk obat malaria dengan cara direbus dengan air (Dzulkarnain, 1998). Bagi kebanyakan orang, cara ini kurang praktis dan menimbulkan rasa tidak enak. Oleh karena itu dibuat sediaan dalam bentuk tablet. Tablet bentuknya kompak dan mudah untuk dikemas, disimpan, dan dibawa ke mana-mana. Bila dibandingkan dengan sediaan cair, pada penggunaannya tidak memerlukan sendok sebagai alat pengukur. Dalam bentuk sediaan tablet, rasa tidak enak dapat dikurangi dan penggunaannya lebih praktis. Stabilitas tablet relatif tinggi karena dalam bentuk kering, praktis tidak terjadi degradasi yang disebabkan oleh hidrolisis, oksidasi, polimerisasi, dan lain-lain (Bonati, 1991).

Formulasi ditujukan untuk memenuhi kualitas standar dan bioavailabilitas. Tablet adalah sediaan padat yang mengandung bahan obat, dibuat dengan bahan tambahan yang sesuai. Pengisi dibutuhkan untuk menghasilkan tablet dalam ukuran dan konsistensi yang sesuai. Disintegran digunakan jika diinginkan tablet pecah dengan cepat. Berbagai macam penyalut digunakan untuk tujuan yang berbeda-beda. Umumnya tablet dibuat dengan metode pencetakan, sedangkan metode pelelehan sangat jarang digunakan (Ansel, 1985). Dalam pembuatan tablet fraksi etil asetat daun johan dibutuhkan beberapa bahan tambahan mengingat sifat ekstrak yang terdiri dari berbagai bahan-bahan sekunder seperti resin, lemak dan senyawa gula serta bahan-bahan lain yang berpengaruh besar terhadap pembuatan sediaan farmasi terutama sediaan padat karena bahan-bahan

tersebut bersifat higroskopis dan lengket sehingga menimbulkan masalah dalam formulasi (Bonati, 1991). Bahan tambahan yang digunakan antara lain : pengisi, adsorben, pengikat, disintegran, dan lubrikan. Menurut penelitian yang dilakukan Kasanah (2006), fraksi etil asetat daun johar mengandung minyak atsiri sebesar 2,05%. Adanya minyak atsiri dalam fraksi dapat menyebabkan sifat lengket pada saat formulasi. Untuk itu diperlukan penambahan adsorben untuk menyerap minyak atsiri. Adsorben yang digunakan adalah cab-o-sil, eksipien dengan porositas tinggi yang digunakan secara luas untuk mengatasi masalah higroskopisitas. Cab-o-sil sangat baik menyerap minyak terutama bila dikombinasi dengan laktosa dan avicel. Laktosa adalah adsorben yang baik untuk ekstrak (Miller, 1971). Dalam hal ini, laktosa dan avicel juga berfungsi sebagai pengisi. Penggunaan pengikat seperti derivat selulosa dan PVP dalam pelarut organik seperti kloroform, aseton, atau alkohol disarankan bila pencampuran, granulasi, dan pengeringan dilakukan dengan metode tradisional (Bonati, 1991). Dalam formulasi digunakan PVP K-30 sebagai pengikat untuk meningkatkan adhesivitas antar partikel dalam granul sehingga tablet yang dihasilkan tidak mudah rapuh. Magnesium stearat digunakan sebagai lubrikan untuk mengurangi friksi selama pencetakan tablet.

Waktu hancur yang lama merupakan masalah yang umum terjadi pada tablet dengan bahan aktif ekstrak (Soares, et. al., 2005). Hal ini akan mempengaruhi laju disolusi senyawa aktif dalam ekstrak. Apalagi dalam pembuatan tablet ini, bahan aktif yang digunakan adalah fraksi etil asetat daun johar. Sifat etil asetat yang semipolar menyebabkan senyawa-senyawa yang ditarik bersifat semipolar juga. Dengan demikian, senyawa-senyawa dalam fraksi etil asetat sulit larut dalam air. Disintegrasi tablet berhubungan dengan disolusi obat dan absorpsinya (Rubinstein, 1988). Semakin lama waktu hancur tablet maka laju disolusi obat semakin lambat mengakibatkan bioavailabilitasnya rendah sehingga tidak tercapai efek terapi yang diinginkan. Untuk itu diperlukan disintegran yang efektif (superdisintegran) untuk mempercepat disintegrasi tablet menjadi partikel-partikel dan menjamin laju disolusi senyawa aktif.

Disintegran yang efektif dan paling umum digunakan adalah disintegran yang bekerja melalui mekanisme mengembang. Disintegran tersebut bisa

mengembang dengan cepat ketika menyerap air kemudian secara cepat dan efektif memecah tablet menjadi partikel-partikel kecil. Umumnya disintegran ini berasal dari golongan pati atau selulosa yang dimodifikasi. Dalam formulasi, disintegran dengan kemampuan mengembang yang tinggi digunakan dengan konsentrasi yang relatif rendah, umumnya 1-5% b/b (Alderbon, 1988). Salah satu superdisintegran yang sering digunakan dalam sediaan tablet adalah sodium starch glycolate (primogel). Primogel digunakan secara luas sebagai disintegran dalam sediaan kapsul dan tablet yang dibuat dengan metode cetak langsung atau granulasi basah. Dalam formulasi, primogel digunakan dalam kadar 2-8 %. Primogel bekerja secara efektif sebagai disintegran melalui mekanisme *swelling* dengan kemampuan mengembang 300X volume bila berada di dalam air (Miller, 2002).

Primogel merupakan polimer yang memiliki struktur sambung silang dan dapat meningkatkan kompaktilitas dan kompresibilitas (Edge, et. al., 2002). Hal ini dapat berpengaruh pada sifat tablet pada saat kompresi yang mengakibatkan kekerasan tablet meningkat. Selain itu, primogel mampu menyerap kelembaban sebesar 40-50% beratnya sehingga dapat memperkuat ikatan antar granul dalam tablet (Faroongsang dan Peck, 2003). Kemampuan ini menyebabkan primogel memiliki sifat sebagai pengikat. Hal tersebut dapat berpengaruh terhadap kerapuhan dari tablet yang akan dibuat. Dengan diketahuinya kadar primogel yang optimal sebagai disintegran, diharapkan dapat dibuat tablet fraksi etil asetat yang memiliki waktu hancur cepat dan memenuhi persyaratan mutu fisik tablet.

1.2 Perumusan masalah

Berapakah kadar optimal sodium starch glycolate (primogel) sebagai disintegran yang akan memberikan mutu fisik tablet fraksi etil asetat daun johar (*Cassia siamea* Lamk) terbaik.

1.3 Tujuan penelitian

Untuk menentukan kadar sodium starch glycolate (primogel) yang menghasilkan mutu fisik tablet fraksi etil asetat daun johar (*Cassia siamea* Lamk) terbaik.

1.4 Hipotesis

Peningkatan kadar sodium starch glycolate akan mempengaruhi mutu fisik tablet fraksi etil asetat daun johar, yaitu kekerasan, kerapuhan, dan waktu hancur.

1.5 Manfaat penelitian

Hasil penelitian yang diperoleh dapat digunakan sebagai pertimbangan formulasi tablet fraksi etil asetat daun johar dalam pengembangan obat fitofarmaka.

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan Tentang Tanaman *Cassia siamea* Lamk

2.1.1 Identitas Tanaman (Becker and Bakhuizen, 1963)

Divisi	: Spermatophyta
Anak divisi	: Angiospermae
Kelas	: Dicotyledonae
Anak kelas	: Dialypetalae
Bangsa	: Leguminosae
Suku	: Caesalpiniaceae
Marga	: <i>Cassia</i>
Jenis	: <i>Cassia siamea</i> Lamk

2.1.2 Nama Daerah (Heyne, 1987) (Agroforestry Database, 2004)

Johar, juwar (Indonesia); Mezali (Birma); Golden rain, Iron wood, Kassod tree, Yellow cassia (Inggris); Angkant, Minjiri, Moung (Filipina); Casse de siam, Cassia (Perancis); Amaltas, Bandarlathi (India); Bereksa, Rajah kayu, Tengguli (Malaysia); Acasia amarilla, Casia de siam, Flamboyán amarillo (Spanyol); Mjohoro (Swahili); Konnai, Sarak-konne, Tiru kontai (Tamil); Khi lek, Pak chili (Thai); Muòng xiêm (Vietnam).

2.1.3 Penyebaran *Cassia siamea* Lamk

C. siamea Lamk merupakan tanaman yang berasal dari India dan Sumatra yang merupakan daerah sekitar khatulistiwa. Tanaman ini merupakan salah satu jenis pohon yang banyak dibudidayakan di pulau Jawa. Tanaman ini banyak terdapat di sepanjang jalan sebagai pohon peneduh. Tanaman ini mampu tumbuh pada ketinggian kurang dari 1000 meter di atas permukaan laut dan tidak memerlukan kondisi tanah yang tidak terlalu baik. Di daerah pantai barat Sumatra, bagian kayu *C. siamea* Lamk merupakan jenis kayu yang sangat keras. Di daerah Batak sering ditemukan dalam hutan sekunder yang berumur puluhan tahun (Heyne, 1987).

2.1.4 Morfologi *Cassia siamea* Lamk

Pohon, tinggi 2-20 m. Daun menyirip genap. Kelenjar poros daun tidak ada atau satu di antara pasangan daun terbawah. Anak daun oval sampai memanjang, kerap kali menekuk ke dalam, bagian atas gundul dan mengkilat sedikit, bawah berambut halus, 3-7,5 kali 1-2,5 cm. Daun penumpu cepat rontok, sangat kecil dan tidak berarti. Kelopak berbagi 5 dalam. Daun mahkota kuning cerah, panjang 2 cm. Tangkai sari terpanjang 1 cm. Bakal buah dengan tangkai putik sama panjang dengan tangkai sari terpanjang. Polongan dengan katup yang tebal dan sambungan yang sangat dipertebal, di antara sambungan berbelok-belok, 15-30 kali 1,5 cm, berkatup 2. Biji 20-30, panjang 1,5 kali lebar (Steenis, 1997).



Gambar 2.1 *Cassia siamea* Lamk

2.1.5 Kandungan *Cassia siamea* Lamk

Kandungan yang terdapat pada tumbuhan *C. siamea* Lamk antara lain :

- Pada daun : sitosterol, flavonoid barakol, apigenin, kaemferol (Rao et al., 1978), siamin, cassiamin, krisopanol (Wagner et al., 1977), anhidrobarakol (Ingkaninan et al., 2000), alkaloid isokuinolin-siaminin A, siaminin B, siaminin C (El-Sayyed, 1984), p-coumaric acid, isorharnnetin, apigenin 7-O-galactoside, kaemferiol, 5-acetonyl-7-hydroxy-2-methyl chromone, 1,2-dimethoxy-5-acetonyl-7-hydroxy chromone, aloe emodiin, gluco-aloe emodin, rhein-8-monoglucoside, chrysophanic acid dianthrone (Anonim^b, 1993)
- Pada batang : tannin, antrakinson, liginin, pentosa hidrosianat (Depkes RI, 1989).
- Pada akar : bioantrakuinon (Koyama et al, 2001), pinitol (Budhasukh, 2000).
- Pada buah : antrakuinon, krisopanol (Abdallah et al, 1987)

Pada bunga : flavon, pinitol, sitosterol, stigmasterol, kolesterol, sorbiterol (Varshney, 1977), cassiadinin, alkaloid kromon, triterpenoid (Biswas dan Malik, 1986).

2.1.6 Manfaat *Cassia siamea* Lamk (Heyne, 1987)

1. Daun *C. siamea* Lamk digunakan secara tradisional oleh masyarakat Jawa sebagai anti malaria.
2. Akarnya dapat digunakan sebagai obat cacing.
3. Bunga dan buahnya dapat digunakan sebagai tonikum.
4. Batang untuk kayu bangunan atau kayu bakar.

2.2 Tinjauan tentang ekstrak

Ekstrak adalah sediaan pekat yang diperoleh dengan mengekstraksi zat aktif dari simplisia nabati atau simplisia hewani menggunakan pelarut yang sesuai, kemudian diuapkan semua atau hampir semua pelarut diuapkan dan massa atau serbuk yang tersisa diperlakukan sedemikian hingga memenuhi baku yang telah ditetapkan (Depkes RI, 1995).

Ekstrak dapat dibedakan menjadi dua, yaitu ekstrak total dan ekstrak yang dimurnikan. Ekstrak total mengandung semua bahan terekstraksi yang didapat dengan mengekstraksi bahan dengan pelarut, baik air maupun campuran alkohol dan air. Sedangkan ekstrak yang dimurnikan merupakan ekstrak yang telah dipisahkan dari bahan-bahan yang dianggap hanya berperan kecil atau tidak berperan sama sekali terhadap aktivitas ekstrak. Pemisahan dapat dilakukan dengan mengekstraksi bahan obat dengan pelarut yang selektif dan/atau dengan memisahkan bahan-bahan inert dengan berbagai metode, seperti *defatting*, atau melewatkannya melalui pengabsorsi resin, setelah ekstraksi primer (Bonati, 1991).

Ekstrak tumbuhan obat yang dibuat dari simplisia nabati dapat dipandang sebagai bahan awal, bahan antara, atau produk jadi. Ekstrak sebagai bahan awal dianalogkan dengan komoditi bahan baku obat yang dengan teknologi fitofarmasi diproses menjadi produk jadi. Ekstrak sebagai bahan antara berarti masih menjadi bahan yang dapat diproses lagi menjadi fraksi-fraksi, isolat senyawa tunggal ataupun sebagai campuran dengan ekstrak lain. Ekstrak sebagai produk jadi

berarti ekstrak yang berada dalam sediaan obat jadi siap digunakan oleh penderita (DepKes RI, 2000).

Terpenuhinya standar mutu produk atau bahan ekstrak tidak terlepas dari pengendalian proses, artinya bahwa proses yang terstandar dapat menjamin produk terstandar. Pengujian atau pemeriksaan parameter standar umum ekstrak mutlak harus dilakukan dengan berpegangan pada manajemen pengendalian mutu eksternal oleh badan formal dan badan independent (DepKes RI, 2000).

2.3 Tinjauan tentang tablet

Tablet adalah sediaan padat mengandung bahan obat dengan atau tanpa pengisi. Pada umumnya, tablet terdiri atas bahan berkhasiat yaitu bahan yang memiliki efek terapeutik dan bahan pembantu, dengan penambahan bahan pengisi diharapkan akan dapat memperbaiki sifat bahan berkhasiat menjadi tablet yang diinginkan (Depkes RI, 1995)

Tablet adalah bentuk sediaan padat dari bahan obat yang biasanya dibuat dengan bantuan bahan tambahan. Sebagian besar tablet digunakan secara peroral dan banyak di antaranya dibuat dengan pewarna, perasa, dan salut dengan tipe yang bervariasi. Tablet cetak dibuat dengan sekali cetak, memiliki bermacam-macam bentuk dan ukuran dan biasanya mengandung bahan tambahan, antara lain : pengisi, pengikat, disintegrant, lubrikan, dan bahan tambahan lain seperti pewarna dan perasa. (Ansel, 1985).

Dibandingkan bentuk sediaan oral yang lain, tablet memiliki beberapa kelebihan yaitu (Banker dan Anderson, 1986):

- (1). Bentuk sediaan dengan dosis tunggal, memiliki presisi dosis terbesar dan variasi kandungan terkecil.
- (2). Biaya paling rendah.
- (3). Paling ringan dan kompak.
- (4). Mudah dan murah untuk dikemas dan didistribusikan.
- (5). Identifikasi produk mudah dan murah, tidak membutuhkan tambahan tahap pada proses produksi.
- (6). Memberikan kemudahan menelan dan memberikan kemungkinan terkecil untuk *hang up* dalam lambung terutama bila disalut.

- (7). Dapat dimodifikasi menjadi sediaan dengan profil pelepasan tertentu, seperti sediaan enterik atau sediaan lepas tunda.
- (8). Lebih mudah diproduksi dalam skala besar.
- (9). Memiliki kombinasi stabilitas kimia, mekanik, dan mikrobiologi yang terbaik.

Ada 3 metode pembuatan tablet cetak, yaitu granulasi basah, granulasi kering, dan cetak langsung. Granulasi basah adalah metode yang paling banyak digunakan dalam pembuatan tablet cetak. Walaupun prosesnya memakan waktu tapi dapat menghasilkan produk yang baik dan aseptabel secara farmasetik. Kelebihan metode granulasi basah dibandingkan metode pembuatan tablet yang lain (Javarbrick dan Boylan, 1997):

- (1). Meningkatkan ukuran partikel dan sferisitas bahan.
- (2). Meningkatkan kemampuan mengalir.
- (3). Meningkatkan kompresibilitas.
- (4). Meningkatkan homogenitas bahan obat dosis kecil.
- (5). Mencegah segregasi komponen dari campuran serbuk yang homogen selama proses produksi.
- (6). Meningkatkan laju disolusi obat hidrofobik dengan menggunakan pengikat hidrofilik.
- (7). Jumlah debu yang terbentuk sedikit.

Tahap-tahap pembuatan tablet cetak dengan metode granulasi basah (Ansel, 1985):

- (1). Penimbangan dan pencampuran bahan
- (2). Granulasi
- (3). Pengayakan massa granul
- (4). Pengeringan
- (5). Pengayakan kering
- (6). Lubrikasi
- (7). Tabletasi

2.4 Tinjauan tentang Disintegran

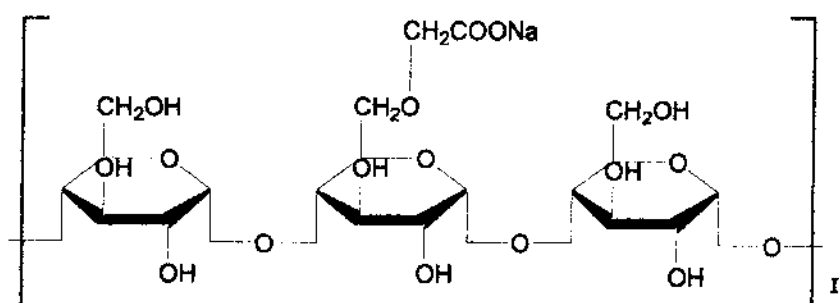
Disintegran berfungsi untuk membantu pecahnya tablet setelah penggunaan menjadi partikel yang lebih kecil agar obat dalam bentuk lebih siap secara availabilitas. Disintegran meliputi pati jagung dan pati kentang, derivat pati seperti Sodium starch glycolate, derivat selulosa seperti Sodium carboxymethylcellulose, resin penukar ion, dan bahan lain yang mengembang atau menyebar pada paparan kelembaban dan menyebabkan efek retak atau pecahnya tablet setelah memasuki saluran pencernaan. Disintegran yang memiliki kemampuan menyerap air yang besar umumnya lebih efektif pada sebagian besar sistem tablet. Sodium starch glycolate dan resin penukar ion menunjukkan efektivitas, khususnya dalam penyerapan kelembaban (Ansel, 1985).

Disintegran yang umum digunakan dalam sediaan tablet adalah pati dan turunannya. Biasanya digunakan dalam konsentrasi 5-20 % dari berat tablet. Beberapa pati yang dimodifikasi seperti primogel dan explotab digunakan pada konsentrasi yang lebih rendah (1-8 %, dengan konsentrasi optimum 4%). Clays seperti veegum dan bentonit digunakan sebagai disintegran pada konsentrasi 10%. Penggunaan disintegran jenis ini terbatas terutama pada tablet yang berwarna. Clays kurang efektif sebagai disintegran bila dibandingkan dengan polimer atau pati yang dimodifikasi dimana volumenya dapat meningkat 200-500 % bila berada dalam air (Banker dan Anderson, 1986).

Pada granulasi basah, ada 2 metode yang dapat digunakan dalam penambahan disintegran, yaitu sebelum proses granulasi (intragranular) dan sesudah granulasi (ekstragranular). Penambahan disintegran setelah granulasi menjamin disintegrasi yang cepat sedangkan penambahan sebelum granulasi berpengaruh pada kekerasan tablet dan distribusi ukuran partikel. Untuk itu, penambahan disintegran lebih baik sebelum dan sesudah granulasi. Mekanisme aksi disintegran (Rudnic dan Kottke, 1996) :

- (1) Meningkatkan daya kapiler sehingga menghasilkan penyerapan air secara cepat
- (2) Mengembang bila kontak dengan air
- (3) Melepas gas untuk merusak struktur tablet
- (4) Merusak pengikat dengan reaksi enzimatik

Sodium starch glycolate (Primogel) digunakan secara luas pada sediaan oral sebagai disintegran dalam formulasi kapsul dan tablet. Biasanya digunakan pada tablet yang dibuat dengan metode cetak langsung dan granulasi basah. Umumnya, konsentrasi dalam formula 2-8% dengan konsentrasi optimum 4%, walaupun biasanya konsentrasi 2% sudah memadai. Disintegrasi terjadi melalui proses uptake air secara cepat dan diikuti dengan pengembangan yang cepat.



Gambar 2.2. Rumus struktur sodium starch glycolate

Sodium starch glycolate adalah serbuk putih, tidak berbau, tidak berasa, bebas mengalir. Mengandung granul oval atau sferis, diameter 30-100 μm , dengan granul yang kurang sferis berdiameter 10-35 μm . Larut sebagian dalam etanol 95%, praktis tidak larut dalam air. Pada konsentrasi 2%w/v sodium starch glycolate terdispersi dalam air dingin dan membentuk lapisan *highly hydrated*. Dalam air, mengembang sampai 300X volume. Sodium starch glycolate stabil dan harus disimpan dalam wadah tertutup baik agar terlindung dari kelembaban dan suhu yang mungkin akan menyebabkan *caking*. Inkompatibel dengan asam askorbat.

Sodium starch glycolate memiliki nama lain, di antaranya : Carboxymethyl starch, Sodium salt; Explotab; Vivastar P. Ada 3 tipe primogel, yaitu : tipe A (mengandung 2,8-4,2% sodium), tipe B (mengandung 2,0-3,4% sodium), tipe C (mengandung 2,8-5,0% sodium) (Miller, 2002).



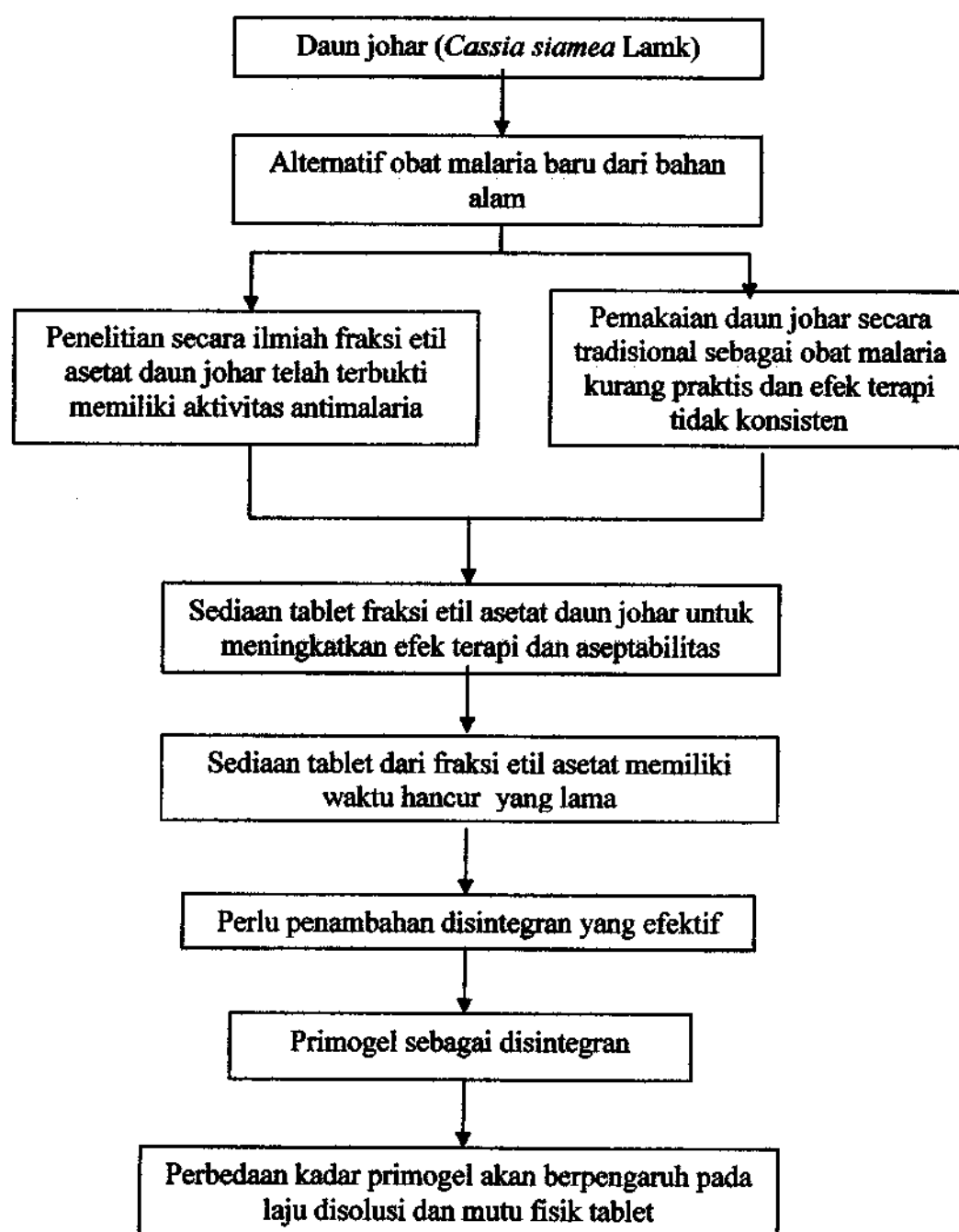
BAB III

KERANGKA KONSEPTUAL

Berdasarkan penelitian sebelumnya, daun johar telah terbukti secara alamiah memiliki aktivitas antimalaria yang berpotensi untuk dikembangkan menjadi alternatif obat malaria. Pemanfaatan daun johar sebagai obat antimalaria secara tradisional kurang praktis karena tidak tahan lama, sulit pengemasannya, dan sulit dibawa ke mana-mana. Selain itu, tidak adanya standarisasi dosis mengakibatkan efek terapi yang dihasilkan tidak konsisten. Untuk itu perlu dikembangkan dalam bentuk sediaan dengan dosis terstandar agar khasiat obat dan keamanannya terjamin serta pertimbangan dari segi estetika. Pembuatan tablet dari fraksi etil asetat daun johar yang terstandar diharapkan dapat menjadi solusi atas permasalahan tersebut.

Tablet memiliki berbagai keunggulan diantaranya tahan lama, mudah dikemas, dan praktis dibawa ke mana-mana. Sediaan tablet juga dapat mengurangi rasa tidak enak pada penggunaan daun johar secara tradisional. Permasalahan yang timbul dalam formulasi tablet herbal adalah kelarutan dan stabilitas komponen aktif serta adanya bahan ikutan yang dapat menyulitkan proses pembuatan tablet (Bonati, 1991). Apalagi bahan aktif yang digunakan dalam tablet ini merupakan fraksi etil asetat yang bersifat semipolar sehingga sukar larut dalam air.

Waktu hancur sangat mempengaruhi laju disolusi (Rubenstein, 1988). Saat tablet hancur, terbentuk partikel-partikel kecil dan kemudian terdisolusi melepaskan senyawa. Bahan tambahan yang membantu hancurnya tablet adalah disintegran (Ansel, 1985). Sediaan tablet yang akan dibuat menggunakan sodium starch glycolate (primogel) sebagai disintegran. Penggunaan primogel dengan kadar yang berbeda akan menghasilkan tablet dengan mutu fisik yang berbeda pula. Untuk itu dilakukan penelitian tentang pengaruh kadar primogel terhadap mutu fisik tablet fraksi etil asetat daun johar secara granulasi basah guna menentukan kadar optimal primogel sebagai disintegran sehingga didapatkan sediaan tablet fraksi etil asetat daun johar yang memenuhi persyaratan.



Gambar 3.1 Bagan Kerangka Konseptual Penelitian

BAB IV

METODE PENELITIAN

4.1 BAHAN

4.1.1 Bahan Penelitian

Bahan penelitian adalah daun johar (*Cassia siamea* Lamk) yang diperoleh dan dideterminasi di Kebun Raya Purwodadi, Pasuruan.

4.1.2 Bahan Kimia

Bahan kimia yang digunakan adalah n-Heksana (Dianum), Etanol 96% (Brataco), Asam Tartrat (Brataco), NH₄OH 25% (Brataco), Etil asetat (Brataco), Laktosa, Avicel PH 101, PVP K-30, Cab-O-Sil, Primogel, Mg Stearat.

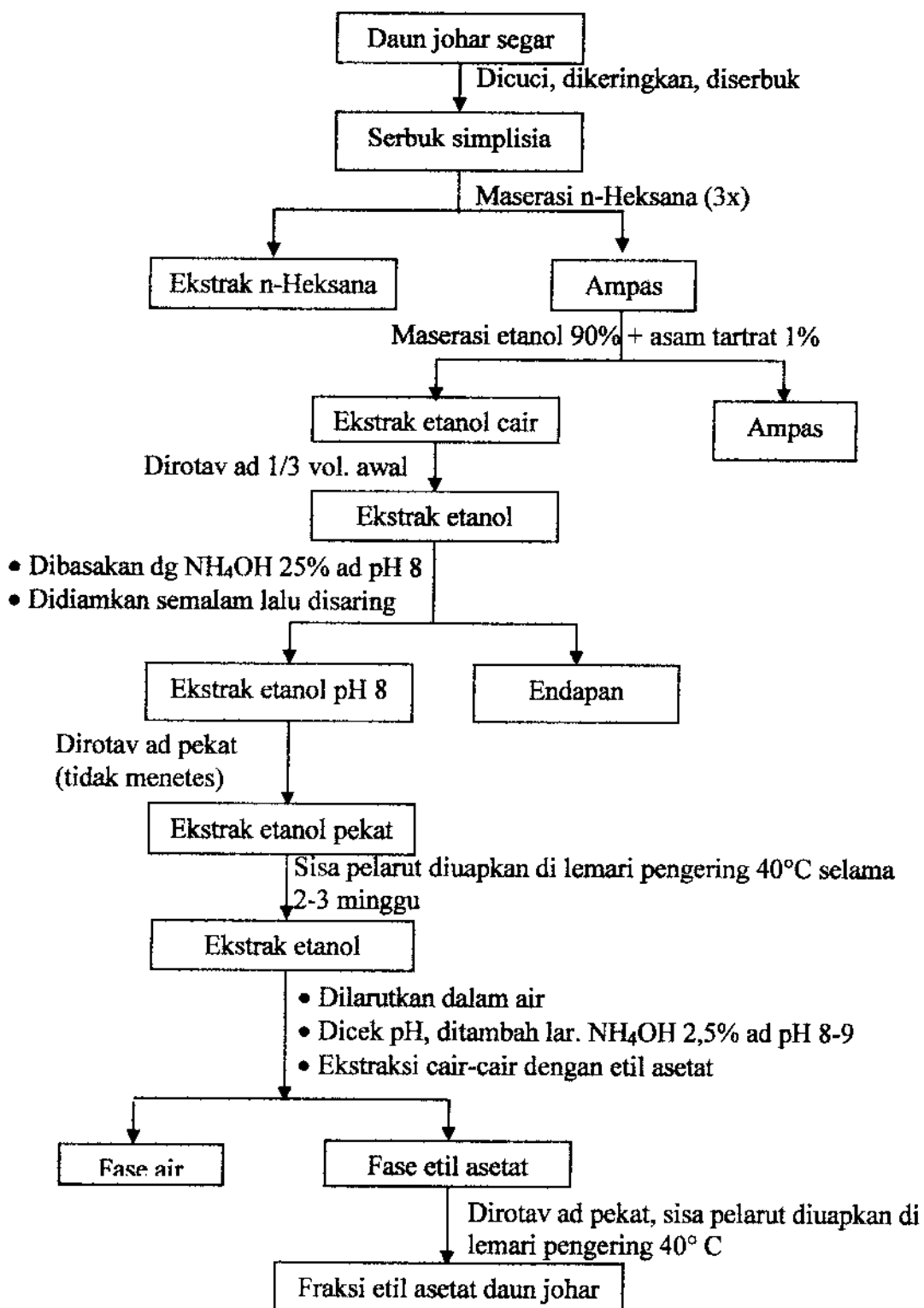
4.2 ALAT

Alat-alat yang digunakan adalah ayakan granul mesh 18 dan mesh 20, mesin tablet Hydraulic Press, alat pengujian distribusi ukuran granul Resch type 3D, West Germany, alat pengujian kadar air Electronic Moisture Balance Shimadzu Libror EB-280 MOC, alat pengujian kekerasan Erweka Hardness Tester TBH 220, alat pengujian kerapuhan Erweka Friabilitor type TAP, alat pengujian waktu hancur Erweka Disintegrating Tester type Z12, alat pengujian bobot jenis Modifikasi Standar DIN 53194, Neraca Analitik Merk Chyo-JP 160, rotavapor, jangka sorong, corong gelas dan stopwatch, mortir dan stamper, serta alat-alat gelas lain.

4.3 METODE PENELITIAN

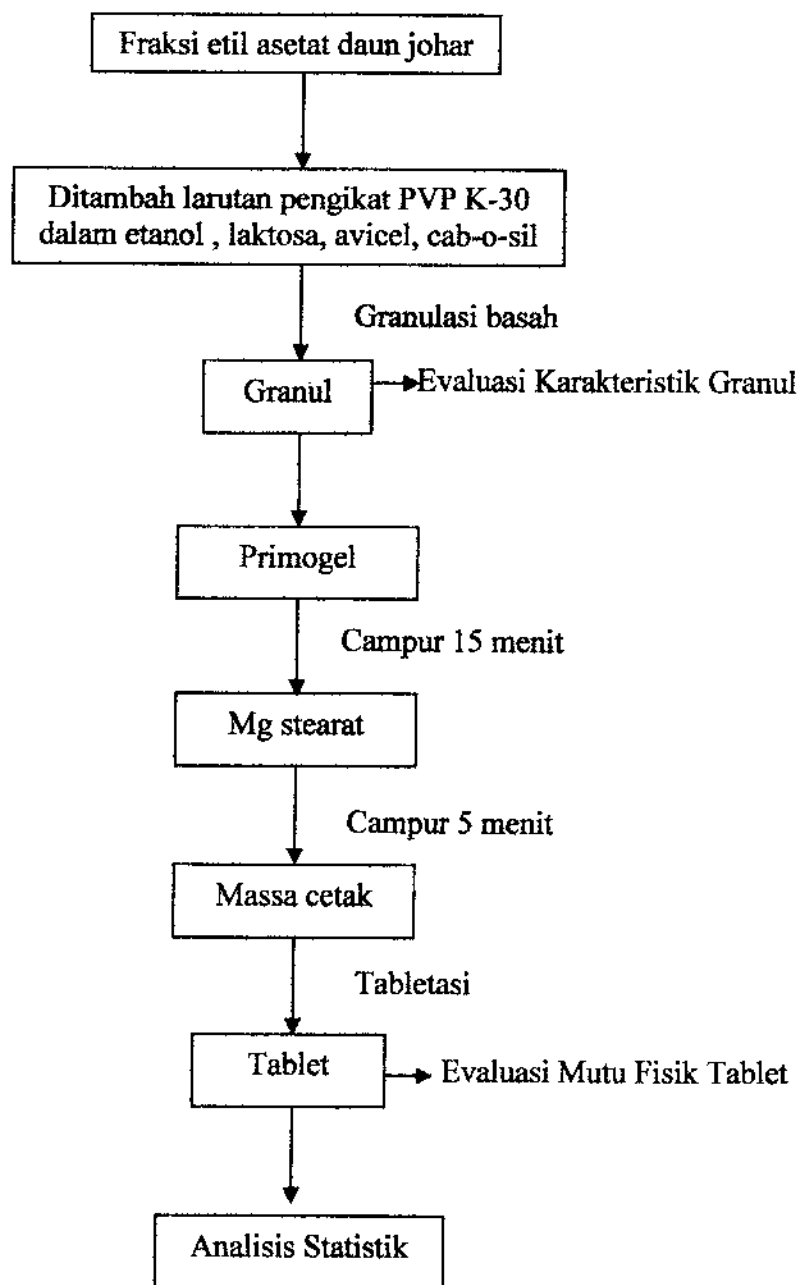
4.3.1 Kerangka Kerja

4.3.1.1 Pembuatan Fraksi Etil Asetat Daun Johar



Gambar 4.1 Bagan Pembuatan Fraksi Etil Asetat Daun Johar

4.3.1.2 Pembuatan Tablet Fraksi Etil Asetat Daun Johar



Gambar 4.2 Bagan Pembuatan Tablet Fraksi Etil Asetat Daun Johar

4.3.2 Pembuatan Fraksi Etil Asetat Daun Johar

Daun johar segar dicuci dan dikeringkan dalam lemari pengering kemudian diserbuk. Serbuk dimaserasi dengan n-Heksana. Setelah disaring, ampas dianginkan sampai kering kemudian dimaserasi dengan Etanol 90% + asam tartrat 1%. Setelah disaring, ampas dikeringkan sedangkan ekstrak etanol 90% + asam tartrat 1% yang didapat dipekatkan ad 1/3 volume awal dengan menggunakan rotavapor.

Ekstrak etanol yang telah dipekatkan menjadi ad 1/3nya dibasakan dengan larutan NH_4OH 25% ad pH 8 kemudian didiamkan semalam. Ekstrak etanol pH 8 disaring untuk memisahkannya dari endapan lalu dipekatkan menggunakan rotavapor sampai pelarut tidak menetes. Ekstrak etanol pekat dimasukkan ke dalam lemari pengering (40°C) selama 2-3 minggu untuk menguapkan pelarut yang masih tertinggal.

Selanjutnya dilakukan ekstraksi cair-cair dengan etil asetat. Ekstrak etanol dilarutkan dalam aquadest. pH larutan dicek lalu ditambahkan larutan NH_4OH 2,5% sampai didapat pH 8-9. Larutan dimasukkan ke dalam corong pisah dan ditambahkan etil asetat kemudian dikocok. Setelah itu, fase air dan fase etil asetat dipisah. Fase etil asetat yang didapat dipekatkan menggunakan rotavapor sampai pelarut tidak menetes, kemudian dimasukkan ke dalam lemari pengering (40°C) untuk menghilangkan sisa pelarut. Setelah dilakukan uji penetapan kadar senyawa aktif, fraksi etil asetat daun johar siap untuk diformulasi.

4.3.3 Pemeriksaan Kualitatif Bahan Penelitian

4.3.3.1 Identifikasi Alkaloid dengan Kromatografi Lapis Tipis

Fase Diam : Silica gel GF 254

Fase Gerak : Kloroform-etanol (9:1) (El-Sayyed, et. al., 1984)

Penampak noda : Pereaksi Dragendorf

Adanya alkaloid ditandai oleh adanya noda berwarna jingga pada plat KLT setelah disemprot dengan penampak noda Dragendorf (Harbone, 1987).

4.3.3.2 Primogel

Sebanyak 5 mL dispersi dalam air (2% w/v) ditambah 0,05 mL iodine 0,005M terbentuk warna biru tua (Anonim^a, 1993).

4.3.3.3 Avicel

Sebanyak 10 mg bahan dalam gelas arloji didispersikan dalam 2 mL larutan seng klorida teriodinasi. Serbuk menjadi biru-ungu (Anonim^a, 1993).

4.3.3.4 Laktosa

Sebanyak 5 mL larutan laktosa 5% b/v ditambah 5 mL amonia 9 M kemudian dipanaskan dalam penangas air pada suhu 80° C selama 10 menit, terbentuk warna merah (Anonim^a, 1993).

4.3.4 Rancangan Formulasi

Pada penelitian ini dilakukan uji mutu fisik dari tiga formula tablet dari fraksi etil asetat daun johar terstandar untuk menentukan formula mana yang memberikan mutu fisik tablet yang baik. Yang akan dibandingkan pada ketiga formula di bawah ini adalah kadar primogel dalam tablet dan sebagai kontrol adalah formula tanpa primogel.

Bahan aktif yang digunakan, yaitu fraksi etil asetat daun johar, telah ditetapkan kadar senyawa aktifnya. Fraksi etil asetat daun johar mengandung senyawa aktif alkaloid sebesar 3,82%. Berdasarkan ED80 fraksi etil asetat daun johar, yaitu 25 mg/kgBB mencit setara dengan senyawa alkaloid 1,6 mg/kgBB mencit (Nugroho, 2006), maka untuk mendapatkan 1,6 mg senyawa alkaloid diperlukan fraksi etil asetat daun johar (3,82 %) sebanyak 41,88 mg. Hasil ini dikonversikan ke manusia sehingga didapatkan dosis tunggal 278,4 mg. Oleh karena jumlah fraksi tersebut terlalu besar untuk dijadikan dalam 1 tablet maka dosis tunggal tersebut dibagi dalam 2 tablet. Jadi, dalam satu tablet mengandung 139,2 mg fraksi etil asetat daun johar.

Pembuatan tablet fraksi etil asetat daun johar menggunakan metode granulasi basah dengan bobot 650 mg dan diameter 13 mm. Formula tablet dapat

dilihat pada tabel 4.1. Untuk mengetahui jumlah bahan pengisi yang perlu ditambahkan agar didapat tablet yang baik, dilakukan optimasi.

Tabel IV.1 Formula Tablet Fraksi Etil Asetat Daun Johar

Bahan	Fungsi	F ₀	F ₁	F ₂	F ₃
Fraksi etil asetat daun johar	Bahan aktif	139,2 mg	139,2 mg	139,2 mg	139,2 mg
PVP K-30	Pengikat	6,5 mg	6,5 mg	6,5 mg	6,5 mg
Laktosa	Pengisi	qs	qs	qs	qs
Avicel PH 101	Pengisi	130 mg	130 mg	130 mg	130 mg
Cab-O-Sil	Adsorben	6,5 mg	6,5 mg	6,5 mg	6,5 mg
Primogel	Disintegran	-	13 mg	26 mg	39 mg
Mg Stearat	Lubrikan	6,5 mg	6,5 mg	6,5 mg	6,5 mg
Bobot tablet		650 mg	650 mg	650 mg	650 mg

Keterangan :

- F₀ = Formula tablet tanpa primogel
- F₁ = Formula tablet dengan primogel 2%
- F₂ = Formula tablet dengan primogel 4%
- F₃ = Formula tablet dengan primogel 6%

1.3.5 Pembuatan Granul

Fraksi etil asetat dalam mortir ditambahkan larutan pengikat PVP K-30 dalam etanol lalu digerus sampai homogen kemudian ditambahkan laktosa dan avicel sedikit demi sedikit, digerus sampai homogen. Selanjutnya ditambahkan Cab-O-Sil dan digerus sampai homogen dan terbentuk massa granul. Massa granul digranulasi dengan ayakan granul mesh 12 lalu dikeringkan dalam lemari pengering (40°-50° C) sampai didapatkan kadar air kurang dari 2%. Kemudian granul kering direduksi dengan ayakan granul mesh 20.

1.3.6 Pemeriksaan Mutu Fisik Granul

Pemeriksaan karakteristik granul meliputi kadar air, distribusi ukuran granul, penentuan sifat alir dan sudut diam, persen kompresibilitas.

4.3.6.1 Kadar Air Granul

Penentuan kadar air granul diukur dengan alat Ohaus MB sebagai berikut:
Alat dan pan dibersihkan. Masukkan pan kemudian tara pan. Granul sejumlah 0,5 – 1 gram dimasukkan ke dalam pan kemudian ratakan granul pada permukaan pan, catat berat awal (W_1). Pengukuran kadar air granul dilakukan selama 10 menit pada suhu 100° C. Kemudian catat berat akhir (W_2). Hitung kadar air granul dengan persamaan berikut:

$$\% \text{ MC} = \frac{W_1 - W_2}{W_2} \times 100 \dots\dots\dots(\text{IV.1})$$

Persyaratan kadar air granul adalah $\pm 2 \%$ (Ansel, 1979).

4.3.6.2 Distribusi Ukuran Granul

Timbang satu persatu semua pengayak yang akan digunakan (W_1) gram. Kemudian pengayak disusun secara berurutan dengan diameter lubang pengayak terkecil berada di bawah. Letakkan susunan pengayak dengan ayakan mesh 25, 50, 70, 100, 140, dan pan berturut-turut di atas Retsch Vibrator 3D. Timbang 50 gram granul, letakkan pada pengayak paling atas. Atur kecepatan getar pengayak dengan memutar tombol pengatur getaran pada angka 50 rpm, putar tombol pengatur waktu pada posisi 20 menit, lalu alat dinyalakan. Setelah 20 menit, timbang masing-masing pengayak beserta granul (W_2) gram. Hitung bobot granul yang terdapat pada masing-masing pengayak serta fines pada pan penampung ($W_2 - W_1$) gram.

Pada umumnya jumlah fines yang dapat diterima $< 20\%$ (Felmeister, 1970).

4.3.6.3 Penentuan Sifat Alir dan Sudut Diam

Kemampuan alir granul adalah kemampuan granul untuk memasuki ruang matriks dalam mesin tablet secara merata berdasarkan gaya gravitasi. Untuk mengetahui kemampuan alir granul, dilakukan pengukuran kecepatan alir dan sudut diam granul sebagai berikut :

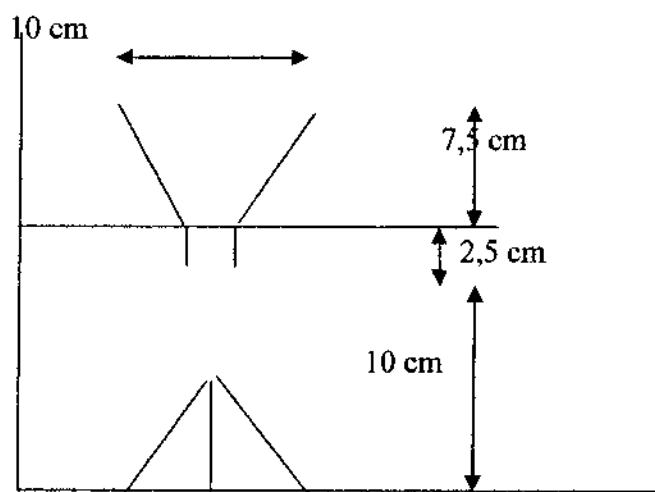
25 gram granul dimasukkan dalam corong dengan dasar lubang yang ditutup, waktu diukur mulai saat dasar corong dibuka sampai seluruh granul keluar dari corong. Satuan kecepatan alir dinyatakan dalam gram/detik. Kecepatan

alir granul yang baik adalah lebih dari 10 gram/detik (Cartensen dan Aulton, 1977).

Pengukuran sudut diam dilakukan dengan mengukur tinggi dan jari-jari lingkaran yang terbentuk setelah granul dialirkan.

$$\text{Sudut diam (tg } \alpha) = \frac{\text{tinggi kerucut (h)}}{\text{Jari-jari (r)}} \dots\dots\dots(\text{IV.2})$$

Alat penguji sifat alir dan sudut diam dapat dilihat pada gambar di bawah ini.



Gambar 4.3 Alat penguji sifat alir dan sudut diam

Hubungan antara sudut diam dan kemampuan mengalir massa serbuk granul dapat dilihat pada tabel di bawah ini (Wells, 1988).

Tabel IV.2 Hubungan Antara Sudut Diam dengan Kemampuan Alir Granul

Sudut	Kemampuan Alir
< 25°	Sangat baik
25-30°	Baik
30-40°	Cukup baik
> 40°	Buruk

4.3.6.4 Kompresibilitas

Kompresibilitas dapat dihitung menurut rumus di bawah ini (Fiese dan Hagen, 1986) :

$$\% \text{ kompresibilitas} = \frac{B.J.M - B.J.N}{B.J.M} \times 100 \dots\dots\dots(IV.3)$$

dimana : B.J.M. = bobot jenis mampat

B.J.N. = bobot jenis nyata

Bobot jenis nyata diukur dengan cara sebagai berikut :

Gelas ukur 50 mL ditimbang (W_1) gram. Granul diisikan melalui corong sampai volume 50 mL kemudian ditimbang (W_2) gram.

$$\text{Bobot jenis nyata} = \frac{W_2 - W_1}{100} \text{ g/mL} \dots\dots\dots(IV.4)$$

Bobot jenis mampat diukur dengan cara sebagai berikut :

Gelas ukur 50 mL ditimbang (W_1) gram. Granul diisikan sampai volume 50 mL kemudian ditimbang (W_2) gram. Dilakukan pengetukan sampai 100 kali, volume dibaca lalu dilakukan pengetukan 100 kali dan volume dibaca. Apabila tidak ada perubahan volume yang lebih besar dari 2 mL atau didapat volume yang konstan, maka volume langsung dibaca.

$$\text{Bobot jenis mampat} = \frac{W_2 - W_1}{\text{Volumemampat}} \text{ g/mL} \dots\dots\dots(IV.5)$$

Hubungan antara indeks kompresibilitas dan kemampuan alir suatu bahan dapat dilihat pada tabel 4.3 (Wells, 1988).

Tabel IV.3 Hubungan Indeks Kompresibilitas terhadap Kemampuan Alir

% kompresibilitas	Kemampuan Alir
5-10	Sangat baik
11-15	Baik
16-20	Cukup Baik
21-25	Cukup
26-31	Jelek
32-37	Sangat jelek
38-45	Sangat jelek sekali

4.3.7 Pembuatan Tablet Fraksi Etil Asetat Daun Johar

Granul yang diperoleh dari proses granulasi basah ditambahkan primogel kemudian dicampur selama 15 menit. Jumlah primogel yang ditambahkan diperhitungkan dari berat granul. Selanjutnya ditambahkan Mg stearat lalu dicampur selama 5 menit. Perhitungan Mg stearat yang ditambahkan berdasarkan berat granul yang sudah dicampur dengan primogel. Massa cetak ditimbang satu persatu dengan berat 650 mg kemudian dicetak menjadi tablet berdiameter 13 mm dengan penekan hidrolis.

4.3.8 Pemeriksaan Mutu Fisik Tablet

Pemeriksaan mutu fisik tablet yang dilakukan meliputi keseragaman bobot tablet, ukuran tablet, kekerasan, kerapuhan, dan waktu hancur tablet.

4.3.8.1 Pemeriksaan Keseragaman Bobot Tablet

Pemeriksaan keseragaman bobot tablet dilakukan dengan cara menimbang 20 tablet satu persatu, dihitung berat rata-rata kemudian dibandingkan berat tablet dengan berat rata-rata. Tablet memenuhi persyaratan jika tidak lebih dari dua tablet yang melebihi batas persentase dan jika tidak satupun tablet yang beratnya melebihi dua kali batas persentase yang dipersyaratkan (Banker dan Anderson, 1986).

Tabel IV.4 Toleransi Penyimpangan Berat Untuk Tablet Tidak Bersalut

Berat rata-rata tablet (mg)	Perbedaan persentase (%)
130 atau kurang	10
130-324	7,5
Lebih dari 324	5

4.3.8.2 Pemeriksaan Ukuran Tablet

Pemeriksaan ukuran tablet dilakukan dengan cara mengukur sejumlah 20 tablet menggunakan jangka sorong. Tablet diletakkan di tengah penjepit dalam posisi berdiri kemudian penjepit digeser hingga tablet tepat tidak bergerak lagi. Skala pada alat yang menunjukkan tebal tablet dibaca dengan satuan mm.

Diameter tablet juga diukur dengan alat yang sama. Persyaratan penyimpangan ukuran tablet adalah $\pm 5\%$ (King, 1970).

4.3.8.3 Pemeriksaan Kekerasan Tablet

Pemeriksaan kekerasan tablet dilakukan dengan alat Erweka Hardness Tester dengan cara :

Mula-mula skala pada alat dibuat nol, tablet diletakkan pada tempat sampel yang tersedia kemudian alat dinyalakan. Pada saat tablet pecah, alat akan berhenti dan kekerasan tablet dapat dibaca. Kekerasan tablet dinyatakan dalam Kp.

Kekerasan tablet minimal 4 kg dibutuhkan untuk mendapat tablet yang baik (Ansel, 1985).

4.3.8.4 Pemeriksaan Kerapuhan

Dibersihkan dengan hati-hati 20 tablet satu persatu kemudian ditimbang (W_m). Alat Erweka Friabilator dipasang, keduapuluh tablet dimasukkan ke dalamnya. Alat dinyalakan dengan kecepatan 25 rpm selama 4 menit. Tablet dikeluarkan dari alat dan dibersihkan satu persatu kemudian ditimbang (W_n). Jika dari hasil pengamatan terdapat keretakan, tablet pecah atau rusak maka percobaan dinyatakan gagal. Jika hasilnya meragukan atau jika % berat yang hilang lebih besar dari persyaratan, maka percobaan harus diulang dua kali dan dibuat rata-rata tiga kali hasil percobaan tersebut.

Jumlah persen berat yang hilang tidak boleh lebih dari 1% (Banker dan Anderson, 1986).

$$F (\text{kerapuhan}) = \frac{W_m - W_n}{W_m} \times 100 \% \dots\dots\dots(\text{IV.6})$$

4.3.8.5 Pemeriksaan Waktu Hancur Tablet

Pemeriksaan waktu hancur dilakukan dengan alat Erweka Disintegration Tester tipe DT. Alat ini terdiri keranjang yang berisi 6 silinder plastik yang terbuka bagian atasnya dan dasarnya tertutup dengan pengayak mesh 10. Keranjang dimasukkan ke dalam air dengan suhu $37^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ sebagai media waktu melarut tablet dalam gelas piala 1 liter. Volume air diatur sedemikian

rupa sehingga pengayak tetap berada 2,5 cm di bawah permukaan pada saat keranjang dinaikkan dan tidak kurang dari 2,5 cm dari dasar gelas piala pada saat keranjang diturunkan. Tiga buah tablet dimasukkan ke dalam tiap silinder kemudian keranjang dinaik turunkan dengan frekuensi yang tetap antara 29-32 kali permenit.

Persyaratan waktu hancur obat tradisional untuk tablet tidak bersalut adalah tidak lebih dari 20 menit (Depkes RI, 1994)

4.3.9 Analisis Kualitatif Alkaloid dalam Tablet

Pemeriksaan kualitatif alkaloid dalam tablet dilakukan dengan menghaluskan satu tablet dan dilarutkan dalam etil asetat kemudian ditotolkan pada plat KLT.

Fase Diam : Silica gel GF 254

Fase Gerak : Kloroform-etanol (9:1) (El-Sayyed, et. Al., 1984)

Penampak noda : Pereaksi Dragendorf

Adanya alkaloid ditandai oleh adanya noda berwarna jingga pada plat KLT setelah disemprot dengan penampak noda Dragendorf (Harbone, 1987).

4.3.10 Analisis Statistik

Analisis statistik dari mutu fisik tablet diolah dengan metode analisis varian jenis rancangan acak lengkap (Anava CRD). Dalam rancangan ini dapat diuji apakah antara formula F_0 , F_1 , F_2 , dan F_3 terdapat perbedaan yang bermakna. Hal ini dapat diketahui dengan membandingkan harga F hitung dengan F tabel. Jika F hitung lebih kecil daripada F tabel maka tidak ada perbedaan bermakna antara formula yang satu dengan yang lain.

Selanjutnya untuk mengetahui formula mana yang berbeda dilakukan uji Honestly Significant Difference (HSD) dengan rumus sebagai berikut (Daniel, 1983) :

$$HSD = q \alpha (k, N-k) \sqrt{\frac{MSE}{n}} \dots\dots\dots(IV.7)$$

dimana :

q = diperoleh dari tabel F

α = derajat kepercayaan

k = jumlah perlakuan

N = jumlah pengamatan

MSE = kuadrat rata-rata kesalahan

n = jumlah pengulangan

Bila selisih harga rata-rata lebih besar dari HSD maka ada perbedaan yang bermakna di antara masing-masing formula.

HASIL PENELITIAN

BAB V

BAB V HASIL PENELITIAN

5.1 Hasil Pembuatan Fraksi Etil Asetat Daun Johar

Dari 30 kg daun johar segar yang dicuci, dikeringkan, dan diserbuk dihasilkan sebanyak 10,153 kg serbuk daun johar. Kemudian serbuk dimaserasi dengan n-Heksana. Setelah disaring, ampas diangin-anginkan sampai kering kemudian dimaserasi dengan Etanol 90% + asam tartrat 1%. Setelah disaring, ampas dikeringkan sedangkan ekstrak etanol 90% + asam tartrat 1% yang didapat dipekatkan ad 1/3 volume awal dengan menggunakan rotavapor.

Ekstrak etanol yang telah dipekatkan menjadi ad 1/3nya dibasakan dengan larutan NH_4OH 25% ad pH 8 kemudian didiamkan semalam. Ekstrak etanol pH 8 disaring untuk memisahkannya dari endapan lalu dipekatkan menggunakan rotavapor sampai pelarut tidak menetes. Ekstrak etanol pekat dimasukkan ke dalam lemari pengering (40°C) selama 2-3 minggu untuk menguapkan pelarut yang masih tertinggal. Jumlah ekstrak etanol yang didapat sebanyak 1,683 kg.

Selanjutnya dilakukan ekstraksi cair-cair dengan etil asetat. Ekstrak etanol dilarutkan dalam aquadest. pH larutan dicek lalu ditambahkan larutan NH_4OH 2,5% sampai didapat pH 8-9. Larutan dimasukkan ke dalam corong pisah dan ditambahkan etil asetat kemudian dikocok. Setelah itu, fase air dan fase etil asetat dipisah. Fase etil asetat yang didapat dipekatkan menggunakan rotavapor sampai pelarut tidak menetes, kemudian dimasukkan ke dalam lemari pengering (40°C) untuk menghilangkan sisa pelarut. Setelah sisa pelarut dihilangkan, didapatkan fraksi etil asetat daun johar sebanyak 136 gram. Fraksi etil asetat ditetapkan kadarnya dan diperoleh hasil kandungan senyawa aktif alkaloid dalam fraksi etil asetat sebesar 3,82 %.

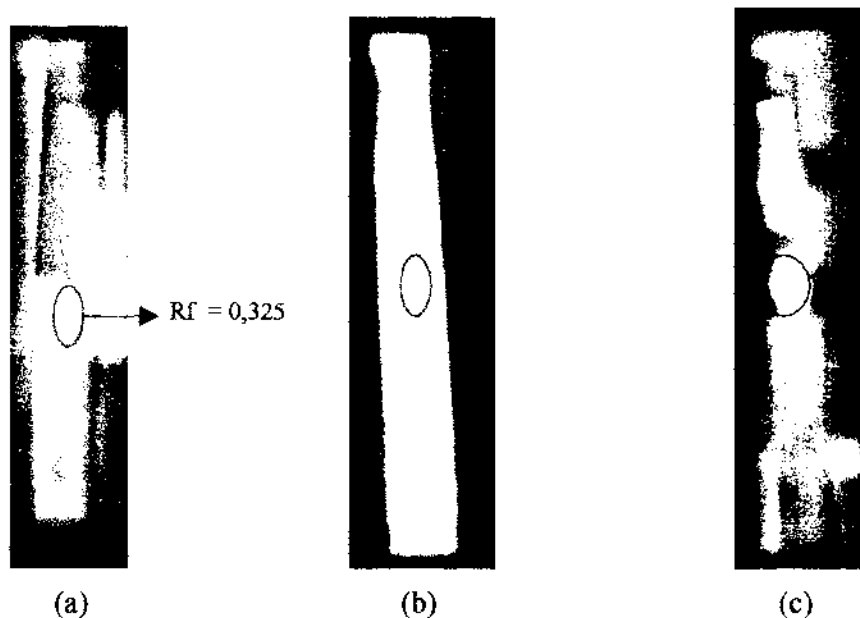
5.2 Hasil Pemeriksaan Kualitatif Bahan Penelitian

5.2.1 Hasil Identifikasi Alkaloid dalam Fraksi Etil Asetat Daun Johar

Pada fraksi etil asetat daun johar dilakukan uji kualitatif yaitu identifikasi alkaloid sebagai senyawa aktif. Hasilnya tercantum dalam tabel berikut.

Tabel V.1. Identifikasi alkaloid

Pemeriksaan	Pengamatan	Pustaka (Harbone, 1987)
Pereaksi dragendorff	Terbentuk warna jingga	Terbentuk warna jingga
UV 254 nm	Warna biru berpendar	Warna biru
UV 366 nm	Warna biru berpendar	Warna biru



Gambar 5.1. Identifikasi Alkaloid dalam Fraksi Etil Asetat Daun Johar
(a). Dengan Pereaksi Dragendorff (b). Pada UV 254 nm (c). Pada UV 366 nm

4.2.2 Hasil Pemeriksaan Kualitatif primogel

Hasil pemeriksaan kualitatif primogel memenuhi persyaratan sesuai dengan yang tercantum dalam pustaka. Hasilnya tercantum dalam tabel berikut.

Tabel V.2. Pemeriksaan Kualitatif Primogel

Pemeriksaan	Pengamatan	Pustaka (Anonim ^a , 1993)
Pemerian	Serbuk halus warna putih, tidak berbau	Serbuk sangat halus, warna putih, tidak berbau atau hampir tidak berbau
Identifikasi: 5 mL dispersi dalam air (2% w/v) ditambah 0,05 mL iodine 0,005 M	Terbentuk warna biru tua	Terbentuk warna biru tua

5.2.3 Hasil Pemeriksaan Kualitatif Avicel

Hasil pemeriksaan kualitatif avicel memenuhi persyaratan sesuai dengan yang tercantum dalam pustaka. Hasilnya tercantum dalam tabel berikut.

Tabel V.3. Pemeriksaan Kualitatif Avicel

Pemeriksaan	Pengamatan	Pustaka (Anonim ^a , 1993)
Pemerian	Serbuk granul warna putih, tidak berbau	Serbuk halus atau granul, warna putih, tidak berbau
Identifikasi: 10 mg bahan dalam gelas arloji didispersikan dalam 2 mL larutan seng klorida teriodinasi.	Serbuk menjadi biru-ungu	Serbuk menjadi biru-ungu

5.2.4 Hasil Pemeriksaan Kualitatif Laktosa

Hasil pemeriksaan kualitatif laktosa memenuhi persyaratan sesuai dengan yang tercantum dalam pustaka. Hasilnya tercantum dalam tabel berikut.

Tabel V.4. Pemeriksaan Kualitatif Laktosa

Pemeriksaan	Pengamatan	Pustaka (Anonim ^a , 1993)
Pemerian	Serbuk putih, tidak berbau	Serbuk kristal, warna putih, tidak berbau
Identifikasi: 5 mL larutan laktosa 5% b/v ditambah 5 mL amonia 9 M kemudian dipanaskan dalam penangas air pada suhu 80° C selama 10 menit.	Terbentuk warna jingga kemerahan	Terbentuk warna merah

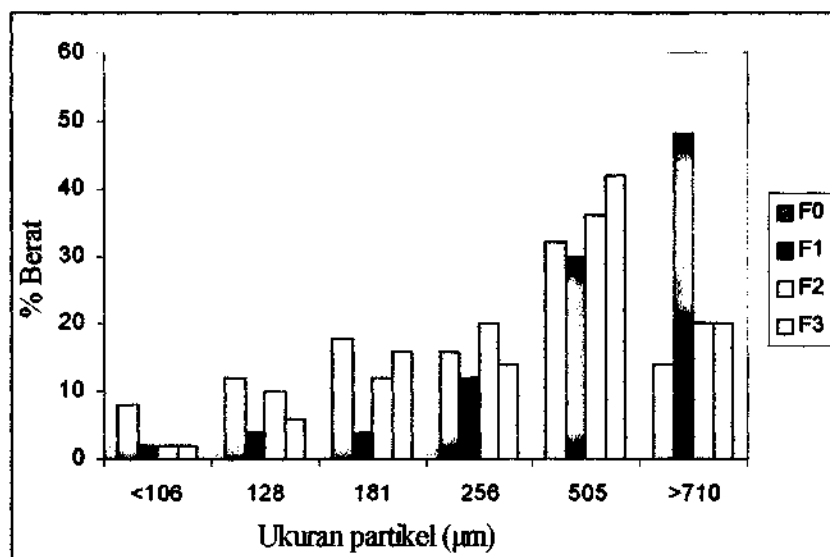
5.3 Hasil Pemeriksaan Mutu Fisik Granul

Hasil dari pemeriksaan mutu fisik granul yang telah dilakukan meliputi kadar air, distribusi ukuran granul, penentuan sifat alir dan sudut diam, persen kompresibilitas. Hasil pemeriksaan mutu fisik granul tercantum dalam tabel V.5.

Tabel V.5. Hasil Pemeriksaan Mutu Fisik Granul

Parameter	F0	F1	F2	F3
Kadar air (%)	1,43±0,11	1,63±0,13	1,55±0,34	1,35±0,35
Fines (%)	8,0	2,0	2,0	2,0
Kecepatan alir (g/dtk)	4,54±0,00	4,25±0,25	4,15±0,11	4,29±0,11
Sudut diam (°)	31,94±0,77	30,56±1,06	29,65±0,99	31,89±1,30
Kompresibilitas (%)	17,70±3,74	13,91±0,06	10,18±2,32	11,01±0,09

Data merupakan rerata dari 3 kali replikasi dengan simpangan bakunya, kecuali pada data jumlah fines hanya 1 kali replikasi.



Gambar 5.2. Histogram Distribusi Ukuran Granul

4.4 Hasil Pemeriksaan Mutu Fisik Tablet

Pada penelitian tablet fraksi etil asetat dam johan dilakukan pemeriksaan mutu fisik tablet yang meliputi kekerasan, kerapuhan, dan waktu hancur tablet. Selain itu dilakukan pemeriksaan keseragaman bobot tablet dan ukuran tablet. Hasil pemeriksaan tersebut dapat dilihat pada tabel V.6.

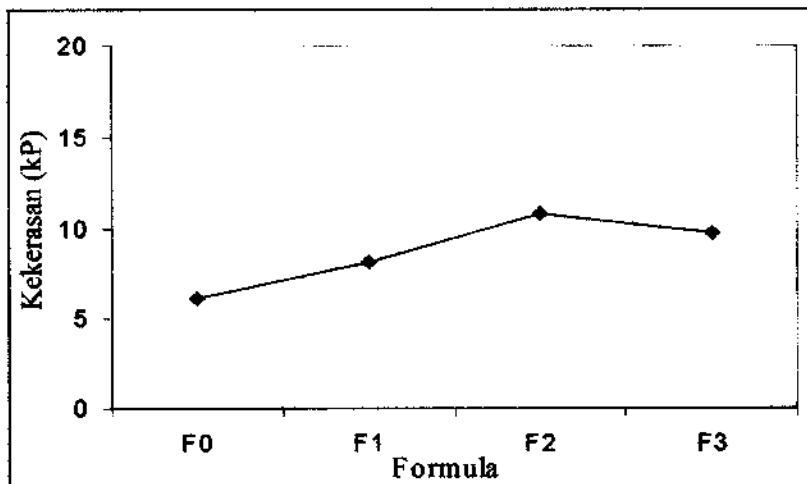
Tabel V.6. Hasil Pemeriksaan Tablet Fraksi Etil Asetat Daun Johar

Parameter	F0	F1	F2	F3
Keseragaman bobot (g)*	0,6477± 0,0020	0,6484± 0,0011	0,6514± 0,0032	0,6491± 0,0008
Diameter (mm)*	13,04±0,04	13,06±0,04	13,00±0,05	13,02±0,02
Ketebalan (mm)*	3,78±0,04	3,65±0,02	3,66±0,06	3,73±0,04
Kekerasan (kP)**	6,11±0,13	8,14±0,16	10,79±0,11	9,69±0,35
Kerapuhan (%)***	0,27±0,00	0,11±0,01	0,14±0,00	0,15±0,02
Waktu hancur (menit)***	68,68±0,84	45,53±0,31	33,14±0,91	18,44±0,83

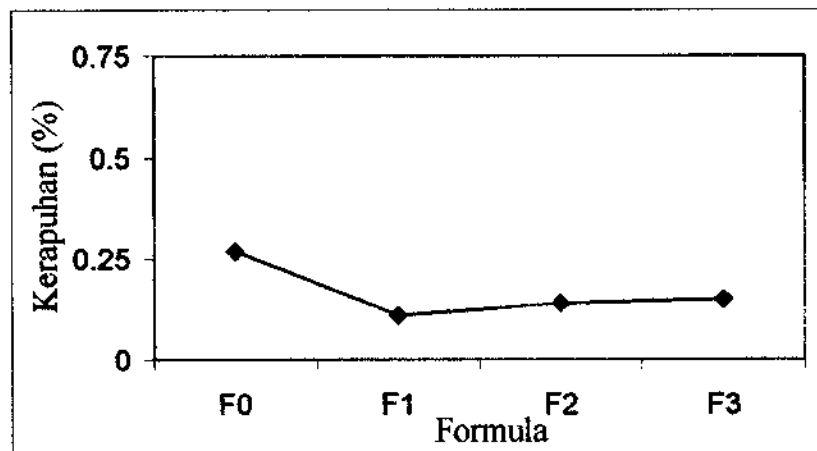
* : Data merupakan rerata dari 20 kali replikasi dengan simpangan bakunya

** : Data merupakan rerata dari 10 kali replikasi dengan simpangan bakunya

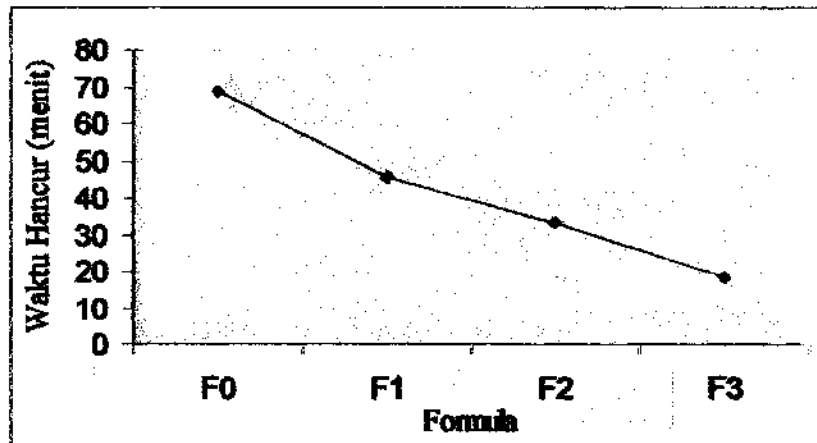
*** : Data merupakan rerata dari 3 kali replikasi dengan simpangan bakunya



Gambar 5.3. Histogram kekerasan tablet fraksi etil asetat daun johar



Gambar 5.4. Histogram kerapuhan tablet fraksi etil asetat daun johar



Gambar 5.5. Histogram waktu hancur tablet fraksi etil asetat daun jobar

5.5 Hasil Analisis Data

Setelah dilakukan pemeriksaan pada tablet kemudian dilakukan analisis data secara statistika dengan metode analisis varian jenis rancangan acak lengkap (Anava CRD) atau One Way.

Analisis statistika ini meliputi kekerasan, kerapuhan, dan waktu hancur dengan derajat kepercayaan 0,95 ($\alpha = 0,05$).

5.5.1 Analisis Kekerasan Tablet

Berdasarkan hasil analisis statistik dengan metode Anava CRD (lampiran 3) diketahui bahwa F hitung (909,979) lebih besar dari F tabel (2,87). Hal ini berarti terdapat perbedaan yang bermakna antara F0, F1, F2, dan F3 pada derajat kepercayaan 0,95 ($\alpha = 0,05$).

Untuk mengetahui perbedaan pada masing-masing formula, dilakukan uji Post Hoc dengan metode Honestly Significant Difference (HSD).

Tabel V.7. Hasil Uji HSD Kekerasan Tablet

Harga rata-rata tiap formula	F0	F1	F2	F3
	6,1100	8,1420	10,7880	9,6890
F0 = 6,1100	-	2,03200*	4,67800*	3,57900*
F1 = 8,1420	2,03200*	-	2,64600*	1,54700*
F2 = 10,7880	4,67800*	2,64600*	-	1,09900*
F3 = 9,6890	3,57900*	1,54700*	1,09900*	-

* = Selisih rata-rata berbeda secara signifikan pada $\alpha = 0,05$.

Data uji HSD kekerasan tablet pada tabel dibandingkan dengan harga HSD kekerasan tablet (lampiran 6) menunjukkan bahwa harga selisih rata-rata antar formula lebih besar daripada HSD (0,25430). Ini berarti bahwa pada masing-masing formula tersebut ada perbedaan bermakna pada $\alpha = 0,05$.

5.5.2 Analisis Kerapuhan Tablet

Berdasarkan hasil analisis statistik dengan metode Anava CRD (lampiran 4) diketahui bahwa F hitung (66,173) lebih besar dari F tabel (4,07). Hal ini berarti terdapat perbedaan yang bermakna antara F0, F1, F2, dan F3 pada derajat kepercayaan 0,95 ($\alpha = 0,05$).

Untuk mengetahui perbedaan pada masing-masing formula, dilakukan uji Post Hoc dengan metode Honestly Significant Difference (HSD).

Tabel V.8. Hasil Uji HSD Kerapuhan Tablet

Harga rata-rata tiap formula	F0	F1	F2	F3
	0,2667	0,1133	0,1433	0,1467
F0 = 0,2667	-	0,15333*	0,12333*	0,12000*
F1 = 0,1133	0,15333*	-	0,03000	0,03333
F2 = 0,1433	0,12333*	0,03000	-	0,00333
F3 = 0,1467	0,12000*	0,03000	0,00333	-

* = Selisih rata-rata berbeda secara signifikan pada $\alpha = 0,05$.

Data uji HSD kerapuhan tablet pada tabel dibandingkan dengan harga HSD kerapuhan tablet (lampiran 6) menunjukkan bahwa harga selisih rata-rata antar formula lebih besar daripada HSD (0,00000). Ini berarti bahwa pada masing-masing formula tersebut ada perbedaan bermakna pada $\alpha = 0,05$. Namun bila dilihat pada tabel hasil uji HSD, hanya formula kontrol (F0) yang berbeda secara bermakna dengan ketiga formula yang lain pada $\alpha = 0,05$. Sedangkan F1, F2, dan F3 tidak berbeda secara bermakna pada $\alpha = 0,05$.

5.5.3 Analisis Waktu Hancur Tablet

Berdasarkan hasil analisis statistik dengan metode Anava CRD (lampiran 5) diketahui bahwa F hitung (2337,139) lebih besar dari F tabel (4,07). Hal ini berarti terdapat perbedaan yang bermakna antara F0, F1, F2, dan F3 pada derajat kepercayaan 0,95 ($\alpha = 0,05$).

Untuk mengetahui perbedaan pada masing-masing formula, dilakukan uji Post Hoc dengan metode Honestly Significant Difference (HSD).

Tabel V.9. Hasil Uji HSD Waktu Hancur Tablet

Harga rata-rata tiap formula	F0	F1	F2	F3
	68,6800	45,5200	33,1367	18,4433
F0 = 68,6800	-	23,16000*	35,54333*	50,23667*
F1 = 45,5200	23,16000*	-	12,38333*	27,07667*
F2 = 33,1367	35,54333*	12,38333*	-	14,69333*
F3 = 18,4433	50,23667*	27,07667*	14,69333*	-

* = Selisih rata-rata berbeda secara signifikan pada $\alpha = 0,05$.

Data uji HSD waktu hancur tablet pada tabel dibandingkan dengan harga HSD waktu hancur tablet (lampiran 6) menunjukkan bahwa harga selisih rata-rata antar formula lebih besar daripada HSD (1,99139). Ini berarti bahwa pada masing-masing formula tersebut ada perbedaan bermakna pada $\alpha = 0,05$.

5.6 Hasil Identifikasi Alkaloid dalam Tablet

Pada keempat formula tablet dilakukan uji kualitatif yaitu identifikasi alkaloid dalam tablet untuk mengetahui adanya senyawa aktif dalam tablet tersebut. Hasilnya adalah sebagai berikut.

Tabel V.10. Hasil Identifikasi Alkaloid dalam Tablet

Pemeriksaan	Pengamatan				Pustaka (Harbone, 1987)
	F0	F1	F2	F3	
Pereaksi dragendorf	Warna jingga	Warna jingga	Warna jingga	Warna jingga	Warna jingga
UV 254 nm	Warna biru berpendar	Warna biru berpendar	Warna biru berpendar	Warna biru berpendar	Warna biru
UV 366 nm	Warna biru berpendar	Warna biru berpendar	Warna biru berpendar	Warna biru berpendar	Warna biru

PEMBAHASAN

BAB VI

BAB VI PEMBAHASAN

Telah dilakukan penelitian untuk mencari kadar optimal sodium starch glycolate (primogel) pada pembuatan tablet fraksi etil asetat daun johar. Pada pembuatan tablet ini, bahan aktif yang digunakan adalah fraksi etil asetat daun johar yang sebelumnya telah ditetapkan kadarnya yaitu mengandung senyawa aktif alkaloid sebesar 3,82 %. Fraksi etil asetat didapat dengan melakukan ekstraksi cair-cair pada ekstrak etanol 90% + asam tartrat 1% daun johar yang sudah dibasakan. Sebelum dilakukan ekstraksi dengan etanol 90% + asam tartrat 1 %, serbuk daun johar kering dimaserasi dengan pelarut n-heksana untuk menarik klorofil dan lemak-lemak. Penggunaan asam tartrat 1% dalam ekstraksi dengan etanol 90% bertujuan untuk mengubah alkaloid base menjadi bentuk garam sehingga lebih banyak senyawa alkaloid yang tertarik. Dalam proses ekstraksi ini juga digunakan larutan NaOH 25% untuk pembasahan ekstrak etanol 90% + asam tartrat 1% sehingga alkaloid yang tertarik kembali dalam bentuk base.

Dari 30 kg daun johar segar yang dikeringkan dan diserbuk, didapatkan 10,153 kg serbuk daun johar. Kemudian dilakukan maserasi dengan n-heksana dan dilanjutkan dengan etanol 90% + asam tartrat 1%. Dari ekstrak etanol yang dibasakan kemudian dirotavapor dan diuapkan sisa pelarutnya didapatkan ekstrak etanol sebanyak 1,683 kg. Selanjutnya ekstraksi cair-cair dengan etil asetat didapatkan fraksi etil asetat daun johar sebanyak 136 gram.

Pada penelitian ini, tiap tablet mengandung 139,2 mg fraksi etil asetat daun johar. Hal ini didasarkan pada ED80 fraksi etil asetat daun johar, yaitu 25 mg/kgBB mencit setara dengan senyawa aktif alkaloid 1,6 mg/kgBB mencit (Nugroho, 2006) yang dikonversikan ke dosis untuk manusia. Dari hasil orientasi didapatkan bahwa sejumlah bahan aktif tersebut dapat diformulasi menjadi tablet yang baik dengan penambahan bahan-bahan pembantu antara lain laktosa dan avicel (pengisi), PVP K-30 (pengikat), dan cab-o-sil (adsorben) hingga berat tablet mencapai 650 mg. Laktosa berfungsi sebagai pengisi dan adsorben. Demikian pula dengan avicel yang memiliki kemampuan sebagai adsorben karena stukturanya yang porus (Weller, 2002). Cab-o-sil digunakan dalam kadar kecil,

yaitu 1% sebagai adsorben untuk menyerap minyak atsiri maupun kelembaban dari bahan lain yang higroskopis tanpa mengadsorpsi senyawa aktif yang akan menurunkan efek terapi karena disolusinya menurun. Larutan PVP K-30 dalam alkohol digunakan sebagai pengikat dalam granulasi basah. Kadar PVP K-30 yang digunakan dalam formula hanya 1% mengingat sifat bahan aktif yang lengket. Sedangkan perbandingan dari masing-masing bahan tersebut juga didapat dari hasil orientasi yang telah dilakukan sebelumnya. Penggunaan primogel sebagai disintegran dalam formulasi berkisar antara 2-8% dengan kadar optimum 4% (Miller, 2002). Namun penggunaan primogel dengan kadar lebih dari 6% dapat menghambat disintegrasi tablet (Pharmopedia, 2005). Untuk itu dalam penelitian ini dibuat empat formula tablet, yaitu F0 (tanpa primogel) sebagai kontrol, F1 (primogel 2%), F2 (primogel 4%), dan F3 (primogel 6%). Jumlah tablet yang dibuat untuk masing-masing formula sebanyak 100 tablet yang akan digunakan untuk uji-uji mutu fisik tablet selanjutnya.

Setelah didapatkan komposisi bahan-bahan yang sesuai dari hasil orientasi, dibuat granul fraksi etil asetat daun johar dengan metode granulasi basah. Pada pembuatan granul, fraksi etil asetat sulit dihomogenkan dengan bahan-bahan yang lain dan dibentuk menjadi massa granul karena sifatnya yang liat. Fraksi etil asetat dicampur dengan larutan PVP k-30 dalam alkohol. Hal ini dapat membantu mempermudah pencampuran dengan bahan lain karena fraksi menjadi lebih cair. Selanjutnya ditambahkan laktosa sedikit demi sedikit sambil diaduk dengan harapan permukaan partikel-partikel laktosa yang mudah larut dalam air diliputi oleh fraksi sehingga disolusi fraksi etil asetat daun johar lebih cepat. Selanjutnya ditambahkan avicel sedikit demi sedikit sambil diaduk sampai homogen. Avicel sendiri juga dapat menyerap minyak atsiri karena partikelnya yang porus dapat mengadsorpsi. Cab-o-sil ditambahkan terakhir dengan tujuan untuk menyerap sisa-sisa minyak yang tidak terserap oleh laktosa dan avicel dan agar senyawa aktif fraksi etil asetat tidak teradsorpsi oleh cab-o-sil.

Granul yang basah dikeringkan dalam lemari pengering pada suhu 40-50 °C selama \pm 4 jam. Selanjutnya dilakukan uji mutu fisik granul yang meliputi kandungan lengas (MC), distribusi ukuran, kecepatan alir, sudut diam, BJ nyata,

BJ mampat, dan kompresibilitas. Hal ini dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui karakteristik granul apakah dapat dicetak menjadi tablet yang baik

Uji kandungan lengas dilakukan untuk mengetahui kandungan lembab granul. Kandungan lengas granul F0, F1, F2, dan F3 masing-masing yaitu 1,43% ; 1,63%; 1,55%; dan 1,35% memenuhi persyaratan kandungan lengas granul yaitu $\pm 2\%$ (Ansel, 1979). Kandungan lengas yang tinggi akan menyebabkan tablet lengket pada punch atau dinding die saat pencetakan tablet sedangkan kandungan lengas yang terlalu rendah dapat mengakibatkan tablet yang dihasilkan menjadi rapuh.

Uji distribusi ukuran dilakukan untuk mengetahui penyebaran ukuran partikel granul dan yang paling utama adalah jumlah fines dari tiap formula. Distribusi ukuran partikel granul pada F0-F3 berkisar antara 710 μm - 106 μm . Jumlah fines formula F0 8% sedangkan untuk F1-F3 adalah 2%. Harga ini telah memenuhi persyaratan jumlah fines, yaitu $< 20\%$ (Felmeister, 1970). Adanya perbedaan antara jumlah fines F0 dan formula yang lain kemungkinan disebabkan karena persentase antara jumlah bahan lain yang digunakan dalam granul dengan jumlah fraksi lebih besar pada F0 dibandingkan formula lainnya. Fines adalah partikel yang berukuran kurang dari 100 μm . Jumlah fines yang terlalu banyak dapat menyebabkan granul sulit mengalir dan tablet menjadi rapuh sedangkan tanpa adanya fines dapat menyebabkan tablet yang dihasilkan kurang kompak karena ruang antar granul kosong, tidak terisi oleh partikel-partikel fines yang ukurannya lebih kecil.

Hasil uji kecepatan alir granul F0-F3 dengan harga 4,15-4,54 gram/detik. Kecepatan alir granul yang baik adalah lebih dari 10 gram/detik (Cartensen dan Aulton, 1977). Sedangkan hasil pengukuran sudut diam granul keempat formula tersebut berkisar antara 29,65-31,94°. Granul dengan sudut diam 30° dikategorikan dapat mengalir dengan baik (Wells, 1988). Harga kompresibilitas granul F0-F3, yaitu masing-masing 17,70%; 13,91%; 10,18%; dan 11,01%; menunjukkan bahwa kemampuan alirnya relatif baik (Wells, 1988).

Setelah dilakukan uji mutu fisik, granul kemudian dicampur dengan primogel (kecuali F0) selama 15 menit. Kemudian ditambahkan Mg stearat 1% sebagai pelumasan, dicampur selama 5 menit. Granul ditimbang satu persatu

masing-masing 650 mg lalu dicetak dengan cetakan tablet berdiameter 13 mm menggunakan penekan hidrolis dengan tekanan 1/2 ton selama 3 detik. Selanjutnya dilakukan evaluasi keseragaman bobot, ukuran tablet, kekerasan, kerapuhan, serta waktu hancur.

Pemeriksaan bobot tablet menunjukkan bobot tablet rata-rata F0-F3 berkisar antara 98,20% - 100,54% dari bobot tablet yang direncanakan. Untuk berat rata-rata tablet > 324 mg, tablet memenuhi persyaratan jika tidak lebih dari dua tablet yang melebihi batas persentase dan jika tidak satupun tablet yang beratnya melebihi dua kali batas persentase yang dipersyaratkan yaitu 5 % (Banker dan Anderson, 1986). Hasil pemeriksaan ukuran menunjukkan rentang penyimpangan ukuran tablet F0-F3 yaitu 0,15% - 1,64%. Persyaratan penyimpangan ukuran tablet adalah $\pm 5\%$ (King, 1970).

Hasil uji kekerasan tablet F0 yaitu $6,11 \pm 0,13$ kP; F1 yaitu $8,14 \pm 0,16$ kP; F2 yaitu $10,79 \pm 0,11$ kP; dan F3 yaitu $9,69 \pm 0,35$ kP. Peningkatan kadar primogel dalam formula menyebabkan peningkatan kekerasan tablet. Kemungkinan hal ini disebabkan karena sifat primogel yang dapat meningkatkan kompaktilitas dan kompresibilitas (Edge, et. al., 2002). Selain itu, primogel mampu menyerap kelembaban sebesar 40-50% beratnya sehingga dapat memperkuat ikatan antar granul dalam tablet (Faroongsarng dan Peck, 2003). Mekanisme inilah yang mendasari primogel memiliki kemampuan sebagai pengikat. Hasil uji statistik anava dan uji HSD menunjukkan bahwa kekerasan tiap formula berbeda bermakna pada derajat kepercayaan 0,95 ($\alpha = 0,05$). Jadi, perbedaan kadar primogel dalam formula dapat berpengaruh pada perbedaan kekerasan tablet yang dihasilkan. Walaupun kekerasan tablet yang dihasilkan berbeda, keempat formula tersebut memenuhi persyaratan kekerasan tablet minimal 4 kg dibutuhkan untuk mendapat tablet yang baik (Ansel, 1985)

Hasil pemeriksaan kerapuhan tablet menunjukkan bahwa keempat formula memenuhi persyaratan kerapuhan tablet, yaitu jumlah persen berat yang hilang tidak boleh lebih dari 1% (Banker dan Anderson, 1986). Kerapuhan tablet F0-F3 masing-masing adalah $0,27 \pm 0,00\%$; $0,11 \pm 0,01\%$; $0,14 \pm 0,00\%$; dan $0,15 \pm 0,02\%$. Hasil uji statistik anava dan uji HSD menunjukkan bahwa pada derajat kepercayaan 0,95 ($\alpha = 0,05$) terdapat perbedaan pada keempat formula tersebut

masing-masing 650 mg lalu dicetak dengan cetakan tablet berdiameter 13 mm menggunakan penekan hidrolis dengan tekanan 1/2 ton selama 3 detik. Selanjutnya dilakukan evaluasi keseragaman bobot, ukuran tablet, kekerasan, kerapuhan, serta waktu hancur.

Pemeriksaan bobot tablet menunjukkan bobot tablet rata-rata F0-F3 berkisar antara 98,20% - 100,54% dari bobot tablet yang direncanakan. Untuk berat rata-rata tablet > 324 mg, tablet memenuhi persyaratan jika tidak lebih dari dua tablet yang melebihi batas persentase dan jika tidak satupun tablet yang beratnya melebihi dua kali batas persentase yang dipersyaratkan yaitu 5 % (Banker dan Anderson, 1986). Hasil pemeriksaan ukuran menunjukkan rentang penyimpangan ukuran tablet F0-F3 yaitu 0,15% - 1,64%. Persyaratan penyimpangan ukuran tablet adalah $\pm 5\%$ (King, 1970).

Hasil uji kekerasan tablet F0 yaitu $6,11 \pm 0,13$ kP; F1 yaitu $8,14 \pm 0,16$ kP; F2 yaitu $10,79 \pm 0,11$ kP; dan F3 yaitu $9,69 \pm 0,35$ kP. Peningkatan kadar primogel dalam formula menyebabkan peningkatan kekerasan tablet. Kemungkinan hal ini disebabkan karena sifat primogel yang dapat meningkatkan kompaktibilitas dan kompresibilitas (Edge, et. al., 2002). Selain itu, primogel mampu menyerap kelembaban sebesar 40-50% beratnya sehingga dapat memperkuat ikatan antar granul dalam tablet (Faroongsarng dan Peck, 2003). Mekanisme inilah yang mendasari primogel memiliki kemampuan sebagai pengikat. Hasil uji statistik anava dan uji HSD menunjukkan bahwa kekerasan tiap formula berbeda bermakna pada derajat kepercayaan 0,95 ($\alpha = 0,05$). Jadi, perbedaan kadar primogel dalam formula dapat berpengaruh pada perbedaan kekerasan tablet yang dihasilkan. Walaupun kekerasan tablet yang dihasilkan berbeda, keempat formula tersebut memenuhi persyaratan kekerasan tablet minimal 4 kg dibutuhkan untuk mendapat tablet yang baik (Ansel, 1985)

Hasil pemeriksaan kerapuhan tablet menunjukkan bahwa keempat formula memenuhi persyaratan kerapuhan tablet, yaitu jumlah persen berat yang hilang tidak boleh lebih dari 1% (Banker dan Anderson, 1986). Kerapuhan tablet F0-F3 masing-masing adalah $0,27 \pm 0,00\%$; $0,11 \pm 0,01\%$; $0,14 \pm 0,00\%$; dan $0,15 \pm 0,02\%$. Hasil uji statistik anava dan uji HSD menunjukkan bahwa pada derajat kepercayaan 0,95 ($\alpha = 0,05$) terdapat perbedaan pada keempat formula tersebut

tetapi hanya F0 yang berbeda secara bermakna dengan formula lainnya sedangkan ketiga formula yang lain tidak memberikan perbedaan bermakna. Perbedaan kerapuhan pada formula tanpa primogel dengan formula tanpa primogel sesuai dengan hasil uji kekerasan tablet di atas.

Waktu hancur tablet F0-F3 masing-masing adalah $68,68 \pm 0,84$; $45,53 \pm 0,31$; $33,14 \pm 0,91$; dan $18,44 \pm 0,83$ menit. Peningkatan kadar primogel menyebabkan penurunan waktu hancur tablet. Uji statistik anava dan uji HSD waktu hancur tablet menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna diantara keempat formula tersebut pada derajat kepercayaan 0,95 ($\alpha = 0,05$). Primogel bekerja sebagai disintegran dengan mekanisme mengembang cepat dengan pembentukan gel yang minimum. Kecepatan penyerapan air yang tinggi dan kemampuan mengembang yang besar membuat tablet pecah dengan cepat (Pharmpedia, 2005). Dengan meningkatnya kadar primogel dalam formula, waktu hancur tablet semakin menurun. Namun penggunaan primogel sebaiknya tidak melebihi kadar 6% karena di atas kadar tersebut primogel dapat menghambat disintegrasi tablet. Kadar primogel yang terlalu besar menyebabkan terbentuknya massa yang kental sehingga waktu hancur tablet lebih lama dan laju disolusinya menurun (Pharmpedia, 2005). Dari keempat formula tablet tersebut, hanya F3 dengan waktu hancur rata-rata $18,44 \pm 0,83$ menit yang memenuhi persyaratan waktu hancur obat tradisional yaitu tidak lebih dari 20 menit (Depkes RI, 1994).

Dari uji mutu fisik yang telah dilakukan, keempat formula tablet memenuhi persyaratan kekerasan dan kerapuhan tablet. Sedangkan dari hasil uji waktu hancur, hanya formula dengan kadar primogel 6% (F3) yang memenuhi persyaratan waktu hancur obat tradisional. Dengan demikian, tablet F3 memenuhi semua persyaratan mutu fisik tablet yang meliputi kekerasan, kerapuhan, dan waktu hancur tablet.

Pada penelitian ini juga dilakukan uji identifikasi alkaloid pada tablet. Hal ini bertujuan untuk mengetahui apakah senyawa aktif alkaloid yang berada dalam fraksi etil asetat daun johan mengalami kerusakan selama proses pembuatan tablet. Uji ini hanya bersifat kualitatif sehingga perlu dilakukan uji kuantitatif untuk mengetahui secara pasti pengaruh proses pembuatan tablet terhadap senyawa aktif. Namun karena metode yang belum diketahui dan jumlah zat standar yang

sangat terbatas maka dalam penelitian ini hanya dilakukan uji kualitatif. Hasil uji kualitatif menunjukkan keempat formula tersebut mengandung alkaloid dengan adanya noda warna jingga pada plat KLT setelah disemprot dengan penampak noda dragendorf (Harbone, 1987). Hal ini menunjukkan bahwa senyawa aktif alkaloid tidak mengalami kerusakan selama proses pembuatan tablet. Tidak adanya perbedaan hasil identifikasi alkaloid dalam keempat formula tablet menunjukkan bahwa secara kualitatif keempat formula tablet berpotensi memberikan efek terapi yang sama.

Senyawa aktif harus berada dalam jumlah yang memadai agar memberikan efek terapi sedangkan bioavailabilitas suatu senyawa dalam tubuh dipengaruhi oleh laju disolusi. Untuk itu, uji disolusi perlu dilakukan untuk mengetahui profil pelepasan senyawa aktif dalam tablet fraksi etil asetat yang telah dibuat. Selain itu, untuk mengetahui pengaruh formulasi terhadap aktivitas antimalaria fraksi etil asetat daun johar perlu dilakukan uji aktivitas tablet fraksi etil asetat daun johar secara *in vivo*.

BAB VII

KESIMPULAN DAN SARAN

7.1 Kesimpulan

1. Perbedaan kadar sodium starch glycolate dalam formula tablet fraksi etil asetat menghasilkan kekerasan, kerapuhan, dan waktu hancur tablet yang berbeda.
2. Formula tablet dengan kadar sodium starch glycolate 6% (F3) adalah formula yang optimal karena telah memenuhi semua persyaratan tablet yang baik.
3. Senyawa aktif alkaloid dalam fraksi etil asetat daun johar tidak mengalami kerusakan selama proses pembuatan tablet.

7.2 Saran

1. Perlu dilakukan uji disolusi tablet fraksi etil asetat daun johar formula terpilih untuk mengetahui profil pelepasan senyawa aktif dalam tablet.
2. Perlu dilakukan uji aktivitas antimalaria tablet fraksi etil asetat yang terpilih secara *in vivo* untuk mengetahui pengaruh formulasi terhadap aktivitas antimalaria fraksi etil asetat daun johar.

DAFTAR PUSTAKA

- Aldern, G., 1988. Tablets and Compaction. In : Aulton, Michael E. (Ed). **Pharmaceutics : The Science of Dosage Form Design**. Edinburgh : Churchill Livingstone Inc, p. 304-21
- Anonim^a. 1993. **British Pharmacopoeia 1993**. Vol I, London : HMSO, p. 119, 594, 616
- Anonim^b. 1993. **Standard of ASEAN Herbal Medicine**. Vol I, Jakarta : ASEAN Countries, p. 129-40
- Ansel, Howard C., 1979. **Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi**. Edisi Pertama, Terjemahan, Jakarta : UI Press, p. 244
- Ansel, Howard C., 1985. **Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms**. 4th Edition, Philadelphia: Lea & Febiger, p. 141-2, 149-52
- Backer, C. A. and Bakhuizen, B. C. 1963. **Flora of Java**. Vol II. Groningen The Netherland : NVP. Noordhoff, p. 19
- Banker, G. S. and Anderson, N. R., 1986. Tablet. In : Lachman, L., Lieberman, H. A., Kanic, J. L. (Eds). **The Theory and Practice of Industrial Pharmacy**. 3rd Edition. Philadelphia : Lea & Febiger, p. 293-345
- Bonati, A., 1991. Formulation of Plant Extract into Dosage Form. In : Wijsekera, R. O. B (Ed). **The Medicinal Plant Industry**. Boca Raton :CRC Press, p. 107-113
- Cartensen, J. T., and Chang, P. C. 1977. Flow Rate and Repose Angle of Granulation Processed. **J. Pharm. Sci.** Vol 64 (4) : 1235-38
- Daniel, W. W., 1983. **Biostatistic A Foundation for Analytical in The Health Sciences**. 3th Ed, New York : John Willey and Sons Inc., p. 224-5
- Departemen Kesehatan RI. 1989. **Materia Medika Indonesia**. Jilid V. Jakarta : Direktorat Jendral Pengawasan Obat Dan Makanan. p. 129-33
- Departemen Kesehatan RI. 1994. **Lampiran Keputusan Menteri Kesehatan RI No.661/Menkes/SK/VII/1994 Tentang Persyaratan Obat Tradisional**
- Departemen Kesehatan RI. 1995. **Farmakope Indonesia Edisi Keempat**. Jakarta : Departemen Kesehatan RI
- Dirjen PP&PL. 2005. **Data Malaria**. www.ppmplp.depkes.go.id. Akses 20 Desember 2006

- Dzulkarnain, B. 1998. **Tanaman-tanaman Antimalaria**. www.indonesia.com/Intisari/1998/september/antimal.htm-19k-. Akses 11 Januari 2007
- Edge, S., Steele D. F., Staniforth J. N., Chen, A., and Woodcock, P. M., 2002. Powder compaction properties of sodium starch glycolate disintegrants. **Drug Dev Ind Pharm.**, Vol. 28(8):989-99 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>.
- Ekasari, Wiwied, 2001. Daya hambat senyawa alkaloid daun *Cassia siamea* pada biakan *In vitro Plasmodium falciparum*. Tesis, Universitas Airlangga
- El-Sayyed, S. M., Ross, S. A., and Sayed, H. M. 1984. New Isoquinolone Alkaloids from The Leaves of *Cassia siamea*. **Journal of Natural Product**. Vol 47 (4) : 708-10
- Faroongsarn, D., and Peck, G. E., 2003. Thermal Porosity Analysis of Croscarmellose Sodium and Sodium Starch Glycolate by Differential Scanning Calorimetry. **AAPS PharmSciTech.**, Vol.4(4) : article 67. <http://www.aapspharmscitech.org/view.asp?art=pt040467>. Akses 26 Juli 2007
- Felmeister, A. 1970. Powders. In : Hoover, J. E (Ed). **Remington's : Pharmaceutical Sciences**. 14th Ed. Easton, Pennsylvania : Mack Publishing Co., p. 1639
- Fiese, E. F. and Hagen, T. A. Preformulation. In : Lachman, L., Lieberman, H. A., Kanic, J. L. (Eds). 1986. **The Theory and Practice of Industrial Pharmacy**. 3rd Edition. Philadelphia : Lea & Febiger, p.184
- Harborne JB, 1987. **Metode Fitokimia**. Bandung: ITB, hal 234-59
- Heyne, K. 1987. **Tumbuhan Berguna Indonesia**. Jilid III. Diterjemahkan oleh : Badan Litbang Kehutanan, Departemen Kehutanan. Jakarta, p. 926-7
- Javarbrick, J., Boylan, James C. 1997. **Encyclopedia of Pharmaceutical Technology**. Vol 16. New York : Marcel Dekker, Inc., p. 387-388
- Kasanah, Nurul. 2006. Standarisasi fraksi etil asetat daun *Cassia siamea* Lamk. **Skripsi**. Universitas Airlangga, Surabaya.
- King, Robert E. 1970. Powders. In : Hoover, J. E (Ed). **Remington's : Pharmaceutical Sciences**. 14th Ed. Easton, Pennsylvania : Mack Publishing Co., p. 1654-5
- Miller, R. W. 2002, In: Rowe, Raymond C., Sheskey, Paul J., Weller, Paul J. **Handbook of Pharmaceutical Excipient**. 4th Edition, London : Pharmaceutical Press, p. 581

- Miller, Robert H. Tablet and Pills. In : Martin, Eric W (Ed).1971. **Dispensing of Medication**. 7th Ed., Easton, Pennsylvania : Mack Publishing Company, p.789
- Nugroho, Sriajiyono. 2006. **Aktivitas Antimalaria Fraksi Etil Asetat Daun Johar (*Cassia siamea* Lamk) Pada *Plasmodium berghei* in vivo**. Skripsi, Universitas Airlangga, Surabaya
- Pardosi, J. F., 2005. **Malaria di Indonesia**. www.litbang.depkes.go.id. Akses 20 Desember 2006
- Pharmpedia. 2005. **Tablet : Formulation of Tablet/Disintegrant**. **The Free Pharmaceutical Encyclopedia**. www.pharmpedia.com. Akses 22 Desember 2006
- Rubinstein, M. H. Tablets. In : Aulthon, Michael E. (Ed). 1988. **Pharmaceutics : The Science of Dosage Form Design**. Edinburgh : Churchill Livingstone Inc., p. 311-2
- Rudnic, Edward M. and Kottke, Mary K. 1996. **Tablet Dosage Form**. In : Banker, Gilbert S., Rhodes, Christopher T (Eds). **Modern Pharmaceutics**. Third Edition, Revised and Expanded, New York : Marcel Dekker, Inc., p. 348
- Soares L. A. L., Ortega G. G., Petrovick P. R., and Schmidt P.C., 2005. **Optimization of Tablets Containing a High Dose of Spray-Dried Plant Extract: A Technical Note**. **AAPS PharmSciTech**. Vol 6(3), Article 46. www.aapspharmscitech.org. Akses 22 Maret 2007
- Steenis, C. G. G. J. van. 1997. **Flora Untuk Sekolah di Indonesia**. Diterjemahkan oleh : Suryowinoto, Moeso, dkk. Jakarta Pusat : PT Pradnya Paramita, p. 216
- Vandewalle, P. 2001. **Malaria Update**. [www.expat.or.id/medical/malaria update.html](http://www.expat.or.id/medical/malaria_update.html). Akses 20 Desember 2006
- Weller, P. J. 2002, In:Rowe, Raymond C., Sheskey, Paul J., Weller, Paul J. **Handbook of Pharmaceutical Excipient**. 4th Edition, London : Pharmaceutical Press, p. 108
- Wells, J. I. 1988, **Pharmaceutical Preformulation : The Physicochemical Properties of Drug Substances**. Ellis Horwood Limited, p. 209-214
- Zar, Jerrold H., 1974. **Biostatistical Analysis**. Englewood Cliff, N. J : Prentice-Hall, Inc., p. 417, 457.

LAMPIRAN I

HASIL PEMERIKSAAN KARAKTERISTIK GRANUL

1. Hasil pemeriksaan kadar air (%)

Replikasi	F0	F1	F2	F3
1	1,37	1,79	1,94	1,16
2	1,36	1,56	1,36	1,14
3	1,57	1,56	1,34	1,75
Rerata	1,43	1,63	1,55	1,35
SD	0,11	0,13	0,34	0,35

2. Hasil pemeriksaan jumlah fines (%)

Ukuran		Prosentase			
Mesh	Diameter (μm)	F0	F1	F2	F3
25	710	14	48	20	20
50	300	32	30	36	42
70	212	16	12	20	14
100	150	18	4	12	16
140	106	12	4	10	6
pan	-	8	2	2	2

3. Hasil pemeriksaan kecepatan alir (gram/detik)

Replikasi	F0	F1	F2	F3
1	4,54	4,46	4,03	4,31
2	4,54	3,97	4,17	4,17
3	4,54	4,31	4,24	4,38
Rerata	4,54	4,25	4,15	4,29
SD	0,00	0,25	0,11	0,11

4. Hasil pemeriksaan sudut diam ($^{\circ}$)

Replikasi	F0	F1	F2	F3
1	31,33	31,76	30,02	32,47
2	32,80	30,17	28,52	32,80
3	31,68	29,74	30,41	30,41
Rerata	31,94	30,56	29,65	31,89
SD	0,77	1,06	0,99	1,30

5. Hasil pemeriksaan bobot jenis nyata (gram/mL)

Replikasi	F0	F1	F2	F3
1	0,314	0,390	0,304	0,324
2	0,316	0,388	0,312	0,320
3	0,308	0,392	0,318	0,326
Rerata	0,313	0,390	0,311	0,323
SD	0,004	0,002	0,007	0,003

6. Hasil pemeriksaan bobot jenis mampat (gram/mL)

Replikasi	F0	F1	F2	F3
1	0,371	0,453	0,349	0,364
2	0,375	0,451	0,342	0,360
3	0,395	0,455	0,349	0,366
Rerata	0,380	0,453	0,347	0,363
SD	0,005	0,002	0,004	0,003

7. Hasil pemeriksaan kompresibilitas (%)

Replikasi	F0	F1	F2	F3
1	15,36	13,91	12,89	10,99
2	15,73	13,97	8,77	11,11
3	22,02	13,85	8,88	10,93
Rerata	17,70	13,91	10,18	11,01
SD	3,74	0,06	2,35	0,09

LAMPIRAN 2

HASIL PEMERIKSAAN MUTU FISIK TABLET

1. Hasil pemeriksaan kekerasan tablet

Replikasi	F0	F1	F2	F3
1	6,24	8,28	10,77	9,81
2	6,12	7,96	10,58	9,75
3	6,24	7,96	10,70	9,68
4	5,80	8,35	10,77	9,30
5	6,05	7,96	10,90	10,00
6	6,05	8,35	10,83	9,68
7	6,12	8,22	10,70	9,24
8	6,12	8,03	10,77	10,13
9	6,12	8,22	10,90	10,13
10	6,24	8,09	10,96	9,17
Rerata	6,11	8,14	10,79	9,69
SD	0,13	0,16	0,11	0,35

2. Hasil pemeriksaan keseragaman bobot (g)

Replikasi	F0	F1	F2	F3
1	0,6474	0,6478	0,6528	0,6493
2	0,6454	0,6484	0,6535	0,6484
3	0,6509	0,6487	0,6529	0,6476
4	0,6484	0,6498	0,6528	0,6482
5	0,6485	0,6454	0,6511	0,6493
6	0,6475	0,6492	0,6383	0,6493
7	0,6480	0,6486	0,6513	0,6501
8	0,6482	0,6492	0,6506	0,6480
9	0,6483	0,6488	0,6508	0,6481
10	0,6488	0,6478	0,6528	0,6505
11	0,6462	0,6480	0,6541	0,6495
12	0,6431	0,6498	0,6520	0,6503
13	0,6518	0,6489	0,6525	0,6491
14	0,6485	0,6462	0,6513	0,6489
15	0,6488	0,6489	0,6518	0,6489
16	0,6455	0,6486	0,6519	0,6502
17	0,6480	0,6482	0,6529	0,6490
18	0,6447	0,6483	0,6510	0,6494
19	0,6479	0,6472	0,6513	0,6498
20	0,6482	0,6493	0,6527	0,6485
Rerata	0,6477	0,6484	0,6514	0,6491
SD	0,0020	0,0011	0,0032	0,0008

3. Hasil pemeriksaan kerapuhan tablet

Replikasi	F0	F1	F2	F3
1	0,26	0,10	0,14	0,15
2	0,27	0,12	0,15	0,17
3	0,27	0,12	0,14	0,12
Rerata	0,27	0,11	0,14	0,15
SD	0,00	0,01	0,00	0,02

4. Hasil pemeriksaan waktu hancur tablet

Replikasi	F0	F1	F2	F3
1	68,83	45,38	32,18	18,03
2	67,78	45,30	34,00	17,90
3	69,43	45,88	33,23	19,40
Rerata	68,68	45,53	33,14	18,44
SD	0,84	0,31	0,91	0,83

5. Hasil pemeriksaan diameter tablet (mm)

Replikasi	F0	F1	F2	F3
1	13,00	13,10	13,10	13,00
2	13,00	13,10	12,95	13,05
3	13,05	13,05	13,00	13,00
4	13,05	13,05	13,05	13,00
5	13,10	13,10	13,00	13,00
6	13,05	13,05	13,00	13,00
7	13,00	13,05	13,10	13,05
8	13,05	13,00	13,00	13,05
9	13,00	13,10	13,00	13,00
10	13,05	13,10	12,95	13,05
11	13,10	13,05	13,00	13,05
12	13,10	13,00	13,00	13,05
13	13,00	13,05	12,90	13,00
14	13,00	13,10	13,00	13,05
15	13,00	13,00	12,00	13,00
16	13,10	13,05	13,00	13,00
17	13,05	13,10	12,95	13,05
18	13,00	13,10	13,00	13,00
19	13,10	13,00	13,00	13,00
20	13,00	13,05	13,00	13,00
Rerata	13,04	13,06	13,00	13,02
SD	0,04	0,04	0,05	0,02

6. Hasil pemeriksaan tebal tablet (mm)

Replikasi	F0	F1	F2	F3
1	3,80	3,65	3,75	3,75
2	3,85	3,65	3,75	3,75
3	3,80	3,65	3,70	3,70
4	3,80	3,65	3,70	3,70
5	3,80	3,65	3,70	3,70
6	3,75	3,65	3,65	3,65
7	3,75	3,65	3,65	3,65
8	3,75	3,65	3,70	3,80
9	3,75	3,65	3,60	3,75
10	3,80	3,60	3,65	3,75
11	3,80	3,65	3,70	3,70
12	3,75	3,65	3,70	3,75
13	3,85	3,65	3,60	3,80
14	3,75	3,65	3,60	3,70
15	3,80	3,65	3,55	3,75
16	3,80	3,70	3,70	3,75
17	3,80	3,65	3,70	3,75
18	3,75	3,65	3,60	3,75
19	3,75	3,65	3,60	3,75
20	3,70	3,70	3,70	3,70
Rerata	3,78	3,65	3,66	3,73
SD	0,04	0,02	0,06	0,04

LAMPIRAN 3

Hasil Uji Statistika Anava Kekerasan Tablet dengan SPSS 12.0

ANOVA

kekerasan

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	123,561	3	41,187	909,979	,000
Within Groups	1,629	36	,045		
Total	125,190	39			

Multiple Comparisons

Dependent Variable: kekerasan

Tukey HSD

(I) KELP	(J) KELP	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
0	1	-2,03200(*)	,09514	,000	-2,2882	-1,7758
	2	-4,67800(*)	,09514	,000	-4,9342	-4,4218
	3	-3,57900(*)	,09514	,000	-3,8352	-3,3228
1	0	2,03200(*)	,09514	,000	1,7758	2,2882
	2	-2,64600(*)	,09514	,000	-2,9022	-2,3898
	3	-1,54700(*)	,09514	,000	-1,8032	-1,2908
2	0	4,67800(*)	,09514	,000	4,4218	4,9342
	1	2,64600(*)	,09514	,000	2,3898	2,9022
	3	1,09900(*)	,09514	,000	,8428	1,3552
3	0	3,57900(*)	,09514	,000	3,3228	3,8352
	1	1,54700(*)	,09514	,000	1,2908	1,8032
	2	-1,09900(*)	,09514	,000	-1,3552	-,8428

* The mean difference is significant at the .05 level.

kekerasan

Tukey HSD

KEL P	N	Subset for alpha = .05			
		1	2	3	4
0	10	6,1100			
1	10		8,1420		
3	10			9,6890	
2	10				10,7880
Sig.		1,000	1,000	1,000	1,000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a Uses Harmonic Mean Sample Size = 10,000.

LAMPIRAN 4

Hasil Uji Statistika Anava Kerapuhan Tablet dengan SPSS 12.0

ANOVA

kerapuhan

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	,041	3	,014	66,173	,000
Within Groups	,002	8	,000		
Total	,043	11			

Multiple Comparisons

Dependent Variable: kerapuhan

Tukey HSD

(I) KELP	(J) KELP	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
0	1	,15333(*)	,01179	,000	,1156	,1911
	2	,12333(*)	,01179	,000	,0856	,1611
	3	,12000(*)	,01179	,000	,0823	,1577
1	0	-,15333(*)	,01179	,000	-,1911	-,1156
	2	-,03000	,01179	,126	-,0677	,0077
	3	-,03333	,01179	,085	-,0711	,0044
2	0	-,12333(*)	,01179	,000	-,1611	-,0856
	1	,03000	,01179	,126	-,0077	,0677
	3	-,00333	,01179	,991	-,0411	,0344
3	0	-,12000(*)	,01179	,000	-,1577	-,0823
	1	,03333	,01179	,085	-,0044	,0711
	2	,00333	,01179	,991	-,0344	,0411

* The mean difference is significant at the .05 level.

Kerapuhan

Tukey HSD

KEL P	N	Subset for alpha = .05	
		1	2
1	3	,1133	
2	3	,1433	
3	3	,1467	
0	3		,2667
Sig.		,085	1,000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a Uses Harmonic Mean Sample Size = 3,000.

LAMPIRAN 5

Hasil Uji Statistika Anava Waktu Hancur Tablet dengan SPSS 12.0

ANOVA

waktu.hancur

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	4069,368	3	1356,456	2337,139	,000
Within Groups	4,643	8	,580		
Total	4074,011	11			

Multiple Comparisons

Dependent Variable: waktu.hancur

Tukey HSD

(I) KELP	(J) KELP	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
0	1	23,16000(*)	,62204	,000	21,1680	25,1520
	2	35,54333(*)	,62204	,000	33,5514	37,5353
	3	50,23667(*)	,62204	,000	48,2447	52,2286
1	0	-23,16000(*)	,62204	,000	-25,1520	-21,1680
	2	12,38333(*)	,62204	,000	10,3914	14,3753
	3	27,07667(*)	,62204	,000	25,0847	29,0686
2	0	-35,54333(*)	,62204	,000	-37,5353	-33,5514
	1	-12,38333(*)	,62204	,000	-14,3753	-10,3914
	3	14,69333(*)	,62204	,000	12,7014	16,6853
3	0	-50,23667(*)	,62204	,000	-52,2286	-48,2447
	1	-27,07667(*)	,62204	,000	-29,0686	-25,0847
	2	-14,69333(*)	,62204	,000	-16,6853	-12,7014

* The mean difference is significant at the .05 level.

waktu.hancur

Tukey HSD

KEL P	N	Subset for alpha = .05			
		1	2	3	4
3	3	18,4433			
2	3		33,1367		
1	3			45,5200	
0	3				68,6800
Sig.		1,000	1,000	1,000	1,000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 3,000.

LAMPIRAN 6

Perhitungan HSD

$$\text{HSD} = q \alpha (k, N-k) \sqrt{\frac{\text{MSE}}{n}}$$

1. Kekerasan tablet

$$N = 40$$

$$k = 4$$

$$n = 10$$

$$\text{MSE} = 0,045$$

$$\text{Jadi, HSD kekerasan} = 3,791 \sqrt{\frac{0,045}{10}} = 0,25430$$

2. Kerapuhan tablet

$$N = 12$$

$$k = 4$$

$$n = 3$$

$$\text{MSE} = 0,000$$

$$\text{Jadi, HSD kerapuhan} = 4,529 \sqrt{\frac{0,000}{3}} = 0,00000$$

3. Waktu hancur tablet

$$N = 12$$

$$k = 4$$

$$n = 3$$

$$\text{MSE} = 0,580$$

$$\text{Jadi, HSD waktu hancur} = 4,529 \sqrt{\frac{0,580}{3}} = 1,99139$$

LAMPIRAN 8

TABEL HARGA Q PADA $\alpha = 0,05$

Mathematical and Statistical Tables

457

TABLE D.12 (cont.) Critical Values of the q Distribution
 $\alpha = 0.05$

v	$p = 2$	3	4	5	6	7	8	9	10
1	17.97	26.98	32.82	37.08	40.41	43.12	45.40	47.36	49.07
2	6.085	8.331	9.798	10.88	11.74	12.44	13.03	13.54	13.99
3	4.501	5.910	6.825	7.502	8.037	8.478	8.853	9.177	9.462
4	3.927	5.040	5.757	6.287	6.707	7.053	7.347	7.602	7.826
5	3.635	4.602	5.218	5.673	6.033	6.330	6.582	6.802	6.995
6	3.461	4.339	4.896	5.305	5.628	5.895	6.122	6.319	6.493
7	3.344	4.165	4.681	5.060	5.359	5.606	5.815	5.998	6.158
8	3.261	4.041	4.529	4.886	5.167	5.399	5.597	5.767	5.918
9	3.199	3.949	4.415	4.756	5.024	5.244	5.432	5.595	5.739
10	3.151	3.877	4.327	4.654	4.912	5.124	5.305	5.461	5.599
11	3.113	3.820	4.256	4.574	4.823	5.028	5.202	5.353	5.487
12	3.082	3.773	4.199	4.508	4.751	4.950	5.119	5.265	5.395
13	3.055	3.735	4.151	4.453	4.690	4.885	5.049	5.192	5.318
14	3.033	3.702	4.111	4.407	4.639	4.829	4.990	5.131	5.254
15	3.014	3.674	4.076	4.367	4.595	4.782	4.940	5.077	5.198
16	2.998	3.649	4.046	4.333	4.557	4.741	4.897	5.031	5.150
17	2.984	3.628	4.020	4.303	4.524	4.705	4.858	4.991	5.108
18	2.971	3.609	3.997	4.277	4.495	4.673	4.824	4.956	5.071
19	2.960	3.593	3.977	4.253	4.469	4.645	4.794	4.924	5.038
20	2.950	3.578	3.958	4.232	4.445	4.620	4.768	4.896	5.008
24	2.919	3.532	3.901	4.166	4.373	4.541	4.684	4.807	4.915
30	2.888	3.486	3.845	4.102	4.302	4.464	4.602	4.720	4.824
40	2.858	3.442	3.791	4.039	4.232	4.389	4.521	4.635	4.735
60	2.829	3.399	3.737	3.977	4.163	4.314	4.441	4.550	4.646
120	2.800	3.356	3.685	3.917	4.096	4.241	4.363	4.468	4.560
∞	2.772	3.314	3.633	3.858	4.030	4.170	4.286	4.387	4.474

v	$p = 11$	12	13	14	15	16	17	18	19
1	50.59	51.96	53.20	54.33	55.36	56.32	57.22	58.04	58.83
2	14.39	14.75	15.08	15.38	15.65	15.91	16.14	16.37	16.57
3	9.717	9.946	10.15	10.35	10.53	10.69	10.84	10.98	11.11
4	8.027	8.208	8.373	8.525	8.664	8.794	8.914	9.028	9.134
5	7.168	7.324	7.466	7.596	7.717	7.828	7.932	8.030	8.122
6	6.649	6.789	6.917	7.034	7.143	7.244	7.338	7.426	7.508
7	6.302	6.431	6.550	6.658	6.759	6.852	6.939	7.020	7.097
8	6.054	6.175	6.287	6.389	6.483	6.571	6.653	6.729	6.802
9	5.867	5.983	6.089	6.186	6.276	6.359	6.437	6.510	6.579
10	5.722	5.833	5.935	6.028	6.114	6.194	6.269	6.339	6.405
11	5.605	5.713	5.811	5.901	5.984	6.062	6.134	6.202	6.265
12	5.511	5.615	5.710	5.798	5.878	5.953	6.023	6.089	6.151
13	5.431	5.533	5.625	5.711	5.789	5.862	5.931	5.995	6.055
14	5.364	5.463	5.554	5.637	5.714	5.786	5.852	5.915	5.974
15	5.306	5.404	5.493	5.574	5.649	5.720	5.785	5.846	5.904
16	5.256	5.352	5.439	5.520	5.593	5.662	5.727	5.786	5.843
17	5.212	5.307	5.392	5.471	5.544	5.612	5.675	5.734	5.790
18	5.174	5.267	5.352	5.429	5.501	5.568	5.630	5.688	5.743
19	5.140	5.231	5.315	5.391	5.462	5.528	5.589	5.647	5.701
20	5.108	5.199	5.282	5.357	5.427	5.493	5.553	5.610	5.663
24	5.012	5.099	5.179	5.251	5.319	5.381	5.439	5.494	5.545
30	4.917	5.001	5.077	5.147	5.211	5.271	5.327	5.379	5.429
40	4.824	4.904	4.977	5.044	5.106	5.163	5.216	5.266	5.313
60	4.732	4.808	4.878	4.942	5.001	5.056	5.107	5.154	5.199
120	4.641	4.714	4.781	4.842	4.898	4.950	4.998	5.044	5.086
∞	4.552	4.622	4.685	4.743	4.796	4.845	4.891	4.934	4.974

Disalin dari:

Zar, Jerrold H. 1974. Biostatistical Analysis. Englewood Cliffs, N.J.:
Prentice-Hall, Inc. p. 457