



Formulasi Tablet Mengandung Ekstrak Daun Sirsak, Ekstrak Kulit Buah Manggis dan Ekstrak Jamur Ling Zhi serta Uji Aktivitas sebagai Antioksidan dan Imunomodulator

(Formulation of Tablets Containing Extracts of Soursop Leaves, Mangosteen Rind, Ling Zhi Mushroom and Its Antioxidant and Immunomodulator Activity Tests)

ELIZA RAHMAN^{1,3}, LEONARDUS B.S. KARDONO^{2,3}, SWASONO R. TAMAT^{3*}

¹Fakultas Farmasi dan Sains, UHAMKA, Islamic Centre, Jl. Delima II, Klender, Jakarta Timur.

²Pusat Penelitian Kimia – LIPI, Kawasan Puspiptek, Serpong, Tangerang, 15315.

³Program Magister Ilmu Kefarmasian, Universitas Pancasila, Srengseng Sawah, Jagakarsa, Jakarta, 12640.

Diterima 5 Januari 2014, Disetujui 8 Maret 2014

Abstrak: Telah dilakukan formulasi tablet salut selaput yang mengandung kombinasi ekstrak daun sirsak, kulit buah manggis dan jamur Ling Zhi yang diharapkan mempunyai aktivitas antioksidan dan imunomodulator yang tinggi. Penelitian meliputi formulasi tablet salut selaput F1 mengandung ekstrak daun sirsak-kulit buah manggis-jamur Ling Zhi (100:100:25 mg) dan F2 (125:75:125 mg) dalam 840 mg tablet. Uji mutu menunjukkan tablet salut F1 dan F2 memenuhi persyaratan Farmakope Indonesia IV, kecuali uji disolusi. Penetapan aktivitas antioksidan metode DPPH menunjukkan IC₅₀ tablet F1 215,93 µg/mL, tablet F2 363,86 µg/mL, sedangkan IC₅₀ ekstrak daun sirsak 602,64 µg/mL, IC₅₀ ekstrak kulit buah manggis 111,80 µg/mL dan IC₅₀ ekstrak jamur Ling Zhi 2199,50 µg/mL. Aktivitas imunomodulator dengan metode *in vivo* bersihan karbon menunjukkan indeks fagositik sedang, yaitu tablet F1 sebesar 1,385 tablet F2 sebesar 1,469 sedangkan ekstrak Echinacea sebagai kontrol positif sebesar < 1. Uji stabilitas tablet berdasarkan kadar zat aktif α -mangostin menunjukkan masa pakai tablet F1 1,865 tahun dan tablet F2 1,842 tahun. Penelitian menyimpulkan bahwa tablet F1 maupun tablet F2 mempunyai aktivitas imunomodulator maupun aktivitas antioksidan yang sinergis dibandingkan ekstrak tunggalnya. Disimpulkan pula bahwa aktivitas antioksidan dan stabilitas tablet F1 lebih baik dibandingkan tablet F2, tetapi aktivitas imunomodulator tablet F2 lebih baik dibandingkan tablet F1.

Kata kunci: sirsak, manggis, Ling Zhi, antioksidan, imunomodulator, tablet salut selaput.

Abstract: Investigation on formulation of film coated tablets containing combination of three active substances, i.e. extracts of soursop leaf, mangosteen rind and Ling Zhi mushroom has been carried out, which was expected to have high antioxidant and immunomodulator activities. The research consists of formulation of film coated tablets F1 containing extracts of soursop leaf-mangosteen rind-Ling Zhi mushroom (100:100:125 mg) and F2 (125:75:125 mg) in each 840 mg tablet. Full examination showed that film coated tablet F1 and F2 comply with the 4th Indonesian Pharmacopoeia, except for the dissolution test. Determination of antioxidant activity with DPPH method showed IC₅₀ of F1 tablet was 215.93 µg/mL, IC₅₀ of F2 tablet was 363.86 µg/mL, whereas IC₅₀ of soursop leaf extract 602.64 µg/mL, IC₅₀ of mangosteen rind extract 111.80 µg/mL and IC₅₀ of Ling Zhi mushroom extract 2199.50 µg/mL. Determination of immunomodulatory activity by *in vivo* carbon clearance method showed a moderate phagocytic index of 1.385 for F1 tablet, 1.469 for F2 tablet, and <1 for Echinacea extract as positive control. Stability test performed based on the α -mangostin content showed that the shelf-life of F1 tablet

* Penulis korespondensi, Hp. 08129695600
e-mail: swasonotamat@gmail.com





was 1.865 years, and F2 tablet was 1.842 years. The result showed that film coated tablet F1 and F2 have both synergistic antioxidant and immunomodulatory activities as compared to their respective single extract. The result showed that the antioxidant activity and stability of film coated F1 tablet is better than F2 tablet, but the immunomodulatory activity of F2 tablet is better than F1 tablet.

Keywords: soursop leaf, mangosteen rind, Ling Zhi mushroom, antioxidant, immunomodulator, tablets.

PENDAHULUAN

SISTEM imun pada manusia dapat menghasilkan berbagai sel dan molekul yang mampu mengenali dan melawan berbagai zat asing yang tidak diinginkan. Modulasi sistem imun dapat berupa induksi, ekspresi, penambahan, atau penghambatan pada fase atau bagian dari respons imun⁽¹⁾. Berdasarkan efeknya, terdapat dua jenis imunomodulator, yaitu immunosupresan dan immunostimulator. Immunomodulasi menggunakan bahan yang berasal dari tanaman dapat menjadi alternatif dari pengobatan modern untuk beberapa penyakit, terutama apabila mekanisme pertahanan tubuh pasien harus diaktifkan, yaitu pada kondisi respons imun yang lemah, atau ketika diinginkan immunosupresan selektif pada gangguan autoimun⁽¹⁾. Telah diketahui bahwa ada hubungan antara antioksidan dalam diet dan fungsi imun. Polifenol sebagai antioksidan yang banyak terdapat pada buah-buahan dan sayuran, adalah antioksidan yang efektif karena adanya gugus hidroksil yang mempunyai kemampuan untuk memberikan elektron, sehingga dapat menghilangkan radikal bebas⁽²⁾.

Di dalam tubuh manusia sudah terdapat sistem imun, yang dalam kondisi tubuh yang sehat dan lingkungan hidup yang tidak ada polusi, sistem pertahanan tubuh ini dapat menjaga kesehatan tubuh manusia. Namun, apabila banyak radikal bebas dari luar tubuh, misalnya asap rokok atau gas buang kendaraan, atau seseorang telah menderita sakit dalam jangka waktu lama, aktivitas sistem imun tubuh tersebut tidak mencukupi. Dalam hal demikian, tubuh manusia memerlukan tambahan antioksidan dari luar tubuh dalam bentuk buah-buahan dan sayuran yang cukup, atau sebagai komplemen pengobatan suatu penyakit dalam bentuk obat herbal. Tiga bahan alam yang telah diketahui mempunyai berbagai bioaktivitas yang kuat, yaitu kulit manggis (*Garcinia mangostana*), jamur Ling Zhi (*Ganoderma lucidum*) dan daun Sirsak (*Annona muricata*).

Kulit buah manggis telah digunakan sebagai antioksidan yang kuat dalam suplemen makanan di Amerika Serikat. Metabolit sekunder dari manggis adalah *prenylated xanthone* yang memiliki aktivitas antifungi, antimikroba, antioksidan dan sitotoksik⁽³⁾. Alfa-mangostin yang merupakan salah satu senyawa utama turunan xanthone, dengan pengujian secara *in*

vitro, diketahui mempunyai efek sitotoksik terhadap tiga jenis kanker, yaitu HL-60 (*human leukemia cells*), MCF-7 (*human breast adenocarcinoma cells*), dan HeLa (*human cervical cancer cells*)⁽⁴⁾. Peneliti dari China melaporkan bahwa dalam percobaan proliferasi sel secara *in vitro*, senyawa fenol yang terdapat pada kulit buah manggis mempunyai aktivitas imunomodulator yang baik⁽⁵⁾. Yukihiro Akao melaporkan bahwa α -mangostin memberikan efek immunomodulator, yang ditunjukkan dengan adanya peningkatan bermakna pada aktivitas sel *natural killer* (NK)⁽⁶⁾. Moongkarndi menyimpulkan bahwa ekstrak kasar kulit buah manggis dalam metanol mempunyai aktivitas antiproliferasi kuat yaitu menginduksi kematian sel dengan cara apoptosis, dan juga merupakan antioksidan yang kuat dengan cara menghambat produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS) di dalam sel⁽⁷⁾. Peneliti Universitas Airlangga menyatakan mangostin menghalangi pelepasan hormon prostaglandin E yang akan menghambat sintesis cAMP sehingga lipolisis dan kolesterol jahat berkurang, sehingga risiko terkena stroke ringan dan lanjutan dapat diminimalisasi⁽⁸⁾. Selain itu, salah satu keunggulan manggis adalah potensinya dalam menghambat perkembangan *human immunodeficiency virus* (HIV)⁽⁹⁾.

Jamur Ling Zhi telah digunakan sejak lebih dari 4.000 tahun yang lalu di Cina sebagai tonik untuk memperpanjang umur, serta mencegah dan mengobati berbagai penyakit⁽¹⁰⁾. Jamur Ling Zhi telah dikenal sebagai salah satu jenis herbal unggulan dalam pengobatan tradisional Cina (TCM), yang mempunyai kekuatan menyembuhkan paling efektif dan menunjukkan efek antipenuaan yang nyata, serta manfaat menghilangkan toksin, menyembuhkan penyakit lambung dan melawan racun jamur. Dikenal dengan julukan Raja Herbal (King of Herbs), Ganoderma adalah salah satu di antara herbal yang digunakan untuk memperkuat sistem imun⁽¹¹⁾. Senyawa aktif dalam jamur Ling Zhi yaitu glikoprotein dan polisakarida, yaitu suatu β -D-glukan yang memiliki sifat immunomodulator dengan cara mengaktifasi komponen sistem imun seperti interleukin (IL)-1, IL-2, IL-6, interferon (IFN)- γ , sel B, dan sel T serta menunjukkan peningkatan jumlah sel NK dan sel dendrit (SD), yang secara tidak langsung mengaktifasi sel T⁽¹¹⁾.



Beberapa tahun belakangan ini, ekstrak daun sirsak semakin banyak dipakai untuk menghambat pertumbuhan kanker. Ekstrak daun sirsak tidak hanya baik dikonsumsi oleh pasien saja, tetapi juga bagi orang yang sehat karena diyakini dapat menambah kekebalan tubuh. Ekstrak daun sirsak dapat dikonsumsi dalam bentuk air rebusan dari daun segar atau dari simplisia, atau dapat pula digunakan ekstrak daun sirsak dalam bentuk kapsul⁽¹²⁾.

Salah satu hasil penelitian terkait dengan sirsak adalah yang dilakukan peneliti dari Universitas Purdue, Amerika Serikat, yang membuktikan bahwa ekstrak daun sirsak manjur mengatasi berbagai penyakit kanker, antara lain kanker paru-paru, ginjal, pankreas dan usus besar. Keampuhan sirsak ini tak lain karena ditemukan kandungan senyawa aktif yang dikenal dengan sebutan *annonaceous acetogenin*⁽¹²⁾. Dari berbagai laporan diketahui bahwa acetogenin dapat menghambat adenosin trifosfat (ATP) yang merupakan sumber energi sel kanker untuk berkembang, dengan cara acetogenin masuk dan menempel di reseptor dinding sel dan merusak ATP di dinding mitokondria, sehingga sel kanker berhenti berkembang karena produksi energinya dihentikan. Keistimewaan senyawa aktif acetogenin adalah sifatnya yang selektif, yaitu hanya menyerang sel kanker yang memiliki kelebihan ATP dan tidak menyerang sel normal dalam tubuh⁽¹²⁾.

Sampai dengan tahun 2012, banyak sediaan yang mengandung ekstrak daun sirsak, ekstrak kulit buah manggis atau ekstrak jamur Ling Zhi yang ada di pasaran hanya dalam bentuk zat aktif tunggal, yaitu kapsul Biocor[®] yang mengandung ekstrak daun sirsak; kapsul dan sirup Xamthone[®] yang mengandung ekstrak kulit buah manggis serta kapsul Ling Zhi[®] yang hanya mengandung ekstrak jamur Ling Zhi. Masing-masing ketiga sediaan tersebut di atas dalam bentuk zat aktif tunggal digunakan berturut-turut sebagai antitumor, antioksidan dan imunomodulator.

Sejumlah informasi tersebut di atas memberikan dasar penelitian untuk inovasi sediaan yang mengandung kombinasi yang saling melengkapi dari tiga jenis ekstrak, yaitu ekstrak daun sirsak, ekstrak kulit buah manggis dan ekstrak jamur Ling Zhi, yang diharapkan memberikan efek sinergi dan pengobatan komplementer dalam meningkatkan kualitas hidup penderita yang sedang atau telah menjalani radioterapi, mengurangi efek samping, serta membantu meningkatkan imunitas pada penyembuhan pasien penderita kanker. Pada penelitian ini telah dilakukan formulasi tablet salut selaput mengandung kombinasi ekstrak daun sirsak, ekstrak kulit buah manggis dan ekstrak jamur Ling Zhi yang memiliki aktivitas sinergis sebagai antioksidan dan sebagai

imunomodulator, serta memenuhi persyaratan mutu, stabil dalam jangka waktu relatif lama.

BAHAN DAN METODE

BAHAN. Daun sirsak (*Annona muricata L.*), berasal dari tanaman budidaya di kecamatan Kaliangkrik, Magelang, Jawa Tengah, kulit buah manggis (*Garcinia mangostana L.*) dari Kecamatan Panjatan, Kulon Progo, Yogyakarta dan jamur Ling Zhi (*Ganoderma lucidum P. Karst*) dari Kecamatan Banguntapan, Bantul, Yogyakarta. Determinasi di Pusat Penelitian Biologi, Lembaga Ilmu Pengetahuan Indonesia, Cibinong. Baku pembanding α -mangostin (Sigma), DPPH (Merck), Folin Ciocalteu (Merck), asam galat (Merck), metanol HPLC (Fisher), asetonitril (Fisher), ekstrak Echinaceae sebagai kontrol positif. *Lactose free flowing* (Meggler), asam salisilat, koloidal (Cabot), *sodium starch glycolate* (Achemco), povidon K-30 (BASF), kollidon CL (BASF), talcum (Osmanthus), magnesium stearat (Peter Greven), metil paraben (Ueno), propil paraben (Ueno), air suling, Opadry II white dan Opadry AMB (Colorcon), tragakan 0,3%, koloid karbon (Schwarz Black 17 dalam gelatin 1%), asam asetat dan alkohol. *Tryptone soya agar* (TSA), larutan dapar fosfat pH 7,2, *potato dextrose agar* (PDA), agar 0,05 %, kloramfenikol.

Hewan uji berupa mencit betina galur Swiss Webster, usia 8 minggu dengan bobot 24-30 g. Hewan uji diaklimatisasikan dengan lingkungannya selama 5 hari dan selama waktu tersebut diberi makanan pelet standard dan minum air suling. Kondisi suhu ruangan pemeliharaan hewan uji terkendali (22 ± 2 °C) dan siklus 12 jam terang, 12 jam gelap.

Alat. Spektrofotometer (Agilent 8453), *moisture balance analyzer* (Sartorius MA 30), *hardness tester* (Pharmatest PTB 111), *disintegration tester* (Erweka ZT72), *dissolution tester* (Hanson SR6), mesin cetak tablet Cadmach CMD16), Karl Fischer Titrino (Metrohm 701), *flowmeter* (Erweka), *tap density tester* (Sotax TD2), alat pengayak (Retsch AS 200), *climatic chamber*, kromatografi cair kinerja tinggi (Waters 2487), inkubator, *laminar air flow*.

METODE. Pembuatan Ekstrak Kering. Masing-masing 10 kg simplisia serbuk kering daun sirsak dan kulit buah manggis dimaserasi dengan 60 L alkohol 96% selama 24 jam, kemudian dipekatkan dengan *rotary evaporator*. Irisan kering jamur Ling Zhi sebanyak 6,5 kg direbus dengan air mendidih selama 2 jam, filtratnya setelah dingin ditambah alkohol 96% sebanyak 30% volume semula, dan dipekatkan dengan *rotary evaporator*. Ekstrak kental kemudian ditambah bahan pengisi dekstrin sejumlah berat yang sama, lalu dipanaskan pada suhu 50- 60

°C hingga konsistensi seperti pasta, selanjutnya dipindahkan ke dalam oven dan dikeringkan pada suhu 50- 60 °C selama ± 6-10 jam. Massa yang berbentuk bongkahan dihaluskan dengan *grinder* hingga menjadi serbuk halus. Selanjutnya dilakukan penyesuaian kadar zat aktif hingga memenuhi rasio spesifikasi yang diinginkan dengan cara menambahkan bahan pengisi. Ekstrak ini yang dikenal dengan istilah ekstrak kering rasio 1:1.

Uji Mutu Bahan Baku Ekstrak. Uji mutu dilakukan dengan cara penetapan kadar abu total, kadar abu tidak larut asam, pemeriksaan tingkat cemaran logam berat dilakukan dengan alat *atomic absorption spectrometry* (AAS), sedangkan pemeriksaan tingkat cemaran aflatoxin dengan metode kromatografi lapis tipis (KLT). Kedua pemeriksaan ini dilakukan di Laboratorium SEAMEO BIOTROP. Pemeriksaan tingkat residu pestisida dengan alat kromatografi gas, dilakukan di Balai Penelitian Lingkungan Pertanian. Residu pestisida organoklorin diwakili oleh senyawa dieldrin dan senyawa organofosfat diwakili oleh diazinon.

Pembuatan Tablet Salut Selaput. Jumlah zat aktif yang digunakan dalam formula ditentukan berdasarkan perhitungan dosis sediaan tunggal yang ada di pasaran, dengan rancangan formula sebagaimana ditampilkan dalam Tabel 1.

Formula didesain dengan dosis penggunaan yang disarankan sehari dua kali dan dosis tunggal empat tablet, dengan kandungan dalam tiap tablet adalah 100 mg ekstrak daun sirsak, 100 mg ekstrak kulit buah manggis dan 125 mg ekstrak jamur Ling Zhi dan bobot per tablet adalah 800 mg pada tablet Formula 1 (F1). Untuk membedakan efek aktivitas antioksidan dan imunomodulator dibuat tablet Formula 2 (F2), yaitu dengan merubah jumlah ekstrak daun sirsak dan ekstrak kulit buah manggis, namun jumlah bahan penolong dan bobot per tablet dibuat sama. Komposisi formula tablet F1 dan F2 mengacu ke bahan baku tablet yang sudah umum^(13,14,15), dapat dilihat pada Tabel 2a dan 2b.

Tiap bahan baku yang telah memenuhi syarat ditimbang sesuai formula. Pencampuran bahan baku aktif 3 macam ekstrak kering dengan bahan pengisi

Tabel 1. Formula tablet kombinasi 3 ekstrak zat aktif yang dibuat.

Formula zat aktif yang ada di pasaran dalam bentuk sediaan tunggal sebagai perbandingan			Formula kombinasi EDS, EKBM, EJLZ penelitian ini	
Ekstrak daun sirsak	Ekstrak kulit buah manggis	Ekstrak jamur Ling Zhi	Formula 1 (F1)	Formula 2 (F2)
Kapsul Biocor® Isi : 200 mg EDS/kapsul	Kapsul Garcia ® Isi: 420 mg EKBM/kapsul	Kapsul Ganoderma Isi: 250 mg EJLZ/kapsul	Tablet berisi: 100 mg EDS 100 mg EKBM 125 mg EJLZ	Tablet berisi: 125 mg EDS 75 mg EKBM 125 mg EJLZ
Dosis: sehari 2 x 2 kapsul	Dosis: sehari 2 x 1 kapsul	Dosis: sehari 2 x 2 kapsul	Rencana dosis: sehari 2 x 4 tablet	Rencana dosis: sehari 2 x 4 tablet

Keterangan: EDS = Ekstrak daun sirsak; EKBM = ekstrak kulit buah manggis; EJLZ = ekstrak jamur Ling Zhi.

Tabel 2a. Formula tablet dengan bobot per tablet inti = 800 mg.

Bahan baku	Formula 1 (F1), mg	Formula 2 (F2), mg
Ekstrak daun sirsak	100,00	125,00
Ekstr kulit manggis	100,00	75,00
Ekstr jamur Ling Zhi	125,00	125,00
Lactose mesh 80	44,40	44,40
Povidon K-30	12,00	12,00
Asam salisilat	8,00	8,00
StarchGlycolate Na	32,00	32,00
Talk	8,00	8,00
Magnesium setearat	4,00	4,00
Kollidon CL	40,00	40,00
Metil paraben	1,44	1,44
Propil paraben	0,16	0,16

Tabel 2b. Formula salut selaput dengan total bobot per tablet = 840 mg.

Bahan salut yang digunakan	Asal bahan	Jumlah (mg)
Lapisan dasar (warna putih) 2%:		
- Opadry II 85G58977 White	Colorcon	24,00
- Air suling	KF Risbang	50,71
Lapisan luar (warna ungu) 3%:		
- Opadry AMB white	Colorcon	48,00
- Air suling	KF Risbang	76,08
Campuran untuk pewarna ungu:		
-Edicol brilliant blue	Quantum Alpha – Cemerlang	50,00
- Erythrocin HT 38 %	Colorcon	700,00

laktosa FF, sebagian *sodium starch glycolate*, asam salisilat dan bahan pengikat Povidon K-30 yang dilarutkan dalam air dilakukan secara granulasi basah. Granul yang telah dikeringkan, diayak dan ditambahkan setengah bagian *sodium starch glycolate*, kollidon CL, talk dan magnesium stearat, diaduk hingga homogen. Massa serbuk dicetak menjadi tablet inti dengan mesin cetak Cadmach CMD 16. Selanjutnya tablet inti disalut dengan dua macam lapisan penyalut yaitu lapisan dasar berwarna putih, lalu dengan lapisan penyalut luar yang berwarna ungu.

Penetapan Kadar Zat Aktif α -Mangostin dalam Ekstrak Kulit Buah Manggis dan Tablet Salut Selaput^(16,17). Metode yang digunakan adalah KCKT dengan pelarut metanol HPLC. Fase gerak adalah campuran asam formiat 0,2% - asetonitril (30:70). Fase diam menggunakan kolom Hypersil BDS, C18 RP (125x4,0x5 μ m). KCKT dilengkapi dengan *autosampler waters 717*, detektor UV 240 nm, laju alir 1,0 mL/menit, volume penyuntikan 20 μ L, waktu retensi 5,8 \pm 0,1 menit. Kurva kalibrasi disiapkan dengan melarutkan baku pembanding α -mangostin hingga diperoleh larutan dengan konsentrasi berturut-turut 0,5; 1,0; 5,0; 10,0; 15,0 dan 20,0 μ g/mL. Serapan diukur dan dibuat kurva kalibrasi. Larutan \pm 800 mg ekstrak kulit buah manggis dalam 100 mL metanol dibuat pengenceran sesuai keperluan. Serapan diukur dan dilakukan 3 kali replikasi, selanjutnya dihitung kadar zat aktif α -mangostin dalam 800 mg ekstrak. Kadar zat aktif α -mangostin dalam tablet salut selaput juga ditetapkan dengan cara yang sama.

Penetapan Kadar Polifenol Total Ekstrak dan Tablet Salut Selaput⁽¹⁸⁾. Kadar polifenol total dihitung berdasarkan kurva kalibrasi baku pembanding asam galat. Masing-masing ekstrak diencerkan dengan metanol sehingga mencapai konsentrasi yang sesuai untuk analisis. Sebanyak 0,2 mL larutan ekstrak ditambah 15,8 mL air, 1 mL pereaksi Folin Ciocalteu, dikocok dan didiamkan selama 8 menit, selanjutnya ditambahkan 3 mL larutan natrium karbonat 20% dan diaduk, dibiarkan selama 30 menit di dalam botol kaca berwarna coklat, kemudian masing-masing serapan larutan yang berwarna biru diukur pada panjang gelombang 765 nm.

Uji Aktivitas Antioksidan dari Ekstrak dan Tablet Salut Selaput⁽¹⁸⁾. Sejumlah masing-masing bahan baku ekstrak atau serbuk tablet salut selaput ditimbang, dilarutkan dalam metanol dan diencerkan hingga diperoleh konsentrasi yang sesuai untuk analisis. Aktivitas antioksidan ditetapkan menggunakan metode peredaman radikal bebas dengan pereaksi DPPH. Sebanyak 20 mL larutan DPPH dalam metanol konsentrasi 20 μ g/mL dicampur dengan 1 mL masing-masing larutan sampel ekstrak atau

serbuk tablet salut selaput dalam metanol. Campuran dikocok kuat selama satu menit pada suhu kamar lalu didiamkan dalam botol berwarna coklat selama 30 menit. Serapan masing-masing larutan tersebut diukur secara spektrofotometri sinar tampak pada $\lambda = 516$ nm. Aktivitas antioksidan ditunjukkan sebagai persentase hambatan (% I) terhadap aktivitas radikal DPPH. Absorban kontrol adalah serapan larutan kontrol DPPH dalam metanol, Absorban sampel adalah serapan campuran DPPH dengan sampel ekstrak atau baku pembanding. Persen hambatan (% I) = [(serapan kontrol - serapan sampel) : serapan kontrol] x 100. Inhibitory Concentration (IC_{50}) adalah konsentrasi zat uji yang dapat menghambat aktivitas radikal bebas (DPPH) hingga 50%.

Untuk memperoleh nilai IC_{50} maka setiap konsentrasi zat uji dikonversikan dalam log konsentrasi, sedangkan aktivitas antioksidan dikonversikan dalam satuan probit sesuai analisis probit. Penetapan nilai IC_{50} masing-masing ekstrak dihitung dengan menggunakan analisis probit berdasarkan grafik fungsi linier log konsentrasi zat uji vs nilai probit dari aktivitas antioksidan zat uji.

Uji Aktivitas Imunomodulator Ekstrak dan Tablet Salut Selaput. Uji aktivitas imunomodulator dilakukan secara *in vivo* menggunakan parameter bersihan karbon melalui pengukuran laju eliminasi partikel karbon dalam aliran darah mencit sebagai ukuran fagositosis^(19,20). Bersihan karbon adalah metode pengukuran kecepatan eliminasi karbon dari darah yang ditentukan dengan spektrofotometri. Serapan diplot terhadap waktu pada skala logaritmik, memberikan kurva regresi. Kecepatan eliminasi diperoleh dari perbandingan koefisien regresi bahan uji dengan koefisien regresi kontrol.

Pada penelitian ini hewan uji dibagi menjadi tujuh kelompok, masing-masing kelompok terdiri dari 6 ekor mencit, sebagai berikut: kelompok I (kontrol negatif) hanya diberi 20 μ L tragakan 0,3%, kelompok II (kontrol positif): diberi 20 μ L suspensi ekstrak Echinaceae dalam tragakan 0,3%, dosis 250 mg, kelompok III (larutan uji) diberi 20 μ L suspensi ekstrak daun sirsak dalam tragakan 0,3 %, dosis 100 mg ekstrak, kelompok IV (larutan uji) diberi 20 μ L suspensi ekstrak kulit buah manggis dalam tragakan 0,3%, dosis 100 mg ekstrak, kelompok V (larutan uji) diberi 20 μ L suspensi ekstrak jamur Ling Zhi dalam tragakan 0,3%, dosis 125 mg ekstrak, kelompok VI (larutan uji) diberi 20 μ L suspensi tablet F1 dalam tragakan 0,3%, dosis 1 tablet, kelompok VII (larutan uji) diberi 20 μ L suspensi tablet F2 dalam tragakan 0,3%, dosis 1 tablet. Hewan uji diberi bahan uji per oral, sekali sehari selama 7 hari berturut-turut. Pada hari ke-8, disuntikkan suspensi koloid karbon

sebanyak 0,1 mL/10 g bobot mencit (suhu 37 °C) pada vena ekor. Sebelumnya (T_0) dan tepat pada periode T: 4, 8, 12, 16 dan 20 menit setelah pemberian suspensi koloid karbon, darah mencit diambil sebanyak 20 μ L, dilisis dalam asam asetat 0,1%, kemudian diukur serapannya secara spektrofotometri pada panjang gelombang 675 nm. Berdasarkan kadar karbon dalam darah selanjutnya dihitung kecepatan eliminasi partikel karbon oleh sistem retikuloendotelial (RES). Data yang diperoleh dibandingkan signifikansinya terhadap kontrol positif. Indeks fagositik (K) = $(\ln OD_1 - \ln OD_2) / (T_2 - T_1)$. OD_1 adalah serapan pada waktu T_1 , OD_2 adalah serapan pada waktu T_2 . Hasil yang diperoleh dibandingkan dengan kontrol positif.

Uji Mikrobiologi. Uji mikrobiologi dilakukan menurut metode Farmakope Indonesia⁽²¹⁾, meliputi parameter Angka Lempeng Total (ALT) dengan syarat tidak lebih dari 10^4 cfu/g atau mL, Angka Kapang Khamir (AKK) dengan syarat tidak lebih dari 10^3 cfu/g atau mL, tidak mengandung bakteri patogen *Salmonella* sp., *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* dan *Escherichia coli* dalam 10 g.

Uji Stabilitas Tablet^(22,23). Uji stabilitas tablet dilakukan dengan metode uji stabilitas dipercepat pada suhu kamar (29 °C), 40, 50, 60 dan 70 °C dengan RH 75 \pm 5 %. Evaluasi dilakukan pada waktu awal (0 hari), hari ke-1, 2, 3, 4 dan 5 terhadap kadar zat aktif α -mangostin. Penetapan masa simpan tablet dilakukan dengan pengolahan data menggunakan persamaan Arrhenius dan dibuat kurva log konsentrasi vs waktu, sehingga diperoleh tetapan laju degradasi (k) pada tiap kondisi suhu. Selanjutnya dibuat kurva regresi linier log k vs suhu dalam satuan Kelvin (1/T) untuk mendapatkan tetapan laju degradasi pada suhu 25 °C. Apabila k_{25} diketahui, maka masa simpan tablet dapat dihitung, dengan persyaratan kadar zat aktif tidak kurang dari 90% dari kadar yang tertera pada kemasan.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pembuatan Ekstrak. Bobot hasil yang diperoleh dari ekstraksi simplisia dan karakteristik masing-masing

ekstrak tertera pada Tabel 3.

Pengujian Mutu Ekstrak. Uji mutu yang dilakukan terhadap masing-masing ekstrak tertera pada Tabel 4 dan semua hasil memenuhi syarat.

Evaluasi Tablet Inti dan Tablet Salut Selaput^(13,21,22,23). Massa tablet siap cetak yang dibuat secara granulasi basah, telah diuji meliputi kadar air, sifat kompresibilitas, laju alir, sudut istirahat serta distribusi ukuran partikel telah memenuhi semua persyaratan massa tablet yang baik.

Pemeriksaan parameter fisika, kimia, dan mikrobiologi pada tablet inti dan tablet salut selaput (Tabel 5) dilakukan agar dapat dievaluasi mutu, yang dalam skala produksi lebih besar dapat dikembangkan menjadi parameter standardisasi tablet salut selaput untuk menjamin konsistensi mutu. Seluruh parameter persyaratan telah dapat dipenuhi, kecuali syarat uji disolusi.

Uji disolusi yang dilakukan mengacu ke USP 34 dan Farmakope Indonesia IV untuk sediaan oral padat, menggunakan volume media 900 mL larutan dapar fosfat pH 6,8 dan suhu 37 \pm 0,5 °C. Belum ada ketentuan khusus mengenai kecepatan rotasi bagi sediaan tablet salut, namun ada sediaan botani tablet pada *Dietary Supplement* di USP 34 yang dapat dijadikan acuan, yaitu dengan kecepatan putaran 75 rpm (metode dayung), menggunakan *dissolution tester* Hanson SR6. Kriteria penerimaan bagi tablet adalah tidak kurang dari 80% zat aktif larut dalam waktu 60 menit.

Uji disolusi juga dilakukan dengan media larutan asam klorida 0,1 N, juga cairan lambung buatan yang terdiri dari campuran 2,0 g natrium klorida, 3,2 g pepsin dan 80 mL asam klorida 1 M, lalu diencerkan dengan air hingga 1000 mL, namun area di bawah kurva (AUC) tetap tidak dapat terbaca. AUC terbesar yang dapat terbaca diperoleh dari media dapar fosfat pH 6,8 walaupun menggunakan sampai 9 tablet ke dalam tabung media disolusi, namun hasil pembacaan AUC pada tablet F1 dan F2 sangat kecil, sehingga tidak memenuhi syarat kadar zat aktif terlarut (Q terbesar pada tablet F1 = 0,132% dan pada tablet F2 = 0,488%).

Tabel 3. Bobot hasil pembuatan ekstrak kering dan karakteristiknya.

Jenis ekstrak	Jumlah serbuk simplisia (kg)	Jumlah ekstrak kental diperoleh (kg)	Jumlah ekstrak kering rasio 1:1 yang dibuat (kg)
Daun sirsak	10,00	3,36	1,1724
Pemerian ekstrak	Serbuk halus, higroskopis, lengket, warna hijau tua hingga kehitaman, bau khas.		
Kulit buah manggis	10,00	3,53	1,2364
Pemerian ekstrak	Serbuk halus, warna coklat muda, bau khas.		
Jamur Ling Zhi	6,50	2,30	1,2591
Pemerian ekstrak	Serbuk halus, warna coklat muda, bau khas, rasa sangat pahit.		

Tabel 4. Rekapitulasi hasil pengujian mutu ekstrak.

Parameter	EDS	EKBM	EJLZ	Syarat
Kadar abu total (%)	6,84	3,41	0,96	-
Kadar abu tidak larut asam (%)	0,35	0,04	0,05	-
Tingkat cemaran logam berat (metode spektrofotometer serapan atom):				
Pb (ppb)	< LD	< LD	< LD	6
Cd (ppb)	< LD	< LD	< LD	7
As (ppb)	< LD	< LD	< LD	10
Hg (ppb)	< LD	< LD	< LD	0,5
Tingkat cemaran aflatoksin (metode KLT dan spektro-densitometri):				
B1 (ppb)	< 0,5	< 0,5	< 0,5	0,5
B2 (ppb)	< 1	< 1	< 1	1
G1 (ppb)	< 0,5	< 0,5	< 0,5	0,5
G2 (ppb)	< 1	< 1	< 1	1
Tingkat residu pestisida (metode kromatografi gas):				
Dieldrin (mg/kg)	< LD	< LD	< LD	0,0100
Diazinon (mg/kg)	< LD	< LD	< LD	0,0101

Keterangan: LD = Limit deteksi.

Tabel 5. Karakteristik sifat fisika, kimia dan mikrobiologi tablet inti dan tablet salut selaput.

Parameter	Satuan	Syarat	Hasil uji			
			F1		F2	
			Inti	Salut	Inti	Salut
Bobot	mg	-	798	830	810	831
RSD	%	-	1,11	1,07	1,34	0,98
Kadar air	%	< 10	2,87	-	3,67	-
Keseragaman bobot, RSD	%	< 5	Min. 2,88 Maks. 1,38	Min. 1,93 Maks. 2,53	Min. 3,46 Maks. 2,10	Min. 1,93 Maks. 1,93
Warna	-	-	Kehijauan	Ungu	Kehijauan	Ungu
Disolusi	%	Min. 80	-	0,132	-	0,488
Keseragaman ukuran:						
Panjang	mm		19,26	19,46	19,33	19,40
RSD	%		0,38	0,24	0,41	0,16
Lebar	mm		9,66	9,77	9,68	9,74
RSD	%		0,41	0,24	0,48	0,11
Ketebalan	mm		6,41	6,52	6,48	6,53
RSD	%		0,79	1,31	1,21	0,82
Kekerasan	Kg/inci ²	Min. 4	8,9	10,8	7,6	9,3
Friabilitas	%	< 1	0,08	-	0,06	-
waktu hancur rata-rata	Menit, detik	< 30 menit	-	22 menit 39 detik	-	20 menit 47 detik
Disolusi	%	Minimal 80% dalam 60 menit	-	Tidak memenuhi syarat	-	Tidak memenuhi syarat
ALT	cfu/g	Maks.10 ⁴	35	-	85	-
AKK	cfu/g	Maks.10 ³	<10	-	<10	-
- <i>E. coli</i>	-	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif
- <i>Salmonella</i> sp.	-	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif
- <i>S. aureus</i>	-	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif
- <i>P. aeruginosa</i>	-	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif

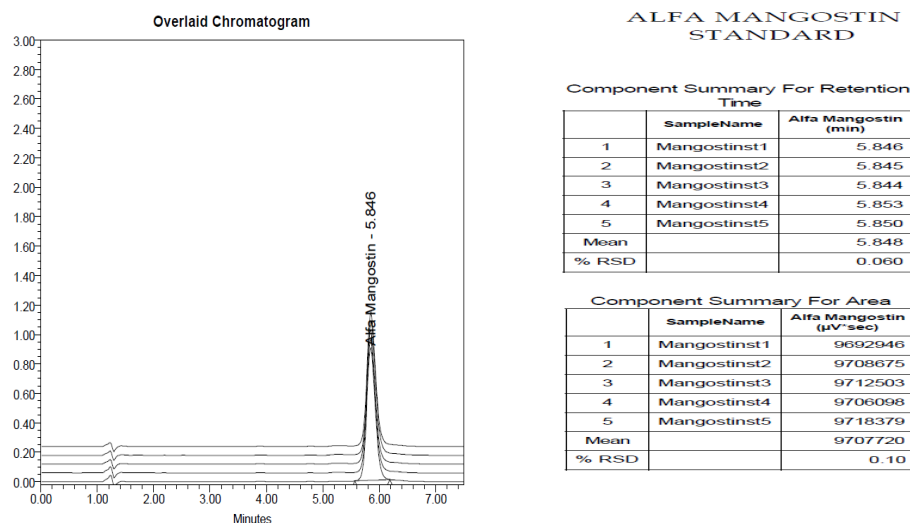
Penetapan kadar zat aktif terlarut (uji disolusi) pada tablet F1 dan F2 belum berhasil, kemungkinan karena zat aktif α -mangostin yang sukar larut dalam air dan juga dalam media disolusi, sehingga kadar zat aktif yang terdeteksi sangat kecil. Agar uji disolusi tablet yang mengandung zat aktif α -mangostin dapat dilakukan dengan baik, sebaiknya dilakukan penyempurnaan formula tablet salut selaput, yaitu penambahan bahan penolong yang bersifat surfaktan, seperti natrium lauril sulfat 0,4% dari ukuran betas, juga perubahan media disolusi, yaitu digunakan larutan natrium lauril sulfat 1% untuk menurunkan tegangan permukaan, yang diharapkan dapat membantu memperbesar kelarutan zat aktif dalam media disolusi⁽²²⁾. Perubahan formula demikian belum dilakukan oleh kelompok peneliti ini karena tenggat waktu.

Penetapan Kadar Zat Aktif α -Mangostin dalam Ekstrak dan dalam Tablet F1 dan F2. Penetapan kadar zat aktif α -mangostin menggunakan KCKT menunjukkan bahwa kromatogram ekstrak kulit buah manggis mengandung beberapa senyawa, diantaranya senyawa α -mangostin dengan waktu retensi yang sama dengan baku pembanding α -mangostin yaitu memberikan puncak serapan pada waktu retensi $5,8 \pm 0,1$ menit, seperti disajikan pada Gambar 1.

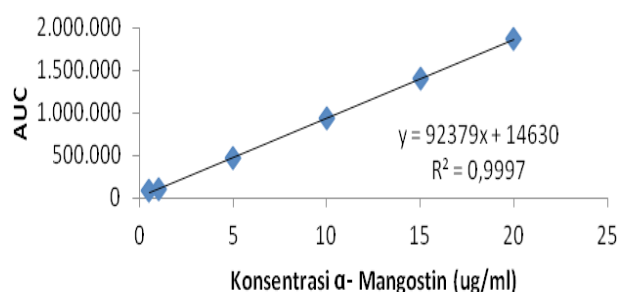
Profil kromatogram KCKT baku pembanding α -mangostin tertera pada Gambar 1 dan kurva kalibrasi α -mangostin tertera pada Gambar 2, sedangkan profil kromatogram KCKT ekstrak kulit buah manggis tertera pada Gambar 3.

Perhitungan kadar zat aktif α -mangostin dalam ekstrak dan dalam tablet F1 dan F2 dilakukan dengan memperhatikan: serapan (AUC) zat uji (tablet), serapan (AUC) baku pembanding, bobot baku pembanding yang ditimbang (mg), bobot serbuk tablet yang ditimbang (mg), pengenceran baku pembanding, pengenceran zat uji (serbuk tablet), kadar baku pembanding (%), kandungan zat aktif seharusnya per tablet (0,254 mg). Kadar zat aktif α -mangostin dalam ekstrak dan dalam tablet salut selaput F1 dan F2 ditampilkan pada Tabel 6.

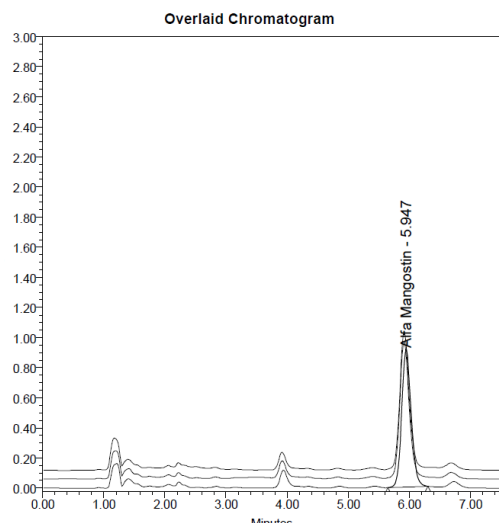
Penetapan Kadar Total Polifenol dalam Ekstrak dan Tablet Salut Selaput. Penetapan kadar polifenol total dalam masing-masing ekstrak dan dalam tablet salut dilakukan dengan metode Folin Ciocalteu, yaitu pengukuran serapan pada panjang gelombang 765 nm. Digunakan kurva kalibrasi konsentrasi atau kadar polifenol total (200-700 $\mu\text{g}/\text{mL}$) sebagai asam galat vs serapan. Serapan yang diperoleh dikonversikan sehingga diperoleh kadar total polifenol sebagai asam galat. Kadar polifenol



Gambar 1. Profil kromatogram KCKT baku pembanding α -mangostin.



Gambar 2. Korelasi regresi konsentrasi α -mangostin BP ($\mu\text{g}/\text{mL}$) vs area serapan di bawah kurva.



Gambar 3. Profil kromatogram KCKT ekstrak kulit buah manggis.

ALFA MANGOSTIN
Bahan Baku Ekstark Kulit Buah Manggis

Component Summary For Retention Time

SampleName	Alfa Mangostin (min)
1 MangosBB1	5.947
2 MangosBB2	5.914
3 MangosBB3	5.914
Mean	5.925
% RSD	0.318

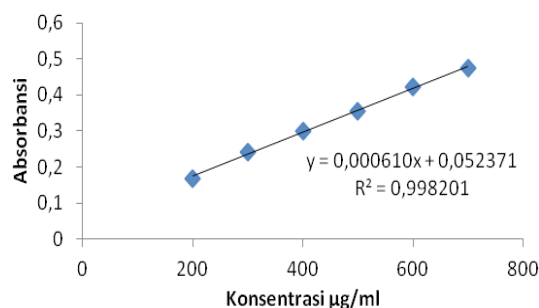
Component Summary For Area

SampleName	Alfa Mangostin (µV·sec)
1 MangosBB1	9872385
2 MangosBB2	9690265
3 MangosBB3	9673084
Mean	9745245
% RSD	1.13

Diencerkan:
Pipet 3.0 ml dalam 50 ml

Tabel 6. Kadar zat aktif α -mangostin dalam ekstrak dan dalam tablet salut selaput F1 dan F2.

Bahan	Bobot penimbangan (mg)	Pengenceran (mL)	mg zat aktif /tablet	% zat aktif /tablet
EKBM rata-rata	10,0	1.666,7	0,205	-
RSD (%)			1,05%	
F1 rata-rata	-	100,0	0,030	116,75
RSD (%)			0,90%	0,90
F2 rata-rata		100,0	0,024	93,96
RSD (%)			1,56%	1,56



Gambar 4. Kurva kalibrasi polifenol total (200 µg/mL-700 µg/mL) sebagai asam galat.

total dalam satuan % b/b dihitung dengan membagi kandungan polifenol total terhadap konsentrasi larutan uji. Kadar total polifenol ditetapkan dengan cara perhitungan dinyatakan sebagai asam galat yang menunjukkan hubungan antara konsentrasi asam galat baku pembandingan (BP) terhadap serapan, dinyatakan dalam Tabel 7 dan Gambar 4.

Kadar polifenol total dalam ekstrak daun Sirsak, ekstrak kulit buah manggis dan ekstrak jamur Ling Zhi serta dalam tablet salut selaput F1 dan F2 ditampilkan pada Tabel 8. Hasil pemeriksaan menunjukkan bahwa kadar polifenol total tertinggi terdapat pada ekstrak

Tabel 7. Hubungan konsentrasi asam galat BP (µg/mL) dengan serapan pada 765 nm.

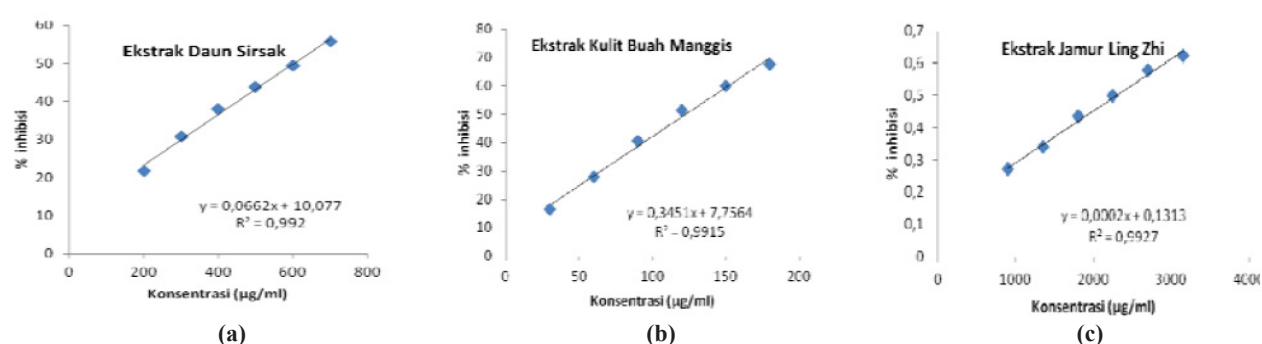
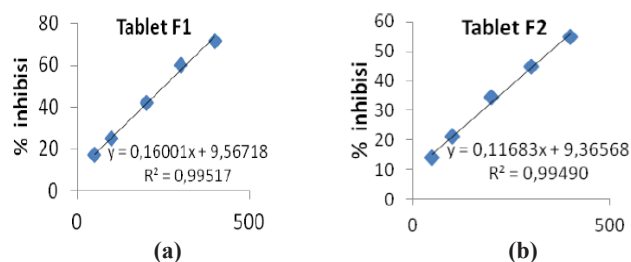
Konsentrasi asam galat (µg/mL)	Serapan
200	0,168
300	0,240
400	0,301
500	0,356
600	0,422
700	0,475

kulit buah manggis, diikuti oleh ekstrak daun sirsak dan ekstrak jamur Ling Zhi. Kadar rata-rata polifenol total dalam tablet salut F1 dan F2 berturut-turut adalah 5,86% dan 4,38%. Kadar polifenol total tablet F1 lebih tinggi daripada tablet F2 karena tablet F2 mengandung lebih sedikit ekstrak kulit buah manggis yang mempunyai kadar polifenol total tertinggi diantara ketiga ekstrak tersebut.

Penetapan Aktivitas Antioksidan dalam Ekstrak Daun Sirsak, Ekstrak Kulit Buah Manggis, Ekstrak Jamur Ling Zhi serta dalam Tablet Salut Selaput F1 dan F2. Hasil pemeriksaan aktivitas antioksidan pada ekstrak daun sirsak, ekstrak kulit buah manggis dan ekstrak jamur Ling Zhi serta tablet salut selaput F1 dan F2 ditampilkan sebagai kurva konsentrasi bahan aktif vs % inhibisi radikal bebas DPPH tertera pada Gambar 5a, 5b dan 5c. Hasil penetapan tersebut menunjukkan bahwa ada perbedaan yang nyata pada aktivitas antioksidan ketiga ekstrak, sehingga konsentrasi larutan bahan aktif juga tidak dapat dibuat sama. Walaupun begitu pada konsentrasi 180 µg/mL, larutan ekstrak kulit buah manggis memberikan % inhibisi tertinggi,

Tabel 8. Hasil penetapan kadar polifenol total ekstrak daun sirsak, ekstrak kulit buah manggis, ekstrak jamur Ling Zhi serta pada tablet salut selaput F1 dan F2.

Sampel	Kons (µg/mL)	Serapan pada 765 nm				Polifenol total sebagai asam galat (µg/mL)	Kadar polifenol total (% b/b)
		1	2	3	Rerata		
Ekstrak daun sirsak	4.176	0,500	0,442	0,511	0,480	712,67	17,07
Ekstrak kulit manggis	1.497	0,669	0,641	0,514	0,610	929,33	62,06
Ekstrak jamur Ling Zhi	7.493	0,239	0,255	0,249	0,247	325,45	4,34
Tablet F1	16.348,66	0,678	0,613	0,591	0,627	957,88	5,86
Tablet F2	16.348,66	0,455	0,483	0,509	0,483	716,42	4,38

**Gambar 5a. Kurva konsentrasi bahan aktif vs % inhibisi ekstrak daun sirsak (a), vs % inhibisi ekstrak kulit buah manggis (b), vs % inhibisi ekstrak jamur Ling Zhi (c).****Gambar 6. Kurva inhibisi radikal bebas DPPH tablet salut selaput F1 (a) dan F2 (b).**

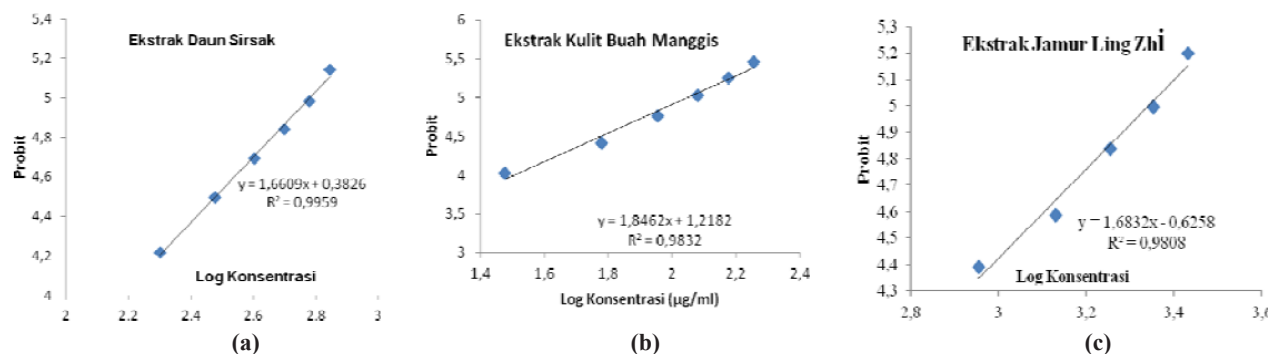
yaitu 67,53%, diikuti ekstrak daun sirsak yang pada konsentrasi 700 µg/mL memberikan % inhibisi sebesar 55,71%. dan terendah pada ekstrak jamur Ling Zhi, dengan konsentrasi 3150 µg/mL memberikan % inhibisi sebesar 63,37%.

Hasil penetapan aktivitas antioksidan tablet F1 dan F2 menunjukkan bahwa aktivitas antioksidan tablet F2 lebih tinggi dibandingkan dengan tablet F1, yaitu masing-masing dengan konsentrasi larutan sampel yang sama (50 µg/mL) memberikan aktivitas antioksidan dengan % inhibisi sebesar 17,29% dan 13,93%. Kurva konsentrasi vs % inhibisi tablet F1 dan F2 tertera pada Gambar 6.

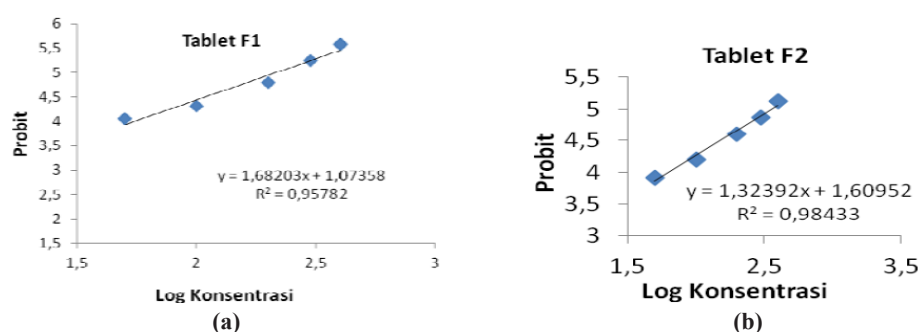
Penetapan Inhibitory Concentration (IC₅₀) Ekstrak Daun Sirsak, Ekstrak Kulit Buah Manggis, Ekstrak Jamur Ling Zhi, dan Tablet

Salut Selaput F1 dan F2. Inhibitory concentration (IC₅₀) bagi ekstrak daun sirsak, ekstrak kulit buah manggis dan ekstrak jamur Ling Zhi dihitung dengan analisis probit berdasarkan pada grafik fungsi linier log konsentrasi zat uji vs nilai probit dari aktivitas antioksidan zat uji. Hasil penetapan IC₅₀ bahan aktif ketiga ekstrak serta tablet salut selaput tertera pada Tabel 9 dan Gambar 7a, 7b dan 7c. serta tablet salut selaput F1 dan F2 tertera pada Gambar 8.

Nilai IC₅₀ bagi ekstrak daun sirsak, ekstrak kulit buah manggis dan ekstrak jamur Ling Zhi, berturut-turut adalah 602,64; 111,80 dan 2199,50 µg/mL. Ekstrak kulit buah manggis mempunyai nilai IC₅₀ terkecil, menunjukkan bahwa secara nominal dari ketiga bahan aktif tersebut yang mempunyai aktivitas antioksidan tertinggi adalah ekstrak kulit



Gambar 7. Kurva log konsentrasi bahan aktif vs probit % inhibisi ekstrak daun sirsak (a), ekstrak kulit buah manggis (b), ekstrak jamur Ling Zhi (c).



Gambar 8. Kurva log konsentrasi vs probit % inhibisi tablet salut selaput F1 (a) dan F2 (b).

Tabel 9. Hasil penetapan IC_{50} aktivitas antioksidan ekstrak dan tablet salut selaput F1 dan F2.

Nama sampel	Konsentrasi mg/mL	Persamaan regresi linier	IC_{50} (μ g/mL)
Ekstrak daun sirsak	200, 300, 400, 500, 600, 700	$y = 1,6609x + 0,3826$ $R^2 = 0,9959$	602,64
Ekstrak kulit buah manggis	30, 60, 90, 120, 150, 180	$y = 1,8462x + 1,2182$ $R^2 = 0,9832$	111,80
Ekstrak jamur Ling Zhi	900, 1350, 1800, 2250, 2700, 3150	$y = 1,6832x - 0,6258$ $R^2 = 0,9808$	2199,50
Tablet F1	50, 100, 200, 300, 400	$y = 1,68203x + 1,07358$ $R^2 = 0,95782$	215,93
Tablet F2	50, 100, 200, 300, 400	$y = 1,32392x + 1,60952$ $R^2 = 0,9843$	262,86

buah manggis. Ekstrak kulit buah manggis memiliki aktivitas antioksidan tergolong sedang, yaitu IC_{50} diantara 100-150 μ g/ml, ekstrak daun sirsak dan ekstrak jamur Ling Zhi memiliki aktivitas antioksidan lemah, yaitu IC_{50} lebih dari 150⁽²⁴⁾. Nilai IC_{50} aktivitas antioksidan tablet F1 adalah 215,93 μ g/mL dan tablet F2 adalah 262,86 μ g/mL, berarti aktivitas antioksidan tablet F1 lebih tinggi dari tablet F2.

Penetapan Aktivitas Imunomodulator Ekstrak Daun Sirsak, Ekstrak Kulit Buah Manggis, Ekstrak Jamur Ling Zhi dan Tablet Salut. Kadar karbon di dalam darah mencit setelah pemberian ekstrak dapat dilihat pada Tabel 10. Kecepatan eliminasi dan indeks fagositik serta kekuatan efek imunomodulator dapat dilihat pada Tabel 11.

Kriteria efek imunomodulator menurut H. Wagner⁽²⁵⁾: jika indeks fagositik (k) < 1: sediaan uji bersifat immunosupresif, jika k > 1: bersifat immunostimulasi, jika k antara 1,2-1,5 bersifat immunostimulasi sedang dan bersifat kuat jika k > 1,5.

Dapat dilihat dalam Tabel 11 bahwa ketiga macam ekstrak masing-masing tidak mempunyai efek imunomodulator, tetapi setelah dikombinasi menjadi tablet F1 dan F2 mempunyai efek immunostimulasi sedang. Tablet F2 mempunyai indeks fagositik 1,469 yang sedikit lebih baik dari pada tablet F1, yaitu sebesar 1,385. Ini mendukung pembuktian hipotesis, tablet F1 dan F2 memiliki efek sinergis karena adanya kombinasi ketiga macam bahan aktif di dalam tablet yang dibuat. Oleh sebab itu, rencana dosis tablet yang

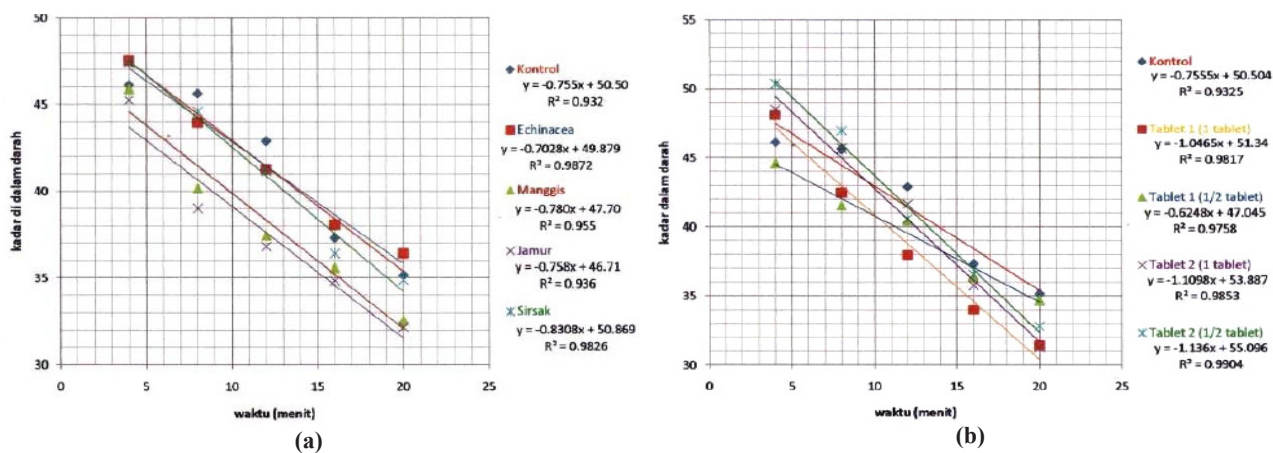


Tabel 10. Kadar karbon di dalam darah mencit setelah pemberian ekstrak atau tablet.

Bahan uji ekstrak/ tablet	Dosis (mg)	Kadar karbon di dalam darah					
		T0	T4	T8	T12	T16	T20
Kontrol +	0	29,33±1,65	46,13±4,65	45,65±3,04	42,90±3,46	37,33±5,19	35,18±6,32
Echinacea	250	28,60±2,03	47,53±2,05	43,95±0,84	41,27±3,21	38,06±2,83	36,42±5,11
Kulit manggis	100	28,80±1,97	45,90±7,19	40,17±8,45	37,45±3,97	35,58±3,30	32,58±5,27
Jamur Ling Zhi	125	27,80±0,66	45,25±1,91	39,02±4,09	36,82±4,29	34,84±2,98	32,18±2,29
Daun sirsak	100	27,33±0,46	47,40±1,06	44,62±4,05	41,17±4,34	36,43±5,18	34,88±6,67
Tablet F1	1 tab	25,40±0,70	48,10±3,46	42,48±3,06	37,93±4,97	33,98±4,32	31,42±5,47
Tablet F2	1 tab	24,90±2,88	48,48±5,05	45,70±5,32	41,66±6,55	35,75±6,46	31,26±5,69

Tabel 11. Kecepatan eliminasi dan indeks fagositik serta kekuatan efek imunomodulator.

Bahan uji ekstrak	Dosis (mg)	Kadar karbon dalam darah		
		Kecepatan eliminasi	Indeks fagositik (k)	Kriteria efek imunomodulator ⁽²⁵⁾
Kontrol	0	-0,755	1	Normal
Echinacea	250	-0,702	<1	Imunosupresi
Kulit buah manggis	100	-0,780	1,033	Normal, tidak berkhasiat imunomodulator
Jamur Ling Zhi	125	-0,758	1,00	Normal, tidak berkhasiat imunomodulator
Daun sirsak	100	-0,830	1,099	Normal, tidak berkhasiat imunomodulator
Tablet F1	1 tablet	-1,046	1,385	Imunostimulasi
Tablet F2	1 tablet	-1,109	1,469	Imunostimulasi

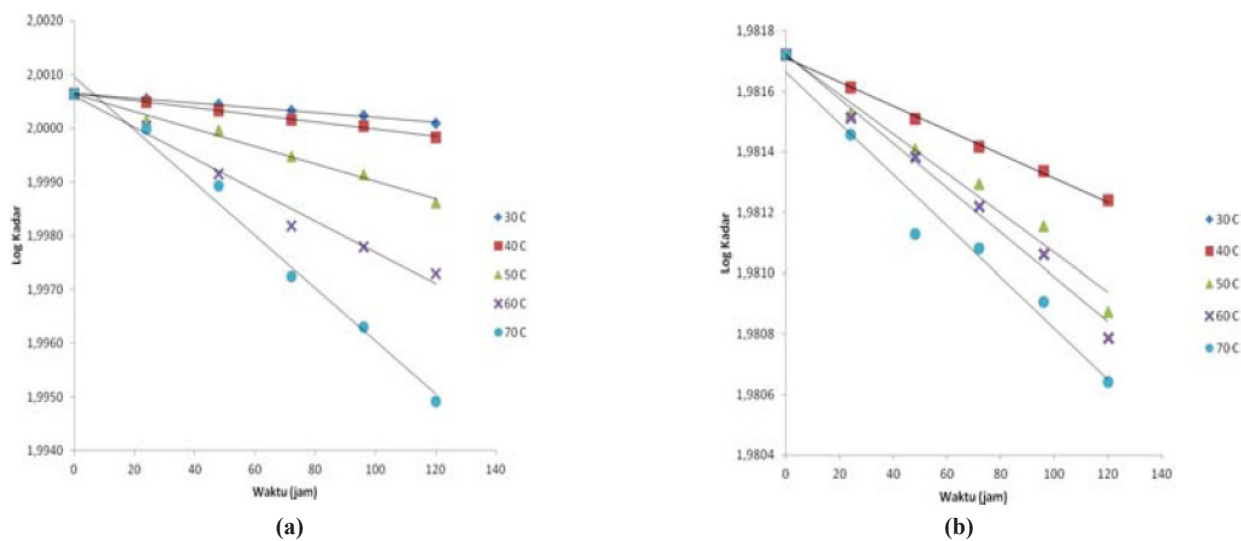


Gambar 9. Kurva kecepatan eliminasi partikel karbon setelah pemberian ekstrak (a), tablet F1 dan F2 (b).

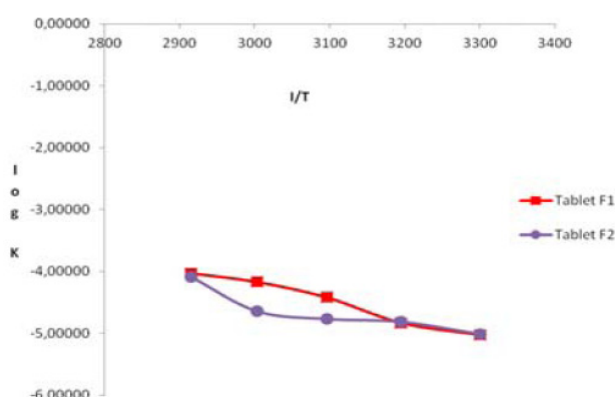
dibuat (yang merupakan penggabungan dosis masing-masing sediaan tunggal yang beredar di pasaran) dapat disarankan untuk dikurangi. Rencana dosis sehari 2 kali 4 tablet, menjadi sehari 2 kali 2 tablet, jauh lebih efektif dari pada dosis pemakaian imunomodulator yang ada di pasaran.

Kurva kecepatan eliminasi partikel karbon setelah pemberian masing-masing ekstrak dan tablet F1 dan F2 dapat dilihat pada Gambar 9a dan Gambar 9b.

Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa walaupun dosis masing-masing ekstrak diberikan yang sama, tidak terlihat memberikan efek imunomodulasi. Namun, apabila ketiga ekstrak dikombinasikan dalam tablet ternyata memberikan indeks fagositik cukup dan memberikan efek imunostimulasi, dengan kata lain kombinasi ketiga ekstrak dalam tablet tersebut mempunyai efek imunostimulasi yang sinergis dibandingkan dengan ekstrak tunggalnya.



Gambar 10. Profil penurunan kadar zat aktif α -mangostin dalam tablet formula F1 (a) dan F2 (b) pada berbagai suhu dan waktu penyimpanan.



Gambar 11. Plot log tetapan laju degradasi ($\log k$) vs suhu ($1/T$) untuk tablet formula F1 dan F2.

Uji Stabilitas Tablet Salut Selaput⁽²⁶⁾. Pengujian stabilitas tablet salut dilakukan dengan metode KCKT menggunakan petunjuk kadar zat aktif α -mangostin, sehingga profil penurunan kadar zat aktif antara formula F1 dan F2 dapat dibandingkan. Hasil pengujian stabilitas tablet salut (F1 dan F2) tertera pada Gambar 10a dan Gambar 10b.

Kadar zat aktif α -mangostin dikonversikan dalam % pada perhitungan teoritis dalam tiap tablet. Berdasarkan persamaan Arrhenius, selanjutnya dibuat plot log kadar zat aktif terhadap waktu, sehingga diperoleh persamaan regresi linier penurunan kadar zat aktif dengan tetapan laju degradasi k , yang kemudian digunakan untuk menghitung masa pakai.

Laju degradasi pada suhu 25 °C, dihitung melalui plot log tetapan laju ($\log k$) vs suhu ($1/T$) pada Gambar 11, dan diperoleh persamaan regresi linier, sehingga tetapan laju degradasi pada suhu kamar $\log k_{25}$ tablet F1 adalah = -5,19206 sehingga $k_{25} = 5,19206 \cdot 10^{-6}$.

Dengan batasan suatu produk dinyatakan sudah tidak memenuhi syarat bila kandungan zat aktif sudah kurang dari 90%, maka menggunakan nilai k_{25} ke persamaan Arrhenius $t_{90\%} = [2,3030 / k_{25}] \log C_0/C$, dengan $C_0 = 100\%$ dan $C = 90\%$ maka diperoleh nilai $t_{90\%}$ tablet F1 = 16.339 jam atau 1,865 tahun.

Dengan demikian, tablet salut F1 stabil selama 1,865 tahun. Dengan cara yang sama seperti tersebut di atas, diperoleh tablet salut F2 stabil selama 1,842 tahun. Dengan demikian, tablet F1 dinilai sedikit lebih baik, yakni 1,865 tahun dibandingkan dengan tablet F2 yang 1,842 tahun.

SIMPULAN

Tablet salut selaput mengandung ekstrak daun sirsak, ekstrak kulit buah manggis dan ekstrak jamur Ling Zhi telah dapat dibuat dan memenuhi semua persyaratan mutu tablet, kecuali syarat uji disolusi yang belum dapat ditetapkan. Uji aktivitas antioksidan ketiga ekstrak menunjukkan bahwa ekstrak kulit buah manggis, ekstrak daun sirsak dan ekstrak jamur Ling Zhi mempunyai nilai IC_{50} masing-masing 111,80 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 602,64 $\mu\text{g}/\text{mL}$ dan 2199,50 $\mu\text{g}/\text{mL}$, sedangkan tablet salut selaput F1 menunjukkan nilai $IC_{50} = 215,93 \mu\text{g}/\text{mL}$, lebih tinggi daripada tablet F2 dengan $IC_{50} = 363,86 \mu\text{g}/\text{mL}$. Uji aktivitas imunomodulator ketiga ekstrak menunjukkan bahwa ekstrak kulit buah manggis, ekstrak daun sirsak dan ekstrak jamur Ling Zhi, masing-masing tidak terdeteksi aktivitas



imunomodulatornya, tetapi tablet salut selaput F1 dan F2 masing-masing menunjukkan indeks fagositik 1,385 dan 1,469 aktivitas imunomodulator sedang. Dengan demikian, hipotesis terbukti bahwa kombinasi ketiga macam ekstrak tersebut memberikan efek sinergis dan dosis pemakaian menjadi sehari 2 kali 2 tablet, jauh lebih efektif dari pada dosis pemakaian imunomodulator yang ada di pasaran. Tablet salut selaput yang dibuat mempunyai stabilitas baik, yaitu tablet F1 = 1,865 tahun dan tablet F2 = 1,842 tahun.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih disampaikan kepada PT Kimia Farma Tbk dan karyawan, yang telah memberikan fasilitas dan bantuan pembuatan dan pengujian tablet serta kepada Pusat Penelitian Kimia LIPI yang telah memberikan fasilitas penelitian, sehingga penelitian ini dapat diselesaikan dengan baik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Alamgir M, Uddin SJ. Recent advances on the ethnomedicinal plants as immunomodulatory agents. *Journal Ethnomedicine, A Source of Complimentary Therapeutics*. 2010. 227-44.
2. Vinardell MP, Mitjans M. Immunomodulatory effect of polyphenols: *Electronic Journal of Environment, Agricultural and Food Chemistry*. 2008. 3357.
3. Jung HA, Su BN, Keller WJ, et al. Antioxidant xanthenes from the pericarp of *Garcinia mangostana* (mangosteen). *Journal of Cultural and Food Chemistry*. 2006. (54): 2077-82.
4. Ahmat N, Nik Azmin NF, Abdul Ghani N, et al. Bioactive xanthenes from the pericarp of *Garcinia mangostana*: *Middle-East Journal of Scientific Research*. 2010. 6 (2):123-7.
5. Yu L, Zhao M, Yang B, et al. Immunomodulatory and anticancer activities of phenolics from *Garcinia mangostana* fruit pericarp. [Abstract]. *Food Chemistry*. 2009. 116(4):969-73. Diperoleh dari www.sciencedirect.com. Diakses pada tanggal 08 Desember 2011.
6. Akao Y, Nakagawa Y, Iinuma M, et al. Anticancer effects of xanthenes from pericarp of mangosteen: *Int. J. Mol. Sci*. 2008. (9):355-70.
7. Moongkarndi P, Kosem N, Kaslungka S, et al. Antiproliferation, antioxidation and induction of apoptosis by *Garcinia mangostana* (mangosteen) on SKBR3 human breast cancer cell line. *Journal of Ethnopharmacology*. 2004. (90):161-6.
8. As'ari H. Pengaruh ekstrak kulit pericarp manggis (*Garcinia mangostana*) terhadap kadar kolesterol total, LDL dan HDL serum tikus putih jantan yang hiperkolesterolemia [tesis]. Surabaya: Airlangga University Library; 2010.
9. Chen SX, Wan M, Loh BN. Active constituents against HIV-1 protease from *Garcinia mangostana* [abstract]. *Planta Med*. 1996. 62(4):381-2.
10. Wasser SP. Reishi or Ling Zhi [Article]. *Encyclopedia of Dietary Supplements*. 2005. 603-19.
11. Tan BKH, Vanitha J. Immunomodulatory and antimicrobial effects of some traditional Chinese medicinal herbs: A review. *Current Medicinal Chemistry*. 2004. 11(11):1426.
12. Mardiana L, Ratnasari J. *Ramuan & khasiat Sirsak: Cetakan I*. Jakarta: Penebar Swadaya; 2011. 5-28.
13. Rudnic EM, Schwartz JB. Oral solid dosage forms, Remington's the Science and Practice of Pharmacy. 21st Ed. Lippincott Williams and Wilkins; 1995. 889-917.
14. Lieberman HA, Lachman L. *Pharmaceutical dosage forms: Tablets*. Vol. 1. 2nd Ed. New York: Marcel Dekker; 1989. 109-431.
15. Aulton ME. *Pharmaceutics the science of dosage form design*. 2nd Ed. Edinburg: Churchill Livingstone; 2002. 133-5.
16. Yodhnu S, Sirikatitham A, Wattanapiromsakul C. Validation of LC for the determination of α -mangostin in mangosteen peel extract: A tool for quality assessment of *Garcinia mangostana* L. *Journal of Chromatographic Science*. March 2009. (47):185-9.
17. Pothirat W, Gritsanapan W. HPLC quantitative analysis method for the determination of α -mangostin in mangosteen fruit rind extract. *Thai J of Agric Sci*. 2009. 42(1):7-12.
18. Kosem N, Han YH, Moongkarndi. Antioxidant and cytoprotective activities of methanolic extract from *Garcinia mangostana* hulls. *Journal of the Science Society of Thailand*. 2003. 33:283-92.
19. Juvekar AR, et al. *In vitro* and *in vivo* evaluation of immunomodulatory activity of methanol extract of *Momordica charantia* fruits. *Drug Invention Today*. 2009. 1(2):89-94.
20. Samir C, Patel et al. Scrutinizing the role of aqueous extract of *Trapa bipinosa* as an immunomodulator in experimental animals. *International Journal Research Pharmacy Science*. 2010. (1):13-9.
21. Departemen Kesehatan RI. *Farmakope Indonesia edisi IV*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia; 1995.
22. *United States Pharmacopeia*. 34th Ed. Rockville: The United States Pharmacopeial Convention; 2011. 706, 742-3, 874-6.
23. *British Pharmacopeia Commission*. *British Pharmacopoeia 2009: Vol. IV*, London: British Pharmacopoeia Commission; 2008. Appendix XIIB A 303, XIIC A 313.
24. Purwaningsih S. Aktifitas antioksidan dan komposisi kimia keong mata merah (*Cerithidae obtusa*). *Jurnal Ilmu Kelautan*. 2012. 17(1):39-48. Diperoleh dari www.ejournal.undip.ac.id diakses tanggal 13 Januari 2013.
25. Wagner H. *Immunomodulatory agents from plants*. Basel: Birkhouse; 1999. 7.
26. WHO. *Stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products*.



Vol 12, 2014

Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia 138

- Annex 2, Appendix 1. World Health Organization Technical Report Series No. 953. 2009. 117-23.
27. Depkes RI. Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia No.701/MENKES/PER/VIII/2009 tentang Pangan Iradiasi. Jakarta: Depkes RI; 2009. 4.
 28. Dewan Standarisasi Nasional-DSN. Cara uji cemaran mikroba. Jakarta: SNI 01-2897-1992.
 29. Abdullah F. Cytotoxic and wild type P-53 promoting activities of selected Zingiberaceae species in colon cancer cell lines (tesis). Kuala Lumpur: Faculty of Science University of Malaya; 2009. 25-26.
 30. Leswara ND. Radiofarmasi. Depok: Penerbit UI; 2005. 117, 119-20.

