

**OPTIMASI GELATIN SEBAGAI PENGIKAT PADA SEDIAAN TABLET
KEFIR MENGGUNAKAN TEKNIK *FREEZE DRY***

TUGAS AKHIR

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Farmasi**



Oleh :

**Maradilla Laras Wilujeng
NIM 155070501111022**

**PROGRAM STUDI SARJANA FARMASI
JURUSAN FARMASI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS BRAWIJAYA
MALANG
2019**

DAFTAR ISI

Cover.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN	iii
KATA PENGANTAR	v
ABSTRAK.....	vi
ABSTRACT	vii
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR GAMBAR.....	xiv
DAFTAR SINGKATAN.....	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah	5
1.3 Tujuan Penelitian	5
1.3.1 Tujuan Umum.....	5
1.3.2 Tujuan Khusus	5
1.4 Manfaat Penelitian	5
1.4.1 Manfaat Akademik	5
1.4.2 Manfaat Praktis	6
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA.....	7
2.1. Kefir	7
2.1.1 Pengertian Kefir	7
2.1.2 Manfaat Kefir.....	8

2.1.3 Sifat Fisika Kimia.....	8
2.1.4. Perbedaan Kefir dan Yogurt.....	11
2.2 Diare	12
2.2.1. Definisi Diare.....	12
2.2.2. Patofisiologi.....	12
2.2.3. Penatalaksanaan diare.....	13
2.3.Probiotik.....	15
2.3.1. Definisi Probiotik	15
2.3.2. Bentuk Sediaan Probiotik	16
2.3.3. Dosis Probiotik untuk Diare	17
2.3.4. Mekanisme Probiotik.....	18
2.4 <i>Freeze Drying</i>	19
2.4.1 <i>Definisi Freeze drying</i>	19
2.4.2 Keuntungan & Kerugian <i>Freeze drying</i>	20
2.4.3 Teknik <i>Freeze Drying</i>	20
2.4.4 Prinsip <i>Freeze Drying</i>	21
2.5 Tablet.....	23
2.5.1 Definisi	23
2.5.2 Metode Pembuatan Tablet.....	24
2.5.2.1 Granulasi Basah	24
2.5.2.2 Granulasi Kering	24
2.5.2.3 Cetak Langsung.....	25
2.6 Bahan Ekspien Tambahan	25
2.6.1 Avicel PH 101.....	25
2.6.2 ISP	26
2.6.3 Gelatin.....	28
2.6.4 Explotab.....	30
2.6.5 Mg Stearat	32
2.6.6. Talkum.....	33
BAB 3. KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN	34
3.1 Kerangka Konsep.....	34
3.2 Penjabaran Kerangka Konsep.....	35
3.3 Hipotesis Penelitian.....	36
BAB 4. METODE PENELITIAN.....	37

4.1 Rancangan Penelitian	37
4.2 Variabel Penelitian	37
4.3 Lokasi dan Waktu Penelitian	37
4.4 Bahan Penelitian	38
4.5 Alat-alat Penelitian	38
4.6 Definisi Operasional	38
4.7 Formulasi Tablet Kefir	40
4.7.1 Perhitungan Dosis	40
4.7.2 Rancangan Formula Tablet	40
4.7.3 Rasionalisasi Formula	41
4.8 Prosedur Penelitian	42
4.8.1 Prosedur Pembuatan Kefir <i>Freeze Drying</i>	42
4.8.2 Evaluasi Kefir <i>Freeze Drying</i>	43
4.8.2.1 Kompresibilitas	43
4.8.2.2 Porositas	44
4.8.3 Tahap Pembuatan Campuran Serbuk dan Granulasi	45
4.8.4 Evaluasi IPC Karakteristik Fisik Serbuk	46
4.8.4.1 Persentase Fines	46
4.8.4.2 Kompresibilitas	46
4.8.4.3 Porositas	47
4.8.4.4 Kecepatan Alir	48
4.8.4.5 Sudut Istirahat	49
4.8.4.6 <i>Moisture Content</i>	50
4.8.5. Penambahan Fase Luar Granul dan Pencetakan Tablet	50
4.8.6. Evaluasi Akhir Tablet	51
4.8.6.1 Uji Organoleptik	51
4.8.6.2 Keragaman Bobot	51
4.8.6.3 Keseragaman Ukuran Tablet	52
4.8.6.4 Kekerasan Tablet	53
4.8.6.5 Kerapuhan Tablet	53
4.8.6.6 Waktu Hancur Tablet	54
4.9 Analisis Data	55
4.9.1 Analisis Data Deskriptif	55
4.9.2 Analisis Data Statistik	55

BAB 5. HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA	58
5.1 Hasil Penelitian	58
5.1.1 Kefir <i>Freeze Drying</i>	58
5.1.2 Evaluasi Kefir <i>Freeze Drying</i>	58
5.1.3 Optimasi Penambahan ISP	60
5.1.4 Hasil Uji Pemeriksaan IPC	63
5.1.4.1 Persentase Fines	63
5.1.4.2 Kompresibilitas	64
5.1.4.3 Porositas	66
5.1.4.4 Kecepatan Alir	67
5.1.4.5 Sudut Istirahat	69
5.1.4.6 Moisture Content	70
5.1.5 Hasil Uji Evaluasi Akhir Tablet.....	71
5.1.5.1 Organoleptik.....	71
5.1.5.2 Keragaman Bobot	72
5.1.5.3 Keseragaman Ukuran.....	75
5.1.5.4 Kekerasan	78
5.1.5.5 Kerapuhan.....	80
5.1.5.6 Waktu Hancur	81
BAB 6. PEMBAHASAN	84
6.1 Pembahasan Hasil Penelitian	84
6.2 Implikasi Dibidang Farmasi	96
6.3 Keterbatasan Penelitian	96
BAB 7. KESIMPULAN DAN SARAN	98
7.1 Kesimpulan	98
7.2 Saran	98
DAFTAR PUSTAKA	100
LAMPIRAN	112

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1. Uji Aktivitas Antibakteri Bakteriosin dari BAL.....	10
Tabel 2.2. Kebutuhan Probiotik untuk Diare Akut pada Dewasa	18
Tabel 2.3. Perbedaan Pengeringan Biasa Dan Pengeringan Beku	23
Tabel 2.4. Sifat Fisika Kimia Avicel PH 101	26
Tabel 2.5. Sifat Fisika Kimia Gelatin	30
Tabel 2.6. Sifat Fisika Kimia Explotab.....	31
Tabel 2.7. Sifat Fisika Kimia Magnesium Stearat.....	32
Tabel 2.8. Sifat Fisika Kimia talk	33
Tabel 4.1. Formula Tablet kefir konsentrasi gelatin 5%,8%,dan 10%.....	40
Tabel 4.2. Hubungan Kompresibilitas dengan Sifat Alir.....	44
Tabel 4.3. Interpretasi hasil Kompresibilitas.....	47
Tabel 4.4. Interpretasi hasil Kecepatan Alir.....	49
Tabel 4.5. Interpretasi Hasil Sudut Istirahat	50
Tabel 4.6. Interpretasi Hasil Keragaman Bobot.....	52
Tabel 5.1 Hasil Evaluasi Kefir Freeze Drying	59
Tabel 5.2 Hasil Perhitungan Fines pada Setiap Formula	63
Tabel 5.3 Hasil Uji <i>Post-Hoc</i> Persen Fines	64
Tabel 5.4 Hasil Perhitungan Kompresibilitas pada Setiap Formula	65
Tabel 5.5 Hasil Uji <i>Mann-Whitney</i> Kompresibilitas	65
Tabel 5.6 Hasil Perhitungan Porositas pada Setiap Formula	66
Tabel 5.7 Hasil Uji <i>Mann-Whitney</i> Porositas	67
Tabel 5.8 Hasil Perhitungan Kecepatan Alir pada Setiap Formula	67
Tabel 5.9 Hasil Uji <i>Post-Hoc</i> Kecepatan Alir	68

Tabel 5.10 Hasil Perhitungan Sudut Istirahat pada Setiap Formula	69
Tabel 5.11 Hasil Uji <i>Post-Hoc</i> Sudut Istirahat	70
Tabel 5.12 Hasil Uji <i>Moisture Content</i> pada Setiap Formula	71
Tabel 5.13 Hasil Uji Keragaman Bobot pada Setiap Formula	73
Tabel 5.14 Spesifikasi Keragaman Bobot Setiap Formula	73
Tabel 5.15 Hasil Uji <i>Post-Hoc</i> Keragaman Bobot.....	75
Tabel 5.16 Hasil Uji Keseragaman Ukuran pada Setiap Formula.....	76
Tabel 5.17 Spesifikasi Keseragaman Ukuran Setiap Formula.....	76
Tabel 5.18 Hasil Uji <i>Mann-Whitney</i> Diameter Keseragaman Ukuran	77
Tabel 5.19 Hasil Uji <i>Mann-Whitney</i> Tebal Keseragaman Ukuran.....	78
Tabel 5.20 Hasil Uji Kekerasan Tablet pada Setiap Formula	79
Tabel 5.21 Hasil Uji <i>Mann-Whitney</i> Kekerasan Tablet	80
Tabel 5.22 Hasil Uji Kerapuhan Tablet pada Setiap Formula.....	80
Tabel 5.23 Hasil Uji <i>Post-Hoc</i> Kerapuhan Tablet	81
Tabel 5.24 Hasil Uji Waktu Hancur pada Setiap Formula.....	82
Tabel 5.25 Hasil Uji <i>Post-Hoc</i> Waktu Hancur.....	83

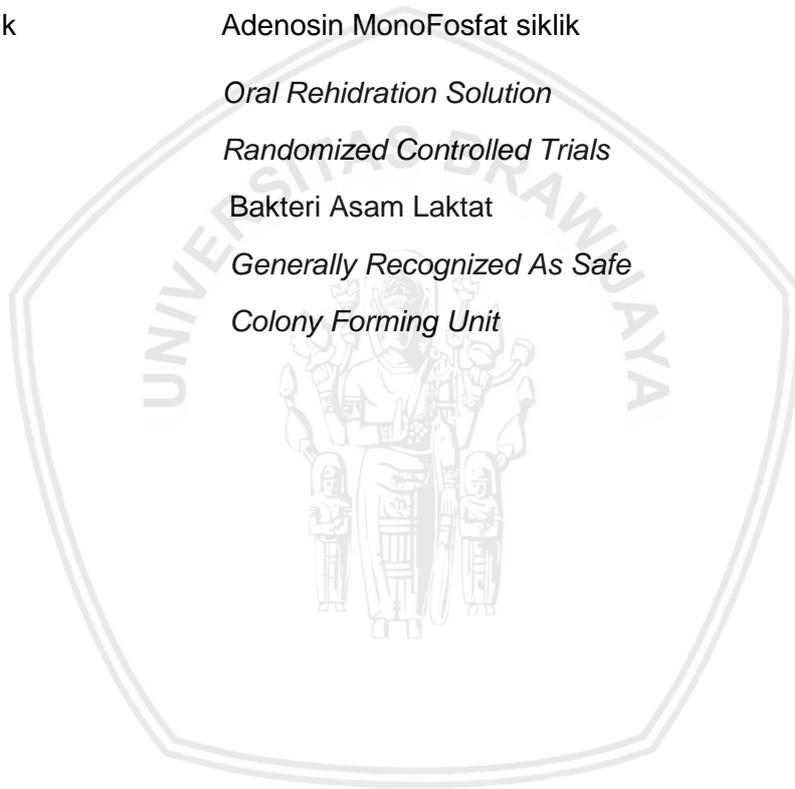
DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Mekanisme Interaksi Probiotik.....	19
Gambar 2.2 Mekanisme terjadinya pengeringan beku	21
Gambar 2.3 Perbedaan Mekanisme Proses Pengeringan Biasa & Pengeringan Beku.....	21
Gambar 2.4 Struktur Kimia Avicel PH 101	26
Gambar 2.5 Struktur Kimia Gelatin	29
Gambar 2.6 Struktur Kimia Explotab.....	31
Gambar 2.7 Struktur Kimia Magnesium Stearat.....	32
Gambar 3.1 Kerangka Konsep Penelitian	34
Gambar 5.1 Hasil Kefir <i>Freeze Drying</i>	59
Gambar 5.2 Tablet Kefir.....	71



DAFTAR SINGKATAN

WHO	<i>World Health Organization</i>
IPC	<i>In Process Control</i>
ANOVA	<i>Analysis Of Variance</i>
WGO	<i>World Gastroenterology Organisation</i>
AMF siklik	Adenosin MonoFosfat siklik
ORS	<i>Oral Rehidration Solution</i>
RCT	<i>Randomized Controlled Trials</i>
BAL	Bakteri Asam Laktat
GRAS	<i>Generally Recognized As Safe</i>
CFU	<i>Colony Forming Unit</i>



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Perhitungan dan Penimbangan.....	112
Lampiran 2. Data hasil evaluasi kefir <i>Freeze Drying</i>	115
Lampiran 3. Data Hasil Uji Persen Fines	116
Lampiran 4. Data Hasil Uji Kompresibilitas	117
Lampiran 5. Data Hasil Uji Porositas.....	118
Lampiran 6. Data Hasil Uji Kecepatan Alir	119
Lampiran 7. Data Hasil Uji Sudut Istirahat	120
Lampiran 8. Data Hasil Uji Keragaman Bobot.....	121
Lampiran 9. Data Hasil Uji Keseragaman Ukuran	122
Lampiran 10. Data Hasil Uji Kekerasan	124
Lampiran 11. Data Hasil Uji Kerapuhan.....	125
Lampiran 12. Data Hasil Uji Waktu Hancur.....	126
Lampiran 13. Hasil Uji SPSS	127

HALAMAN PENGESAHAN
TUGAS AKHIR

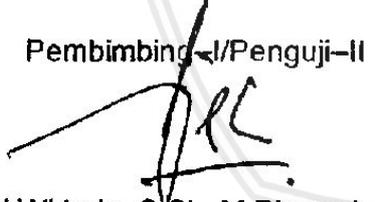
OPTIMASI GELATIN SEBAGAI PENGIKAT PADA SEDIAAN TABLET KEFIR
MENGUNAKAN TEKNIK *FREEZE DRY*

Oleh :
MARADILLA LARAS WILUJENG
155070501111022

Telah diuji pada
Hari : Jumat
Tanggal : 24 Mei 2019
Dan dinyatakan lulus oleh:

Penguji-I

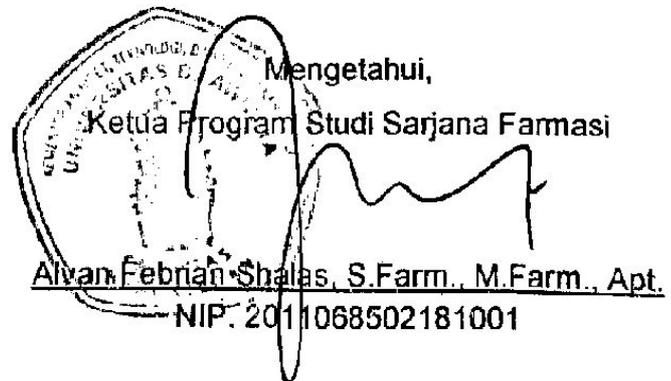

Oktavia Eka Puspita, S.Farm., M.Sc., Apt
NIP. 2011068510252001

Pembimbing-I/Penguji-II


Ferri Widodo, S.Si., M.Biomed., Apt
NIP.2009127503151001

Pembimbing-II/Penguji-III


Ika Putri Nurhayati, S.Farm., M.Sc., Apt
NIP. 2013048909152001

Mengetahui,
Ketua Program Studi Sarjana Farmasi

Alvan Febrian Shalas, S.Farm., M.Farm., Apt.
NIP. 2011068502181001

ABSTRAK

Laras, Maradilla. 2019. **Optimasi Gelatin Sebagai Pengikat Pada Sediaan Tablet Kefir dengan Menggunakan Teknik *Freeze Dry***. Tugas Akhir. Program Studi Sarjana Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Pembimbing: (1) Ferri Widodo, Ssi., M.Biomed., Apt (2) Ika Putri Nurhayati, S.Farm., M.Sc., Apt.

Bentuk sediaan probiotik yang tersedia di pasaran saat ini dirancang untuk memenuhi permintaan konsumen dalam hal kemudahan penggunaan, sehingga dapat meningkatkan akseptabilitas konsumen. Teknik pengeringan beku (*freeze drying*) dapat mengurangi rusaknya bakteri yang terdapat pada kefir agar tetap hidup selama proses pengeringan. Tujuan dari pembuatan sediaan tablet kefir yaitu untuk mengoptimasi formula sediaan tablet kefir dengan konsentrasi gelatin yang berbeda yaitu 5%, 8%, 10% pada F1, F2, F3 sehingga dihasilkan tablet yang memenuhi kriteria uji evaluasi IPC serta memenuhi evaluasi akhir tablet. Metode dari pembuatan sediaan tablet kefir ini adalah metode granulasi basah. Hasil dari pembuatan tablet kefir dengan perbedaan konsentrasi mencapai spesifikasi yang dipersyaratkan. Hasil dari uji evaluasi akhir tablet menunjukkan bahwa untuk uji keragaman bobot, keseragaman ukuran dan waktu hancur sudah mencapai spesifikasi yang dipersyaratkan. Namun untuk uji kekerasan dan uji kerapuhan F1 dengan konsentrasi gelatin 5% tidak mencapai spesifikasi yang dipersyaratkan dengan hasil uji kekerasan sebesar $2,300\text{kg}\pm 0,510$ dan uji kerapuhan sebesar $7,952\%\pm 0,741$. Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa formula tablet kefir yang optimal digunakan yaitu pada F3 dengan konsentrasi gelatin 10%. Penggunaan gelatin sebagai pengikat pada formula tablet kefir memberi pengaruh terhadap sifat fisik granul dan tablet yang dihasilkan. Semakin besar konsentrasi gelatin yang ditambahkan, maka akan meningkatkan kekerasan dan waktu hancur, namun akan menurunkan kerapuhan.

Kata kunci: kefir, gelatin, *freeze drying*, granulasi basah.

ABSTRACT

Laras, Maradilla. 2019. **Optimization of Gelatin as a Binder on Kefir Tablet Preparation by Using Freeze Dry Technique.** Final Assignment, Pharmacy Program of Medical Faculty Brawijaya University. Supervisors: (1) Ferri Widodo, Ssi., M.Biomed., Apt (2) Ika Putri Nurhayati, S.Farm., M.Sc., Apt.

Probiotic dosage forms available on the market today are designed to meet consumer demand in terms of ease, to increase consumer acceptability. *Freeze drying* techniques was used in this study to maintain viability of bacteria in kefir during drying process. The aim of this study is to optimize the kefir tablet preparation using different concentrations of gelatin as tablet binder which are 5%, 8%, 10% in F1, F2, F3 respectively to produce tablets that meet the IPC evaluation test criteria and final evaluation. The method used to produce kefir tablet is wet granulation method. All formula fulfill the specification of weight diversity test, uniformity in size and disintegration time. However, for the hardness test and friability test of F1 with 5% gelatin concentration did not reach the required specifications with hardness test results of $2,300 \text{ kg} \pm 0,510$ and friability test of $7,952\% \pm 0,741$. Based on the results of the study it can be concluded that the optimal kefir tablet formula was used in F3 with 10% gelatin concentrations. The use of gelatin as a tablet binder in the kefir tablet formula has an influence on the physical properties of granules and tablets produced. The higher concentration at gelatin increase hardness and disintegration time but decrease friability.

Keywords : kefir, gelatin, *freeze drying*, wet granulation.

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Saat ini banyak penyakit yang terjadi akibat adanya bakteri patogen yang dapat menimbulkan infeksi, salah satunya infeksi pada saluran pencernaan. Infeksi saluran pencernaan ini dapat mengakibatkan masalah pencernaan seperti diare, mual, muntah dan gejala infeksi lainnya. Hasil riset kesehatan dasar (Riskesdas) tahun 2007 menunjukkan prevalensi nasional diare (berdasarkan diagnosis tenaga kesehatan dan keluhan responden) adalah 9%. Distribusi berdasarkan kelompok umur, prevalensi diare tertinggi terdapat pada balita sebesar 16,7%. Dalam hal mortalitas, penyebab kematian karena diare dengan proporsi kematian untuk seluruh kelompok umur sebesar 3,5%, berada dalam urutan 13 dari 22 penyebab kematian baik penyakit menular ataupun penyakit tidak menular. Jika dikelompokkan berdasarkan kelompok penyakit menular maka proporsi kematian karena diare adalah sebesar 13,2% yang berada pada urutan ke 4 dari 10 penyebab kematian. Penyebab kematian karena diare tertinggi pada kelompok usia 29 hari-11 bulan (31,4%) dan usia 1-4 tahun (25,2%). Dari data-data tersebut di atas tampak bahwa diare, baik yang disebabkan oleh virus, bakteri dan protozoa masih merupakan masalah kesehatan masyarakat utama yang perlu penanganan dan kajian dari berbagai aspek.

Penatalaksanaan diare akut yaitu dengan penggantian cairan dan elektrolit serta obat antidiare untuk diare akut non infeksi seperti pemberian probiotik (*World Gastroenterology Organisation*, 2012). Probiotik

bermanfaat untuk memperbaiki keseimbangan mikroflora intestinal dan dapat mencegah serta mengobati kondisi patologik usus apabila diberikan secara oral (Wapada, 2012). Penatalaksanaan diare akut menurut *Guideline World Gastroenterology Organisation (WGO)* terdiri dari pengobatan dehidrasi (terapi rehidrasi dan nutrisi), probiotik, terapi farmakologi (agen antimotilitas, agen antisekretori, adsorben, dan antimikroba), vaksin untuk pencegahan, dan perawatan rawat inap.

Bakteri yang berperan dalam infeksi saluran pencernaan ini yaitu bakteri *Staphylococcus aureus* yang sering ditemukan pada makanan kotor. Oleh karena itu, diperlukan adanya aktivitas antibakteri yang dapat membunuh atau menghambat pertumbuhan bakteri patogen tersebut. Salah satu alternatif yang dapat digunakan yaitu dengan menggunakan antibiotik. Namun penggunaan antibiotik dapat menimbulkan efek hipersensitif, alergi, ataupun bisa menimbulkan efek resistensi sehingga tidak digunakan dalam jangka waktu yang lama. Penggunaan antibiotik dengan dosis yang lebih dari dosis lazim dapat mengakibatkan toksisitas dan penggunaan antibiotik dengan dosis yang kurang dapat mengakibatkan resistensi pada jenis antibiotik yang diberikan (Carol *et al*, 2009). Perlu adanya alternatif lain yang memiliki efek lebih baik dengan resiko resistensi lebih kecil dibandingkan dengan antibiotik salah satu alternatifnya yaitu bisa dengan menggunakan probiotik alami seperti kefir.

Kefir adalah susu probiotik tradisional yang telah difermentasi dan berasal dari pegunungan Kaukasus dan merupakan hasil fermentasi bakteri asam laktat dan khamir (ragi). Kefir dibuat dari biji kefir dan mengandung lebih dari 50 spesies bakteri asam laktat, ragi, dan bakteri

asam asetat. Mikroorganismenya ini dapat ditemukan pada polisakarida dan matriks protein dari biji kefir (Yun-Ju *et al*, 2018). Kefir dapat dibuat dari fermentasi susu sapi, kambing, kerbau, unta dan kedelai dengan penambahan biji kefir sebagai starter yang terdiri dari sejumlah bakteri asam laktat (BAL) dan *yeast* yang terikat dalam matriks polisakarida (O'Brien *et al*, 2016).

Bentuk sediaan probiotik yang tersedia di pasaran saat ini dirancang untuk memenuhi permintaan konsumen dalam hal kemudahan penggunaan, kemudahan pada penggunaan bersama makanan dan tujuan penargetan dari perancangan bentuk sediaan itu sendiri. Bentuk probiotik sediaan cair memiliki kekurangan yaitu kurang efisien dalam hal stabilitas saat penyimpanan maupun dalam pengemasan sehingga kemungkinan untuk ditumbuhi bakteri lain lebih besar dibandingkan dalam bentuk serbuk. Sebagian besar produk probiotik terdiri dari kombinasi strain probiotik dan tersedia dalam bentuk bubuk, kapsul, tablet, cair, permen karet, tablet hisap, kemasan stik, dll (Saxelin, 2008).

Bentuk sediaan tablet merupakan salah satu metode untuk mempertahankan kelangsungan hidup bakteri probiotik dari kondisi luar lingkungan (Calinescu dan Mateescu, 2008). Bentuk sediaan tablet juga telah terbukti merupakan bentuk sistem penghantaran yang baik untuk probiotik dan berpengaruh dalam meningkatkan jumlah sel yang dapat hidup hingga mencapai usus. Selain itu dengan bentuk sediaan tablet juga akan mempermudah pemberian kepada pasien dan stabilitas masa penyimpanan lebih meningkat dibandingkan dengan sediaan cair. Sediaan tablet memiliki kelebihan yaitu dosis yang akurat, mudah diadministrasikan,

diterima oleh pasien, dan dapat diproduksi dalam skala besar (Klayraung *et al*, 2009).

Metode pengeringan beku (*freeze drying*) merupakan salah satu teknik pengeringan pangan, dari proses ini menghasilkan produk yang stabil, tidak rentan ditumbuhi bakteri karena proses pengeringannya menyebabkan nilai aktivitas air menjadi turun. Selain itu juga dapat mempertahankan mutu hasil pengeringan, khususnya untuk produk-produk yang sensitif terhadap panas (Hariyadi, 2013).

Proses formulasi tablet membutuhkan adanya eksipien atau bahan tambahan dalam proses pembuatan tablet. Bahan tambahan tersebut dapat berupa bahan pengisi, bahan pengikat, bahan pelicin, dan bahan penghancur. Bahan pengikat ditambahkan untuk meningkatkan kohesivitas pada serbuk sehingga dapat membentuk massa yang kompak pada saat dikompresi. Bahan pengikat yang digunakan dalam penelitian ini adalah gelatin. Konsentrasi gelatin sebagai pengikat pada pembuatan tablet yang paling sering digunakan berkisar antara 1% - 10% (Siregar & Wikarsa, 2010). Gelatin merupakan bahan pengikat yang biasa digunakan dalam formulasi tablet karena secara komersial lebih ekonomis dan tidak bereaksi dengan hampir semua obat. Gelatin merupakan bahan amfoter sehingga dapat bereaksi dengan bahan bersifat asam maupun basa, larut dalam air panas, stabil di udara dalam bentuk kering (Rowe, 2009). Berdasarkan uraian diatas maka perlu dilakukan penelitian tentang optimasi formula tablet kefir dengan gelatin sebagai pengikat menggunakan teknik *freeze drying*. Agar diketahui formula tablet kefir yang optimum dengan stabilitas yang baik sesuai dengan kriteria uji evaluasi

tablet, sehingga aman untuk di konsumsi masyarakat sebagai bentuk inovasi baru bentuk sediaan probiotik.

1.2. Rumusan Masalah

1. Apakah optimasi formula sediaan tablet kefir dengan konsentrasi gelatin sebagai pengikat yang berbeda dapat menghasilkan tablet yang memenuhi kriteria uji evaluasi IPC serta memenuhi kriteria uji evaluasi keseragaman ukuran, keragaman bobot, kerapuhan, kekerasan, dan waktu hancur?
2. Berapakah konsentrasi pengikat gelatin yang menghasilkan formula optimum?

1.3. Tujuan Penelitian

1. Dapat mengetahui optimasi formula sediaan tablet kefir dengan konsentrasi gelatin sebagai pengikat yang berbeda untuk menghasilkan tablet yang memenuhi kriteria uji evaluasi IPC serta memenuhi kriteria uji evaluasi keseragaman ukuran, keragaman bobot, kerapuhan, kekerasan, dan waktu hancur.
2. Dapat mengetahui konsentrasi pengikat gelatin yang menghasilkan formula optimum.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Akademik

Penelitian ini diharapkan mampu memberikan informasi yang berguna bagi pengembangan ilmu pengetahuan bidang farmasetik dan

pengembangan probiotik untuk menciptakan inovasi baru dibidang kesehatan terutama mengenai metode pembuatan probiotik kefir menjadi bentuk sediaan tablet menggunakan teknik *freeze drying* dengan gelatin sebagai pengikat guna meningkatkan akseptabilitas konsumen, sehingga akan mengurangi efek samping resistensi dari antibiotik sintetik yang beredar.

1.4.2. Manfaat Praktis

Melalui penelitian ini diharapkan mahasiswa dapat berkontribusi dalam pengembangan probiotik untuk terapi penunjang masalah pencernaan salah satunya diare. Selain itu secara aplikatif hasil penelitian ini diharapkan dapat diterapkan dalam usaha mendapatkan sumber bentuk sediaan baru yaitu bentuk sediaan tablet probiotik kefir yang bermanfaat bagi ilmu pengetahuan sebagai wujud pemanfaatan sumber daya alam.



BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Kefir

2.1.1. Pengertian Kefir

Kefir merupakan produk susu fermentasi yang secara turun temurun digunakan untuk menjaga kesehatan, terutama di daerah Caucasia. Kefir diproduksi menggunakan berbagai jenis susu. Kefir juga merupakan sumber probiotik alami yang mudah dicerna. Proses terbentuknya kefir terjadi karena adanya aktivitas fermentasi dari biji kefir yang merupakan kultur starter alami, biji kefir tersebut mengandung beragam bakteri asam laktat, bakteri asam asetat dan ragi dalam matriks polisakarida. Mikroorganisme dalam biji-bijian itu berproliferasi dalam susu dan menghasilkan asam laktat dan senyawa rasa lainnya sehingga dengan adanya fermentasi menyebabkan terjadinya perubahan fisikokimia (Guzel-Seydim *et al*, 2011).

Kefir merupakan minuman fermentasi yang memiliki kemampuan probiotik. Asam Laktat sebagai penghambat bakteri patogen yang dihasilkan oleh kefir pada saat proses fermentasi berasal dari laktosa yang terkandung dalam susu sebagai medium fermentasi. Kefir juga mengandung CO₂, diasetil, asetaldehida dan hidrogen peroksida dan bakteriosin suatu senyawa protein yang menunjukkan aktivitas antibakteri terhadap bakteri sejenis (Surono, 2004).

2.1.2. Manfaat Kefir

Kefir sebagai minuman yang bergizi tinggi dengan kandungan gula susu (laktosa) yang relatif rendah dibandingkan susu murni. Kefir sangat bermanfaat bagi penderita lactose intolerant atau tidak tahan terhadap laktosa, karena kandungan laktosa dalam kefir telah dicerna menjadi glukosa dan galaktosa oleh enzim laktase dari mikroba dalam bibit kefir. Kefir juga berpotensi menyembuhkan beberapa penyakit metabolisme seperti diabetes, asma, arteriosklerosis dan jenis tumor tertentu (Usmiati, 2007).

Menurut Winarti tahun 2010, serat makanan di dalam usus akan difermentasi oleh bakteri usus menghasilkan asam-asam lemak rantai pendek seperti asam asetat, propionat, suksinat, butirat, yang dapat digunakan oleh *Bifidobacteria* serta dapat menurunkan pH feses. Dibandingkan dengan produk lainnya susu fermentasi kefir memiliki beberapa kelebihan yaitu terdapat bakteri probiotik yang terbukti dapat menghambat pertumbuhan bakteri patogen di dalam saluran pencernaan dan juga terdapat mikroflora alami yang dapat memperbaiki proses pencernaan. Selain itu kefir memberikan daya tahan alami terhadap infeksi dalam usus, mencegah sembelit, memproduksi vitamin B dan senyawa antimikroba (Sari, 2007).

2.1.3. Sifat Fisika Kimia

Kefir memiliki kadar asam laktat 0,8-1%, alkohol 0,5-2,5%, CO₂, kelompok vitamin B dan rasio diasetil-asetaldehid 3,1. Komposisi kimiawi kefir tergantung pada susu yang digunakan sebagai bahan bakunya, yaitu protein 3,91%, laktosa 2,88%, lemak 2,57% dan etanol 0,94% serta kefir memiliki pH 3,77 – 4,19 dengan derajat keasaman 1% (Sawitri, 2012).

Temperatur dan lama penyimpanan kefir merupakan faktor yang harus diperhatikan untuk mempertahankan kualitas kefir. Selama proses fermentasi, terjadi penurunan pH dan peningkatan jumlah asam laktat yang dihasilkan Bakteri Asam Laktat (BAL), selanjutnya *yeast* akan menghasilkan etanol. Temperatur, lama penyimpanan, starter dan kondisi optimum fermentasi akan mempengaruhi sifat fisika kimia dan sensori kefir (Kakisu *et al.*, 2011).

Selama penyimpanan terjadi perubahan biokimia pada kefir, dan temperatur penyimpanan berperan penting terjadinya proses biokimia tersebut. Pada temperatur beku, mikroorganisme dalam kefir mengalami kerusakan, sedangkan pada temperatur dingin hanya terjadi perubahan aktivitas metabolisme menjadi lebih lambat dibandingkan pada temperatur ruang pada mikroorganisme kefir. Penyimpanan kefir pada suhu rendah mutlak harus dilakukan dengan tujuan untuk menghambat aktivitas BAL berlanjut sehingga keasaman kefir relatif stabil juga bertujuan menghambat kontaminasi bakteri patogen yang berasal dari lingkungan.

Starter kefir tidak dapat dikeringkan dengan pemanasan karena sebagian mikroorganisme di dalamnya akan mati. Bibit kefir masih aktif jika diawetkan dengan cara pengeringan beku (*freeze drying*). Tapi cara terbaik menyimpan bibit kefir adalah dengan memindahkan bibit kefir lama ke dalam susu yang di pasteurisasi secara berkala, diinkubasi semalaman dan disimpan dalam lemari es bersuhu 4°-7°C. Dalam kondisi seperti ini bibit kefir tetap aktif selama kurang lebih sebulan (Hidayat *et al.*, 2006).

Tabel 2.1. Uji Aktivitas Antibakteri Bakteriosin dari BAL

No	Sampel	Bakteri Uji	Bakteri Patogen	Kondisi Simpan	Kondisi Inkubasi	Media/ metode	Hasil	Sumber
1.	Lyophilized kultur	<i>L. acidophilus</i>	<i>S. aureus</i> <i>E. coli</i>	Ts:-20, 4,37; Ws: 90 (0,15,30, 60, 90)	Ti: 37; Wi:24	MHA/ Difusi sumuran 100 µl	Aktivitas antibakteri pada suhu 4°C tetap sampai hari ke-30	(a)
2.	Lyophilized kultur	<i>L. gasseri</i>	<i>S. enterica</i>	Ts: 4; Ws: 5	Ti:37; Wi:24	MHA/ Difusi cakram kertas 25 µl	Hasil metode cakram kertas < sumuran	(b)
3.	Sereal	<i>L. brevis</i> <i>L. casei</i> <i>L. plantarum</i>	<i>S. aureus</i> <i>E. coli</i>	Ts: -20, -2, 28; Ws: 7	Ti: 30; Wi: 72	MHA/ Difusi sumuran 50 µl	Suhu 28°C aktivitas antibakteri baik terhadap <i>S. aureus</i>	(c)
4.	Yogurt	<i>L. acidophilus</i> <i>L. bulgaricus</i>	MRSA. <i>S. coccus</i> <i>E. coli</i> <i>Salmonella</i>	Ts: -20, 4, 37; Ws:30	Ti: 37; Wi: 48	MHA/ Difusi sumuran 6mm;50 µl	Aktivitas antibakteri baik pada suhu 4°C	(d)
5.	Makanan Fermentasi (susu, yogurt, sereal)	<i>L. casei</i> <i>L. fermentum</i>	<i>S. aureus</i> , <i>E. coli</i>	Ts: -20, 4, 37; Ws: 30	Ti: 37; Wi:48	MHA/ Difusi cakram kertas 20 µl	Stabil pada suhu - 20°C, dan turun tiap di uji pada 4°C	(e)
6.	Tablet Sporolac	<i>Lactobacillus</i> <i>sp.</i>	<i>S. aureus</i> , <i>B. Subtilis</i> , <i>E. coli</i>	Ts: 4; Ws: 60	Ti: 37; Wi: 24	MHA/ Difusi sumuran	Aktivitas antibakteri tetap baik pada suhu 4°C selama 2 bulan	(f)

Keterangan: Ts: suhu simpan (°C), Ws: waktu simpan (hari), Ti: suhu inkubasi (°C), Wi: waktu inkubasi (jam), (a): Abdelsamei, et al., 2015, (b): Barzavar, et al., 2015, (c): Ohenhen, et al., 2015, (d): Zahid, et al., 2015, (e): Adebayo, et al., 2014, (f): Rawal, et al., 2013.

2.1.4. Perbedaan Kefir dan Yogurt

Kefir dan yogurt merupakan susu fermentasi, tetapi keduanya memiliki perbedaan pada jenis kultur bakteri yang digunakan untuk fermentasi (Nihayah, 2015). Yogurt mengandung bakteri transisi untuk mempertahankan kebersihan sistem pencernaan dan menyediakan makanan untuk bakteri baik, sedangkan kefir dapat benar-benar membersihkan saluran usus. Kefir mengandung beberapa strain bakteri yang tidak dapat ditemukan pada yogurt, yaitu *Lactobacillus caucanus*, *Leuconostoc*, spesies *Acetobacter* dan spesies *Streptococcus*. Kefir juga mengandung khamir yang bermanfaat, seperti *Saccharomyces* kefir dan *Torula* kefir yang mendominasi, berfungsi untuk mengontrol dan menghilangkan patogen yang bersifat destruktif dalam tubuh manusia (Buckle, 2010).

Yogurt adalah produk susu fermentasi berbentuk semi solid yang dihasilkan melalui proses fermentasi susu dengan menggunakan bakteri asam laktat. Melalui perubahan kimiawi yang terjadi selama proses fermentasi dihasilkan suatu produk yang mempunyai tekstur, flavor dan rasa yang khas, serta mengandung nilai nutrisi yang lebih baik dibandingkan susu segar. Secara tradisional, pada pembuatan yogurt digunakan kultur stater campuran *Lactobacillus bulgaricus* dan *Streptococcus thermophilus* dengan perbandingan 1:1 (Hidayat et al., 2006).

2.2. Diare

2.2.1. Definisi Diare

Diare adalah buang air besar atau defekasi dengan tinja berbentuk cair atau setengah cair (setengah padat), kandungan air tinja lebih banyak dari biasanya lebih dari 200 gram atau 200 ml/24 jam. Definisi lain memakai kriteria frekuensi, yaitu buang air besar encer lebih dari 3 kali per hari. Buang air besar encer tersebut dapat atau tanpa disertai lendir dan darah. Diare akut yaitu diare yang berlangsung kurang dari 15 hari. Menurut *World Gastroenterology Organisation (WGO) global guidelines 2005*, diare akut didefinisikan sebagai 4 pasase tinja yang cair atau lembek dengan jumlah yang lebih banyak dari normal, berlangsung kurang dari 14 hari (Weizman, 2008).

2.2.2. Patofisiologi

Diare dapat disebabkan oleh satu atau lebih patofisiologi, antara lain (Kligler, 2008):

- 1). Osmolaritas intraluminal yang meninggi, disebut diare osmotik.
- 2). Sekresi cairan dan elektrolit meninggi, disebut diare sekretorik.
- 3). Infeksi dinding usus, disebut diare infeksi.
- 4). Malabsorpsi asam empedu.
- 5). Defek sistem pertukaran anion/transport elektrolit aktif di enterosit.
- 6). Motilitas dan waktu transit usus abnormal.
- 7). Gangguan permeabilitas usus.

8). Inflamasi dinding usus, disebut diare inflamatorik.

Diare infeksi oleh bakteri merupakan penyebab tersering dari diare. Dari sudut kelainan usus, diare oleh bakteri dibagi atas noninvasif (tidak merusak mukosa) dan invasif (merusak mukosa). Bakteri noninvasif menyebabkan diare karena toksin yang disekresi oleh bakteri tersebut, yang disebut diare toksigenik. Misalnya enterotoksin yang dihasilkan oleh bakteri *Vibrio cholerae*, yang mana enterotoksin yang dihasilkan merupakan protein yang dapat menempel pada epitel usus, yang kemudian membentuk Adenosin MonoFosfat siklik (AMF siklik) di dinding usus dan menyebabkan sekresi aktif anion klorida yang diikuti air, ion bikarbonat, dan kation natrium serta kalium. Mekanisme absorpsi ion natrium melalui mekanisme pompa natrium tidak terganggu karena itu keluarnya ion klorida (diikuti ion bikarbonat, air, natrium, ion kalium) dapat dikompensasi oleh meningginya absorpsi ion natrium (diiringi oleh air, ion kalium dan ion bikarbonat, klorida). Kompensasi ini dapat dicapai dengan pemberian larutan glukosa yang diabsorpsi secara aktif oleh dinding sel usus (Kligler, 2008).

2.2.3. Penatalaksanaan Diare

Penatalaksanaan diare akut menurut *World Health Organization* (WHO) terdiri dari (Gill, 2008):

- ORS (*Oral Rehidration Solution*)

Terapi terbaik pada pasien diare yang mengalami dehidrasi adalah ORS, misalnya oralit osmolaritas rendah. Cairan diberikan 50–200 ml/kgBB/24 jam tergantung kebutuhan dan status hidrasi. Bila dehidrasi sedang atau berat sebaiknya diberikan cairan intravena atau infus.

Sedangkan dehidrasi ringan/ sedang diberikan cairan per oral atau selang nasogastrik, kecuali bila ada kontraindikasi. Pemberian per oral diberikan larutan oralit yang hipotonik dengan komposisi 29g glukosa, 3,5g NaCl, 2,5g natrium bikarbonat, dan 1,5g KCl setiap liter (Gill, 2008).

- Diet

Jika anak menyusui, coba untuk meningkatkan frekuensi dan durasi menyusuinya. Pasien diare tidak dianjurkan puasa, kecuali jika muntah-muntah hebat. (Gill, 2008).

- Zink

Zink merupakan mikronutrien yang penting untuk kesehatan dan perkembangan anak. Melalui efeknya pada sistem imun dan fungsi intestinal, pemberian zink selama episode diare akan menurunkan durasi dan parahnya diare (Gill, 2008).

- Antibiotik

Pemberian antibiotik tidak dianjurkan pada semua pasien. Antibiotik diberikan pada pasien jika merupakan indikasinya, seperti pada pasien disentri (Gill, 2008).

- Edukasi

Pengetahuan yang baik seorang ibu sangat menentukan kesehatan anak. Edukasi yang diberikan seperti cuci tangan sebelum memberi ASI, kebersihan payudara juga perlu diperhatikan, kebersihan makanan termasuk sarana air bersih, kebersihan peralatan makanan, dan lain-lain (Gill, 2008)

Selain lima penatalaksanaan diare yang dianjurkan menurut WHO, beberapa *randomized controlled trials* (RCT) dan meta-analisis

menyatakan bahwa probiotik efektif untuk pencegahan primer maupun sekunder serta untuk mengobati diare.

Menurut *World Gastroenterology Organisation (WGO) Global Guidelines 2013* perawatan atau pencegahan diare akut terdiri dari:

1. Pengobatan dehidrasi

- Terapi rehidrasi: larutan garam rehidrasi oral (ORS), *nasogastric tube* ORS jika muntah terus-menerus, cairan intravena, cairan oral buatan sendiri.
- Nutrisi: suplemen gizi (misalnya, seng, multivitamin, mineral), diet sesuai usia.

2. Probiotik

3. Terapi farmakologi

- Agen antimotilitas
- Agen Antisekretori
- Adsorben
- Antimikroba (empiris atau berbasis kultur)

4. Vaksin untuk pencegahan.

5. Perawatan di rumah dan perawatan rawat inap.

2.3. Probiotik

2.3.1. Definisi Probiotik

Probiotik berasal dari bahasa Yunani yang berarti hidup. Menurut WHO tahun 2001 probiotik adalah mikroorganisme nonpatogen hidup yang bila diberikan

dalam jumlah cukup dapat memberikan manfaat kesehatan bagi inangnya. Probiotik merupakan suplemen makanan yang mengandung mikroba hidup dan bermanfaat bagi kesehatan konsumen dengan cara mempertahankan atau memperbaiki keseimbangan mikroba dalam usus (Saarela, 2000). Bakteri asam laktat (*Lactic acid bacteria/LAB*), bakteri non-asam laktat, dan jamur dapat dikatakan sebagai probiotik. Bakteri asam laktat merupakan probiotik yang paling penting dan paling memberikan efek yang menguntungkan terhadap saluran pencernaan manusia (Holzapfel et al., 2001 ; Anal&Singh, 2007).

2.3.2. Bentuk Sediaan Probiotik

Penambahan bakteri probiotik seperti BAL dalam berbagai sediaan seperti produk susu fermentasi, pangan atau minuman fermentasi, dan sediaan farmasi dilakukan karena sifatnya yang tidak toksik dan tidak menghasilkan toksin (*food grade microorganism*). Bakteri ini disebut juga mikroorganisme yang *Generally Recognized As Safe (GRAS)* yaitu mikroorganisme yang tidak beresiko terhadap kesehatan (Pyar & Peh, 2014). Produksi bentuk sediaan beku-kering (*lyophilized*) terus berkembang karena memiliki umur simpan yang lama meskipun tanpa pendinginan. Bentuk sediaan kapsul, serbuk dan tablet dapat melindungi dan meningkatkan kelangsungan hidup bakteri selama penyimpanan (Huckle & Zhang, 2011).

a) Kapsul

Kapsul merupakan sediaan probiotik dengan memasukkan sel-sel bakteri kering ke dalam sediaan sehingga stabilitas dapat ditingkatkan selama penyimpanan dibandingkan bentuk serbuk yang masih

memerlukan penyalutan (*film enteric coating*) untuk meningkatkan ketahanan sel bakteri terhadap asam lambung (Huckle & Zhang, 2011).

b) Serbuk

Stabilitas sediaan probiotik bentuk serbuk selama penyimpanan dipengaruhi oleh suhu dan cara penggunaan seperti pemakaian sendok basah saat pemberian (Huckle&Zhang, 2011). Lacto B merupakan sediaan bentuk serbuk mengandung campuran BAL (*L. acidophilus*, *B. longum*, dan *S. thermophilus*), dan bahan lain yang dapat mengurangi intoleransi laktosa atau diare akibat mengkonsumsi susu formula mengandung laktosa (IAI, 2010).

c) Tablet

Sediaan probiotik bentuk tablet mampu melindungi bakteri yang sensitif terhadap kelembaban dan cuaca panas serta memiliki stabilitas yang lebih baik dibandingkan sediaan bentuk serbuk. Sediaan probiotik bentuk tablet merupakan sediaan yang paling dominan beredar dipasaran seperti Interlac, Rillus, dan Lacbon (Huckle & Zhang, 2011).

2.3.3. Dosis Probiotik untuk Diare

Tingkat dosis probiotik untuk diare bergantung pada strain yang digunakan, tetapi 10^6 – 10^7 CFU/g (*Colony Forming Unit*) produk per hari umumnya masih dapat diterima (Krasaekoopt *et al.*, 2003). Untuk dosis probiotik yang dianjurkan sesuai dengan penyebab penyakit diare, seperti misalnya penyakit diare akut yang disebabkan oleh infeksi diberikan produk *L.rhamnosus* GG dengan dosis 10^{10} – 10^{11} cfu, 2 kali sehari. Jumlah minimal dari bakteri probiotik yang harus

mencapai sisi yang telah ditargetkan untuk menghasilkan efek dari probiotik atau dosis terapeutik minimum seperti tabel dibawah ini:

Tabel 2.2 Kebutuhan Probiotik untuk Diare Akut pada Dewasa (*World Gastroenterology Organisation Team, 2017*).

DEWASA	<i>Probiotic Strain, Prebiotic, Synbiotic</i>	Dosis Rekomendasi
Diare Akut	<i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745, strain of <i>S. cerevisiae</i>	5x10 ⁹ CFU/kapsul atau 250 mg dua kali sehari
Antibiotik yang berhubungan dengan Diare	<i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745	5x10 ⁹ CFU/kapsul atau 250 mg dua kali sehari

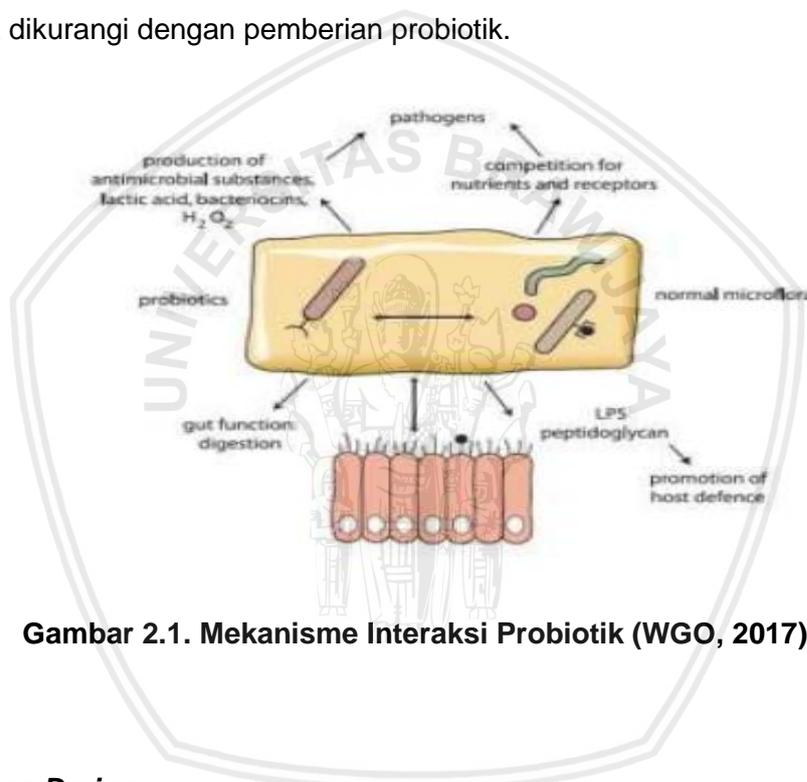
Bakteri probiotik memberikan manfaat besar dalam mencegah dan menyembuhkan penyakit. Substansi antimikroba dari bakteri probiotik berkontribusi dalam meningkatkan kekebalan fisiologis dan kesehatan tubuh sebagai bakterisida terhadap bakteri patogen tertentu layaknya antibiotika (Guarner, *et al.*, 2008; Malago, *et al.*, 2011).

Probiotik akan efektif jika; a). Menimbulkan efek yang bermanfaat bagi tubuh, b). Bukan patogen dan tidak toksik, c). Mengandung sejumlah besar sel hidup (10⁸-10¹² CFU), d). Bertahan hidup dalam sistem pencernaan dan tahan terhadap enzim pencernaan tubuh, e). Tetap hidup saat disimpan dan dikonsumsi, f). Mempunyai sifat sensoris yang baik, g). Diisolasi dari spesies yang sama seperti lingkungan tubuh (Winarti, 2010).

2.3.4. Mekanisme Probiotik

Prebiotik mempengaruhi bakteri usus dengan meningkatkan jumlah bakteri anaerob yang menguntungkan dan menurunkan populasi mikroorganisme yang

berpotensi patogen. Probiotik mempengaruhi ekosistem usus dengan mempengaruhi mekanisme kekebalan mukosa, dengan berinteraksi dengan mikroba patogen yang potensial, dengan menghasilkan produk akhir metabolik seperti asam lemak rantai pendek, dan dengan berkomunikasi dengan sel inang melalui pensinyalan kimia. Fenomena ini dianggap memediasi efek yang paling menguntungkan, termasuk pengurangan insidensi dan keparahan diare, yang biasanya dikurangi dengan pemberian probiotik.



Gambar 2.1. Mekanisme Interaksi Probiotik (WGO, 2017)

2.4. Freeze Drying

2.4.1. Definisi Freeze drying

Teknik pengeringan beku (*freeze-drying*) termasuk teknik kering pada metode mikroenkapsulasi probiotik. *Freeze drying* atau yang juga disebut teknik liofilisasi merupakan suatu proses penyubliman air yang terkandung dalam produk setelah mengalami pembekuan. Metode ini obat (zat aktif) diselimuti matrik yang larut air bertujuan untuk meningkatkan waktu hancur tablet dalam beberapa detik ketika dimasukkan ke dalam mulut (Kundu & Sahoo, 2008).

2.4.2. Keuntungan & Kerugian *Freeze Drying*

Keuntungan yang utama dari metode ini adalah proses ini dapat dilakukan tanpa suhu yang tinggi, sehingga dapat menghindari kerusakan bahan-bahan yang tidak tahan pemanasan dan dapat menurunkan rusaknya sel probiotik dibandingkan dengan teknik lainnya. Metode ini menghasilkan sediaan yang memberikan waktu disolusi yang lebih cepat dibandingkan dengan metode lain. Kerugian metode ini yaitu hanya sedikit bahan yang bisa diproduksi dalam satu *batch*, mutu fisik tablet yang rendah, dan membutuhkan biaya yang tinggi untuk peralatan dan proses produksinya dan memiliki keterbatasan dalam penyesuaian dosis (Chang, 2000 ; Kuchekar et al., 2003).

2.4.3. Teknik *Freeze Drying*

Teknik pengeringan beku terdiri atas 3 langkah (Charalampopoulos, et al., 2009):

a) Pembekuan

Probiotik bakteri akan dibekukan pada suhu -196°C dalam cairan nitrogen. Es kemudian disublimasikan dan selanjutnya proses pengeringan primer.

b) Pengeringan primer

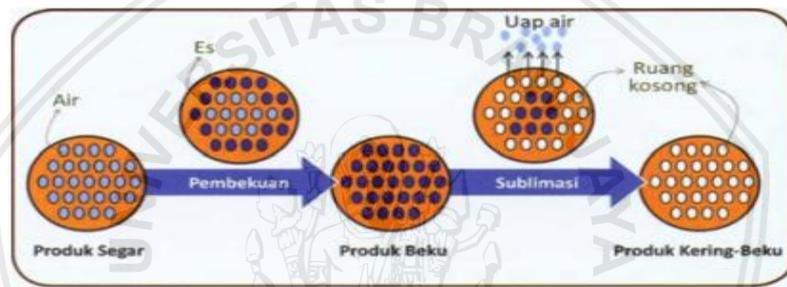
Proses sublimasi es dengan vakum tinggi dan suhu tinggi. Sublimasi merupakan fase transisi, dari wujud padat menjadi gas, yang menyebabkan suhu dan tekanan dibawah titik nol mutlak (0,01). Sekitar 95% dihilangkan pada langkah ini.

c) Pengeringan sekunder

Penghilangan air sampai dibawah 4%, meningkatkan penyimpanan jangka panjang, dan mencegah kerusakan produk.

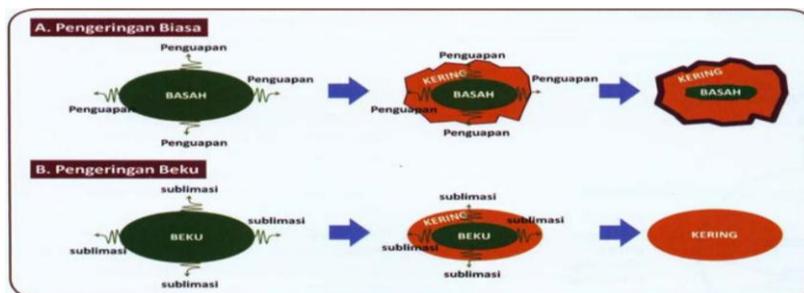
2.4.4 Prinsip *Freeze Drying*

Prinsip teknologi pengeringan beku ini dimulai dengan proses pembekuan pangan, dan dilanjutkan dengan pengeringan, yaitu mengeluarkan/memisahkan hampir sebagian besar air dalam bahan yang terjadi melalui mekanisme sublimasi. Secara ilustratif, proses pengeringan beku ini dijelaskan seperti pada Gambar 2.2.



Gambar 2.2. Mekanisme Terjadinya Pengeringan Beku

Mekanisme ini berbeda dengan proses pengeringan biasa; dimana pengeringan biasa terjadi melalui mekanisme penguapan (evaporasi) yang biasanya terjadi pada suhu tinggi. Perbedaan antara proses pengeringan beku dengan pengeringan biasa dapat diilustrasikan pada Gambar 2.3.



Gambar 2.3. Perbedaan Mekanisme Proses Pengeringan Biasa (A) Dan Proses Pengeringan Beku (B)

Pada Gambar 2.3 (A), proses pengeringan biasa terjadi melalui mekanisme penguapan pada suhu panas, sehingga bagian pangan yang kering akan terjadi perubahan kimia (gelatinisasi pati, karamelisasi gula, dan/ atau denaturasi protein) yang menyebabkan terbentuknya kerak (crust) di permukaan; yang akan memberikan hambatan bagi difusi uap dari bagian basah ke udara lingkungan. Akibatnya, proses pengeringan akan terhambat dan terhenti, menghasilkan produk yang bagian luar sudah kering -bahkan terlalu kering dan menjadi kerak- tetapi bagian tengahnya masih basah. Kasus demikian sering disebut sebagai case-hardening.

Pada Gambar 2.3 (B), proses pengeringan beku terjadi melalui mekanisme sublimasi yang terjadi pada suhu dingin. Karena itu, proses gelatinisasi, karamelisasi, dan denaturasi tidak terjadi, sehingga pada bagian pangan yang kering tidak terjadi perubahan pembentukan kerak. Dengan demikian, uap air bisa berdifusi dengan baik dari bagian basah ke udara lingkungan, sehingga bisa dihasilkan produk yang kering dengan baik. Secara detail, perbedaan utama antara pengeringan beku dengan pengeringan biasa dapat diamati pada tabel 2.3 berikut.

Tabel 2.3 Perbedaan Pengeringan Biasa dan Pengeringan Beku (Hariyadi, 2013)

Kriteria	Pengeringan biasa	Pengeringan beku
Suhu Pengeringan	37-93°C (tergantung tekanan dan aliran udara)	Dibawah titik beku
Mekanisme pengeringan	Penguapan (evaporasi)	Sublimasi
Laju pengeringan	Lambat dan tidak komplit	Cepat, dan lebih komplit
Tekanan	Umumnya pada tekanan atmosfer	Tekanan vakum
Mutu Produk	Sering menghasilkan permukaan yang keriput, kurang porus, densitas tinggi, kurang mudah dibasahkan (disegarkan) kembali, warna kegelapan, mutu flavor, nilai gizi berkurang.	Tidak menyebabkan permukaan yang keriput, lebih porus, densitas lebih rendah, mudah disegarkan kembali, warna normal, mutu flavor dan nilai gizi lebih dapat dipertahankan
Biaya	Lebih murah	Lebih mahal
Kegunaan umum	Untuk pengeringan umum, cocok untuk sayur-sayuran dan biji-bijian, kurang/tidak cocok untuk daging dan produk daging	Untuk produk dengan nilai ekonomi cukup tinggi, mikroenkapsulasi, produk instan, cocok untuk daging dan produk daging

2.5. Tablet

2.5.1. Definisi

Tablet adalah bentuk sediaan padat yang mengandung satu unit dosis lazim, dengan satu macam bahan aktif atau lebih tergantung tujuan terapi yang dicapai. Tablet berbentuk bulat datar atau bikonvek yang dibuat dengan pengompresan zat aktif atau campuran zat aktif dengan atau tanpa bahan tambahan atau eksipien (Sulaiman, 2007).

2.5.2. Metode Pembuatan Tablet

2.5.2.1. Granulasi Basah

Granulasi basah adalah suatu proses pembuatan granul yang menggunakan larutan pengikat dalam proses agregasi yang diikuti dengan proses pengeringan. Pada metode ini granul dibentuk dengan jalan mengikat serbuk dengan suatu perekat. Granulasi basah biasa digunakan untuk meningkatkan kompresibilitas dan laju alir dari serbuk dengan penambahan bahan pengikat yang akan melapisi partikel serbuk, dan juga untuk mencegah pemisahan dari campuran komponen. Granulasi basah yang dilakukan secara tradisional adalah proses pencampuran bahan, penambahan larutan pengikat, dan kemudian pemindahan produk ke wadah pengeringan (Tousey, 2002).

2.5.2.2. Granulasi Kering

Metode ini telah digunakan bertahun-tahun dan merupakan bentuk yang berharga terutama pada keadaan dimana dosis efektif terlalu tinggi untuk kempa langsung dan bahan-bahan yang digunakan peka terhadap pemanasan, kelembaban atau keduanya. Metode ini khususnya untuk bahan-bahan yang tidak dapat diolah dengan metode granulasi basah, karena kepekaannya terhadap uap air atau karena untuk mengeringnya diperlukan temperatur yang dinaikkan. Tahap pembuatan ini yaitu partikel zat aktif dan eksipien dengan mengempa campuran bahan kering menjadi massa padat yang selanjutnya dipecah lagi untuk menghasilkan partikel yang berukuran lebih besar dari serbuk semula (granul). Prinsip dari metode ini adalah membuat granul secara mekanis, tanpa bantuan bahan pengikat dan pelarut, ikatannya didapat melalui gaya (Tousey, 2002).

2.5.2.3. Cetak Langsung

Metode ini digunakan untuk bahan yang mempunyai sifat mudah mengalir sebagaimana sifat-sifat kohesinya yang memungkinkan untuk langsung dikompresi dalam tablet tanpa memerlukan granulasi basah atau kering. Keuntungan utama dari metode ini adalah bahwa bahan obat yang peka terhadap lembab dan panas, yang stabilitasnya terganggu akibat operasi granulasi, dapat dibuat menjadi tablet. Akan tetapi dengan meningkatnya tuntutan akan kualitas tablet, maka metode ini tidak diutamakan (Tousey, 2002).

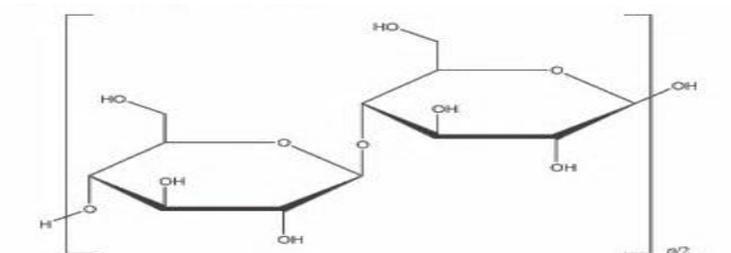
2.6. Bahan Eksipien Tambahan

2.6.1. Avicel PH 101 (bahan pengisi)

Bahan pengisi digunakan untuk meningkatkan volume dari tablet atau kapsul. Dengan mencampurkan bahan pengisi dan bahan aktif farmasi, produk akhir akan memiliki berat dan ukuran yang memadai untuk proses produksi (Hartesi, 2016). Pengisi berfungsi untuk mendapatkan suatu ukuran atau bobot yang sesuai sehingga layak untuk dikempa menjadi tablet. Bahan pengisi biasanya ditambahkan dalam range 5–80% (tergantung jumlah zat aktif dan bobot tablet yang diinginkan). Contoh dari bahan pengisi adalah laktosa, sukrosa, dekstrosa, manitol, kalsium sulfat, kalsium fosfat, kalsium karbonat, dan amilum (Sulaiman, 2007).

Mikrokristalin selulose tersedia dalam sejumlah golongan, dan yang paling luas digunakan adalah Avicel PH 101. Avicel PH 101 merupakan produk asli, sedangkan avicel PH 102 lebih teraglomerasi dan memiliki ukuran partikel yang lebih besar sehingga alirannya sedikit baik dan tidak ada penurunan ketertampakan yang signifikan. Kekerasan tablet kempa sangat mempengaruhi

waktu hancur dengan mematahkan struktur ruang antar termolekuler dan merusak sifat-sifat kapiler (Siregar&Wikarsa, 2010).



Gambar 2.4. Struktur Kimia Avicel PH 101 (Rowe, 2009)

Tabel 2.4. Sifat Fisika Kimia Avicel PH 101 (Rowe, 2009)

Rumus molekul	C ₆ H ₁₀ NO ₅
Nama	<i>Microcrystalline Cellulose</i>
Nama lain	Avicel PH
Nama kimia	Cellulose
Berat molekul	36000
Pemerian	Serbuk hablur,putih,tidak berbau, tidak berasa dan terdiri dari partikel-partikel berpori
Suhu lebur	260°C-270°C
Ph	5-7,5
Kelarutan	Sedikit larut dalam 5% b/v larutan natrium hidroksida; tidak larut dalam air, asam lemah, dan sebagian besar pelarut organik
Stabilitas	Selulosa mikrokristalin adalah bahan higroskopis yang stabil.
Inkompatibilitas	Inkompatibel dengan agen oksidator kuat.
Penyimpanan	Dalam wadah tertutup di tempat yang sejuk dan kering

2.6.2. ISP (*Isolated Soya Protein*)

Isolated Soy Protein (ISP) adalah bentuk halus kedelai yang mengandung 90% protein kedelai. Menurut FAO (Food and Agriculture Organization), ISP mengandung 90% protein kedelai, 0,5% lemak, 4,5% abu, dan 0,3% karbohidrat. ISP berfungsi sebagai binder (pengikat) adonan karena mengandung protein yang tinggi sehingga mampu memperbaiki sifat emulsi pada pembuatan sosis. ISP juga

berfungsi sebagai gelling, emulsifikasi, meningkatkan cita rasa, memberikan tekstur yang kenyal (Suryanto, 2011). ISP (Isolated Soy Protein) sebagai bahan pengikat pada pembuatan sosis mampu membentuk emulsi dan mempertahankan stabilitas emulsi, menyerap air dan mengikat lemak karena memiliki gugus hidrofil dan hidrofob (Berghout, Boom & Goot, 2015 dalam Z.-L. Kang et al., 2016)

Dalam penelitian yang dilakukan oleh wea 2018 dibandingkan penggunaan isolated soya protein (ISP) dan soya protein konsentrat (SPC) dan hasilnya substitusi dengan ISP dan SPC menurunkan kadar lemak secara signifikan, tetapi penambahan konsentrasi pada SPC tidak menurunkan kadar lemak secara signifikan. Menurut Yulianti (2003), isolat protein kedelai memiliki tingkat kepolaran tinggi (bersifat hidrofil) yang akan menyebabkan fase protein-air membentuk matriks yang lebih kuat, sehingga butiran-butiran lemak yang dapat diselubungi akan semakin banyak, akibatnya emulsi akan lebih stabil. Penurunan kadar lemak setelah penambahan isolat protein kedelai sesuai dengan penelitian Widodo (2008) yang meneliti tentang sosis ikan kurisi dengan penambahan isolat protein kedelai. Penambahan isolat protein kedelai 1% memiliki kadar lemak sebesar 0,38%, sedangkan sosis ikan kurisi tanpa isolat protein kedelai memiliki kadar lemak sebesar 0,4%.

Formula isolat protein kedelai menjadi salah pilihan di beberapa negara untuk menjadi formula pengganti pada anak dengan alergi susu sapi. Banyak merk formula isolat protein kedelai beredar di Indonesia. Pemakaian formula ini adalah untuk anak-anak dengan intoleransi laktosa dan dapat digunakan pada anak dengan alergi susu sapi apabila anak tersebut memiliki masalah dalam ketersediaan formula hidrolisat ekstensif (UKK Alergi Imunologi, 2010). Pada penelitian ini didapatkan tingkat penerimaan orangtua dan toleransi saluran cerna

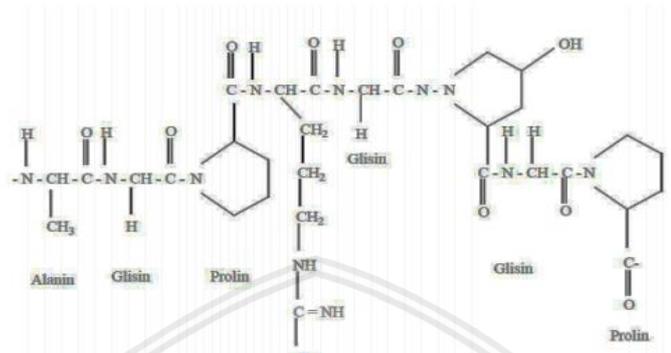
yang baik terhadap pemberian formula isolat protein kedelai kepada bayi dengan gejala sugestif alergi terhadap protein susu sapi. Formula isolat protein kedelai cukup aman diberikan sebagai formula alternatif pengganti, pada anak dengan alergi susu sapi (Munasir, 2013). Dalam sebuah studi yang membandingkan ASI, formula berbasis susu sapi, dan formula berbasis protein kedelai, tidak ada perbedaan yang ditemukan dalam tingkat pemulihan dari rotavirus atau diare nonrotavirus berdasarkan terapi nutrisi. Meskipun tidak signifikan jika dibandingkan dari perspektif nutrisi, durasi diare lebih pendek pada bayi yang menerima formula berbasis protein kedelai (american academy of pediatrics, 2019)

2.6.3. Gelatin (Bahan Pengikat)

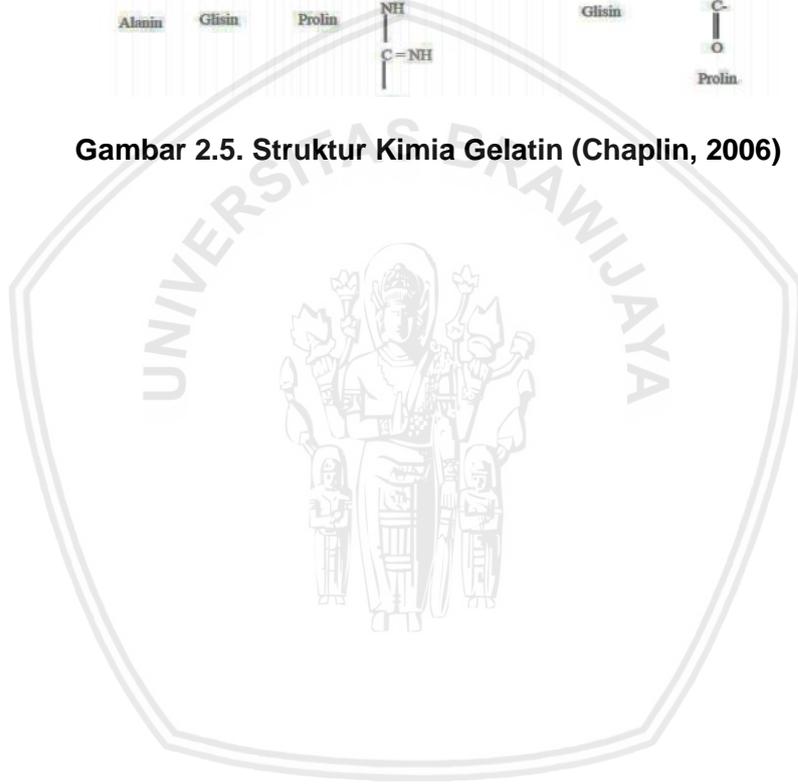
Bahan pengikat banyak digunakan pada formulasi bentuk sediaan padat yang digunakan secara oral, seperti tablet, untuk menahan bahan aktif dan bahan tambahan lainnya bersama dalam campuran yang kohesif (Hartesi, 2016). Contoh dari bahan pengikat adalah selulosa, Mikrokrystalin selulosa (Avicel), Polimer (CMC Na, HPC, dan HPMC), PVP, gelatin, gom alam, tragakan, guar, pektin, amilum, PEG, Na alginat, magnesium dan aluminum silikat (Sulaiman, 2007).

Gelatin merupakan pengikat yang baik. Larutan gelatin harus digunakan panas untuk mencegah terbentuknya gel. Larutan gelatin dibuat dengan membiarkan gelatin terhidrasi dalam air dingin untuk beberapa jam atau semalam, kemudian campuran dipanaskan sampai mendidih. Larutan gelatin harus dibiarkan panas hingga selesai digunakan sebab larutan akan membentuk gel dalam keadaan dingin (Siregar & Wikarsa, 2010). Gelatin merupakan bahan pengikat yang mempunyai kekuatan pengikatan yang tinggi, menghasilkan granul yang

seragam dengan daya kompresibilitas dan kompektibilitas yang bagus (Kokil, et al., 2004)



Gambar 2.5. Struktur Kimia Gelatin (Chaplin, 2006)



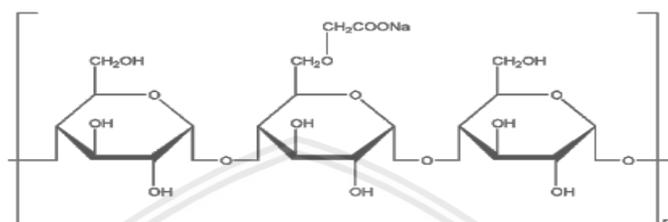
Tabel 2.5. Sifat Fisika Kimia Gelatin (Rowe, 2009)

Rumus molekul	$C_{102}H_{151}N_{31}O_{39}$
Nama	Gelatin
Nama lain	<i>Byco; Cryogel</i>
Nama kimia	Gelatin
Berat molekul	15.000-250.000
Pemerian	Berwarna kuning tua sampai kuning muda, kasar tidak berbau, dan tidak berasa, tersedia dalam bentuk lembaran atau granul yang bening, atau bahkan berupa serbuk
Suhu lebur	-
Ph	3,8-7,6
Kelarutan	Tidak larut dalam aseton, kloroform, etanol (95%), eter, dan metanol. Larut dalam gliserin, asam, dan basa, meskipun asam kuat atau alkali menyebabkan pengendapan. Dalam air, gelatin mengembang dan melunak, secara bertahap menyerap antara lima dan 10 kali berat airnya sendiri. Gelatin larut dalam air dengan suhu di atas 40°C, membentuk larutan koloid, yang dapat membentuk gel pada pendinginan 35–40°C. Titik leleh dapat bervariasi dengan penambahan gliserin.
Stabilitas	Selulosa mikrokristalin adalah bahan higroskopis yang stabil.
Inkompatibilitas	Gelatin adalah bahan amfoter dan akan bereaksi dengan asam dan basa. Gelatin juga merupakan protein dan dengan demikian menunjukkan sifat-sifat kimia yang khas dari bahan-bahan tersebut; misalnya, gelatin dapat terhidrolisis oleh sebagian besar sistem proteolitik untuk menghasilkan komponen asam amino. Gelatin juga akan bereaksi dengan aldehida dan gula aldehid, polimer anionik dan kationik, elektrolit, ion logam, plasticizer, pengawet, pengoksidasi kuat, dan surfaktan. Ini diendapkan oleh alkohol, kloroform, eter, merkuri garam, dan asam tanat. Gel dapat dicairkan oleh bakteri kecuali diawetkan.
Penyimpanan	Gelatin kering stabil di udara. Gelatin dapat disterilisasi dengan panas kering. Pada suhu di atas sekitar 50°C larutan gelatin berair dapat mengalami depolimerisasi lambat dan penurunan kekuatan gel. Bahan bubuk harus disimpan dalam wadah kedap udara di tempat yang sejuk, berventilasi baik, dan kering

2.6.4. Explotab (Bahan Penghancur)

Disintegran dapat menghancurkan tablet pada medium air. Tablet hancur menjadi bentuk granul-granul, sehingga meningkatkan luas permukaan tablet pada medium disolusi sehingga bahan aktif obat pun dapat keluar dari tablet. Distegran sendiri dapat diklasifikasikan kembali menjadi *disintegant* dan *superdisintegrant*. Fungsi bahan penghancur dalam formulasi tablet adalah untuk memecah tablet dan granul menjadi partikel zat aktifnya dan eksipien, yang

beraglomerasi dan kemudian dikempa. Contoh dari bahan penghancur adalah amilum, Avicel (Mikrokritalin selulosa), solka floc, asam alginat, Explotab (*sodium starch glycolate*), gom guar, Policlar AT (*Crosslinked PVP*), Amberlite IPR 88, Metilselulosa, CMC, HPMC (Sulaiman, 2007).



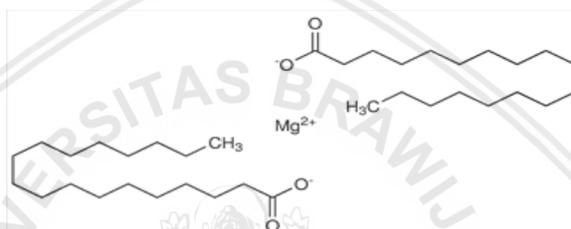
Gambar 2.6. Struktur Kimia Explotab (Rowe, 2009)

Tabel 2.6. Sifat Fisika Kimia Explotab (Rowe, 2009)

Rumus molekul	-
Nama	<i>Sodium Starch Glycolate</i>
Nama lain	<i>Carboxymethyl starch</i> , Explotab
Nama kimia	<i>Sodium Carboxymethyl Starch</i>
Berat molekul	0,81 g/cm ³
Pemerian	Sodium pati glikolat merupakan bubuk higroskopis putih atau hampir putih yang mengalir bebas. The PhEur 6.0 menyatakan bahwa ketika diperiksa di bawah mikroskop terlihat: butiran, berbentuk tidak beraturan, berbentuk bulat telur atau buah pir degan ukuran 30-100 mm, atau bulat dengan ukuran 10-35 mm; granula memiliki hilum eksentrik dan striasi konsentris yang terlihat jelas. Granul dapat mengembang jika terkena air.
Suhu lebur	200°C
Ph	5,5-7,5
Kelarutan	Tidak larut dalam metilen klorida dan suspensi tembus cahaya dalam air.
Stabilitas	Sifat fisik Sodium starch glycolate tetap tidak berubah hingga 3 tahun jika disimpan pada suhu dan kelembaban sedang.
Inkompatibilitas	Inkompatibel dengan asam askorbat
Penyimpanan	Sodium starch glycolate stabil meskipun sangat higroskopik, dan harus disimpan dalam wadah tertutup untuk melindunginya dari berbagai variasi kelembaban dan suhu, yang dapat menyebabkan caking.

2.6.5. Mg Stearat (Bahan pelicin)

Bahan pelicin berfungsi mengurangi gesekan antar sisi tablet dengan dinding ruang cetakan (*die*) dan antara dinding *die* dengan dinding *punch* sehingga tablet mudah dikeluarkan dari cetakan dan tidak melekat dicetakan tablet. Bahan pelicin yang biasa digunakan adalah talk, mg stearat, kalsium stearat, natrium stearate, natrium benzoat, natrium klorida, PEG 4000 dan 6000 (glidants); colloidal silica, DL-Leucine (Sulaiman, 2007).



Gambar. 2.7. Struktur Kimia Magnesium Stearat (Rowe, 2009)

Tabel 2.7. Sifat Fisika Kimia Magnesium Stearat (Rowe, 2009)

Rumus molekul	$C_{36}H_{70}MgO_4$
Nama	<i>Magnesium Stearate</i>
Nama lain	<i>Magnesium distearate, magnesi stearas</i>
Nama kimia	<i>Octadecanoic acid magnesium salt</i>
Berat molekul	591,2544
Pemerian	Magnesium stearat merupakan bubuk yang sangat halus, berwarna putih, diendapkan atau digiling, tidak dapat dipalsukan dengan kerapatan curah rendah, memiliki bau asam stearat dan rasa yang khas. Bubuk berminyak ketika disentuh dan mudah melekat pada kulit.
Suhu lebur	117-150°C
pH	-
Kelarutan	Tidak larut dalam etanol, etanol (95%), eter dan air; sedikit larut dalam benzena hangat dan etanol hangat (95%)
Stabilitas	Sifat fisik Sodium starch glycolate tetap tidak berubah hingga 3 tahun jika disimpan pada suhu dan kelembaban sedang.
Inkompatibilitas	Inkompatibel dengan asam kuat, alkali, dan garam besi. Hindari pencampuran dengan bahan pengoksidasi yang kuat. Magnesium stearat tidak dapat digunakan dalam produk yang mengandung aspirin, beberapa vitamin, dan sebagian besar garam alkaloid.
Penyimpanan	Magnesium stearat stabil dan harus disimpan dalam wadah tertutup baik di tempat yang sejuk dan kering.

2.6.6. Talkum (Antiadheran)

Bahan anti lekat berfungsi untuk mengurangi melengket atau adhesi bubuk atau granul pada permukaan punch atau dinding die. Bahan yang digunakan antara lain talk 1-5% (Agoes, 2006). Beberapa contoh senyawa yang dapat digolongkan sebagai antiadheren adalah talkum, pati jagung, magnesium stearat dan natrium laurel sulfat. talkum, pati jagung dan magnesium stearate menampilkan sifat antilengket yang sangat baik pada permukaan punch (Effionora, 2012).

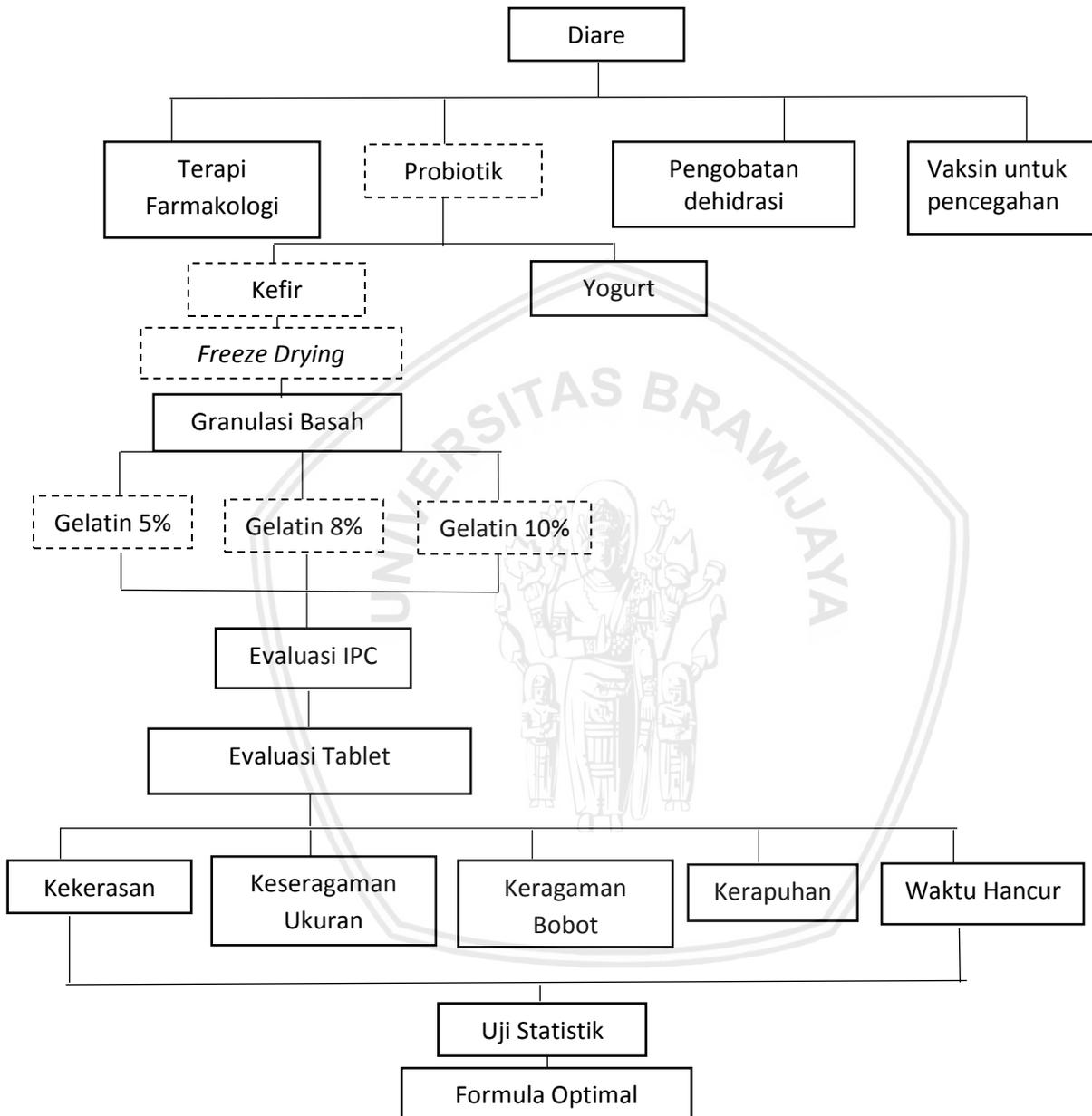
Tabel 2.8. Sifat Fisika Kimia Talkum (Rowe, 2009)

Struktur kimia	-
Rumus molekul	$Mg_6(S_{12}O_5)_4(OH)_4$
Nama kimia	Talk
Berat molekul	-
Pemerian	Sangat halus, warna putih sampai putih ke abu-an, tidak berbau, berkilat mudah melekat pada kulit dan bebas dr butiran
Kelarutan	Tidak larut dalam hampir semua pelarut
Stabilitas	Talk merupakan bahan yang stabil, dapat di sterilisasi dengan pemanasan sampai 160 ⁰ C tidak kurang dari 1 jam. dapat juga disterilkan dengan gas etilen oxide atau gama radiasi
Inkompatibilitas	Inkompatibilitas dengan kandungan ammonium kwartener
Penyimpanan	Talk harus disimpan dalam wadah tertutup rapat dan tempat kering
Kegunaan	Glidan (1,0 % - 10 %)
Daftar pustaka	HOPE 6 th edisi 2009 hal 728 – 731 FI ed IV hal 771

BAB 3

KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1. Kerangka Konsep



Gambar 3.1 Kerangka Konsep Penelitian

Keterangan:

- : Variabel yang tidak diteliti
- : Variabel yang diteliti



3.2. Penjabaran Kerangka Konsep

Diare telah menjadi masalah kesehatan umum di masyarakat yang memiliki nilai prevalensi tinggi dalam hal mortalitas dan berada dalam urutan 13 dari 22 penyebab kematian baik penyakit menular maupun penyakit tidak menular. Penatalaksanaan diare akut menurut WGO terdiri dari pengobatan dehidrasi (terapi rehidrasi dan nutrisi), probiotik, terapi farmakologi (agen antimotilitas, agen antisekretori, adsorben, dan antimikroba), vaksin untuk pencegahan, dan perawatan rawat inap. Kefir merupakan produk susu fermentasi yang memiliki kemampuan sebagai probiotik alami. Kebanyakan bentuk probiotik yang tersedia dipasaran saat ini adalah bentuk sediaan cair. Bentuk probiotik sediaan cair memiliki kekurangan yaitu kurang efisien dalam hal stabilitas saat penyimpanan maupun dalam pengemasan sehingga kemungkinan untuk ditumbuhi bakteri lain lebih besar dibandingkan dalam bentuk sediaan tablet. Bentuk sediaan tablet merupakan salah satu metode untuk mempertahankan kelangsungan hidup bakteri probiotik dan stabilitas masa penyimpanan lebih meningkat dibandingkan dengan sediaan cair. Konsentrasi gelatin sebagai pengikat pada pembuatan tablet yang paling sering digunakan berkisar antara 1%-10% (Siregar & Wikarsa, 2010). Pada penelitian sebelumnya telah diuji pengaruh kenaikan kadar gelatin sebagai bahan pengikat terhadap sifat fisik tablet hisap ekstrak ekinase secara granulasi basah dengan 5 konsentrasi bahan pengikat yang berbeda yaitu gelatin 1%, 3%, 5%, 7%, dan 9%. Hasil dari evaluasi akhir tablet menunjukkan pada penggunaan gelatin dengan konsentrasi 9% memiliki hasil yang lebih optimal dibandingkan dengan formula lainnya. Berdasarkan data tersebut, dalam penelitian ini akan dilakukan optimasi formula kefir menjadi sediaan tablet dengan perbedaan konsentrasi pengikat gelatin 5%, 8%, dan 10% dan dilakukan uji evaluasi fisik tablet berupa uji kekerasan, keragaman bobot, keseragaman ukuran, kerapuhan, dan waktu hancur untuk mengetahui konsentrasi pengikat gelatin yang terbaik untuk menghasilkan formulasi tablet optimum sediaan tablet probiotik kefir tersebut.

3.3. Hipotesis Penelitian

Hipotesis dari penelitian ini adalah:

1. Kefir dapat diformulasi menjadi sediaan tablet yang memenuhi kriteria uji evaluasi IPC serta memenuhi kriteria uji evaluasi tablet yaitu kekerasan, keragaman bobot, keseragaman ukuran, kerapuhan, dan waktu hancur yang sesuai sehingga dihasilkan formula tablet yang optimal.
2. Gelatin dengan konsentrasi 8% optimal digunakan sebagai pengikat pada formulasi sediaan tablet kefir.



BAB 4

METODE PENELITIAN

4.1. Rancangan Penelitian

Penelitian ini dilakukan dengan metode eksperimental laboratorium secara *in vitro* dengan rancangan eksperimen sebenarnya (*True Experimental Designs*).

4.2 Variabel Penelitian

Penelitian ini memiliki tiga macam variabel, yaitu variabel bebas, variabel terikat, dan variabel kontrol. Variabel bebas yang digunakan adalah variasi konsentrasi gelatin 5%, 8%, dan 10% sebagai pengikat. Variabel terikat yang digunakan adalah uji evaluasi tablet yaitu keseragaman ukuran, keragaman bobot, kekerasan, kerapuhan dan waktu hancur. Variabel kontrol yang digunakan adalah kondisi freeze dry, kondisi oven, bobot kefir, ISP, avicel PH 101, explotab, talk dan mg stearat.

4.3 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian dilaksanakan di Laboratorium Farmasetika Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya untuk proses pembuatan tablet kefir hingga proses uji evaluasi akhir tablet, untuk proses uji evaluasi kekerasan tablet dilakukan di Laboratorium Farmasi Universitas Ma Chung. Sedangkan untuk proses *freeze drying* kefir dilakukan di Laboratorium Teknik

Kimia Universitas Polinema Malang. Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Januari hingga April 2019.

4.4. Bahan Penelitian

Bahan yang digunakan pada penelitian ini adalah kefir yang dikeringkan dengan *freeze drying*, avicel PH 101, explotab, gelatin, Mg stearat (Merck®), talk (Merck®), dan aquadest (HYDROBATT).

4.5 Alat-alat Penelitian

Alat yang digunakan antara lain alat Freeze Dryer (VirTis®, BenchTop K Series), Oven (Binder FD 115), Mesin Pencetak Tablet *Single Punch*, Timbangan Analitik (Mettler Toledo), Kuas, Desikator, Jangka Sorong (JASON), Mortir Dan Stamper, *Tablet Hardness Tester* (YD-1), *Disintegration Tester* (Distek Bathless Disintegration System Model 3102), *Friability And Abrasion Tester* (Charles Ischi AG), Alat Uji Sifat Alir (Flodex P/N 21-101-000), Analytical Sieve Shaker (AS200 Basic), *Moisture Analyzer* (Mettler Toledo® HB43-S), Cawan Porselen, Gelas Ukur (Pyrex®), Gelas beaker (Schott Duran®), Batang Pengaduk, Pipet Tetes, Spatel, Sudip, Ayakan Mesh 10, Ayakan Mesh 18, dan Toples Pencampuran.

4.6 Definisi Operasional

- Probiotik: Bakteri baik yang masih hidup dan disebut juga flora usus berguna untuk menjaga dan mengembalikan keseimbangan antara bakteri baik dan patogen di usus agar kesehatan pencernaan baik.

- Kefir: Minuman yang berasal dari susu kambing, hasil dari fermentasi oleh sejumlah mikroba yaitu bakteri asam laktat (BAL), bakteri penghasil asam asetat, khamir (ragi).
- Optimasi: Pencarian nilai-nilai variabel yang dianggap optimal, efektif, dan efisien, untuk mencapai hasil yang diinginkan serta dapat memudahkan dalam penyusunan dan interpretasi data secara sistematis.
- *Freeze Drying*: Salah satu teknik pengeringan dengan cara mengeluarkan atau memisahkan sebagian besar air melalui mekanisme sublimasi.
- Kekerasan Tablet: Kekuatan tablet untuk mempertahankan bentuknya terhadap guncangan mekanik dengan menggunakan satuan kg.
- Kerapuhan Tablet: Kemampuan tablet dalam menahan guncangan tanpa hancur selama proses pembuatan, pengemasan, pengiriman, dan penggunaan oleh konsumen.
- Waktu Hancur: Waktu yang dibutuhkan sejumlah tablet untuk hancur menjadi granul/partikel dalam waktu yang sesuai sehingga tidak ada bagian yang tertinggal.
- Keseragaman Bobot dan Ukuran: Keseragaman dosis obat yang masuk kedalam tubuh sehingga dosis setiap tablet sama dan sesuai dengan keamanan terapi.

4.7. Formulasi Tablet Kefir

4.7.1. Perhitungan Dosis

Pertimbangan untuk dosis probiotik yang dianjurkan sesuai dengan penyebab penyakit diare, seperti misalnya penyakit diare akut pada dewasa diberikan probiotik *saccharomyces boulardi* CNCM I-745 strain dari *S. cerevisiae* dengan dosis 250 mg diminum 2 kali sehari (WGO, 2017).

4.7.2. Rancangan Formula Tablet

Pada penelitian ini dibuat tiga formulasi dengan bobot masing-masing tablet yang direncanakan 500 mg dengan variasi konsentrasi bahan pengikat gelatin 5%, 8%, dan 10%, dibuat untuk 150 tablet. Perhitungan avicel PH 101 didapat dari penggunaan jumlah bahan terhadap berat tablet yang direncanakan yaitu 500 mg.

Tabel 4.1. Formula Tablet kefir dengan perbedaan konsentrasi gelatin 5%, 8%, dan 10%

Komposisi	Kadar	Formula 1	Formula 2	Formula 3	Fungsi
		(mg)	(mg)	(mg)	
		Gelatin 5%	Gelatin 8%	Gelatin 10%	
Fase Dalam 97%					
Bubuk kefir	-	250 mg	250 mg	250 mg	Bahan Aktif
Gelatin	5%,8%,10%	25 mg	40 mg	50 mg	Bahan Pengikat
Explotab	4%	20 mg	20 mg	20 mg	Bahan Penghancur
Avicel PH 101	q.s	106,7 mg	91,7 mg	81,7 mg	Bahan Pengisi
ISP	1:3 dengan kefir	83,3 mg	83,3 mg	83,3 mg	Bahan Pengisi
Fase Luar 3%					
Talk	2%	10 mg	10 mg	10 mg	Anti Adheran
Mg stearat	1%	5 mg	5 mg	5 mg	Bahan Pelicin
Berat Total		500 mg	500 mg	500 mg	

4.7.3. Rasionalisasi Formula

Pembuatan granul dilakukan dengan metode granulasi basah menggunakan bahan pengikat gelatin 5%, 8%, 10%. Bahan-bahan yang digunakan dalam pembuatan granul adalah kefir sebagai zat aktif, selain diperlukan juga zat tambahan yaitu bahan pengisi yang berfungsi untuk memperbesar volume tablet. Dalam formula ini digunakan avicel PH 101 sebagai bahan pengisi. Avicel PH 101 merupakan pengisi yang paling kompresibel dan memiliki potensi pengisi yang tertinggi serta dapat memperbaiki sifat alir dari kefir *freeze drying*. Avicel PH 101 berfungsi sebagai bahan pengisi pada konsentrasi 20-90% dari bobot tablet (Guy, 2009). Bahan pengisi berfungsi sebagai penyesuaian bobot tablet (Siregar dan Wikarsa, 2010) sehingga semakin besar konsentrasi bahan pengisi maka bobot tablet semakin bertambah. Pada granulasi basah, Avicel dapat meningkatkan kekerasan dengan tekanan kempa yang rendah (Siregar dan Wikarsa, 2010). Digunakan gelatin sebagai bahan pengikat. Bahan pengikat yang dimaksudkan agar tablet tidak pecah atau retak. Gelatin merupakan bahan pengikat yang biasa digunakan dalam formulasi tablet karena secara komersial lebih ekonomis dan tidak bereaksi dengan hampir semua obat. Dalam penelitian ditunjukkan bahwa peningkatan kandungan gelatin dalam tablet menyebabkan peningkatan kekerasan dan waktu hancur. Jika diperlukan pengikat yang lebih baik, larutan gelatin 1-10% dapat digunakan (Siregar & Wikarsa, 2010).

Bahan penghancur yang digunakan adalah explotab, fungsi dari bahan ini dapat membantu memecah atau menghancurkan tablet setelah pemberian sampai menjadi partikel-partikel yang lebih kecil sehingga mudah diabsorpsi dan tablet dapat hancur dalam sistem pencernaan. Explotab disebut juga *Sodium Starch Glycolate* atau primojel merupakan garam sodium karboksil, mengandung tidak

kurang dari 2,8% dan lebih dari 4,2% sodium (Na) dihitung terhadap zat yang dikeringkan. Hampir secara umum *explotab* digunakan sebagai bahan penghancur yang efisien dengan tidak kehilangan keefektifannya dari waktu ke waktu khususnya berguna untuk tablet yang sukar larut (Priyambodo, 2010). *Explotab* pada umumnya digunakan pada konsentrasi 2-8%, dengan konsentrasi optimum pada 4%, namun demikian penggunaan *explotab* pada konsentrasi 2% sudah cukup (Rowe, *et al.*, 2003).

Dalam formula ini menggunakan Mg stearat sebagai bahan pelicin dan talk sebagai bahan anti lekat. Bahan pelicin untuk mengurangi gesekan selama proses pengempaan tablet sehingga tablet yang dihasilkan bagus dan mengkilat. Mg stearat merupakan lubrikan yang paling efektif dan digunakan secara luas, konsentrasi efektif Mg stearat antara 0,25-5%. Konsentrasi magnesium stearat yang digunakan hanya 1% ditujukan untuk mengurangi jumlah *finis*. Jumlah *finis* yang berlebihan dapat membuat tablet yang dikempa jadi lebih keras dan mengurangi waktu hancur tablet (Effionora, 2012). Bahan anti lekat (*antiadheren*) berfungsi untuk mengurangi melengket atau adhesi bubuk atau granul pada permukaan punch atau dinding die. Bahan yang digunakan antara lain talk 1-5% (Agoes, 2006). *Antiadheren* merupakan zat yang digunakan untuk mencegah menempelnya massa tablet pada *punch* dan dinding cetakan (Lachman, Lieberman & Kanig, 2008).

4.8. Prosedur Penelitian

4.8.1. Prosedur pembuatan Kefir *Freeze Drying*

Kefir kental yang telah dibuat di masukkan ke dalam botol yang terdapat pada alat *freeze dryer* sebanyak 800ml untuk sekali *running*. Kefir pasta disimpan

pada kulkas freezer hingga membeku sebelum dilakukan proses *freeze drying*. Proses *freeze drying* yang dilakukan pertama yaitu proses pembekuan, kefir dibekukan dengan freezing suhu -30°C , kemudian dilakukan proses sublimasi atau pengeringan dengan suhu $-76,7^{\circ}\text{C}$ dan tekanan 76 mTorr selama 40 jam hingga diperoleh bubuk kefir kering.

4.8.2. Evaluasi Kefir *Freeze drying*

4.8.2.1. Kompresibilitas

Tujuan

Uji kompresibilitas digunakan untuk mengetahui kemampuan dari serbuk kefir untuk menurun volumenya setelah diberikan tekanan atau diberikan perlakuan yang lainnya.

Metode:

Uji ini dilakukan dengan menggunakan gelas ukur 250ml. Pertama tama serbuk kefir ditimbang dengan menggunakan neraca analitik sebanyak 100 gram. Kemudian serbuk kefir tersebut dimasukkan ke dalam gelas ukur 250ml dan dicatat volume pada gelas ukur. Selanjutnya dilakukan pemampatan dengan cara diketuk selama 500 kali. Sehingga didapatkan volume akhir kemudian dihitung indeks kompresibilitasnya dengan menggunakan rumus (*The United States Pharmacopeial Convention, 2015*):

$$I = \frac{V_0 - V}{V_0} \times 100\%$$

Keterangan :

I = indeks kompresibilitas (%)

V_o = volume serbuk sebelum dimampatkan (ml)

V = volume serbuk setelah dimampatkan (ml)

Interpretasi Hasil:

Tabel 4.2 Hubungan kompresibilitas dengan sifat alir (*The United States Pharmacopeial Convention, 2015*)

Indeks Kompresibilitas	Karakter Aliran
< 10%	Sangat baik
11-15%	Baik
16-20%	Cukup
21-25%	Cukup baik
26-31%	Buruk
32-37%	Sangat buruk
>38 %	Sangat-sangat buruk

4.8.2.2. Porositas (*The United States Pharmacopeial Convention, 2007*)

Alat : Gelas ukur 250 ml

Tujuan : Untuk mengetahui tingkat konsolidasi suatu serbuk. Nilai porositas ini merupakan perbandingan nilai volume antara partikel dengan volume total.

Prosedur : Ditimbang 100 g serbuk. Dimasukkan ke dalam gelas ukur dan dicatat volumenya, kemudian serbuk dimampatkan sebanyak 100 kali ketukan dengan alat uji. Dicatat volume uji sebelum dimampatkan (V_o) dan sesudah dimampatkan dengan pengetukan 100 kali (V).

Syarat : Nilai P tidak lebih dari 40%

Interpretasi hasil :

$$P = 1 - \frac{BJ \text{ awal}}{BJ \text{ akhir}} \times 100\%$$

4.8.3. Tahap Pembuatan Campuran Serbuk dan Granulasi

Kefir *freeze drying* ditimbang sebanyak 41,25 gram, lalu ditimbang ISP (isolated soya protein) perbandingan 1:3 dengan kefir yaitu sebanyak 12,5 gram. ISP yang sudah ditimbang tersebut dibagi dalam dua kali pencampuran. Pada pencampuran pertama ISP sebanyak 6,5625 gram ditambahkan kedalam kefir dan dicampur dalam wadah mixing hingga homogen. Campuran kefir dan ISP tersebut dioven selama 4 jam pada suhu 40°C. Setelah itu campuran kefir dan ISP tersebut dimasukkan kedalam wadah mixing, ditambahkan avicel PH 101 sebagai bahan pengisi sebanyak 16 gram untuk formula 1, sebanyak 13,75 gram untuk formula 2, dan sebanyak 12,25 gram untuk formula 3. Kemudian ditambahkan ISP sebanyak 6,5625 gram dan explotab sebagai bahan penghancur sebanyak 3 gram. Wadah mixing ditutup dan semua bahan dicampur kurang lebih selama 5 menit hingga campuran serbuk homogen. Disiapkan larutan gelatin sebagai pengikat dengan cara gelatin ditimbang terlebih dahulu sebanyak 3,75 gram untuk formula 1, sebanyak 6 gram untuk formula 2, sebanyak 7,5 gram untuk formula 3. Lalu gelatin ditambahkan air aquadest dingin hingga mengembang sebanyak 50 ml kemudian dipanaskan diatas *heater* dan diaduk hingga homogen serta terbentuk menjadi larutan gelatin yang berwarna jernih. Larutan gelatin tersebut dicampurkan sedikit demi sedikit hingga membentuk massa granul yang kalis atau sedikit basah. Massa granul basah diayak dengan ayakan no. Mesh 10. Lalu massa granul basah dioven menggunakan loyang pada suhu 40°C selama 2 jam. Setelah itu didapatkan granul yang telah kering dan diayak dengan ayakan no.mesh 18. Sebelum dibuat tablet dilakukan uji IPC granul antara lain: uji % fines, porositas, kompresibilitas, moisture content, dan kecepatan alir, dan sudut istirahat.

4.8.4. Evaluasi *In Process Control* (IPC) Karakteristik Fisik Serbuk

4.8.4.1. Persentase Fines (USP 30, 2007)

Alat : *Sieve machine*

Tujuan : Untuk mengetahui persentase dari partikel serbuk dengan menggunakan ayakan.

Prosedur :

Ditimbang 20 gram granul. Dimasukkan ke dalam ayakan no. Mesh 80 dilakukan pengayakan selama 5 menit dengan kecepatan sebesar 60 amplitudo. Bobot serbuk (fines) yang tertinggal pada ayakan ditimbang serta dihitung menggunakan rumus :

$$\%fines = \frac{\text{massa tertampung}}{\text{massa awal}} \times 100\%$$

Interpretasi hasil : Persentase Fines dikatakan baik jika memenuhi spesifikasi yang diharapkan yaitu <20 %.

4.8.4.2 Kompresibilitas (*The United States Pharmacopeial Convention, 2015*)

Alat : Gelas ukur 250 mL

Tujuan : Uji kompresibilitas digunakan untuk mengetahui kemampuan dari serbuk kefir untuk menurun volumenya setelah diberikan tekanan atau diberikan perlakuan yang lainnya.

Prosedur : Ditimbang 100g serbuk. Dimasukkan ke dalam gelas ukur dan dicatat volumenya, kemudian serbuk dimampatkan sebanyak 100 kali ketukan dengan alat uji. Dicapat volume uji sebelum

dimampatkan (V_0) dan sesudah dimampatkan dengan pengetukan 100 kali (V).

Perhitungan :

$$I = \frac{V_0 - V}{V_0} \times 100\%$$

Keterangan :

I = indeks kompresibilitas (%)

V_0 = volume serbuk sebelum dimampatkan (ml)

V = volume serbuk setelah dimampatkan (ml)

Tabel 4.3. Interpretasi hasil Kompresibilitas (*The United States Pharmacopeial Convention, 2015*)

Indeks Kompresibilitas	Karakter Aliran	Rentang Hausner
< 10%	Sangat baik	1,00 – 1,11
11-15%	Baik	1,12-1,18
16-20%	Cukup	1,19 – 1,25
21-25%	Cukup baik	1,26-1,34
26-31%	Buruk	1,35-1,45
32-37%	Sangat buruk	1,46-1,59
>38 %	Sangat-sangat buruk	> 1,60

4.8.4.3. Porositas (*The United States Pharmacopeial Convention, 2007*)

Alat : Gelas ukur 250 ml

Tujuan : Untuk mengetahui tingkat konsolidasi suatu serbuk. Nilai porositas ini merupakan perbandingan nilai volume antara partikel dengan volume total.

Prosedur : Ditimbang 100 gram serbuk. Dimasukkan ke dalam gelas ukur dan dicatat volumenya, kemudian serbuk dimampatkan sebanyak 100 kali ketukan dengan alat uji. Dicatat volume uji sebelum

dimampatkan (V_0) dan sesudah dimampatkan dengan pengetukan 100 kali (V).

Syarat : Nilai P tidak lebih dari 40%

Interpretasi hasil :

$$P = 1 - \frac{BJ \text{ awal}}{BJ \text{ akhir}} \times 100\%$$

4.8.4.4. Kecepatan Alir

Alat : Corong uji sifat alir

Tujuan : Tujuan dari uji laju alir adalah untuk mengetahui massa serbuk kefir dapat mengalir dengan baik melewati corong uji sifat alir.

Prosedur : Ditimbang 100 g serbuk. Ditempatkan pada corong alat uji waktu alir dalam wadah tertutup, buka penutupnya. Dibiarkan serbuk mengalir. Dicatat waktu serbuk turun dengan *stopwatch*.

Interpretasi Hasil:

Laju alir yang baik adalah ketika 100 gram serbuk yang diuji memiliki waktu alir ≥ 10 g/detik (10 gram serbuk atau lebih dapat melewati corong setiap detiknya). Serbuk dengan laju alir yang tidak baik akan menyebabkan aliran serbuk dari *hopper* ke dalam *die* tidak sempurna, yang akhirnya akan menyebabkan bobot tablet yang dihasilkan tidak konstan, sehingga berpengaruh terhadap

keseseragaman bobot tablet (*The United States Pharmacopeial Convention*, 2015).

Tabel 4.4. Interpretasi hasil Kecepatan Alir (The United States Pharmacopeial Convention, 2007)

Laju alir (g/s)	Aliran
> 10	Bebas mengalir
4-10	Mudah mengalir
1,6 – 4	Sukar mengalir
<1,6	Sangat sukar mengalir

4.8.4.5. Sudut Istirahat (*The United States Pharmacopeial Convention*, 2015)

- Alat : corong uji sifat alir & penggaris
- Tujuan : Uji sudut diam dilakukan untuk mengetahui karakteristik aliran serbuk kefir. Semakin kecil nilai dari sudut diam maka akan semakin mudah kemampuan serbuk untuk mengalir.
- Prosedur : Pada pengukuran sifat alir, serbuk ditampung pada kertas grafik milimeter. Dicatat tinggi (h) dan jari-jari tumpukan serbuk. Dihitung α (sudut istirahat) dengan persamaan :

$$\tan \alpha = \frac{h}{r}$$

Interpretasi Hasil :

Semakin kecil sudut istirahat yang dihasilkan dari hasil pengukuran, maka semakin mudah serbuk tersebut mengalir bebas. Serbuk dikatakan mengalir bebas (free flowing) apabila sudut diamnya antara 25° dan 45° (*The United States Pharmacopeial Convention*, 2015).

Tabel 4.5. Interpretasi Hasil Sudut Istirahat (*The United States Pharmacopeial Convention, 2015*)

Sifat alir	Sudut diam
Sangat baik	25 – 30
Baik	31 – 35
Cukup	36 – 40
Agak cukup	41 – 45
Jelek	46 – 55
Sangat jelek	56 – 65
Sangat-sangat jelek	>66

4.8.4.6. Moisture Content (Voigt, 1995)

Alat : *Moisture Analyzer*

Tujuan : Untuk mengetahui jumlah atau persentase kandungan air pada granul.

Prosedur : Ditimbang 2,6 - 3,0 gram serbuk. Ratakan serbuk di wadah. Tutup alat dan tekan tombol start. Tunggu hingga % angka MC berhenti. Catat data % MC yang muncul pada display

Interpretasi hasil : Kandungan air 2-4%.

4.8.5. Penambahan Fase Luar pada Granul dan Pencetakan Tablet

Massa granul kering dicampur dengan fase luar yaitu talk sebanyak 1,575 gram dan mg stearat sebanyak 0,7875 gram. Dicampurkan dalam wadah mixing dan diaduk hingga homogen. Setelah itu granul yang sudah tercampur dengan fase luar ditimbang satu persatu dengan bobot 500 mg dan dicetak tablet dengan

mesin pencetak tablet (*Single punch tablet*). Setiap formula dicetak sebanyak 150 tablet.

4.8.6. Evaluasi Akhir Tablet

4.8.6.1. Uji Organoleptik

Tujuan : Untuk mengetahui karakteristik fisik sediaan tablet kefir meliputi bentuk, warna dan tekstur pada bagian permukaan.

Metode : Uji organoleptik dilakukan secara deskriptif dengan menggunakan panca indera. Tablet kemudian diamati secara visual meliputi bentuk, warna, dan ada atau tidaknya kecacatan pada tekstur permukaan.

Interpretasi Hasil :

Tablet kefir memiliki bentuk yang bulat, berwarna putih, permukaan yang rata dan tidak terdeteksi adanya cacat fisik pada tablet.

4.8.6.2. Keragaman Bobot (The United States Pharmacopeia Convention, 2007)

Alat : Neraca analitik

Tujuan : Untuk mengetahui bobot pada masing-masing tablet sehingga akan memberikan keseragaman kandungan zat aktif pada masing-masing tablet.

Prosedur :

Ditimbang 20 tablet menggunakan neraca analitik yang diambil secara acak satu-persatu. Dihitung berat rata-rata tablet. Dibandingkan berat tiap tablet dengan berat rata-rata

Interpretasi hasil :

ketika ditimbang satu persatu, deviasinya tidak melebihi persyaratan di bawah ini.

Tabel 4.6. Interpretasi Hasil Keragaman Bobot (*The International Pharmacopoeia 5th Edition, 2015*)

Bobot tablet	Deviasi (%)	Jumlah tablet
Kurang dari 80 mg	±10,0	Minimum 18
	±20,0	Maximum 2
80 mg sampai 250 mg	±7,5	Minimum 18
	±15,0	Maximum 2
Lebih dari 250 mg	±5,0	Minimum 18
	±10,0	Maximum 2

4.8.6.3. Keseragaman Ukuran Tablet (Depkes RI, 2014)

Alat : Jangka sorong

Tujuan : Untuk mengetahui keseragaman ukuran tablet yang telah dicetak dengan begitu dapat dipastikan berat tiap tablet sama dan kandungan dosis yang sama.

Prosedur : Tablet diukur tebalnya sebanyak 20 tablet dengan atau dalam keadaan vertikal. Tablet diukur diameternya dalam atau dengan keadaan horizontal dengan jangka sorong

Interpretasi hasil:

Diameter tablet tidak lebih dari 3x dan tidak kurang dari 4/3 tebal tablet.

4.8.6.4. Kekerasan Tablet (Hadzovic, 2010)

Alat : *Hardness Tester*

Tujuan : Untuk mengetahui ketahanan tablet kefir dalam melawan tekanan mekanik seperti guncangan, kikisan dan terjadi

keretakan mekanik seperti pada proses pembungkusan, pengangkutan dan pemakaian.

Prosedur :

Diuji tablet sebanyak 10 tablet. Diletakkan tiap tablet dengan posisi tegak lurus pada alat *hardness tester*. Diputar alat penekan sampai tablet pecah. Dibaca skala alat yang menunjukkan kekerasan tablet dalam satuan Kg.

Interpretasi Hasil :

Tablet yang baik dapat dinyatakan yaitu memiliki kekerasan antara lain 4-10kg (Pontremoli et al., 2015).

4.8.6.5. Kerapuhan Tablet (*The United States Pharmacopeial Convention, 2015*)

Alat : *Friability And Abrassion Tester*

Tujuan : untuk melihat seberapa besar gesekan antar tablet dan mengukur ketahanan permukaan tablet terhadap gesekan pada waktu pengemasan dan pengiriman.

Prosedur : Apabila bobot 1 tablet kurang dari 650 mg, maka diambil tablet hingga total tablet tersebut mencapai 6,5 gram. Sedangkan pada tablet dengan bobot lebih dari 650 mg, diambil sebanyak 10 tablet. Alat *Friability And Abrassion Tester* maupun tablet hendaknya dibersihkan dengan hati-hati sebelum dilakukan pengujian. Tablet dimasukkan ke *friabilitator tester* dan diputar sebanyak 100 putaran selama 4 menit (25 rpm). Tablet dikeluarkan dari alat dan

dibersihkan dan ditimbang. Dihitung % kehilangan bobot sebelum dan sesudah perlakuan

Persyaratan : tablet dianggap baik, apabila kerapuhan tidak lebih dari 1%

Interpretasi hasil : kerapuhan tablet < 1%.

$$\%Friabilitas = \frac{(W_o - W_t)}{W_o} \times 100\%$$

Keterangan :

W_o = bobot serbuk sebelum perlakuan (gram)

W_t = bobot serbuk setelah perlakuan (gram)

4.8.6.6. Waktu Hancur Tablet (Depkes RI, 2014)

Alat : *Disintegration tester*

Tujuan : Untuk mengetahui waktu hancur dari sediaan tablet kefir.

Prosedur :

Dimasukkan 1 tablet pada masing-masing 6 tabung dari keranjang. Dimasukkan 1 cakram pada tiap tabung dan alat dijalankan. Digunakan air suhu $37^{\circ} \pm 2^{\circ} \text{C}$ sebagai media dengan volume 900 ml. Pada akhir batas waktu, keranjang diangkat dari media & diamati semua tablet. Semua tablet harus terdisintegrasi sempurna, jika 1 atau 2 tablet tidak terdisintegrasi sempurna, pengujian diulangi menggunakan 12 tablet lain & tidak kurang dari 16 tablet dari 18 tablet yang diuji harus terdisintegrasi sempurna

Persyaratan :

Pada akhir batas waktu 15 menit. Semua tablet harus terdisintegrasi sempurna, jika 1 atau 2 tablet tidak terdisintegrasi sempurna, pengujian diulangi menggunakan 12 tablet lain.

Interpretasi hasil :

6 tablet harus terdisintegrasi sempurna, waktu hancur tablet kurang dari 15 menit untuk tablet tidak bersalut.

4.9. Analisis Data

4.9.1. Analisa Data Deskriptif

Analisa deskriptif dilakukan untuk uji organoleptik. Analisis ini merupakan suatu metode analisis menggunakan atribut sensori penelitian untuk mengidentifikasi dan mendeskripsikan suatu produk yang dihasilkan. Analisis deskriptif didasarkan pada kemampuan dari seorang peneliti dalam mengekspresikan persepsi produk yang dihasilkan melalui kata-kata (Tabriyani, 2013).

4.9.2 Analisis Data Statistika

Pengujian analisis data secara statistik dilakukan menggunakan program SPSS dengan nilai α sebesar 0,05. Uji statistik yang dilakukan meliputi:

- Uji Distribusi Normal

Uji distribusi normal digunakan untuk mengetahui distribusi data yang diperoleh dari hasil penelitian tersebut normal. Untuk menguji normalitas suatu data dapat menggunakan uji Shapiro Wilk. Apabila nilai signifikansi yang diperoleh kurang dari 0,05 maka distribusi data yang diperoleh dari hasil penelitian tidak normal (Dahlan, 2009).

- Uji Homogenitas Varians

Uji homogenitas varians dilakukan untuk mengetahui bahwa data yang diperoleh melalui hasil penelitian memiliki varians yang sama antar kelompok sampel. Uji homogenitas varians data adalah dengan

menggunakan Levene's Test. Apabila nilai signifikansi kurang dari 0,05 maka data antar kelompok tidak memiliki variasi yang sama (Dahlan, 2009).

- Uji One Way Anova

ANOVA adalah uji statistik yang digunakan untuk membandingkan rata-rata dari data yang lebih dari 2 kelompok. Pengujian ini dilakukan untuk menguji adanya perbedaan yang bermakna antar kelompok dari data hasil penelitian. Uji yang digunakan adalah One-Way ANOVA (Analysis of Variance), dengan syarat data homogen dan sebaran data mengikuti distribusi normal. Uji normalitas memenuhi persyaratan uji One Way ANOVA. Data dikatakan berbeda secara bermakna apabila nilai $p < 0,05$ dan tidak berbeda secara bermakna jika $p > 0,05$. Jika diperoleh hasil adanya perbedaan data secara bermakna maka dapat dilanjutkan dengan uji nilai LSD (Least Significantly Different) dengan program SPSS. Apabila kedua uji tersebut tidak menunjukkan adanya sebaran data yang normal dan homogen maka dapat dilanjutkan dengan uji Kruskal-Wallis. Dalam uji statistik ini, persyaratan data dikatakan memiliki perbedaan yang bermakna jika $p < 0,05$ dan tidak berbeda secara bermakna jika $p > 0,05$, dan apabila data masih menunjukkan perbedaan data secara bermakna maka dapat dilanjutkan dengan Mann-Whitney (Dahlan, 2009).

- *Tukey's Multiple Range Test*

Pada saat pengujian statistik nilai F dan signifikansi yang diperoleh dari hasil uji ANOVA hanya dapat digunakan sebagai penunjuk perbedaan antara satu kelompok dengan kelompok lainnya. Agar dapat mengetahui

perbedaan rerata antar kelompok, salah satu pengujian yang dapat dilakukan adalah uji *Post-Hoc*. Dalam *Post-Hoc* metode yang dapat digunakan yaitu uji *Tukey's Multiple Range Test*. Pada uji ini akan dibandingkan rata-rata dari tiap kelompok dengan menggunakan nilai p yaitu 0,05. Apabila nilai signifikansi yang diperoleh melalui hasil uji *Post-Hoc* kurang dari 0,05 maka dapat dikatakan rerata antara kelompok yang dibandingkan berbeda (dahlan, 2009).



BAB 5

HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA

5.1. Hasil Penelitian

5.1.1 Kefir *Freeze Drying*

Tujuan dari dilakukannya proses *freeze drying* pada kefir yaitu salah satu upaya untuk melindungi dan menurunkan rusaknya bakteri yang terdapat pada kefir agar tetap hidup selama proses pengeringan. Selain itu juga agar dihasilkan produk yang stabil dan tidak ditumbuhi kapang dan jamur karena proses pengeringannya menyebabkan nilai kadar air menjadi turun. Dalam penelitian ini digunakan suhu -30 pada proses pembekuannya, termasuk dalam *quick freezing* dan sampel kefir kental telah di bekukan dalam freezer kulkas. Setelah itu dilakukan pengeringan atau proses sublimasi. Pada proses ini harus dipertahankan kondisi suhu dan tekanan tetap dibawah titik triple. Titik triple yaitu titik dimana terjadi keseimbangan antara uap, air, dan es. Kemudian suhu produk dinaikkan maka yang terjadi adalah peristiwa sublimasi yaitu perubahan fase dari padat (es) ke uap. Suhu vacum yang digunakan pada penelitian ini yaitu $-76,7^{\circ}\text{C}$ dengan tekanan 76 mTorr. Proses ini dilakukan sampai terjadi proses sublimasi dan produk yang dihasilkan kering. Massa awal kefir sebelum pengeringan yaitu 674,34 gram dan massa akhir setelah pengeringan yaitu 245,69 gram.

5.1.2. Evaluasi Kefir Hasil *Freeze Drying*

Salah satu tahap yang perlu dilakukan dalam proses formulasi adalah preformulasi yang bertujuan untuk mendapatkan informasi sifat fisika kimia dari bahan aktif yang akan diformulasi serta menentukan bahan tambahan yang tepat

agar diperoleh sediaan yang berkualitas. Pada penelitian ini ada beberapa evaluasi yang dilakukan terhadap bahan aktif untuk menunjang proses formulasi. Evaluasi kefir *freeze dry* yang dilakukan yaitu meliputi organoleptis, kecepatan alir, sudut istirahat, dan kompresibilitas.



Gambar. 5.1 Hasil kefir *Freeze Dry*

Evaluasi yang pertama dilakukan adalah uji organoleptis. Kefir hasil *freeze dry* memiliki warna putih, berbentuk serbuk sangat halus dan ringan serta memiliki bau khas seperti susu.

Tabel 5.1 Hasil Evaluasi Kefir *Freeze Dry*

Parameter	Hasil Evaluasi \pm SD	Spesifikasi
Organoleptis	Bentuk : Serbuk Bau : susu Warna : Putih Rasa : sedikit asam	Mengikuti bahan aktif
Kecepatan Alir (Gram/Detik)	0	Tidak mengalir
Sudut Istirahat ($^{\circ}$)	0	Tidak bisa dihitung
Kompresibilitas (%)	16,667 \pm 2,624	Cukup (16-20)
Porositas (%)	16,667 \pm 2,624	Tidak lebih dari 40%

Keterangan : SD = Standar Deviasi; n = data diatas dilakukan tiga kali replikasi

Karakteristik kefir *freeze dry* meliputi kecepatan alir, sudut istirahat dan kompresibilitas. Ketiganya berfungsi untuk mengetahui kemampuan mengalir kefir *freeze dry* yang dapat mempengaruhi keragaman bobot tablet. Aliran suatu bahan dari tablet yang baik dapat menjamin keragaman bobot dari tablet kefir yang terdiri dari 50% adalah bahan aktif yaitu kefir *freeze dry*.

Berdasarkan hasil uji kecepatan alir pada tabel 5.1, hasil kecepatan alir dari kefir *freeze dry* yaitu sebesar 0 karena pada saat pengujian serbuk tidak mengalir. Berdasarkan hasil uji sudut istirahat pada tabel 5.1, hasil sudut istirahat dari kefir *freeze dry* yaitu sebesar 0 karena pada saat pengujian tidak dapat dihitung berapa sudut istirahat yang terbuntuk. Berdasarkan hasil uji kompresibilitas pada tabel 5.1, hasil kompresibilitas dari kefir *freeze dry* yaitu sebesar $16,667 \pm 2,624$ perolehan hasil yang didapat dari kompresibilitas termasuk dalam rentang 16-20%, sehingga dinyatakan termasuk dalam kategori cukup (The United States Pharmacopeia Convention, 2007).

Selain kecepatan alir, sifat alir juga ditentukan oleh sudut istirahat. Semakin kecil sudut istirahat yang dihasilkan maka semakin baik sifat alirnya. Hasil yang terukur pada Table 5.1 menunjukkan sifat alir yang kurang baik dan secara tidak langsung menunjukkan tingginya gaya kohesif yang besar. Kompresibilitas dilakukan untuk mengukur berat jenis mampat, luas permukaan, kohesivitas, kadar lembab dan volume mampat secara tidak langsung (Siregar, 2008).

5.1.3. Optimasi Penambahan Bahan ISP (Isolated Soya Protein)

Setelah melakukan evaluasi serbuk kefir, maka dilakukan optimasi pembuatan tablet kefir dengan formula 2. Formula 2 dipilih karena merupakan konsentrasi optimum penambahan larutan gelatin sebagai pengikat. Hasil evaluasi IPC formula 2 yaitu dengan hasil persen fines sebesar 0,425% memenuhi spesifikasi, kompresibilitas sebesar 9,523% yang termasuk dalam kategori sangat baik, porositas sebesar 9,506% memenuhi spesifikasi, kecepatan alir 14,62 g/s termasuk kategori bebas mengalir, sudut istirahat sebesar $26,565^\circ$ termasuk dalam kategori baik, tetapi pada pengukuran *moisture content* didapatkan hasil

sebesar 8,20% yang tidak memenuhi spesifikasi. Setelah itu dilakukan pengovenan kembali dengan suhu 40° selama 2 jam agar mengurangi kadar air yang terdapat dalam campuran serbuk. Hasil campuran serbuk yang diperoleh setelah pengovenan kembali menjadi lebih berwarna kekuningan. Ditambahkan fase luar granul dan dilakukan pentabletan. Pada saat pentabletan ditimbang campuran serbuk sebanyak 500 gram dan di masukkan kedalam alat pencetak tablet. Tetapi tablet yang dihasilkan mengeluarkan minyak pada saat proses pengempaan dan serbuk menempel pada *punch* sehingga membuat tablet menjadi mudah rapuh dan bobotnya berkurang. Minyak yang dihasilkan dari tablet tersebut berasal dari bahan aktif tablet yaitu kefir, karena kefir sendiri dibuat dari bahan utama yaitu susu kambing dimana lemak merupakan salah satu komponen terbesar dari susu. Sehingga peneliti memutuskan untuk menambahkan bahan yang dapat menyerap minyak agar tidak mempengaruhi tablet yang dihasilkan.

Bahan yang berfungsi untuk menyerap air dan mengikat minyak adalah ISP (isolated soya protein). ISP dapat menyerap air dan mengikat lemak karena memiliki gugus hidrofil dan hidrofob, selain itu juga ISP digunakan sebagai binder (pengikat) adonan karena mengandung protein yang tinggi sehingga mampu memperbaiki sifat emulsi pada pembuatan sosis (Suryanto, 2011).

Dilakukan optimasi penambahan konsentrasi ISP yang akan digunakan yaitu dengan konsentrasi 1:5 dan 1:3 dari bahan aktif. Pada penambahan ISP dengan perbandingan 1:5 dilakukan pengovenan selama 20 jam dan dilakukan pengempaan agar diketahui jumlah minyak yang keluar. Hasil pengempaan menunjukkan kefir dengan penambahan ISP 1:5 masih mengeluarkan minyak tetapi sudah berkurang jika dibandingkan dengan formula yang tidak ditambahkan ISP. Dan dari hasil uji *moisture content* didapatkan hasilnya sebesar 1,67%. Pada

penambahan ISP dengan perbandingan 1:3 dilakukan pengovenan sama yaitu selama 4 jam dan dilakukan pengempaan. Hasil pengempaan menunjukkan dengan penambahan ISP 1:3 sudah tidak mengeluarkan minyak. Dan dari hasil uji *moisture content* didapatkan hasilnya sebesar 1,77%. Sehingga dipilih penambahan ISP dengan konsentrasi perbandingan 1:3 terhadap kefir, karena dapat dilihat dari hasil uji *moisture content* dengan lama pengovenan yang berbeda dihasilkan kadar air yang lebih kecil dengan penambahan ISP yang lebih besar, yang artinya lama pengovenan tidak terlalu berpengaruh terhadap kadar air yang terdapat di kefir.

Penambahan bahan ISP 1:3 dilakukan optimasi lagi antara menambahkan ISP dengan bahan aktif, penambahan ISP dengan bahan aktif lalu ditambahkan lagi ISP sebagai fase dalam dan penambahan ISP sebagai fase luar. Dari hasil percobaan didapatkan hasil yang lebih baik pada penambahan ISP dengan bahan aktif lalu ditambahkan lagi ISP sebagai fase dalam, karena menghasilkan tablet yang keras dan tidak mengeluarkan minyak pada saat pengempaan. Penambahan ini dilakukan dengan cara menambah setengah dari ISP yang akan digunakan (6,562 gram) pada saat pengovenan dan ditambahkan lagi (6,562 gram) setelah pengovenan sebagai fase dalam. Jika penambahan ISP dilakukan sebagai fase luar maka akan dihasilkan granul kering yang tidak bercampur dengan bahan ISP sehingga akan memperbanyak fines dan tablet yang akan dihasilkan menjadi kurang padat serta rapuh. Selain itu saat tablet dikempa masih mengeluarkan minyak. Pada penambahan ISP dengan bahan aktif dihasilkan tablet yang sudah sedikit keras namun minyak yang dihasilkan lebih sedikit jika dibandingkan dengan penambahan ISP fase luar.

5.1.4 Hasil Uji Pemeriksaan *In Process Control* (IPC)

Pemeriksaan sifat fisik ini dilakukan terhadap granul yang sudah dikeringkan untuk mengetahui apakah granul tersebut memenuhi persyaratan yang diharapkan akan menghasilkan suatu tablet yang baik. Pemeriksaan ini meliputi distribusi ukuran granul/persen fines, porositas, kompresibilitas, *moisture content*, kecepatan alir dan sudut istirahat.

5.1.4.1 Persentase Fines

Pengujian persentase fines untuk mengetahui persentase partikel serbuk dengan menggunakan ayakan. Alat yang digunakan yaitu *sieve machine*, dengan ayakan nomor mesh yaitu 80, 100, 120 kecepatan amplitudo 60 selama 5 menit. Hasil pengujian distribusi ukuran granul/persen fines campuran serbuk pada F1, F2, dan F3 ditunjukkan pada Tabel 5.2.

Tabel 5.2. Hasil Perhitungan Fines pada Setiap Formula

Formula	Hasil Evaluasi \pm SD	Spesifikasi	Keterangan
F1 (5%)	4,012% \pm 0,021	%fines <20%	Memenuhi Spesifikasi
F2 (8%)	2,972% \pm 0,038		
F3 (10%)	2,458% \pm 0,018		

Keterangan : SD = Standar Deviasi; n = data diatas dilakukan tiga kali replikasi untuk tiap formula

Berdasarkan hasil pada Tabel 5.2. hasil persen fines pada seluruh formula dikategorikan baik karena sesuai dengan spesifikasi yang diharapkan, yaitu < 20 % (United States Pharmacopeia, 2015). Hasil pengujian statistik persen fines menunjukkan bahwa distribusi data yang diperoleh dari hasil penelitian normal ($p > 0,05$). Pengujian normalitas ini menggunakan uji *Shapiro-Wilk*. Setelah didapatkan data terdistribusi normal, kemudian dapat dilanjutkan untuk menguji homogenitas menggunakan *Levene's Test* dan nilai signifikansi menunjukkan bahwa data antar kelompok memiliki variasi yang sama atau homogen ($p > 0.05$). Oleh karena data yang didapatkan homogen dan terdistribusi normal, maka

pengujian dapat dilanjutkan dengan uji *One-Way Anova*. Hasil uji menunjukkan bahwa data memiliki perbedaan secara bermakna dimana $p = 0,000$ sehingga telah memenuhi signifikansi yang diharapkan yaitu $p < 0,05$. Setelah diperoleh hasil adanya perbedaan data secara bermakna untuk persen fines maka dapat dilanjutkan dengan uji *Post-Hoc* untuk melihat perbedaan antar kelompok apakah berbeda secara bermakna atau tidak, Keseluruhan hasil pada uji *Post-Hoc* menunjukkan bahwa nilai signifikansi yang diperoleh kurang dari 0.05 (Lampiran 13). Hubungan perbedaan antar formula dapat dilihat pada tabel 5.3

Tabel.5.3 Hasil Uji *Post-Hoc* Persen Fines

Formula	Formula pembandingan	Keterangan
F1	F2	Perbedaan bermakna
	F3	Perbedaan bermakna
F2	F1	Perbedaan bermakna
	F3	Perbedaan bermakna
F3	F1	Perbedaan bermakna
	F2	Perbedaan bermakna

5.1.4.2. Kompresibilitas

Pengujian kompresibilitas dilakukan untuk mengetahui kemampuan dari serbuk kefir untuk menurun volumenya setelah diberikan tekanan atau diberikan perlakuan yang lainnya. Alat yang digunakan yaitu gelas ukur 250ml. Cara melakukan uji kompresibilitas yaitu dengan memampatkan serbuk sebanyak 100 kali, lalu dicatat volume awal sebelum dimampatkan dan volume akhir setelah dimampatkan. Hasil pengujian kompresibilitas campuran serbuk pada F1, F2, dan F3 ditunjukkan pada Tabel 5.4.

Tabel 5.4 Hasil Perhitungan Kompresibilitas pada Setiap Formula

Formula	Hasil Evaluasi	Spesifikasi	Keterangan
F1 (5%)	12,681%±0,314	<10% = Sangat Baik	Baik
F2 (8%)	9,235%±0,250	11-15% = Baik	Sangat Baik
F3 (10%)	4,618,%±0,125	16-20% = Cukup	Sangat Baik

Keterangan : SD = Standar Deviasi; n = data diatas dilakukan tiga kali replikasi untuk tiap formula

Berdasarkan hasil pada Tabel 5.4. hasil kompresibilitas pada seluruh formula dikategorikan baik untuk F1 dan sangat baik untuk F2 dan F3, hasil tersebut sudah sesuai dengan spesifikasi yang diharapkan, yaitu $\leq 10\%$ atau dalam rentang 10-15% (United States Pharmacopeia, 2015). Hasil pengujian statistik kompresibilitas menunjukkan bahwa distribusi data yang diperoleh dari hasil penelitian tidak berdistribusi normal ($p < 0,05$) sehingga data harus ditransformasi. Pengujian normalitas ini menggunakan uji *Shapiro-Wilk*. Setelah dilakukan transformasi data, hasil tetap menunjukkan distribusinya tidak normal, maka analisis data diubah ke uji non-parametrik *Kruskal Wallis* dan hasil menunjukkan nilai $p = 0,025$ ($p < 0,05$) sehingga hal ini menunjukkan bahwa ada minimal satu perbedaan antara formula 1, formula 2 dan formula 3. Oleh karena hasil $p < 0,05$ yang menunjukkan adanya perbedaan maka pengujian dilanjutkan dengan menggunakan uji *Mann-Whitney*, hasil menunjukkan nilai $p = 0,042$ ($p < 0,05$). Hubungan perbedaan antar formula dapat dilihat pada tabel 5.5.

Tabel.5.5 Hasil Uji *Mann-Whitney* Kompresibilitas

Formula	Formula pembanding	Keterangan
F1	F2	Perbedaan bermakna
	F3	Perbedaan bermakna
F2	F1	Perbedaan bermakna
	F3	Perbedaan bermakna
F3	F1	Perbedaan bermakna
	F2	Perbedaan bermakna

5.1.4.3. Porositas

Pengujian porositas dilakukan untuk mengetahui tingkat konsolidasi suatu serbuk. Nilai porositas ini merupakan perbandingan nilai volume antara partikel dengan volume total. Alat yang digunakan yaitu gelas ukur 250ml. Cara melakukan uji porositas yaitu dengan memampatkan serbuk sebanyak 100 kali lalu dicatat volume awal sebelum dimampatkan dan volume akhir setelah dimampatkan. Hasil pengujian porositas campuran serbuk pada F1, F2, dan F3 ditunjukkan pada Tabel 5.6.

Tabel 5.6 Hasil Perhitungan Porositas pada Setiap Formula

Formula	Hasil Evaluasi	Spesifikasi	Keterangan
F1 (5%)	12,597%±0,350	Porositas tidak lebih dari 40%	Memenuhi Spesifikasi
F2 (8%)	9,302%±0,176		
F3 (10%)	4,681%±0,103		

Keterangan : SD = Standar Deviasi; n = data diatas dilakukan tiga kali replikasi untuk tiap formula

Berdasarkan hasil pada Tabel 5.6 hasil porositas pada seluruh formula dikategorikan memenuhi spesifikasi karena sesuai dengan spesifikasi yang diharapkan, yaitu porositas tidak lebih dari 40% (The United States Pharmacopeial Convention, 2007). Hasil pengujian statistik porositas menunjukkan bahwa distribusi data yang diperoleh dari hasil penelitian tidak berdistribusi normal ($p < 0,05$) sehingga data harus ditransformasi. Pengujian normalitas ini menggunakan uji *Shapiro-Wilk*. Setelah dilakukan transformasi data, hasil tetap menunjukkan distribusinya tidak normal, maka analisis data diubah ke uji non-parametrik *Kruskal Wallis* dan hasil menunjukkan nilai $p = 0,025$ ($p < 0,05$) sehingga hal ini menunjukkan bahwa ada minimal satu perbedaan antara formula 1, formula 2 dan formula 3. Oleh karena hasil $p < 0,05$ yang menunjukkan adanya perbedaan maka pengujian dilanjutkan dengan menggunakan uji *Mann-Whitney*, hasil menunjukkan

nilai $p = 0,042$ ($p < 0,05$). Hubungan perbedaan antar formula dapat dilihat pada tabel 5.7.

Tabel.5.7 Hasil Uji *Mann-Whitney* Porositas

Formula	Formula pembanding	Keterangan
F1	F2	Perbedaan bermakna
	F3	Perbedaan bermakna
F2	F1	Perbedaan bermakna
	F3	Perbedaan bermakna
F3	F1	Perbedaan bermakna
	F2	Perbedaan bermakna

5.1.4.4. Kecepatan Alir

Pengujian kecepatan alir dilakukan untuk mengetahui massa serbuk kefir dapat mengalir dengan baik melewati corong uji sifat alir. Alat yang digunakan pada uji kecepatan alir yaitu corong uji sifat alir. Cara melakukan uji kecepatan alir yaitu serbuk sebanyak 25 gram dimasukkan kedalam corong dengan keadaan wadah tertutup, lalu buka penutupnya dan biarkan serbuk mengalir. Dicatat waktu serbuk turun dengan *stopwatch*. Hasil pengujian kecepatan alir campuran serbuk pada F1, F2, F3 ditunjukkan melalui Tabel 5.8.

Tabel 5.8 Hasil Pengujian Kecepatan Alir pada Setiap Formula

Formula	Hasil Evaluasi	Spesifikasi	Keterangan
F1 (5%)	12,201%±0,334	>10 g/s = bebas mengalir	Bebas
F2 (8%)	13,449%±0,406	4-10 g/s = mudah mengalir	Mengalir
F3 (10%)	14,679%±0,835		

Keterangan : SD = Standar Deviasi; n = data diatas dilakukan tiga kali replikasi untuk tiap formula

Berdasarkan hasil pada Tabel 5.8 hasil kecepatan alir pada seluruh formula dikategorikan bebas mengalir sesuai dengan spesifikasi yang diharapkan, yaitu >10 g/s (United States Pharmacopeia, 2015). Hasil pengujian statistik kecepatan alir menunjukkan bahwa distribusi data yang diperoleh dari hasil penelitian normal

($p > 0,05$). Pengujian normalitas ini menggunakan uji *Shapiro-Wilk*. Setelah didapatkan data terdistribusi normal, kemudian dapat dilanjutkan untuk menguji homogenitas menggunakan *Levene's Test* dan nilai signifikansi menunjukkan bahwa data antar kelompok memiliki variasi yang sama atau homogen ($p > 0.05$). Oleh karena data yang didapatkan homogen dan terdistribusi normal, maka pengujian dapat dilanjutkan dengan uji *One-Way Anova*. Hasil uji menunjukkan bahwa data memiliki perbedaan secara bermakna dimana $p = 0,005$ sehingga telah memenuhi signifikansi yang diharapkan yaitu $p < 0,05$. Setelah diperoleh hasil adanya perbedaan data secara bermakna untuk kecepatan alir maka dapat dilanjutkan dengan uji *Post-Hoc* untuk melihat perbedaan antar kelompok apakah berbeda secara bermakna atau tidak (Lampiran 13). Hubungan perbedaan antar formula dapat dilihat pada tabel 5.9.

Tabel.5.9 Hasil Uji *Post-Hoc* Kecepatan Alir

Formula	Formula pembandingan	Keterangan
F1	F2	Tidak terdapat perbedaan bermakna
	F3	Perbedaan bermakna
F2	F1	Tidak terdapat perbedaan bermakna
	F3	Tidak terdapat perbedaan bermakna
F3	F1	Perbedaan bermakna
	F2	Tidak terdapat perbedaan bermakna

Dari data hasil uji kecepatan alir dan hasil uji post-hoc, dapat disimpulkan bahwa pada formula 1 dan 3 terdapat perbedaan secara bermakna yang artinya perbedaan konsentrasi gelatin berpengaruh terhadap kecepatan alir campuran serbuk.

5.1.4.5. Sudut Istirahat

Pengujian sudut istirahat dilakukan untuk mengetahui karakteristik aliran serbuk kefir. Semakin kecil nilai dari sudut diam maka akan semakin mudah kemampuan serbuk untuk mengalir. Alat yang digunakan pada uji sudut istirahat yaitu corong uji sifat alir & penggaris. Cara melakukan uji sudut istirahat yaitu dengan mengukur tinggi (h) serbuk dan jari-jari (r) lalu dihitung nilai $\tan\alpha$. Hasil pengujian kecepatan alir campuran serbuk pada F1, F2, F3 ditunjukkan melalui Tabel 5.10.

Tabel 5.10 Hasil Pengujian Sudut Istirahat pada Setiap Formula

Formula	Hasil Evaluasi	Spesifikasi	Keterangan
F1 (5%)	27,962%±1,345	<25° = Sangat baik	
F2 (8%)	26,085%±0,603	25°-30° = Baik	Baik
F3 (10%)	23,747%±1,504		

Keterangan : SD = Standar Deviasi; n = data diatas dilakukan tiga kali replikasi untuk tiap formula

Berdasarkan hasil pada Tabel 5.10. hasil sudut istirahat pada seluruh formula dikategorikan baik sesuai dengan spesifikasi yang diharapkan, yaitu pada rentang 25°-30° (United States Pharmacopeia, 2015). Hasil pengujian statistik sudut istirahat menunjukkan bahwa distribusi data yang diperoleh dari hasil penelitian normal ($p > 0,05$). Pengujian normalitas ini menggunakan uji *Shapiro-Wilk*. Setelah didapatkan data terdistribusi normal, kemudian dapat dilanjutkan untuk menguji homogenitas menggunakan *Levene's Test* dan nilai signifikansi menunjukkan bahwa data antar kelompok memiliki variasi yang sama atau homogen ($p > 0,05$). Oleh karena data yang didapatkan homogen dan terdistribusi normal, maka pengujian dapat dilanjutkan dengan uji *One-Way Anova*. Hasil uji menunjukkan bahwa data memiliki perbedaan secara bermakna dimana $p = 0,015$ sehingga telah memenuhi signifikansi yang diharapkan yaitu $p < 0,05$. Setelah diperoleh hasil adanya perbedaan data secara bermakna untuk sudut istirahat

maka dapat dilanjutkan dengan uji *Post-Hoc* untuk melihat perbedaan antar kelompok apakah berbeda secara bermakna atau tidak (Lampiran 13). Hubungan perbedaan antar formula dapat dilihat pada tabel 5.11.

Tabel. 5.11 Hasil Uji *Post-Hoc* Sudut Istirahat

Formula	Formula pembanding	Keterangan
F1	F2	Tidak terdapat perbedaan bermakna
	F3	Perbedaan bermakna
F2	F1	Tidak terdapat perbedaan bermakna
	F3	Tidak terdapat perbedaan bermakna
F3	F1	Perbedaan bermakna
	F2	Tidak terdapat perbedaan bermakna

Dari data hasil uji sudut istirahat dan hasil uji post-hoc, dapat disimpulkan bahwa pada formula 1 dan 3 terdapat perbedaan secara bermakna yang artinya perbedaan konsentrasi gelatin berpengaruh terhadap sudut istirahat campuran serbuk.

5.1.4.6. *Moisture Content*

Penetapan kelembaban atau *moisture content* bertujuan untuk mengetahui kadar air pada granul yang telah dibuat setelah mengalami pengeringan. Pengeringan bermaksud untuk mengontrol agar massa granul tidak mudah ditumbuhi jamur dan mikroba. Pengujian kelembaban dilakukan dengan menggunakan alat *moisture analyzer*. Cara melakukan uji ini yaitu dengan menimbang 2,6-3 gram granul. Lalu ratakan serbuk di wadah dan tutup alat. Ditunggu hingga % angka MC berhenti dan catat data % MC yang muncul pada

display. Hasil pengujian kecepatan alir campuran serbuk pada F1, F2, F3 ditunjukkan melalui Tabel 5.12.

Tabel 5.12 Hasil Pengujian *Moisture Content* pada Setiap Formula

Formula	Hasil Evaluasi	Spesifikasi	Keterangan
F1 (5%)	3,000%		
F2 (8%)	2,910%	2-4%	Memenuhi
F3 (10%)	2,910%		Spesifikasi

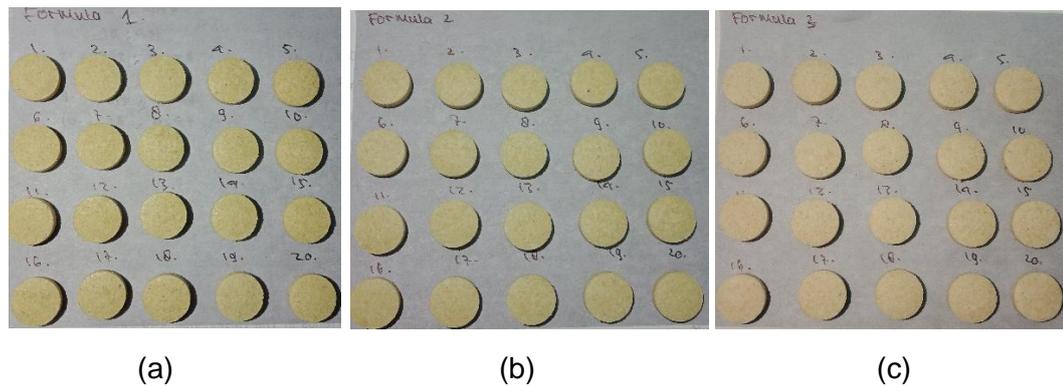
Berdasarkan hasil pada Tabel 5.12. hasil *moisture content* pada seluruh formula dikategorikan baik sesuai dengan spesifikasi yang diharapkan, yaitu pada rentang 2-5% (Voight,1995).

5.1.5 Hasil Uji Evaluasi Tablet

Evaluasi tablet dilakukan untuk mengetahui kualitas dan membuktikan tablet memenuhi persyaratan farmasetika. Evaluasi tablet yang dilakukan adalah organoleptik, keragaman bobot, keseragaman ukuran, kekerasan, kerapuhan serta waktu hancur.

5.1.5.1 Organoleptik

Uji organoleptik dilakukan dengan melakukan pengamatan terhadap sediaan tablet dengan menggunakan panca indera. Pengamatan yang dilakukan meliputi bentuk, warna, tekstur permukaan, dan penampilan fisik. Hasil pengujian organoleptik ditunjukkan melalui Gambar 5.2.



Gambar 5.2 Tablet Kefir dengan (a)F1 pengikat gelatin 5%. (b)F2 pengikat gelatin 8%. (c)F3 pengikat gelatin 10%.

Melalui hasil organoleptik, seluruh formula telah memenuhi spesifikasi yang dikehendaki yaitu berbentuk bulat, berwarna putih agak kekuningan, tekstur halus dengan permukaan yang rata dan tidak terdeteksi adanya cacat fisik pada tablet, serta penampilan fisik yang terbebas dari noda.

5.1.5.2. Keragaman Bobot

Pengujian keragaman bobot tablet dengan bahan pengikat gelatin konsentrasi 5%, 8%, dan 10% masing-masing dengan 20 tablet yang ditimbang satu-persatu, kemudian dihitung rata-rata bobot tablet tiap konsentrasinya. Uji keragaman bobot dilakukan untuk melihat keseragaman dosis obat yang masuk kedalam tubuh sehingga dosis setiap tablet diharapkan sama dan sesuai dengan keamanan terapi dari sediaan tablet tersebut. Pengujian keragaman bobot dilakukan dengan menggunakan neraca analitik. Hasil pengujian keragaman bobot dapat dilihat di tabel 5.13.

Tabel 5.13 Hasil Uji Keragaman Bobot Tablet

Nomor	Formula 1 (gram)	Persen Deviasi (%)	Formula 2 (gram)	Persen Deviasi (%)	Formula 3 (gram)	Persen Deviasi (%)
1	0,508	1,133	0,501	0,399	0,498	0,641
2	0,499	0,471	0,504	0,258	0,506	0,971
3	0,500	0,290	0,503	0,119	0,496	0,986
4	0,505	0,585	0,507	0,770	0,505	0,755
5	0,502	0,129	0,502	0,219	0,496	0,986
6	0,503	0,308	0,502	0,119	0,495	1,190
7	0,500	0,390	0,504	0,179	0,500	0,258
8	0,500	0,350	0,500	0,620	0,502	0,241
9	0,500	0,290	0,501	0,339	0,500	0,278
10	0,501	0,070	0,506	0,731	0,499	0,339
11	0,501	0,250	0,501	0,299	0,500	0,278
12	0,502	0,030	0,502	0,199	0,502	0,301
13	0,502	0,090	0,508	1,102	0,501	0,042
14	0,507	0,977	0,501	0,339	0,502	0,301
15	0,504	0,446	0,511	1,547	0,502	0,241
16	0,499	0,471	0,505	0,495	0,502	0,201
17	0,492	1,899	0,501	0,379	0,503	0,340
18	0,505	0,644	0,509	1,238	0,499	0,318
19	0,505	0,565	0,506	0,593	0,507	1,127
20	0,500	0,450	0,505	0,396	0,504	0,676
Rata-rata	0,502	0,003	0,503	0,003	0,501	0,003
Rata-rata ± SD	0,502 ± 0,001					

Tabel 5.14 Spesifikasi Keragaman Bobot Tiap Formula

Formula	Hasil Evaluasi	%RSD	Spesifikasi	Keterangan
F1 (5%)	0,502±0,003	0,661	Deviasi ± 5,0% min 18	Memenuhi
F2 (8%)	0,503±0,003	0,620	Deviasi ±10,0% max 2	Spesifikasi
F3 (10%)	0,501±0,003	0,644		

Keterangan : SD = Standar Deviasi

Berdasarkan hasil yang diperoleh dari uji keragaman bobot yang tercantum pada tabel 5.13 dan tabel 5.14 menunjukkan bahwa sesuai dengan spesifikasi untuk tablet dengan bobot 500 mg maka tidak diperbolehkan lebih dari 2 tablet yang bobotnya menyimpang 10% dan paling sedikit 18 tablet yang bobotnya menyimpang dari 5% dari bobot rata-rata (*The International Pharmacopoeia 5th*

Edition, 2015) Hasil tersebut menunjukkan bahwa tablet F1, F2, F3 memenuhi persyaratan keragaman bobot tablet yang ditetapkan. Selain hal tersebut RSD (*Relative Standard Deviation*) merupakan parameter apakah bobot tablet seragam atau tidak, spesifikasi untuk tablet yang baik adalah kurang dari 2%. Berdasarkan hasil di atas maka RSD untuk semua formulasi telah memenuhi persyaratan yaitu kurang dari 2%, sehingga dapat dikatakan memiliki keearagaman bobot yang baik. Semakin kecil harga RSD maka tablet yang dihasilkan semakin baik atau seragam.

Hasil pengujian statistik keragaman bobot menunjukkan bahwa distribusi data yang diperoleh dari hasil penelitian normal ($p > 0,05$). Pengujian normalitas ini menggunakan uji *Kolmogorov-Smirnov*. Setelah didapatkan data terdistribusi normal, kemudian dapat dilanjutkan untuk menguji homogenitas menggunakan *Levene's Test* dan nilai signifikansi menunjukkan bahwa data antar kelompok memiliki variasi yang sama atau homogen ($p > 0,05$). Oleh karena data yang didapatkan homogen dan terdistribusi normal, maka pengujian dapat dilanjutkan dengan uji *One-Way Anova*. Hasil uji menunjukkan bahwa data memiliki perbedaan secara bermakna dimana $p = 0,016$ sehingga telah memenuhi signifikansi yang diharapkan yaitu $p < 0,05$. Setelah diperoleh hasil adanya perbedaan data secara bermakna untuk keragaman bobot maka dapat dilanjutkan dengan uji *Post-Hoc* untuk melihat perbedaan antar kelompok apakah berbeda secara bermakna atau tidak. (Lampiran 13). Hubungan perbedaan antar formula dapat dilihat pada tabel 5.15.

Tabel.5.15 Hasil Uji *Post-Hoc* Keragaman Bobot

Formula	Formula pembandingan	Keterangan
F1	F2	Tidak terdapat perbedaan bermakna
	F3	Tidak terdapat perbedaan bermakna
F2	F1	Tidak terdapat perbedaan bermakna
	F3	Perbedaan bermakna
F3	F1	Tidak terdapat perbedaan bermakna
	F2	Perbedaan bermakna

5.1.5.3. Keseragaman Ukuran

Uji keseragaman ukuran dilakukan untuk mengetahui tablet yang dicetak apakah memiliki ukuran dan bentuk yang sama antara tablet satu dengan yang lain atau seragam. Pengujian keseragaman ukuran dilakukan dengan menggunakan jangka sorong. Hasil evaluasi keseragaman ukuran dapat ditunjukkan melalui Tabel 5.16.

Tabel 5.16 Hasil Uji Keseragaman Ukuran Tablet

Nomor	Formula 1 (mm)		Formula 2 (mm)		Formula 3 (mm)	
	Diameter	Tebal	Diameter	Tebal	Diameter	Tebal
1	12,800	4,800	12,800	4,700	12,800	4,800
2	12,800	4,900	12,900	4,700	12,700	4,700
3	12,800	4,800	12,800	4,800	12,800	4,800
4	12,900	4,800	12,800	4,800	12,800	4,800
5	12,800	4,900	12,750	4,700	12,800	4,700
6	12,800	4,900	12,800	4,800	12,800	4,700
7	12,850	4,800	12,850	4,700	12,750	4,800
8	12,900	4,800	12,800	4,800	12,800	4,800
9	12,800	4,800	12,700	4,700	12,750	4,800
10	12,800	4,800	12,800	4,700	12,800	4,700
11	12,850	4,800	12,800	4,800	12,800	4,700
12	12,800	4,800	12,850	4,700	12,800	4,800
13	12,900	4,800	12,700	4,700	12,800	4,700
14	12,800	4,800	12,800	4,800	12,750	4,700
15	12,800	4,800	12,750	4,700	12,750	4,750
16	12,800	4,800	12,750	4,700	12,800	4,700
17	12,800	4,900	12,900	4,700	12,800	4,750
18	12,900	4,800	12,850	4,700	12,800	4,700
19	12,800	4,800	12,700	4,800	12,800	4,700
20	12,750	4,800	12,750	4,700	12,800	4,800
Rata-rata	12,822	4,820	12,792	4,735	12,785	4,745

Tabel 5.17 Spesifikasi Keseragaman Ukuran tiap formula

Spesifikasi	F1 (mm)	F2 (mm)	F3 (mm)
3x Tebal tablet rata-rata	14,460	14,205	14,235
4/3 Tebal tablet rata-rata	6,427	6,313	6,327

Berdasarkan hasil pada Tabel 5.16. dan 5.17 diameter dan tebal dari seluruh formula telah memenuhi kriteria spesifikasi yang dikehendaki yaitu diameter tidak lebih dari 3 kali tebal tablet rata-rata dengan spesifikasi F1 14,460 mm, F2 14,205 mm, F3 14,235 mm dan tebal tablet tidak kurang dari 4/3 kali tebal

tablet rata-rata dengan spesifikasi F1 6,427 mm, F2 6,313 mm, F3 6,327 mm. (Depkes RI, 2014). Hasil pengujian statistik diameter keseragaman ukuran menunjukkan bahwa distribusi data yang diperoleh dari hasil penelitian tidak berdistribusi normal ($p < 0,05$) sehingga data harus ditransformasi. Pengujian normalitas ini menggunakan uji *Kolmogorov-Smirnov*. Setelah dilakukan transformasi data, hasil tetap menunjukkan distribusinya tidak normal, maka analisis data diubah ke uji non-parametrik *Kruskal Wallis* dan hasil menunjukkan nilai $p = 0,094$ ($p < 0,05$) sehingga hal ini menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan antara formula 1, formula 2 dan formula 3. Hubungan perbedaan antar formula dapat dilihat pada tabel 5.18.

Tabel.5.18 Hasil Uji *Mann-Whitney* Diameter Keseragaman Ukuran

Formula	Formula pembanding	Keterangan
F1	F2	Tidak terdapat perbedaan bermakna
	F3	Tidak terdapat perbedaan bermakna
F2	F1	Tidak terdapat perbedaan bermakna
	F3	Tidak terdapat perbedaan bermakna
F3	F1	Tidak terdapat perbedaan bermakna
	F2	Tidak terdapat perbedaan bermakna

Hasil pengujian statistik tebal keseragaman ukuran menunjukkan bahwa distribusi data yang diperoleh dari hasil penelitian tidak berdistribusi normal ($p < 0,05$) sehingga data harus ditransformasi. Pengujian normalitas ini menggunakan uji *Kolmogorov-Smirnov*. Setelah dilakukan transformasi data, hasil tetap menunjukkan distribusinya tidak normal, maka analisis data diubah ke uji non-parametrik *Kruskal Wallis* dan hasil menunjukkan nilai $p = 0,000$ ($p < 0,05$)

sehingga hal ini menunjukkan bahwa ada minimal satu perbedaan antara formula 1, formula 2 dan formula 3. Oleh karena hasil $p < 0,05$ yang menunjukkan adanya perbedaan maka pengujian dilanjutkan dengan menggunakan uji *Mann-Whitney*, hasil menunjukkan nilai $p 0,094$ ($p < 0,05$). Hubungan perbedaan antar formula dapat dilihat pada tabel 5.19.

Tabel.5.19 Hasil Uji *Mann-Whitney* Tebal Keseragaman Ukuran

Formula	Formula pembanding	Keterangan
F1	F2	Tidak terdapat perbedaan bermakna
	F3	Tidak terdapat perbedaan bermakna
F2	F1	Tidak terdapat perbedaan bermakna
	F3	Tidak terdapat perbedaan bermakna
F3	F1	Tidak terdapat perbedaan bermakna
	F2	Tidak terdapat perbedaan bermakna

5.1.5.4. Kekerasan

Uji kekerasan dilakukan untuk mengetahui baik tidaknya tablet, karena tablet harus cukup keras agar tahan benturan atau tidak pecah waktu pengemasan. Kekerasan merupakan parameter yang menggambarkan ketahanan tablet dalam melawan mekanik dan guncangan serta terjadinya keretakan tablet selama pembungkusan, pengangkutan dan pendistribusian kepada konsumen. Pengujian keseragaman ukuran dilakukan dengan menggunakan *hardness tester*. Hasil evaluasi keseragaman ukuran dapat ditunjukkan melalui Tabel 5.20.

Tabel 5.20 Hasil Uji Kekerasan Tablet

Formula	Hasil Evaluasi	Spesifikasi	Keterangan
F1 (5%)	2,300 kg \pm 0,510	4-10 kg/cm ²	Tidak Memenuhi Spesifikasi
F2 (8%)	5,454 kg \pm 0,846		Memenuhi Spesifikasi
F3 (10%)	7,027 kg \pm 0,749		Memenuhi Spesifikasi

Keterangan : SD = Standar Deviasi; n = data diatas dilakukan tiga kali replikasi untuk tiap formula

Berdasarkan hasil yang diperoleh dari uji keragaman bobot yang tercantum pada tabel 5.20 menunjukkan bahwa F1 memiliki kekerasan yang kurang dari spesifikasi sehingga tidak memenuhi spesifikasi sedangkan F2 dan F3 memiliki kekerasan yang memenuhi spesifikasi, yaitu pada rentang 4-10 kg/cm² (Pontremoli et al., 2015). Hasil pengujian statistik kekerasan tablet menunjukkan bahwa distribusi data yang diperoleh dari hasil penelitian tidak berdistribusi normal ($p < 0,05$) sehingga data harus ditransformasi. Pengujian normalitas ini menggunakan uji *Kolmogorov-Smirnov*. Setelah dilakukan transformasi data, hasil tetap menunjukkan distribusinya tidak normal, maka analisis data diubah ke uji non-parametrik *Kruskal Wallis* dan hasil menunjukkan nilai $p = 0,000$ ($p < 0,05$) sehingga hal ini menunjukkan bahwa ada minimal satu perbedaan antara formula 1, formula 2 dan formula 3. Oleh karena hasil $p < 0,05$ yang menunjukkan adanya perbedaan maka pengujian dilanjutkan dengan menggunakan uji *Mann-Whitney*, hasil menunjukkan nilai $p 0,000$ ($p < 0,05$) sehingga dapat disimpulkan bahwa ada perbedaan pengaruh penambahan konsentrasi gelatin antara Formula 1, Formula 2, dan Formula 3 terhadap kekerasan tablet. Hubungan perbedaan antar formula dapat dilihat pada tabel 5.21.

Tabel.5.21 Hasil Uji *Mann-Whitney* Kekerasan

Formula	Formula pembanding	Keterangan
F1	F2	Perbedaan bermakna
	F3	Perbedaan bermakna
F2	F1	Perbedaan bermakna
	F3	Perbedaan bermakna
F3	F1	Perbedaan bermakna
	F2	Perbedaan bermakna

5.1.5.5. Kerapuhan

Evaluasi kerapuhan dilakukan menggunakan alat friability tester , dengan cara menimbang secara acak tablet hingga mencapai $\pm 6,5$ gram, kemudian tablet yang masih utuh di timbang kembali dan harus masuk dalam persyaratan yaitu kehilangan bobot $<1\%$. Uji kerapuhan dilakukan untuk melihat seberapa besar gesekan antar tablet dan mengukur ketahanan permukaan tablet terhadap gesekan pada waktu pengemasan dan pengiriman. Alat yang digunakan yaitu friability and abrasion tester. Hasil evaluasi kerapuhan dapat tunjukkan melalui tabel 5.22.

Tabel 5.22 Hasil Uji Kerapuhan Tablet

Formula	Hasil Evaluasi	Spesifikasi	Keterangan
F1 (5%)	7,952% \pm 0,741		Tidak Memenuhi Spesifikasi
F2 (8%)	0,828% \pm 0,309	$\leq 1\%$	Memenuhi Spesifikasi
F3 (10%)	0,498% \pm 0,071		Memenuhi Spesifikasi

Keterangan : SD = Standar Deviasi; n = data diatas dilakukan tiga kali replikasi untuk tiap formula

Berdasarkan hasil pada Tabel 5.22 menunjukkan bahwa F2 dan F3 memiliki nilai kerapuhan yang memenuhi spesifikasi. Sedangkan, F1 tidak memenuhi spesifikasi tablet yang ideal karena memiliki nilai kerapuhan melebihi dari persyaratan yang ditetapkan yaitu $\leq 1\%$. Batas nilai kerapuhan yaitu $\leq 1\%$ (Hadžović et al., 2010). Hasil pengujian statistik kerapuhan menunjukkan bahwa distribusi data yang diperoleh dari hasil penelitian normal ($p > 0,05$). Pengujian

normalitas ini menggunakan uji *Shapiro-Wilk*. Setelah didapatkan data terdistribusi normal, kemudian dapat dilanjutkan untuk menguji homogenitas menggunakan *Levene's Test* dan nilai signifikansi menunjukkan bahwa data antar kelompok memiliki variasi yang sama atau homogen ($p > 0.05$). Oleh karena data yang didapatkan homogen dan terdistribusi normal, maka pengujian dapat dilanjutkan dengan uji *One-Way Anova*. Hasil uji menunjukkan bahwa data memiliki perbedaan secara bermakna dimana $p = 0,000$ sehingga telah memenuhi signifikansi yang diharapkan yaitu $p < 0,05$. Setelah diperoleh hasil adanya perbedaan data secara bermakna untuk kecepatan alir maka dapat dilanjutkan dengan uji *Post-Hoc* untuk melihat perbedaan antar kelompok apakah berbeda secara bermakna atau tidak (Lampiran 13). Hubungan perbedaan antar formula dapat dilihat pada tabel 5.23.

Tabel.5.23 Hasil Uji *Post-Hoc* Kerapuhan

Formula	Formula pembanding	Keterangan
F1	F2	Perbedaan bermakna
	F3	Perbedaan bermakna
F2	F1	Perbedaan bermakna
	F3	Tidak terdapat perbedaan bermakna
F3	F1	Perbedaan bermakna
	F2	Tidak terdapat perbedaan bermakna

5.1.5.6. Waktu Hancur

Evaluasi waktu hancur dilakukan menggunakan alat disintegration tester, dengan kondisi hanya medium 37^0 untuk simulasi suhu tubuh, tablet dimasukkan kedalam keranjang dan diamati waktu tablet hingga benar benar hancur sempurna dan di catat waktunya. Uji waktu hancur dilakukan untuk mengetahui lamanya

waktu hancur tablet didalam tubuh. Hasil evaluasi waktu hancur dapat tunjukkan melalui tabel 5.24.

Tabel 5.24 Hasil Uji Waktu Hancur

Formula	Hasil Evaluasi	Spesifikasi	Keterangan
F1 (5%)	2,37±0,214	<15 menit	Memenuhi
F2 (8%)	6,24±0,209		Spesifikasi
F3 (10%)	8,07±0,274		

Keterangan : SD = Standar Deviasi; n = data diatas dilakukan tiga kali replikasi untuk tiap formula

Berdasarkan hasil pada Tabel 5.24. menunjukkan bahwa F1, F2, F3 memenuhi syarat waktu hancur untuk tablet tidak bersalut menurut FI IV yaitu tidak lebih dari 15 menit. Tablet yang tidak bersalut waktu yang diperlukan untuk menghancurkan 6 tablet ≤ 15 menit (Hadžović et al., 2010). Hasil pengujian statistik waktu hancur menunjukkan bahwa distribusi data yang diperoleh dari hasil penelitian normal ($p > 0,05$). Pengujian normalitas ini menggunakan uji *Shapiro-Wilk*. Setelah didapatkan data terdistribusi normal, kemudian dapat dilanjutkan untuk menguji homogenitas menggunakan *Levene's Test* dan nilai signifikansi menunjukkan bahwa data antar kelompok memiliki variasi yang sama atau homogen ($p > 0.05$). Oleh karena data yang didapatkan homogen dan terdistribusi normal, maka pengujian dapat dilanjutkan dengan uji *One-Way Anova*. Hasil uji menunjukkan bahwa data memiliki perbedaan secara bermakna dimana $p = 0,000$ sehingga telah memenuhi signifikansi yang diharapkan yaitu $p < 0,05$. Setelah diperoleh hasil adanya perbedaan data secara bermakna untuk kecepatan alir maka dapat dilanjutkan dengan uji *Post-Hoc* untuk melihat perbedaan antar kelompok apakah berbeda secara bermakna atau tidak (Lampiran 13). Hubungan perbedaan antar formula dapat dilihat pada tabel 5.25.

Tabel.5.25 Hasil Uji *Post-Hoc* Waktu Hancur

Formula	Formula pembanding	Keterangan
F1	F2	Perbedaan bermakna
	F3	Perbedaan bermakna
F2	F1	Perbedaan bermakna
	F3	Perbedaan bermakna
F3	F1	Perbedaan bermakna
	F2	Perbedaan bermakna



BAB 6

PEMBAHASAN

6.1 Pembahasan Hasil Penelitian

Penelitian dilakukan terhadap sediaan tablet dengan bahan aktif kefir untuk mengetahui pengaruh gelatin sebagai bahan pengikat terhadap mutu fisik dan uji evaluasi akhir sediaan sehingga dapat diketahui formula tablet yang baik. Tablet dibuat dengan metode granulasi basah untuk meningkatkan aliran serbuk serta kompresibilitas yang lebih baik.

Penelitian diawali dengan dilakukannya proses *freeze drying* pada kefir kental agar menjadi serbuk halus yang kering. Proses dari *freeze drying* ini ada 2 tahap, yang pertama proses pembekuan. Tujuan dari proses pembekuan yaitu agar tidak terjadi pelelehan pada produk, sehingga harus didinginkan terlebih dahulu. Pada proses pembekuan ada 2 jenis yaitu *quick freezing* dan *slow freezing*. *Quick freezing* dilakukan pada suhu pembekuan sangat rendah, sampai sekitar -40°C agar waktu pembekuan lebih cepat, sedangkan *slow freezing* dilakukan pada suhu diatas -24°C dengan waktu pembekuan lebih lama (Hariyadi, 2013). Pada penelitian ini dilakukan proses *freeze drying* selama 8 jam perhari yang dilakukan selama 5 hari (40 jam). Spesifikasi hasil produk yang dikeringkan dengan cara *freeze drying* memiliki rentang kadar air antara 1-3% (labconco,2014). Hal ini dapat dibuktikan pada penambahan kefir dan ISP dengan perbandingan 1:3 selama 4 jam dan 1:5 selama 20 jam tidak berbeda secara signifikan terhadap pengurangan kadar air kefir. Hasil uji *moisture content* pada perbandingan 1:3 sebesar 1,67% dan pada perbandingan 1:5 sebesar 1,77%

membuktikan bahwa hasil kefir *freeze drying* sesuai dengan spesifikasi produk *freeze drying* walaupun dengan penambahan ISP. Bahan yang dikeringkan dengan *freeze drying* bersifat higroskopis dan paparan uap air selama penyimpanan dapat mengganggu kestabilan produk. Kondisi penyimpanan produk di lingkungan dengan kelembapan rendah dapat mengurangi resiko degradasi oleh paparan uap air. Produk *freeze drying* dapat disimpan pada lemari es dengan suhu 4-8°C. Menyimpan produk *freeze drying* di suhu rendah akan memperpanjang umur simpan dan memperkecil terjadinya degradasi produk (labconco, 2014). Evaluasi kefir *freeze drying* yang dilakukan yaitu meliputi organoleptis, kecepatan alir, sudut istirahat, kompresibilitas dan porositas. Hasil uji organoleptis kefir *freeze drying* memiliki warna putih, berbentuk serbuk sangat halus dan ringan serta memiliki bau khas seperti susu. Hasil uji kecepatan alir dari kefir *freeze drying* termasuk dalam kategori sangat sukar mengalir. Hasil uji sudut istirahat dari kefir *freeze drying* termasuk dalam kategori. Dan hasil uji kompresibilitas dari kefir *freeze drying* termasuk dalam kategori cukup. Laju alir, sudut istirahat dan kompresibilitas dapat diperbaiki dengan cara membuat tablet menggunakan metode granulasi. Menurunnya sudut istirahat dan kompresibilitas dapat memberikan sifat alir yang baik. Sifat alir yang baik akan membuat pengisian die terpenuhi secara merata sehingga keseragaman sediaan tablet tidak menyimpang (Lieberman, Lachman, dan Schwartz, 2008).

Pada proses pembuatan granul, ISP dicampur terlebih dahulu dengan kefir *freeze dry* lalu di oven selama 4 jam. Kefir *freeze dry* lalu dicampur dengan ISP (isolated soya protein). ISP digunakan sebagai bahan pengikat pada pembuatan sosis yang mampu membentuk emulsi dan mempertahankan stabilitas emulsi, menyerap air dan mengikat lemak karena memiliki gugus hidrofil dan hidrofob

(Berghout, Boom & Goot, 2015 dalam Z.-L. Kang et al., 2016). Larutan bahan pengikat dibuat dengan membasahi gelatin terlebih dahulu dengan aquades dingin, kemudian dipanaskan diatas waterbath dan diaduk hingga homogen dan terbentuk menjadi larutan gelatin yang berwarna jernih. Larutan gelatin kemudian ditambahkan ke dalam fase dalam yang sudah berisi kefir sebagai bahan aktif, avicel PH 101 dan explotab hingga kalis atau sedikit basah. Gelatin harus segera dicampurkan kedalam fase dalam dikarenakan dalam keadaan dingin gelatin akan menjadi gel dan mengeras. Massa granul basah kemudian diayak dengan ayakan nomor mesh 10, lalu dikeringkan dengan oven pada suhu 40°C selama 2 jam karena jika terlalu kering granul akan keras sehingga menyulitkan pada pengayakan selanjutnya.

Granul yang sudah kering kemudian diayak dengan ayakan nomer mesh 18 agar mengecilkan ukuran partikel granul sehingga seragam. Setelah itu dilakukan uji evaluasi IPC (*in process control*) terhadap granul kering sebelum dicampurkan dengan fase luar. Penambahan fase luar dilakukan dengan menambah talk dan mg stearat secara sedikit2 dan diaduk hingga homogen. Pada proses pencetakan, tablet dicetak dengan menggunakan mesin pencetak tablet *single punch* yang tersedia di laboratorium farmasetik secara manual, dengan tekanan kunci atas 8 sebanyak 150 tablet untuk 1 formula. Setelah itu dilakukan uji evaluasi akhir tablet untuk ketiga formula tablet yang dihasilkan. Data hasil uji IPC dan uji evaluasi akhir tablet kemudian di analisis statistik untuk mengetahui ada tidaknya perbedaan yang bermakna antar formula dengan penambahan konsentrasi pengikat yang berbeda. Analisis statistik dilakukan dengan menggunakan program SPSS untuk mengetahui normalitas dengan uji *Shapiro-Wilk* serta homogenitas dengan uji *Levene Test*, setelah 2 persyaratan tersebut

terpenuhi maka dilanjutkan dengan uji *One Way Anova (Analysis of Varian)*. Apabila kedua uji tersebut tidak menunjukkan adanya sebaran data yang normal dan homogen maka dapat dilanjutkan dengan uji *Kruskall-Wallis*. Dan jika hasil menunjukkan perbedaan yang bermakna, maka dilanjutkan ke uji *Mann-Whitney*.

Pemeriksaan evaluasi IPC dilakukan terhadap granul yang sudah dikeringkan untuk mengetahui apakah granul tersebut memenuhi persyaratan yang diharapkan akan menghasilkan suatu tablet yang baik. Pemeriksaan ini meliputi persentase fines, porositas, kompresibilitas, *moisture content*, kecepatan alir dan sudut istirahat.

Hasil evaluasi persen fines pada F1, F2, dan F3 dikategorikan baik karena sesuai dengan spesifikasi yang diharapkan, yaitu $<20\%$ (United States Pharmacopeia, 2015). Pada proses pengempaan, partikel yang kecil (*fines*) dapat memasuki rongga-rongga antar granul lain yang lebih besar sehingga akan terbentuk tablet yang lebih keras karena rapatnya granul yang dikempa. Fines dalam granul berfungsi untuk mengisi rongga dalam punch pada saat tabletasi sehingga tablet yang dihasilkan lebih padat dan kompak (Noorrizka, et al., 2005). Dari data tersebut terlihat bahwa semakin besar jumlah bahan pengikat maka jumlah fines juga semakin kecil. Dengan semakin banyaknya jumlah bahan pengikat, maka partikel-partikel bahan juga semakin banyak yang terikat membentuk granul, dan jumlah fines yang dihasilkan semakin sedikit. Hasil pengujian statistik persen fines menunjukkan bahwa distribusi data yang diperoleh dari hasil penelitian normal dan homogen ($p > 0,05$). Hasil uji *One-Way Anova* menunjukkan bahwa data memiliki perbedaan secara bermakna dimana $p = 0,000$. Hasil uji *Post-Hoc* menunjukkan bahwa nilai signifikansi yang diperoleh $p < 0.05$ pada setiap formula sehingga dapat dikatakan ketiga formula memiliki perbedaan

secara bermakna. Dari data hasil uji persen fines dan hasil uji *post-hoc*, dapat disimpulkan bahwa ketiga formula memenuhi persyaratan persen fines (tabel 5.2), selain itu ketiga formula menunjukkan adanya perbedaan bermakna yang artinya perbedaan konsentrasi gelatin berpengaruh terhadap persen fines campuran serbuk.

Hasil evaluasi kompresibilitas pada F1 dan F2 termasuk dalam kategori baik, dan F3 termasuk dalam kategori sangat baik. Ketiga formula sudah memenuhi spesifikasi yang diharapkan yaitu $\leq 10\%$ atau dalam rentang 10-15% (United States Pharmacopeia, 2015). F3 merupakan formulasi paling baik dikarenakan oleh adanya ikatan antar partikel yang kuat dengan sehingga granul-granul tersebut dapat dimampatkan dengan baik. Kompresibilitas dilakukan agar dapat mengetahui kemampuan granul untuk tetap kompak dengan adanya tekanan. Penentuan kompresibilitas digunakan untuk menghasilkan tablet yang baik. Kompresibilitas berhubungan dengan proses pencetakan dari tablet. Apabila kompresibilitas baik berarti granul akan mudah untuk dicetak (Aryani, 2012). Hasil pengujian statistik kompresibilitas dengan menggunakan uji *Kruskal-Wallis* menunjukkan bahwa $p = 0,025$ ($p < 0,05$) yang artinya terdapat perbedaan, sehingga dilanjutkan ke uji *Mann-Whitney*. Hasil pengujian menunjukkan bahwa $p = 0,042$ ($p < 0,05$) sehingga dapat disimpulkan ada perbedaan pengaruh penambahan konsentrasi gelatin antara F1, F2, dan F3 terhadap kompresibilitas.

Hasil porositas pada F1, F2, dan F3 sudah memenuhi spesifikasi karena sesuai dengan spesifikasi yang diharapkan, yaitu porositas tidak lebih dari 40% (The United States Pharmacopeial Convention, 2007). Porositas (kerapatan partikel) dipengaruhi oleh bentuk dan ukuran partikel. Apabila porositas baik maka akan menghasilkan kompresibilitas yang baik. Hal ini karena porositas dapat

mengurangi adanya rongga pada saat pengempaan tablet. Hasil pengujian statistik porositas dengan menggunakan uji *Kruskal-Wallis* menunjukkan bahwa $p = 0,025$ ($p < 0,05$) yang artinya terdapat perbedaan, sehingga dilanjutkan ke uji *Mann-Whitney*. Hasil pengujian menunjukkan bahwa $p = 0,042$ ($p < 0,05$) sehingga dapat disimpulkan ada perbedaan pengaruh penambahan konsentrasi gelatin antara F1, F2, dan F3 terhadap porositas.

Hasil pengujian kecepatan alir pada F1, F2, dan F3 dikategorikan bebas mengalir sesuai dengan spesifikasi yang diharapkan, yaitu >10 g/s (United States Pharmacopeia, 2015). Kecepatan alir pada F3 paling bebas mengalir dikarenakan dengan bahan pengikat konsentrasi yang semakin besar memiliki karakteristik yang mudah mengembang dan memiliki partikel yang kuat satu sama lain, sehingga didapat granul yang besar dan padat. Granul yang besar dan padat ini akan mudah jatuh ke bawah sehingga menyebabkan waktu alirnya lebih bagus dibandingkan formula yang lain. Sifat alir granul yang baik menyebabkan pengisian ke dalam ruangan kompresi akan selalu konstan sehingga berat tablet akan konstan dan kandungan zat aktif juga akan seragam. Hasil pengujian statistik kecepatan alir menunjukkan bahwa distribusi data yang diperoleh dari hasil penelitian normal dan homogen ($p > 0,05$). Hasil uji *One-Way Anova* menunjukkan bahwa data memiliki perbedaan secara bermakna dimana $p = 0,000$. Hasil uji *Post-Hoc* menunjukkan bahwa terdapat perbedaan antara F1 dan F3, tetapi tidak terdapat perbedaan bermakna antara F1 dan F2 serta F2 dan F3. Dari data hasil uji kecepatan alir dan hasil uji post-hoc, dapat disimpulkan bahwa ketiga formula memenuhi persyaratan kecepatan alir (tabel 5.8), selain itu ketiga formula menunjukkan adanya perbedaan bermakna yang artinya perbedaan konsentrasi gelatin berpengaruh terhadap kecepatan alir campuran serbuk.

Hasil sudut istirahat pada F1, F2, dan F3 dikategorikan baik sesuai dengan spesifikasi yang diharapkan, yaitu pada rentang 25° - 30° (United States Pharmacopeia, 2015). Sudut diam merupakan sudut maksimal yang mungkin terjadi antara permukaan suatu tumpukan serbuk dan bidang horizontal. Semakin kecil sudut istirahat yang dihasilkan dari hasil pengukuran, maka semakin mudah serbuk tersebut mengalir bebas. Serbuk dikatakan mengalir bebas (free flowing) apabila sudut diamnya antara 25° dan 45° (*The United States Pharmacopeial Convention*, 2015). Hasil pengujian statistik sudut istirahat menunjukkan bahwa distribusi data yang diperoleh dari hasil penelitian normal dan homogen ($p > 0,05$). Hasil uji *One-Way Anova* menunjukkan bahwa data memiliki perbedaan secara bermakna dimana $p = 0,015$. Hasil uji *Post-Hoc* menunjukkan bahwa terdapat perbedaan antara F1 dan F3, tetapi tidak terdapat perbedaan bermakna antara F1 dan F2 serta F2 dan F3. Dari data hasil uji sudut istirahat dan hasil uji post-hoc, dapat disimpulkan bahwa ketiga formula memenuhi persyaratan sudut istirahat (tabel 5.10), selain itu ketiga formula menunjukkan adanya perbedaan bermakna yang artinya perbedaan konsentrasi gelatin berpengaruh terhadap sudut istirahat campuran serbuk.

Hasil *moisture content* pada F1, F2, dan F3 dikategorikan baik sesuai dengan spesifikasi yang diharapkan, yaitu pada rentang 2-5%. Susut pengeringan granul dilakukan untuk metode granulasi basah, dilakukan setelah granul siap ditablet. Granul yang telah dibuat dilakukan uji susut pengeringan granul untuk tiap formulasinya, tujuan dilakukan uji ini adalah untuk mengetahui kandungan lembab granul karena kelembaban yang terlalu tinggi akan menurunkan sifat alir serbuk dan mempengaruhi kekerasan tablet. Granul yang kering dan mengandung sedikit persentase kelembaban akan menghasilkan tablet yang baik sedangkan jika

granul mengandung kadar air yang cukup tinggi dapat meningkatkan resiko tablet lengket pada *punch* dan *die* pada saat proses pencetakan (van veen, et al., 2000).

Evaluasi akhir tablet dilakukan untuk mengetahui kualitas dan membuktikan tablet memenuhi persyaratan farmasetika. Evaluasi akhir tablet yang dilakukan adalah organoleptik, keragaman bobot, keseragaman ukuran, kekerasan, kerapuhan serta uji waktu hancur. Uji evaluasi tablet yang pertama adalah uji organoleptik. Uji ini bertujuan untuk mengetahui karakteristik fisik sediaan tablet yang meliputi bentuk, warna, tekstur permukaan, dan penampilan fisik. Uji organoleptik perlu untuk dilakukan karena karakteristik fisik tablet akan mempengaruhi beberapa faktor baik dari segi estetika maupun akseptabilitas konsumen dalam mengonsumsi obat. Melalui hasil uji organoleptik, seluruh formula telah memenuhi spesifikasi yang dikehendaki yaitu berbentuk bulat, berwarna putih agak kekuningan, tekstur halus dengan permukaan yang rata dan tidak terdeteksi adanya cacat fisik pada tablet, serta penampilan fisik yang terbebas dari noda. Sehingga secara organoleptik ketiga formula tablet kefir sudah memenuhi spesifikasi yang diharapkan.

Evaluasi yang dilakukan selanjutnya adalah uji keragaman bobot. Hasil dari keragaman bobot pada F1, F2 dan F3 sesuai dengan spesifikasi untuk tablet dengan bobot 500 mg maka tidak diperbolehkan lebih dari 2 tablet yang bobotnya menyimpang 10% dan paling sedikit 18 tablet yang bobotnya menyimpang dari 5% dari bobot rata-rata (*The International Pharmacopoeia 5th Edition*, 2015) Hasil tersebut menunjukkan bahwa tablet F1, F2, F3 memenuhi persyaratan keragaman bobot tablet yang ditetapkan. Selain hal tersebut RSD (*Relative Standard Deviation*) merupakan parameter apakah bobot tablet seragam atau tidak, untuk tablet yang baik adalah kurang dari 2% (JECFA, 2006). Berdasarkan hasil di atas

maka RSD untuk semua formulasi telah memenuhi persyaratan yaitu kurang dari 2%, sehingga dapat dikatakan memiliki keanekaragaman bobot yang baik. Semakin kecil harga RSD maka tablet yang dihasilkan semakin baik atau seragam. Keseragaman kadar maupun kandungan zat aktif dalam pembuatan tablet berkaitan erat dengan keragaman bobot. Apabila hasil ujinya baik maka keseragaman kadar tiap tabletnya akan baik pula. Keragaman bobot ini dipengaruhi oleh sifat alir granul. Sifat alir granul yang baik mempengaruhi pengisian pada ruang kompresi dengan volume konstan sehingga diperoleh tablet yang bobotnya seragam (Lachman dkk, 2008). Hasil pengujian statistik keragaman bobot menunjukkan bahwa distribusi data yang diperoleh dari hasil penelitian normal dan homogen ($p > 0,05$). Hasil uji *One-Way Anova* menunjukkan bahwa data memiliki perbedaan secara bermakna dimana $p = 0,016$. Hasil uji *Post-Hoc* menunjukkan bahwa terdapat perbedaan antara F2 dan F3, tetapi tidak terdapat perbedaan bermakna antara F1 dan F2 serta F1 dan F3. Dari data hasil uji keragaman bobot dan hasil uji *post-hoc*, dapat disimpulkan bahwa ketiga formula memenuhi persyaratan keragaman bobot (tabel 5.14), selain itu ketiga formula menunjukkan adanya perbedaan bermakna yang artinya perbedaan konsentrasi gelatin berpengaruh terhadap keragaman bobot tablet kefir.

Evaluasi yang dilakukan selanjutnya adalah uji keseragaman ukuran. Hasil keseragaman ukuran pada F1, F2, dan F3 untuk diameter dan tebal tablet telah memenuhi kriteria spesifikasi yang dikehendaki yaitu diameter tidak lebih dari 3 kali tebal tablet rata-rata dan tebal tablet tidak lebih dari $\frac{4}{3}$ kali tebal tablet rata-rata (Depkes RI, 2014). Ketebalan tablet dipengaruhi oleh beberapa hal yaitu tekanan pada saat mencetak tablet, jumlah massa yang diisikan pada ruang cetak tablet dan kerapatan massa tablet yang dicetak, sedangkan diameter tablet

dipengaruhi oleh ukuran ruang cetak tablet (Lachman dkk, 2008). Hasil pengujian statistik keseragaman ukuran diameter tablet dengan menggunakan uji *Kruskal-Wallis* menunjukkan bahwa $p = 0,094$ ($p < 0,05$) yang artinya tidak terdapat perbedaan antar formula, sehingga dapat disimpulkan bahwa tidak ada perbedaan pengaruh penambahan konsentrasi gelatin antara F1, F2, dan F3 terhadap keseragaman ukuran diameter tablet. Hasil pengujian statistik keseragaman ukuran tebal tablet dengan menggunakan uji *Kruskal-Wallis* menunjukkan bahwa $p = 0,000$ ($p < 0,05$) yang artinya terdapat perbedaan, sehingga dilanjutkan ke uji *Mann-Whitney*. Hasil pengujian menunjukkan bahwa $p = 0,000$ ($p < 0,05$) sehingga dapat disimpulkan ada perbedaan pengaruh penambahan konsentrasi gelatin antara F1, F2, dan F3 terhadap keseragaman ukuran tebal tablet.

Evaluasi yang dilakukan selanjutnya adalah uji kekerasan. Hasil dari kekerasan tablet menunjukkan bahwa pada F1 memiliki kekerasan yang tidak memenuhi spesifikasi sedangkan F2 dan F3 memiliki kekerasan yang memenuhi spesifikasi, yaitu pada rentang 4-10 kg/cm² (Pontremoli et al., 2015). Kekerasan tablet dipengaruhi oleh beberapa faktor, diantaranya: faktor kandungan pada serbuk (*finer*) pada saat pentabletan, dimana serbuk mempunyai daya kohesi antara partikel sehingga kekerasan akan lebih tinggi. Secara teori semakin besar konsentrasi bahan pengikat, maka semakin keras tablet yang dihasilkan. Meskipun pada formula 1 tidak memenuhi spesifikasi, hasilnya menunjukkan bahwa konsentrasi bahan pengikat yang digunakan mempengaruhi kekerasan tablet yang dihasilkan, dimana semakin besar konsentrasi gelatin sebagai bahan pengikat maka semakin tinggi kekerasan tablet yang dihasilkan (Gunarsih, 2012). Hasil pengujian statistik kekerasan tablet dengan menggunakan uji *Kruskal-Wallis* menunjukkan bahwa $p = 0,000$ ($p < 0,05$) yang artinya terdapat perbedaan,

sehingga dilanjutkan ke uji *Mann-Whitney*. Hasil pengujian menunjukkan bahwa $p = 0,000$ ($p < 0,05$) sehingga dapat disimpulkan ada perbedaan pengaruh penambahan konsentrasi gelatin antara F1, F2, dan F3 terhadap kekerasan tablet.

Evaluasi yang dilakukan selanjutnya adalah uji kerapuhan. Hasil dari kerapuhan pada F1 tidak memenuhi spesifikasi tablet yang ideal karena memiliki nilai kerapuhan melebihi dari persyaratan yang ditetapkan yaitu $\leq 1\%$. Pada F2 dan F3 memiliki nilai kerapuhan yang memenuhi spesifikasi. Batas nilai kerapuhan yaitu $\leq 1\%$ (Hadžović et al., 2010). Kerapuhan tablet merupakan ketahanan tepi atau permukaan tablet dalam melawan tekanan mekanik dan menunjukkan jumlah zat yang terserpih akibat proses gesekan. Kerapuhan dapat dipengaruhi oleh banyaknya fines pada pembuatan granul, semakin banyak fines akan semakin tinggi angka kerapuhan karena fines berfungsi sebagai sekat yang mempengaruhi gaya adhesi antara partikel yang menyebabkan kerapuhan tablet meningkat. Kerapuhan tablet dapat dipengaruhi juga oleh kekerasan tablet. Semakin tinggi kekerasan tablet maka kerapuhannya semakin kecil (Kurniawati, 2009). Hasil pengujian statistik kerapuhan menunjukkan bahwa distribusi data yang diperoleh dari hasil penelitian normal dan homogen ($p > 0,05$). Hasil uji *One-Way Anova* menunjukkan bahwa data memiliki perbedaan secara bermakna dimana $p = 0,000$. Hasil uji *Post-Hoc* menunjukkan bahwa terdapat perbedaan antara F1 dan F2 serta F1 dan F3, tetapi tidak terdapat perbedaan bermakna antara F2 dan F3. Dari data hasil uji kerapuhan dan hasil uji post-hoc dari ketiga formula menunjukkan adanya perbedaan bermakna yang artinya perbedaan konsentrasi gelatin berpengaruh terhadap kerapuhan tablet kefir.

Evaluasi yang dilakukan selanjutnya adalah uji waktu hancur. Hasil dari pengujian waktu hancur tablet pada F1, F2, F3 memenuhi syarat waktu hancur

untuk tablet tidak bersalut yaitu tidak lebih dari 15 menit. Tablet yang tidak bersalut waktu yang diperlukan untuk menghancurkan 6 tablet ≤ 15 menit (Hadžović et al., 2010). Waktu hancur tablet dimaksudkan agar komponen obat yang ada di dalam tablet tersebut dapat larut dan hancur melepaskan obatnya ke dalam cairan tubuh. Tablet akan semakin cepat larut dan hancur dengan bertambahnya jumlah bahan penghancur yang ditambahkan. Semakin lambat tablet dalam mengabsorpsi air, semakin lama bahan penghancur bekerja sehingga semakin lama pula waktu hancurnya. Waktu hancur tablet dipengaruhi oleh beberapa faktor, yaitu kekerasan tablet (semakin keras tablet semakin lama waktu hancurnya), tebal tablet (semakin tebal tablet, waktu hancurnya semakin lama), sifat bahan-bahan yang dikompresi (bahan hidrofob akan memperlama waktu hancur tablet), sifat fisika kimia bahan obat dan bahan pembawa, dan porositas tablet (Sholikhah, 2005). Hasil pengujian statistik waktu hancur tablet menunjukkan bahwa distribusi data yang diperoleh dari hasil penelitian normal dan homogen ($p > 0,05$). Hasil uji *One-Way Anova* menunjukkan bahwa data memiliki perbedaan secara bermakna dimana $p = 0,000$. Hasil uji *Post-Hoc* menunjukkan bahwa terdapat perbedaan antara F1 dan F2, F1 dan F3 serta F2 dan F3. Dari data hasil uji waktu hancur dan hasil uji post-hoc, dapat disimpulkan bahwa ketiga formula memenuhi persyaratan waktu hancur (tabel 5.24), selain itu ketiga formula menunjukkan adanya perbedaan bermakna yang artinya perbedaan konsentrasi gelatin berpengaruh terhadap waktu hancur tablet kefir.

Hasil uji evaluasi IPC ketiga formula yang dilakukan yaitu uji persen fines, porositas, kompresibilitas, kecepatan alir, sudut istirahat, dan *moisture content* sudah memenuhi spesifikasi yang dipersyaratkan. Hasil uji evaluasi akhir tablet ketiga formula yang dilakukan yaitu uji organoleptik, keragaman bobot,

keseragaman ukuran, dan waktu hancur sudah memenuhi spesifikasi yang dipersyaratkan tetapi untuk uji kekerasan dan kerapuhan tablet pada formula 1 tidak memenuhi spesifikasi yang diharapkan. Sehingga dapat disimpulkan penambahan gelatin dengan perbedaan konsentrasi 5%, 8% dan 10% pada tablet kefir memberikan pengaruh terhadap sifat fisik granul dan tablet yang dihasilkan. Pada Secara teori semakin besar konsentrasi bahan pengikat, maka semakin keras tablet yang dihasilkan, dan semakin tinggi kekerasan tablet maka semakin lama waktu hancur tablet namun kerapuhannya akan semakin kecil.

6.2 Implikasi Di Bidang Farmasi

Penggunaan gelatin sebagai bahan pengikat dalam formula tablet kefir di bidang kefarmasian dapat berguna bagi pengembangan ilmu pengetahuan bidang farmasetik dan pengembangan probiotik untuk menciptakan inovasi baru dibidang kesehatan terutama mengenai metode pembuatan probiotik kefir menjadi bentuk sediaan tablet menggunakan teknik *freeze drying* dengan gelatin sebagai pengikat guna meningkatkan akseptabilitas konsumen, sehingga akan mengurangi efek samping resistensi dari antibiotik sintetik yang beredar.

6.3. Keterbatasan Penelitian

Pada penelitian ini memiliki kekurangan yaitu tidak dilakukan analisis mikrobiologis total bakteri asam laktat (BAL) untuk mengetahui jumlah BAL yang masih hidup pada tablet kefir. Analisis mikrobiologis total bakteri asam laktat ini perlu dilakukan untuk mengetahui apakah tablet kefir yang dihasilkan sudah sesuai persyaratan sebagai tablet probiotik, karena kegunaan dari bahan aktif ditujukan

untuk mengurangi prevalensi penyakit diare. Perlu dilakukan juga pengecekan kadar lemak pada kefir sebelum dilakukan proses pembuatan tablet. Dikarenakan salah satu komponen terbesar dari susu adalah lemak, sehingga perlu diketahui jumlah kadar lemak dalam kefir agar dapat diketahui kandungan lemak tersebut tidak akan mempengaruhi hasil sediaan tablet yang dihasilkan. Selain itu perlu dilakukan uji disolusi pada tablet dan perlu dilakukan penyesuaian tekanan dari mesin cetak tablet, agar tekanan setiap tablet sama dan tekanan dapat terukur pada saat proses pencetakan.



BAB 7

KESIMPULAN DAN SARAN

7.1 Kesimpulan

Berdasarkan data yang diperoleh dalam penelitian dapat disimpulkan bahwa:

1. Kefir dapat diformulasi menjadi sediaan tablet yang memenuhi kriteria uji evaluasi IPC serta memenuhi kriteria uji evaluasi tablet yaitu kekerasan, keragaman bobot, keseragaman ukuran, kerapuhan, dan waktu hancur.
2. Formula tablet kefir yang optimal digunakan yaitu pada formula 3 dengan konsentrasi gelatin 10%. Pengaruh penggunaan gelatin sebagai pengikat pada formula tablet kefir memberi pengaruh terhadap sifat fisik granul dan tablet yang dihasilkan. Semakin besar konsentrasi gelatin yang ditambahkan, maka akan meningkatkan kekerasan dan waktu hancur, namun akan menurunkan kerapuhan.

7.2 Saran

Berdasarkan keterbatasan penelitian ini dapat disarankan untuk melakukan penelitian lanjutan dengan melakukan uji analisis mikrobiologis total bakteri asam laktat dari tablet kefir apakah memenuhi persyaratan untuk digunakan sebagai tablet probiotik. Dan juga diperlukan uji kadar lemak dan uji *moisture content* pada serbuk kefir agar tidak mempengaruhi tablet kefir yang dihasilkan. Selain itu perlu dilakukan uji disolusi pada tablet dan perlu dilakukan penyesuaian tekanan dari mesin cetak tablet, agar tekanan setiap tablet sama dan tekanan dapat terukur pada saat proses pencetakan.

DAFTAR PUSTAKA

- Abrams, D., Barbosa, J., Albano, H., Silva, J., Gibbs, P., & Teixeira, P. 2011. Characterization of bacPPK34 a bacteriocin produced by *Pediococcus pentosaceus* strain K34 isolated from "Alheira". *Food Control*. 22: 940–946.
- Alokomi, H.L., E. Skytta dan IM. Saarela., 2000. Lactic acid permeabilizes gram negative bacteria by disrupting outer membrane. *Appl and Environ, Microbiol.*, 66 (5) : 2001-2005.
- American Academy Of Pediatrics. 2019. Soy Protein-Based Formulas: Recommendations For Use In Infant Feeding. Official Journal Of The American Academy Of Pediatrics.
- Anal. A.K. dan H. Singh. 2007. Recent advances in microencapsulation of probiotics for industrial application and targeted delivery. *J. Food Sci.* 18:240-251.
- Ansel, H. 1989. *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*. Ed ke 4. Penerjemah,, Farida, 1. Jakarta : UI Press. Terjemahan dari : Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms.
- Anwar, Effionora. 2012. *Eksipien Dalam Sediaan Farmasi*. Jakarta: Dian Rakyat.
- Aryani, Liska. 2012. *Berbagi Ilmu Farmasi*. Sumber Ilmu. Jakarta
- Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. "Laporan Hasil Riskeddas Tahun 2007". 2008. Departemen Kesehatan RI, Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. Jakarta.
- Buckle, K.A., Edwards, R.A. Fleet, G.H., dan Wootton, R. 2010. *Ilmu Pangan*. Jakarta: Penerbit Universitas Indonesia (UI Press).

- Burgain J, Gaiani C, Linder M, Scher J. 2011. Encapsulation of probiotic living cells: from laboratory scale to industrial applications. *J Food Eng* ;104(4):467–83.
- Carol, K.T., Jane, H.H., and Donna, M.K.. 2009. *Pediatric Dosage Handbook*, sixteen edition, Lexi Comp, Amerika.
- Calinescu C, Mateescu AM. 2008. Carboxymethyl high amylose starch: chitosan self-stabilized matrix for probiotic colon delivery. *Eur J Pharm Biopharm* 70:582–589
- Chandramouli, V., K. Kailasapathy, P. Peiris dan M. Jones. 2003. An Improved method of microencapsulation and its evaluation to protect *Lactobacillus* spp. In simulated gastris condition. *J. Microbiol.* 56: 27-35.
- Chang, R. K. 2000. Fast Dissolving Tablet. *J. Pharm Tech.*, June, in : http://www.findarticles.com/cf_dls/m0EEH/6_24/63500246/print.jhtml
- Charalampopoulos, D., R. Wang, SS. Pandiella & C. Webb. 2002. Application of cereals and cereal components in functional foods: a review. *International Journal of Food Microbiology* 79: 31– 141.
- Cho, Yun Ju., Kim, Dong-Hyeon., Jeong, Dana., Seo, Kun-ho., Jeong, Heon Sang. 2018. Characterization of yeast isolated from kefir as a probiotic and its synergic interaction with the wine byproduct grape seed flour/extract. *LWT-Food Science and Technology* 90 (2018) 535-539.
- Corcionivoschi, N. and Drinceanu, D. 2009. *Probioticele-la timpul prezent*. Editura Mirton, Timisoara.
- Dahlan, M. Sopiudin. 2009. *Besar Sampel dan Cara Pengambilan Sampel dalam Penelitian Kedokteran dan Kesehatan*. Jakarta : Salemba Medika

- Dash SK, Spreen AN, Ley BM. 1999. Health benefits of probiotics. Temecula: BL Publications.
- Departemen Kesehatan RI. 1979. *Farmakope Indonesia Edisi Ketiga*. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta.
- Departemen Kesehatan RI. 1995. *Farmakope Indonesia Edisi Keempat*. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta.
- Farnsworth, E.R. and Mainville, I. 2003. Kefir: A fermented milk product. Handbook of Fermented Functional Foods. CRC Press, Boca Raton, FL. p.86.
- Gill H, Prasad J. 2008. Probiotics, immunomodulation, and health benefits. *Adv Exp Med Biol*; 606: 423-54.
- Guarner F., Khan A.G., Garisch J., Eliakim R., Gangl A., Thomson A., et al. 2008. Probiotics and Prebiotics. http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/en/pdf/guidelines/19_probiotics_prebiotics.pdf.
- Gunarsih, F. C. 2012. Pengaruh Gelatin sebagai Bahan Pengikat terhadap Sifat Fisik Tablet Hisap Ekstrak Daun Jambu Biji (*Psidium guajava Linn.*) dengan Metode Granulasi Basah [skripsi]. Universitas Sebelas Maret: Surakarta.
- Guy, A., 2009, Cellulose, Microcrystalin dalam Rowe, R. C., Paul J. S., & Marian E. Q., Handbook of Pharmaceutical Exipients, 6th Edition, 129-133, Pharmaceutical Press, London.
- Guzel-Seydim, Z., Kok-Tas, T., Greene, A.K., Seydim, A.C.. 2011. Functional properties of Kefir. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 51 (3), 261–268.
- Hadžović, E., Betz, G., Hadžidedić, Š., ElArini, S.K., Leuenberger, H., 2010. Roller compaction of different pseudopolymorphic forms of Theophylline: Effect

on compressibility and tablet properties. *Int. J. Pharm.* 396, 53–62.
doi:10.1016/j.ijpharm.2010.06.009

Hariyadi, P. 2013. Pengeringan Beku dan Aplikasinya di Industri Pangan dalam Freeze Drying Technology: for Better Quality & Flavor of Dried Products. Diunduh dari <http://seafast.ipb.ac.id/lectures/itp530/11-itp%20530-pengeringan-beku.Pdf>

Hartesi, B., Sriwidodo, Abdassah, M., dan Chaerunnisaa, A.Y. 2016. Starch as Pharmaceutical Excipient, *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 14: 59 – 64

Hidayat, Nur, Padaga, Masdiana C., Suhartini, Sri. 2006. *Mikrobiologi Industri*. Yogyakarta: C.V Andi Offset.

Holzapel, W.H., P. Haberer, R. Geisen, J. Björkroth, and U. Schillinger. 2001. Taxonomy and important features of probiotic microorganisms in food and nutrition. *Am. J. Clin. Nutr.* 73(2): 365- 373

Huckle, B.D., and Zhang, Z. 2011. Maintenance and Protection of Probiotics. In: Liong, M.T., (editor). *Probiotics: Biology, Genetics and Health Aspects*. Berlin: Springer. Halaman 91-92

Indrawati, T., Agoes, G., Yulinah, E and sumirtapura, Y.C. 2009. Uji daya lekat mukoadhesif secara invitro beberapa eksipien polimer tunggal dan kombinasinya pada lambung dan usus tikus. *Jurnal matematika&sainspp* 45-51

Ikatan Apoteker Indonesia. 2010. *ISO Informasi Spesialite Obat Indonesia*, Volume 46 – 2011 s/d 2012. Jakarta : PT ISFI.

- JECFA (Joint Expert Committee on Food Additives) . 2006. Combined Compendium of Food Additive Specifications Volume 4. Analytical Methods, Test Procedures And Laboratory Solutions Used By And Referenced In The Food Additive Specifications. Rome : Food and Agriculture Organization of The United Nations.
- Kakisu, E., A. Irigoyen, P. Torre, G. L. De Antoni, and A. G. Abraham. 2011. Physicochemical, microbiological and sensory profiles of fermented milk containing probiotic strains isolated from kefir. *J. Dairy Res.* 78: 456-463.
- Kang, Zhuan Li., Chen, Fu-sheng., Ma, Han-ju., 2016. Effect of Pre-emulsified Soy Oil with Soy Protein Isolate in Frankfurters: A Physicalchemical and Raman Spectroscopy Study. *LWT - Food Science and Technology* 74: 465-471.
- Kementerian Kesehatan RI. 2014. *Farmakope Indonesia Edisi Kelima*. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta.
- Kundu, S. dan Sahoo, P.K. 2008. Recent Trends in The Developments of Orally Disintegrating Technology. *Pharma Times.* 40(4): 180-185.
- K. Kailasapathy. 2002. Microencapsulation of probiotic bacteria: technology and potential applications, *Curr. Issues Intest. Microbiol.* 3 (2) 39–48.
- Klayraung S, Viernstein H, Okonogi S. 2009. Development of tablets containing probiotics: effects of formulation and processing parameters on bacterial viability. *Int J Pharm* 370:54–60.
- Kligler B, Cahrssen A. 2008. Probiotics. *Am Fam Physician*; 78: 1073 8.
- Kuchekar, B. S., A. C. Badhan, H. S. Mahajan. 2003. Mouth Dissolving Tablets: A Novel Drug Delivery System, *Pharma Times* vol:35.

- Kurniawati, S. 2009. Pengaruh Penambahan Polisorbat 80 terhadap Waktu Hancur dan Disolusi Tablet Dimenhidrinat dibuat Secara Granulasi Basah [skripsi]. Fakultas Farmasi USU:Medan.
- Kokil, Kirk R.E., and Othmer, D.F., 2004. Encyclopedia of Chemical Technology. vol.1, The Interscience Encyclopedia Inc., New York.
- Krasaekoopt, W., Bhandari, B. and Deeth, H., 2003. Evaluation of encapsulation techniques of probiotics for yoghurt. *Int. Dairy J.*, Vol. 13, p.3–13.
- Labconco. 2014. A Guide to Freeze Drying for the Laboratory. Kansas City : Labconco Corporation
- Lachman, L., Lieberman.H.A, & Kanig, J.L.2008. Teori dan Praktek Farmasi Industri II (Edisi Ketiga) (Siti Suyatmi, Trans). Jakarta: UI-Press.
- Malago, J.J., Koninkx, J.F.J.G., dan Logar, R.M. 2011. Probiotic Bacteria and Enteric Infections. Springer. Halaman 3; 7-24.
- Marletta, D., S. Bordonaro, A. M. Guastella, P. Falagiani, N. Crimi dan G. D. Urso. 2004. Goat milk with different α S2 – casein content : Analysis of allergenic potency by REAST-Inhibition Assay. *J. Small Ruminant Research*. 52: 19-24.
- Munasir, Zakiudin., dina muktiarti., et al. 2013. Studi Observasional Pasca-Pemasaran Formula Isolat Protein Kedelai pada Bayi dengan Gejala Sugestif Alergi Terhadap Protein Susu Sapi. *Sari pediatri*, vol 15 no.4
- Neish, A.S., Gewirtz, A.T., Zeng, H., Young, A.N., Hobert, M.E., Karmali, V., dkk. 2000. Prokaryotic regulation of epithelial responses by inhibition of I κ B-alpha ubiquitination. *Science* 289: 1560-1563.

- Nihayah, I. 2015. Pengaruh Konsentrasi Starter terhadap Kualitas Kefir Susu Sapi dan Pemanfaatannya sebagai Penurun Kadar Kolesterol Mencit (*Mus musculus*), Skripsi-S1. Malang : Universitas Islam Negeri <http://etheses.uin-malang.ac.id/426/2/10620105%20Indonesia.pdf>.
- Noorizka, Gusti. dan bambang widjaja. 2005. *Pengaruh Persentase Fines Terhadap Kualitas Tablet Parasetamol*. Majalah Farmasi airlangga. Vol.5 No.2. Fakultas Farmasi Airlangga.
- O'Brien, K. V., K. J. Aryana, W. Prinyawiwatkul, K. M. C. Ordonez, and C. A. Boeneke. 2016. Short communication: The effects of frozen storage on the survival of probiotic microorganisms found in traditionally and commercially kefir. *J. Dairy. Sci.* 99: 7043-7048.
- Pontremoli, C., Barbero, N., Viscardi, G., Visentin, S., 2015. Mucin–drugs interaction: The case of theophylline, prednisolone and cephalexin. *Bioorg. Med. Chem.* 23, 6581–6586. doi:10.1016/j.bmc.2015.09.021.
- Pratama HA. 2009. Prevalensi Diare Akut pada Balita di Wilayah Kecamatan Ciputat [Skripsi]. Universitas Syarif Hidayatullah:Jakarta.
- Pyar, H. and K. K. Peh. 2014. Characterization and Identification of *Lactobacillus Acidophilus* Using Biolog Rapid Identification System. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* 6 (1) : 189-193
- Patel, M. J., Patel, N. M., Patel, R. B., dan Patel, R. P. 2010, Formulation and Evaluation of Self-Microemulsifying Drug Delivery System of Lovastatin, *Asian. J. Pharm. Sci.*,5(6), 266-267.

- Rokka, S. and Rantamaki, P. 2010. Protecting probiotic bacteria by microencapsulation: challenges for industrial applications. *European Food Research and Technology* 231(1):1-12.
- Rowe, Raymond C., Sheskey, Paul J., dan Quinn, Marian E., 2007. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 5th ed., American PHarmacist Association and Pharmaceutical Press, Washington DC and London.
- Rowe et al., 2006. *Handbook of Pharmaceutical Excipients Fifth Edition*. Pharmaceutical Press. London.
- Rowe et al., 2009. *Handbook of Pharmaceutical Excipients Sixth Edition*. Pharmaceutical Press. London.
- Sanz Y, Nadal I, Sánchez E. 2007. Probiotics as drugs against human gastrointestinal infections. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov* ; 2: 148-56.
- Sari, N.K. 2007. Tren dan Potensi Susu Sapi dalam Food Review bulan Maret 2007. PT Media Pangan Indonesia.
- Sawitri M.E. 2012. Kajian konsentrasi kefir grain dan lama simpan dalam refrigerator terhadap kualitas kimiawi kefir rendah lemak. *Jurnal Ilmu-ilmu Peternakan (Online)*, Vol 21, No.1.
- Saxelin M. 2008. Probiotic formulations and applications, the current probiotics market, and changes in the marketplace: a European perspective. *Clin Infect Dis* 46:S76–S79.
- Sholikhah, siti afifatus. 2005. pengaruh kadar gelatin sebagai bahan pengikat terhadap mutu fisik dan laju disolusi *Orally Disintegrating Tablet* piroksikam. [Skripsi] Fakultas farmasi universitas airangga. Surabaya.
- Sheu, J.S. and Marshall, R.T. 1993. Improving survival of culture bacteria in frozen desserts by microentrapment. *Journal of Dairy Science* 76:1902-1907.

Siregar, C.J.P., Wikarsa, S. 2010. Teknologi Farmasi Sediaan Tablet: Dasar Dasar Praktis, Jakarta: EGC.

Starling, Shane. 2014. Data eater: EU probiotic yogurt market to drop 4,5% by 2018; supplements on the up, <http://www.nutraingredients.com/Markets-and-Trends/Data-eater-EU-probiotic-yogurt-market-to-drop-4,5-by-2018-supplements-on-the-up>. Diakses pada tanggal 8 Oktober 2018.

Sulaiman, T.N.S. 2007. Teknologi dan Formulasi Sediaan Tablet, Cetakan Pertama. Yogyakarta: Mitra Communications Indonesia

Sultana, K.,G. Godward, N. Reynolds, R. Arumugaswamy, P. Peiris, dan K. Kailasapathy. 2000. Encapsulation of probiotic bacteria with alginate-strach and evaluation of survival in simulated gastrointestinal condition and in yoghurt. *Int. J. Food Microbiol.* 62: 47-55.

Suryanto, E. 2011. Penggunaan protein kedelai pada industri olahan daging. Diakses dari :<http://foodreview.co.id/blog-56553-Penggunaan-Protein-Kedelai-pada-IndustriOlahan-Daging.html>.

Surono, I.S. 2004. Probiotik Susu Fermentasi dan Kesehatan. Yayasan Pengusaha Makanan dan Minuman Seluruh Indonesia (YAPMMI). TRICK. Jakarta. p 31- 32.

Tabriyani, F. 2013. Analisis Kualitas Produk Surabi Berbasis Organoleptik Pada Pedagang Surabi Di Kota Bandung, Tugas Akhir. Tidak Diterbitkan, Fakultas Pendidikan Ilmu Pengetahuan Sosial Universitas Pendidikan Indonesia, Bandung.

The International Pharmacopoeia, 5th Edition. 2015. World Health Organization.

The United States Pharmacopoeial Convention. 2015. United States Pharmacopoeia 38 – National Formulary 33, The United States Pharmacopoeial Convention, USA.

Thies, C. 1996. A survey microencapsulation processes. **In** : S. Benita (Editor). *Microencapsulation Methods and Industrial Application*. Marcel Dekker Inc., New York.

Tousey. 2002. The granulation process 101 – Basic Technologies for Tablet-making. *Pharmaceutical Technology* page 8-1.

UKK Alergi Imunologi, UKK Nutrisi dan Penyakit Metabolik, UKK Gastrohepatologi Ikatan Dokter Anak Indonesia. *Diagnosis dan tata laksana alergi susu sapi*. Jakarta; BP IDAI: 2010.

U.S. Pharmacopeia. *The United States Pharmacopeia, USP 30/The National Formulary, NF 25*. 2007. Rockville, MD: U.S. Pharmacopoeial Convention, Inc., p.2635.

Usmiati, S. 2007. Kefir, Susu fermentasi dengan rasa menyegarkan. *Warta Penelitian dan Pengembangan Pascapanen Pertanian Bogor*. 29(2) :12-14

Utami, Fauziah. 2013. *Pengaruh Suhu Terhadap Daya Tahan Hidup Bakteri pada Sediaan Probiotik*. Skripsi: Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah.

Van Veen, B., van der Voort Maarschalk, K., Bolhuis, G.K., Zuurman, K., Frijlink, H.W., 2000. Tensile Strength of Tablets Containing Two Materials with a Different Compaction Behavior. *Int. J. Pharm.* 203 (1–2), 71–79.

- Wea, anisah M.P., fidela devina agrippina. 2018. Pengaruh substitusi isolat dan konsentrasi protein kedelai terhadap sifat kimia dan sensorif sosis daging ayam. *Majalah teknologi agro industri*. Volume 10 No.1.
- Weizman Z, Asli G, Alsheikh A. 2008. Effect of a Probiotic Infant Formula on Infections in Child Care Centers: Comparison of Two Probiotic Agents. *Pediatrics* ; 115: 5-9.
- Widodo, SA. 2008. Karakteristik Sosis Ikan Kurisi (*Nemipterus nematophorus*) dengan Penambahan Isolat Protein Kedelai dan Karagenan pada Penyimpanan Suhu Chilling dan Freezing [Skripsi]. Bogor : Fakultas Perikanan dan Ilmu Kelautan, Institut Pertanian Bogor.
- Winarti, Sri. 2010. Makanan Fungsional. Surabaya: Graha Ilmu
- World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. 2017. *Probiotics and prebiotics*. <http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/globalguidelines/probiotics-and-prebiotics/probiotics-and-prebiotics-english>. Diakses pada tanggal 21 september 2018.
- World Gastroenterology Organisation [internet]. 2013. Acute Diarrhea in adult and children: in global perspective. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. Diakses dari <http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/acute-diarrhea/acute-diarrhea-english>.
- Wapada IMI. 2012. Suplementasi Probiotik pada Terapi Standar Zinc dan Cairan Rehidrasi Oral pada Anak Usia 6-36 Bulan dengan Diare Akut [Tesis]. Universitas Indonesia: Jakarta.
- Voigt, R. 1995. Buku Pelajaran Teknologi Farmasi, Diterjemahkan oleh Soendani N. S., UGM Press, Yogyakarta.

Voigt. 1984. Buku Ajar Teknologi Farmasi. Diterjemahkan oleh soendani noeroto
S. Yogyakarta : UGM press.

Zhang, W, Shan X, Himali S, Eun JL, Dong UA. 2010. Improving Functional Value
of Meat Products. Journal Meat Science 86(1): 15–3





LAMPIRAN

Lampiran 1. Perhitungan dan Penimbangan

Bobot 1 tablet = 500 mg

Jumlah tablet 1 batch = $150 \times 500 \text{ mg} = 75.000 \text{ mg} = 75 \text{ gram}$

Fase dalam = $97\% \times 75 \text{ gram} = 72,75 \text{ gram}$

Fase luar = $3\% \times 75 \text{ gram} = 2,25 \text{ gram}$

a. Fase dalam

- Kefir

1 tablet = 250 mg

1 batch $\rightarrow 250 \text{ mg} \times 150 = 37.500 \text{ mg} = 37,5 \text{ gram}$

Dilebihkan 10% = 3,75 gram

Total kefir = $37,5 \text{ gram} + 3,75 \text{ gram} = 41,25 \text{ gram}$

Kefir : ISP = 3 : 1

= $37,5 : 12,5$

ISP = $12,5 : 2$ (dibagi 2 untuk penambahan fase dalam)
= 6,25 gram

Dilebihkan 5% = $5\% \times 6,25 \text{ gram} = 0,3125 \text{ gram}$

Total ISP = 6,5625 gram

Total kefir + ISP = $41,25 \text{ gram} + 6,5625 \text{ gram}$
= 47,8125 gram

- Gelatin

Gelatin 5% = $\frac{5}{100} \times 75 \text{ gram} = 3,75 \text{ gram}$

Dilebihkan 5% = $3,75 \text{ gram} \times 5\% = 0,1875 \text{ gram}$

Total = $3,75 \text{ gram} + 0,1875 \text{ gram} = 3,9375 \text{ gram}$

Gelatin 8% = $\frac{8}{100} \times 75 \text{ gram} = 6 \text{ gram}$

Dilebihkan 5% = $6 \text{ gram} \times 5\% = 0,3 \text{ gram}$

Total = $6 \text{ gram} + 0,3 \text{ gram} = 6,3 \text{ gram}$

Gelatin 10% = $\frac{10}{100} \times 75 \text{ gram} = 7,5 \text{ gram}$

Dilebihkan 5% = $7,5 \text{ gram} \times 5\% = 0,375 \text{ gram}$

Total = $7,5 \text{ gram} + 0,375 \text{ gram} = 7,875 \text{ gram}$

- Explotab

1 batch = 75 gram

$$\text{Explotab } 4\% = \frac{4}{100} \times 75 \text{ gram} = 3 \text{ gram}$$

$$\text{Dilebihkan } 5\% = 3 \text{ gram} \times 5\% = 0,15 \text{ gram}$$

$$\text{Total} = 3 \text{ gram} + 0,15 \text{ gram} = 3,15 \text{ gram}$$

- Avicel PH 101

Untuk gelatin 5% = fase dalam – (kefir + ISP + gelatin 5%+ explotab)

$$= 72,75 \text{ gram} - (37,5 + 12,5 + 3,75 + 3)$$

$$= 72,75 \text{ gram} - 56,75 \text{ gram}$$

$$= 16 \text{ gram}$$

$$\text{Dilebihkan } 5\% = 16 \text{ gram} \times 5\% = 0,8 \text{ gram}$$

$$\text{Total} = 16 \text{ gram} + 0,8 \text{ gram} = 16,8 \text{ gram}$$

Untuk gelatin 8% = fase dalam – (kefir + ISP + gelatin 8% + explotab)

$$= 72,75 \text{ gram} - (37,5 + 12,5 + 6 + 3)$$

$$= 72,75 \text{ gram} - 59 \text{ gram}$$

$$= 13,75 \text{ gram}$$

$$\text{Dilebihkan } 5\% = 13,75 \text{ gram} \times 5\% = 0,6875 \text{ gram}$$

$$\text{Total} = 13,75 \text{ gram} + 0,6875 \text{ gram} = 14,4375 \text{ gram}$$

Untuk gelatin 10% = fase dalam – (kefir+ gelatin 10%+ explotab)

$$= 72,75 \text{ gram} - (37,5 + 12,5 + 7,5 + 3)$$

$$= 72,75 \text{ gram} - 60,5 \text{ gram}$$

$$= 12,25 \text{ gram}$$

$$\text{Dilebihkan } 5\% = 12,25 \times 5\% = 0,6125 \text{ gram}$$

$$\text{Total} = 12,25 \text{ gram} + 0,6125 \text{ gram} = 12,8625 \text{ gram}$$

- ISP = 6,25 gram

$$\text{Dilebihkan } 5\% = 5\% \times 6,25 \text{ gram} = 0,3125 \text{ gram}$$

$$\text{Total} = 6,25 + 0,3125 = 6,5625 \text{ gram}$$

b. Fase luar

- Talk

$$1 \text{ batch} = \frac{2}{97} \times 72,75 \text{ gram} = 1,5 \text{ gram}$$

$$\text{Dilebihkan } 5\% = 1,5 \text{ gram} \times 5\% = 0,075 \text{ gram}$$

$$\text{Total} = 1,5 \text{ gram} + 0,075 \text{ gram} = 1,575 \text{ gram}$$

- Mg Stearat

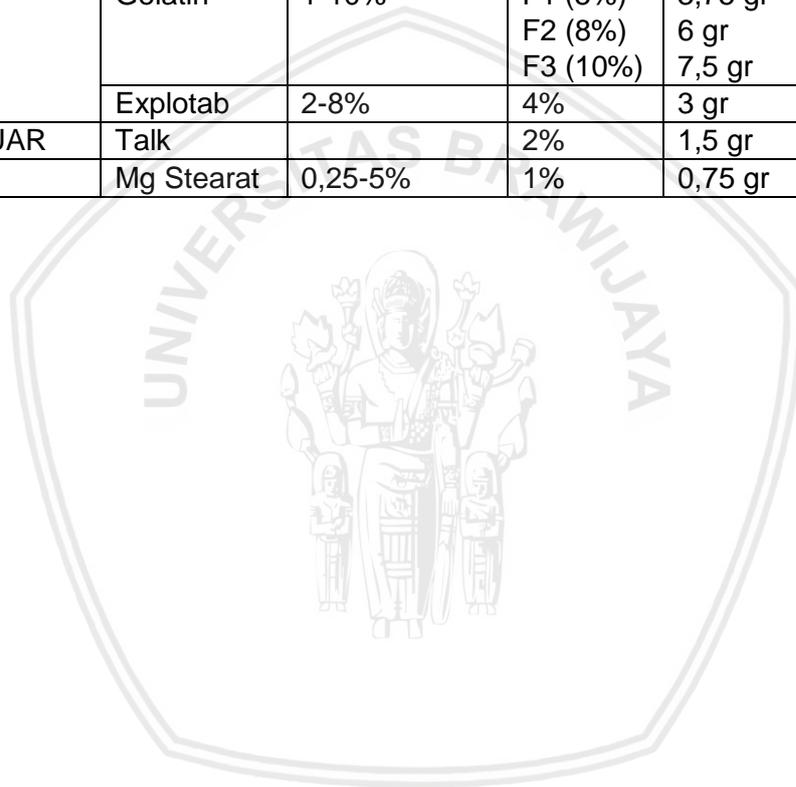
$$1 \text{ batch} = \frac{1}{97} \times 72,75 \text{ gram} = 0,75 \text{ gram}$$

$$\text{Dilebihkan } 5\% = 0,75 \text{ gram} \times 5\% = 0,0375 \text{ gram}$$

$$\text{Total} = 0,75 \text{ gram} + 0,0375 \text{ gram} = 0,7875 \text{ gram}$$

PENIMBANGAN

FASE	Nama Bahan	Rentang Rekomendasi	Rentang Terpilih	Bobot 1 tablet (gram)
DALAM	Kefir	-	50%	37,5 gr
	ISP	-	16,67%	12,5 gr
	Avicel PH 101	10-50%	q.s F1 F2 F3	16 gr 13,75 gr 12,25 gr
	Gelatin	1-10%	F1 (5%) F2 (8%) F3 (10%)	3,75 gr 6 gr 7,5 gr
	Explotab	2-8%	4%	3 gr
LUAR	Talk		2%	1,5 gr
	Mg Stearat	0,25-5%	1%	0,75 gr



Lampiran 2. Data Hasil Evaluasi Kefir *Freeze Drying*

Parameter	Percobaan			Rata-rata±SD
	1	2	3	
Kompresibilitas (%)	18,182	18,182	13,636	16,667±2,624
Porositas (%)	18,182	18,182	13,636	16,667±2,624

Keterangan: SD= Standart Deviasi



Lampiran 3. Data Hasil Uji Persen Fines

Formula	Bobot (g)	Massa Tertampung (g)	Hasil (%)	Rata-rata Hasil (%)	Rata-rata±SD (%)
1	20,000	0,806	4,030	4,012	3,147 ± 0,011
	20,000	0,798	3,990		
	20,000	0,803	4,015		
2	20,000	0,594	2,971	2,972	
	20,000	0,587	2,933		
	20,000	0,602	3,010		
3	20,000	0,495	2,476	2,458	
	20,000	0,488	2,440		
	20,000	0,492	2,457		

Keterangan: SD= Standart Deviasi ; F1= tablet dengan pengikat gelatin konsentrasi 5% ; F2= tablet dengan pengikat gelatin konsentrasi 8% ; F3= tablet dengan pengikat gelatin konsentrasi 10%

Perhitungan Persen Fines

$$\%fines = \frac{\text{massa tertampung}}{\text{massa awal}} \times 100\%$$

Contoh perhitungan persen fines

Contoh pada formula 1 uji 1 diperoleh massa awal sebesar 20 gram dan massa tertampung 0,806 gram.

$$\begin{aligned} \%fines &= \frac{0,806}{20} \times 100\% \\ &= 4,030\% \end{aligned}$$

Lampiran 4. Data Hasil Uji Kompresibilitas

Formula	Volume Awal (ml)	Volume Akhir (ml)	Hasil Kompresibilitas (%)	Rata-rata Hasil (%)	SD (%)
1	24	21	12,500	12,681	0,314
	23	20	13,043		
	24	21	12,500		
2	22	20	9,091	9,235	0,250
	22	20	9,091		
	21	19	9,524		
3	22	21	4,545	4,618	0,125
	21	20	4,762		
	22	21	4,545		

Keterangan: SD= Standart Deviasi ; F1= tablet dengan pengikat gelatin konsentrasi 5% ; F2= tablet dengan pengikat gelatin konsentrasi 8% ; F3= tablet dengan pengikat gelatin konsentrasi 10%

Perhitungan Uji Kompresibilitas

$$I = \frac{V_0 - V}{V_0} \times 100\%$$

Keterangan:

I = indeks kompresibilitas (%)

V_0 = volume serbuk sebelum dimampatkan (ml)

V = volume serbuk setelah dimampatkan (ml)

Contoh perhitungan kompresibilitas

Contoh pada formula 1 uji 1 diperoleh volume awal sebesar 24 ml dan volume akhir 21 ml.

$$I = \frac{V_0 - V}{V_0} \times 100\%$$

$$I = \frac{24 - 21}{24} \times 100\%$$

$$= 12,5\%$$

Lampiran 5. Data Hasil Uji Porositas

Formula	Massa Awal (g)	BJ Awal (ml)	BJ Akhir (ml)	Hasil Porositas (%)	Rata-rata Hasil (%)	SD (%)
1	10	0,417	0,476	12,395	12,597	0,350
	10	0,435	0,500	13,000		
	10	0,417	0,476	12,395		
2	10	0,454	0,500	9,200	9,302	0,176
	10	0,454	0,500	9,200		
	10	0,476	0,526	9,506		
3	10	0,454	0,476	4,622	4,681	0,103
	10	0,476	0,500	4,800		
	10	0,454	0,476	4,622		

Keterangan: SD= Standart Deviasi ; F1= tablet dengan pengikat gelatin konsentrasi 5% ; F2= tablet dengan pengikat gelatin konsentrasi 8% ; F3= tablet dengan pengikat gelatin konsentrasi 10%

Perhitungan Uji Porositas

$$P = 1 - \frac{BJ \text{ awal}}{BJ \text{ akhir}} \times 100\%$$

Keterangan:

BJ awal = Berat Jenis Awal (g/ml)

BJ akhir = Berat Jenis Akhir (g/ml)

Contoh perhitungan porositas

Contoh pada formula 1 uji 1 diperoleh massa awal sebesar 10 gram, volume sebelum pengetukan 24 ml, dan volume setelah pengetukan 21 ml.

$$BJ \text{ awal} = \frac{10 \text{ gram}}{24 \text{ ml}} = 0,417$$

$$BJ \text{ akhir} = \frac{10 \text{ gram}}{21 \text{ ml}} = 0,476$$

$$P = 1 - \frac{BJ \text{ awal}}{BJ \text{ akhir}} \times 100\%$$

$$P = 1 - \frac{0,417}{0,476} \times 100\%$$

$$= 12,395 \%$$

Lampiran 6. Data Hasil Uji Kecepatan Alir

Formula	Massa Awal (g)	Waktu (sec)	Hasil (g/s)	Rata-rata hasil (%)	SD (%)
1	25	2,06	12,136	12,201	0,270
	25	1,99	12,563		
	25	2,1	11,905		
2	25	1,91	13,090	13,449	
	25	1,87	13,369		
	25	1,8	13,888		
3	25	1,74	14,367	14,680	
	25	1,6	15,625		
	25	1,78	14,045		

Keterangan: SD= Standart Deviasi ; F1= tablet dengan pengikat gelatin konsentrasi 5% ; F2= tablet dengan pengikat gelatin konsentrasi 8% ; F3= tablet dengan pengikat gelatin konsentrasi 10%.

Perhitungan Uji Kecepatan Alir

$$\text{Kecepatan Alir} = \frac{\text{massa awal (g)}}{\text{waktu (sec)}}$$

Contoh perhitungan kecepatan alir

Contoh pada formula 1 uji 1 diperoleh massa awal sebesar 25 gram dan waktu 1,81 sec.

$$\text{Kecepatan Alir} = \frac{\text{massa awal (g)}}{\text{waktu (sec)}}$$

$$\begin{aligned} \text{Kecepatan Alir} &= \frac{25 \text{ g}}{2,06 \text{ sec}} \\ &= 12,201 \text{ g/sec} \end{aligned}$$

Lampiran 7. Data Hasil Uji Sudut Istirahat

Formula	Tinggi (cm)	Diameter (cm)	Jari-Jari (cm)	tan α	Sudut Istirahat($^{\circ}$)	Rata-rata Hasil ($^{\circ}$)	SD ($^{\circ}$)
1	2,000	8,000	4,000	0,500	26,565	27,962	
	2,000	7,500	3,750	0,533	28,072		
	2,100	7,500	3,750	0,560	29,249		
2	1,900	8,000	4,000	0,475	25,408	26,085	0,481
	2,000	8,100	4,050	0,494	26,281		
	2,000	8,000	4,000	0,500	26,565		
3	1,900	8,200	4,100	0,463	24,864	23,747	
	1,900	8,400	4,200	0,452	24,341		
	1,700	8,400	4,200	0,405	22,036		

Keterangan: SD= Standart Deviasi ; F1= tablet dengan pengikat gelatin konsentrasi 5% ; F2= tablet dengan pengikat gelatin konsentrasi 8% ; F3= tablet dengan pengikat gelatin konsentrasi 10%

Perhitungan sudut istirahat

$$\tan \alpha = \frac{h}{r}$$

keterangan :

α = sudut istirahat

h = tinggi kerucut (cm)

r = jari-jari kerucut (cm)

Contoh perhitungan sudut diam

Contoh pada formula 1 uji 1 diperoleh tinggi gundukan sebesar 2 cm dengan jari-jari 4 cm, Sudut diam yaitu α , dimasukkan ke dalam fungsi tan-1 sehingga:

$$\tan^{-1} 0,5 = 26,565^{\circ}$$

Maka sudut diam yang diperoleh adalah $26,565^{\circ}$

Lampiran 8. Data Hasil Uji Keragaman Bobot

Nomor	Formula 1 (gram)	Persen Deviasi (%)	Formula 2 (gram)	Persen Deviasi (%)	Formula 3 (gram)	Persen Deviasi (%)
1	0,508	1,133	0,501	0,399	0,498	0,641
2	0,499	0,471	0,504	0,258	0,506	0,971
3	0,500	0,290	0,503	0,119	0,496	0,986
4	0,505	0,585	0,507	0,770	0,505	0,755
5	0,502	0,129	0,502	0,219	0,496	0,986
6	0,503	0,308	0,502	0,119	0,495	1,190
7	0,500	0,390	0,504	0,179	0,500	0,258
8	0,500	0,350	0,500	0,620	0,502	0,241
9	0,500	0,290	0,501	0,339	0,500	0,278
10	0,501	0,070	0,506	0,731	0,499	0,339
11	0,501	0,250	0,501	0,299	0,500	0,278
12	0,502	0,030	0,502	0,199	0,502	0,301
13	0,502	0,090	0,508	1,102	0,501	0,042
14	0,507	0,977	0,501	0,339	0,502	0,301
15	0,504	0,446	0,511	1,547	0,502	0,241
16	0,499	0,471	0,505	0,495	0,502	0,201
17	0,492	1,899	0,501	0,379	0,503	0,340
18	0,505	0,644	0,509	1,238	0,499	0,318
19	0,505	0,565	0,506	0,593	0,507	1,127
20	0,500	0,450	0,505	0,396	0,504	0,676
Rata-rata	0,502	0,003	0,503	0,003	0,501	0,003
Rata-rata ± SD	0,502 ± 0,001					

Keterangan: SD= Standart Deviasi ; F1= tablet dengan pengikat gelatin konsentrasi 5% ; F2= tablet dengan pengikat gelatin konsentrasi 8% ; F3= tablet dengan pengikat gelatin konsentrasi 10%

Rumus Standard Deviasi :

$$\%Deviasi = \frac{x - \bar{x}}{x} \times 100\%$$

Keterangan :

x = bobot tablet (g)

\bar{x} = rata-rata bobot tablet (g)

Rumus Standard Deviasi :

$$SD = \sqrt{\frac{\sum(x - \bar{x})^2}{n - 1}}$$

Keterangan :

x = bobot tablet (g)

\bar{x} = rata-rata bobot tablet (g)

n = jumlah tablet

Lampiran 9. Data Hasil Uji Keseragaman Ukuran

Formula	Nomor tablet	Diameter (mm)	SD	Tebal (mm)	SD
1	1	12,800	0,044	4,800	0,041
	2	12,800		4,900	
	3	12,800		4,800	
	4	12,900		4,800	
	5	12,800		4,900	
	6	12,800		4,900	
	7	12,850		4,800	
	8	12,900		4,800	
	9	12,800		4,800	
	10	12,800		4,800	
	11	12,850		4,800	
	12	12,800		4,800	
	13	12,900		4,800	
	14	12,800		4,800	
	15	12,800		4,800	
	16	12,800		4,800	
	17	12,800		4,900	
	18	12,900		4,800	
	19	12,800		4,800	
	20	12,750		4,800	
	Rata-rata	12,822		4,82	
2	1	12,800	0,060	4,700	0,048
	2	12,900		4,700	
	3	12,800		4,800	
	4	12,800		4,800	
	5	12,750		4,700	
	6	12,800		4,800	
	7	12,850		4,700	
	8	12,800		4,800	
	9	12,700		4,700	
	10	12,800		4,700	
	11	12,800		4,800	
	12	12,850		4,700	
	13	12,700		4,700	
	14	12,800		4,800	
	15	12,750		4,700	
	16	12,750		4,700	
	17	12,900		4,700	
	18	12,850		4,700	
	19	12,700		4,800	
	20	12,750		4,700	
	Rata-rata	12,792		4,735	
3	1	12,800		4,800	
	2	12,700		4,700	

3	12,800		4,800	
4	12,800		4,800	
5	12,800		4,700	
6	12,800		4,700	
7	12,750		4,800	
8	12,800		4,800	
9	12,750		4,800	
10	12,800		4,700	
11	12,800	0,028	4,700	0,048
12	12,800		4,800	
13	12,800		4,700	
14	12,750		4,700	
15	12,750		4,750	
16	12,800		4,700	
17	12,800		4,750	
18	12,800		4,700	
19	12,800		4,700	
20	12,800		4,800	
Rata-rata	12,785		4,745	

Keterangan: SD= Standart Deviasi ; F1= tablet dengan pengikat gelatin konsentrasi 5% ; F2= tablet dengan pengikat gelatin konsentrasi 8% ; F3= tablet dengan pengikat gelatin konsentrasi 10%

Perhitungan Penentuan Spesifikasi

$$A = 3 \times \bar{x}$$

$$B = \frac{4}{3} \times \bar{x}$$

Keterangan:

A = Spesifikasi 3x tebal tablet rata-rata

B = Spesifikasi 4/3 tebal tablet rata-rata

\bar{x} = Tebal tablet rata-rata

Contoh perhitungan penentuan spesifikasi

Contoh pada formula 1 diperoleh tebal tablet rata-rata = 4,82 mm, spesifikasi yang ditetapkan yaitu diameter tablet tidak lebih dari 3x tebal tablet rata-rata dan tidak kurang dari 4/3 tebal tablet rata-rata.

$$A = 3 \times \bar{x}$$

$$A = 3 \times 4,82 = 14,46 \text{ mm}$$

$$B = \frac{4}{3} \times \bar{x}$$

$$B = \frac{4}{3} \times 4,82 = 6,427 \text{ mm}$$

Hasil dari spesifikasi dibandingkan dengan diameter yang didapatkan, sesuai dengan spesifikasi atau tidak.

Lampiran 10. Data Hasil Uji Kekerasan

Formula 1

Nomor tablet	Kekerasan (kg)	Nomor tablet	Kekerasan (kg)	Nomor tablet	Kekerasan (kg)
1	3,200	11	1,480	21	1,590
2	2,750	12	1,900	22	1,560
3	2,570	13	1,780	23	2,570
4	1,690	14	1,560	24	2,630
5	1,960	15	2,050	25	2,870
6	2,160	16	2,500	26	2,630
7	2,960	17	2,570	27	2,500
8	2,090	18	2,360	28	2,660
9	1,680	19	3,080	29	2,750
10	2,150	20	1,900	30	2,850

Rata-rata±SD 2,300±0,510

Formula 2

Nomor tablet	Kekerasan (kg)	Nomor tablet	Kekerasan (kg)	Nomor tablet	Kekerasan (kg)
1	4,360	11	5,200	21	4,800
2	6,950	12	5,400	22	5,400
3	6,000	13	4,600	23	6,600
4	5,800	14	5,500	24	6,200
5	6,700	15	6,600	25	5,400
6	5,700	16	6,200	26	6,000
7	4,600	17	4,100	27	5,500
8	5,200	18	5,400	28	6,200
9	4,600	19	4,200	29	6,700
10	4,400	20	4,100	30	5,200

Rata-rata±SD 5,454±0,846

Formula 3

Nomor tablet	Kekerasan (kg)	Nomor tablet	Kekerasan (kg)	Nomor tablet	Kekerasan (kg)
1	7,600	11	7,600	21	5,900
2	7,600	12	6,300	22	5,900
3	6,300	13	6,300	23	6,500
4	7,600	14	5,800	24	7,400
5	5,900	15	6,300	25	7,600
6	7,200	16	7,700	26	7,300
7	7,400	17	7,300	27	7,500
8	7,200	18	7,400	28	7,400
9	5,900	19	7,200	29	7,800
10	7,800	20	7,500	30	7,600

Rata-rata±SD 7,027±0,691

Keterangan: SD= Standart Deviasi ; F1= tablet dengan pengikat gelatin konsentrasi 5% ; F2= tablet dengan pengikat gelatin konsentrasi 8% ; F3= tablet dengan pengikat gelatin konsentrasi 10%

Lampiran 11. Data Hasil Uji Kerapuhan

Formula	Bobot Awal (g)	Bobot Akhir (g)	Hasil Friabilitas (%)	Rata-rata Hasil (%)	SD (%)
1	6,511	6,001	7,837	7,952	0,741
	6,513	5,943	8,745		
	6,509	6,035	7,275		
2	6,512	6,467	0,691	0,828	0,309
	6,515	6,475	0,611		
	6,504	6,427	1,182		
3	6,559	6,521	0,576	0,498	0,071
	6,579	6,547	0,483		
	6,566	6,537	0,436		

Keterangan: SD= Standart Deviasi ; F1= tablet dengan pengikat gelatin konsentrasi 5% ; F2= tablet dengan pengikat gelatin konsentrasi 8% ; F3= tablet dengan pengikat gelatin konsentrasi 10%

Perhitungan Friabilitas

$$\% \text{ Friabilitas} = \frac{\text{massa awal} - \text{massa akhir}}{\text{massa awal}} \times 100\%$$

Contoh perhitungan persen Friabilitas

Contoh pada formula 1 uji 1 friabilitas diperoleh massa awal sebesar 6,511 g dan massa setelah perlakuan yaitu 6,001 g

Maka persen Friabilitas adalah:

$$\% \text{ Friabilitas dan Frisibilitas} = \frac{6,511 - 6,001}{6,511} \times 100\% = 7,837 \%$$

Lampiran 12. Data Hasil Uji Waktu Hancur

Formula	Waktu (menit)	Rata-rata Hasil (menit)	SD (menit)
1	2,420	2,373	0,214
	2,560		
	2,140		
2	6,400	6,236	0,210
	6,000		
	6,310		
3	7,830	8,073	0,274
	8,020		
	8,370		

Keterangan: SD= Standart Deviasi ; F1= tablet dengan pengikat gelatin konsentrasi 5% ; F2= tablet dengan pengikat gelatin konsentrasi 8% ; F3= tablet dengan pengikat gelatin konsentrasi 10%



Lampiran 13. Hasil Uji SPSS

Hasil SPSS Uji Evaluasi IPC

1. PERSEN FINES

Tests of Normality

	Kolmogorov -Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
FORMULA1	,232	3	.	,980	3	,726
FORMULA2	,177	3	.	1,000	3	,971
FORMULA3	,185	3	.	,998	3	,925

a. Lilliefors Significance Correction

Distribusi normal ($p > 0,05$)

Test of Homogeneity of Variances

PersenFines			
Levene Statistic	df1	df2	Sig.
,703	2	6	,532

Varian data sama (homogen) ($p > 0,05$)

ANOVA

PersenFines

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	3,760	2	1,880	2535,417	,000
Within Groups	,004	6	,001		
Total	3,764	8			

Data berbeda secara bermakna ($p < 0,05$)

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Dependent Variable: PersenFines

Tukey HSD

(I) Formula	(J) Formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
1	2	1,040000*	,022234	,000	,97178	1,10822
	3	1,553833*	,022234	,000	1,48561	1,62205
2	1	-1,040000*	,022234	,000	-1,10822	-,97178
	3	,513833*	,022234	,000	,44561	,58205
3	1	-1,553833*	,022234	,000	-1,62205	-1,48561
	2	-,513833*	,022234	,000	-,58205	-,44561

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

Ketiga formula berbeda secara bermakna ($p < 0,05$)

2. KOMPRESIBILITAS

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov(a)			Shapiro-Wilk		
	Statistic	Df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Formula1	,385	3	.	,750	3	,000
Formula2	,385	3	.	,750	3	,000
Formula3	,385	3	.	,750	3	,000

a. Lilliefors Significance Correction

Data tidak normal ($P < 0,05$)

Kruskal-Wallis Test

Ranks

	Formula	N	Mean Rank
Kompresibilitas	Formula 1	3	8,00
	Formula 2	3	5,00
	Formula 3	3	2,00
	Total	9	

Test Statistics^{a,b}

	Kompresi bilitas
Chi-Square	7,385
df	2
Asy mp. Sig.	,025

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: Formula

Hipotesis

H_0 : Tidak ada perbedaan Pengaruh Formula 1,2, dan 3 terhadap kompresibilitas

H_1 : Ada minimal satu perbedaan Pengaruh Formula 1,2, dan 3 terhadap kompresibilitas

Uji Statistik Kruskal Wallis

H_0 ditolak karena nilai Sig. (0,025) $<$ α (0,05) , maka dapat disimpulkan bahwa ada minimal satu perbedaan antara Formula 1, Formula 2, dan Formula 3

Mann-Whitney Test

Ranks

	FORMULA	N	Mean Rank	Sum of Ranks
KOMPRESIBILITAS	FORMULA 1	3	5,00	15,00
	FORMULA 3	3	2,00	6,00
	Total	6		

Test Statistics^b

	KOMPRESIBILITAS
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	6,000
Z	-2,023
Asymp. Sig. (2-tailed)	,043
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,100 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: FORMULA

Hipotesis

H_a : Ada perbedaan pengaruh penambahan konsentrasi gelatin antara Formula 1, Formula 2, dan Formula 3 terhadap kompresibilitas.

Uji Statistik Mann Whitney

H_a diterima karena nilai Sig. (0,043) < α (0,05) , maka dapat disimpulkan bahwa ada perbedaan pengaruh penambahan konsentrasi gelatin antara Formula 1, Formula 2, dan Formula 3 terhadap kompresibilitas.

3. POROSITAS

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Formula1	,385	3	.	,750	3	,000
Formula2	,385	3	.	,750	3	,000
Formula3	,385	3	.	,750	3	,000

a. Lilliefors Significance Correction

Data tidak normal (P < 0,05)

Kruskal-Wallis Test

Ranks

	Formula	N	Mean Rank
Porositas	Formula 1	3	8,00
	Formula 2	3	5,00
	Formula 3	3	2,00
	Total	9	

Test Statistics^{a,b}

	Porositas
Chi-Square	7,385
df	2
Asymp. Sig.	,025

- a. Kruskal Wallis Test
b. Grouping Variable: Formula

Hipotesis

H_0 : Tidak ada perbedaan Pengaruh Formula 1,2, dan 3 terhadap porositas

H_1 : Ada minimal satu perbedaan Pengaruh Formula 1,2, dan 3 terhadap porositas

Uji Statistik Kruskal Wallis

H_0 ditolak karena nilai Sig. (0,025) < α (0,05) , maka dapat disimpulkan bahwa ada minimal satu perbedaan antara Formula 1, Formula 2, dan Formula 3

Mann-Whitney Test

Ranks

	FORMULA	N	Mean Rank	Sum of Ranks
POROSITAS	FORMULA 1	3	5,00	15,00
	FORMULA 3	3	2,00	6,00
	Total	6		

Test Statistics^b

	POROSITAS
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	6,000
Z	-2,023
Asymp. Sig. (2-tailed)	,043
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,100 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: FORMULA

Hipotesis

H_a : Ada perbedaan pengaruh penambahan konsentrasi gelatin antara Formula 1, Formula 2, dan Formula 3 terhadap kompresibilitas.

Uji Statistik Mann Whitney

H_a diterima karena nilai Sig. (0,043) < α (0,05) , maka dapat disimpulkan bahwa ada perbedaan pengaruh penambahan konsentrasi gelatin antara Formula 1, Formula 2, dan Formula 3 terhadap kompresibilitas

4. KECEPATAN ALIR

Tests of Normality

	Kolmogorov -Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
f ormula1	,244	3	.	,971	3	,675
f ormula2	,245	3	.	,971	3	,673
f ormula3	,312	3	.	,896	3	,372

a. Lilliefors Significance Correction

Distribusi normal (p > 0,05)

Test of Homogeneity of Variances

KecepatanAlir

Levene Statistic	df 1	df 2	Sig.
2,504	2	6	,162

Varian data sama (homogen) (p > 0,05)

ANOVA

KecepatanAlir					
	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	9,212	2	4,606	14,199	,005
Within Groups	1,946	6	,324		
Total	11,158	8			

Data berbeda secara bermakna ($p < 0,05$)

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Dependent Variable: KecepatanAlir

Tukey HSD

(I) formula	(J) formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Formula1	formula 2	-1,247793	,465019	,081	-2,67460	,17901
	formula 3	-2,478087*	,465019	,004	-3,90489	-1,05128
formula 2	Formula1	1,247793	,465019	,081	-,17901	2,67460
	formula 3	-1,230294	,465019	,085	-2,65710	,19651
formula 3	Formula1	2,478087*	,465019	,004	1,05128	3,90489
	formula 2	1,230294	,465019	,085	-,19651	2,65710

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

5. SUDUT ISTIRAHAT

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Formula1	,199	3	.	,995	3	,864
Formula2	,294	3	.	,920	3	,453
Formula3	,320	3	.	,883	3	,333

a. Lilliefors Significance Correction

Distribusi normal ($p > 0,05$)

Test of Homogeneity of Variances

SudutIstirahat

Levene Statistic	df 1	df 2	Sig.
1,278	2	6	,345

Varian data sama (homogen) ($p > 0,05$)

ANOVA

SudutIstirahat

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	26,757	2	13,378	9,046	,015
Within Groups	8,874	6	1,479		
Total	35,631	8			

Data berbeda secara bermakna ($p < 0,05$)

Multiple Comparisons

Dependent Variable: SudutIstirahat

Tukey HSD

(I) Formula	(J) Formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
1	2	1,877395	,992977	,221	-1,16933	4,92412
	3	4,215117*	,992977	,013	1,16839	7,26184
2	1	-1,877395	,992977	,221	-4,92412	1,16933
	3	2,337722	,992977	,123	-,70900	5,38445
3	1	-4,215117*	,992977	,013	-7,26184	-1,16839
	2	-2,337722	,992977	,123	-5,38445	,70900

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

Hasil SPSS Uji Evaluasi Akhir

1. KERAGAMAN BOBOT

Tests of Normality

Formula	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk			
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.	
Hasil_keseragaman_bobot	Formula 1	,190	20	,056	,919	20	,094
	Formula 2	,162	20	,175	,931	20	,158
	Formula 3	,124	20	,200*	,966	20	,662

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

Distribusi normal ($p > 0,05$)

Test of Homogeneity of Variances

KESERAGAMANBOBOT

Levene Statistic	df 1	df 2	Sig.
,037	2	57	,964

Varian data sama (homogen) ($p > 0,05$)

ANOVA

KESERAGAMANBOBOT

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	,000	2	,000	4,474	,016
Within Groups	,001	57	,000		
Total	,001	59			

Data berbeda secara bermakna ($p < 0,05$)

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Dependent Variable: KESERAGAMANBOBOT

Tukey HSD

(I) FORMULA	(J) FORMULA	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
1	2	-,002105	,001020	,107	-,00456	,00035
	3	,000860	,001020	,678	-,00159	,00331
2	1	,002105	,001020	,107	-,00035	,00456
	3	,002965*	,001020	,014	,00051	,00542
3	1	-,000860	,001020	,678	-,00331	,00159
	2	-,002965*	,001020	,014	-,00542	-,00051

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

2. KESERAGAMAN UKURAN

DIAMETER

Tests of Normality

	Kolmogorov -Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Diameter KeseragamanUkuran	,343	60	,000	,540	60	,000

a. Lilliefors Significance Correction

Distribusi tidak normal ($p < 0,05$)

Kruskal-Wallis Test

Ranks

	formula	N	Mean Rank
diameterkesera	formula 1	20	37,63
gamanukuran	formula 2	20	28,33
	formula 3	20	25,55
	Total	60	

Test Statistics^{a,b}

	DIAMETER
Chi-Square	2,803
df	1
Asymp. Sig.	,094

- a. Kruskal Wallis Test
b. Grouping Variable: FORMULA

Hipotesis

H_0 : tidak ada perbedaan pengaruh formula 1,2, dan 3 terhadap diameter obat

H_1 : ada minimal satu perbedaan pengaruh formula 1,2, dan 3 terhadap diameter obat

Uji Statistik Kruskal Wallis

H_0 ditolak karena nilai Sig. (0,094) < α (0,05) , maka dapat disimpulkan bahwa tidak ada perbedaan antara Formula 1, Formula 2, dan Formula 3.

TEBAL

Tests of Normality

	Formula	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
TebalKeseragaman Ukuran	formula 1	,487	20	,000	,495	20	,000
	formula 2	,413	20	,000	,608	20	,000
	formula 3	,324	20	,000	,698	20	,000

- a. Lilliefors Significance Correction

Distribusi tidak normal ($p < 0,05$)

Kruskal-Wallis Test

Ranks

	Formula	N	Mean Rank
TebalKeseragaman Ukuran	f ormula 1	20	44,50
	f ormula 2	20	22,15
	f ormula 3	20	24,85
	Total	60	

Test Statistics^{a,b}

	Tebal Keseragam anUkuran
Chi-Square	24,226
df	2
Asymp. Sig.	,000

- a. Kruskal Wallis Test
b. Grouping Variable: Formula

Hipotesis

H_0 : tidak ada perbedaan pengaruh formula 1,2, dan 3 terhadap tebal obat

H_1 : ada minimal satu perbedaan pengaruh formula 1,2, dan 3 terhadap tebal obat

Uji Statistik Kruskal Wallis

H_0 ditolak karena nilai Sig. (0,00) < α (0,05) , maka dapat disimpulkan bahwa ada minimal satu perbedaan antara Formula 1, Formula 2, dan Formula 3.

Mann-Whitney Test

Ranks

	FORMJLA	N	Mean Rank	Sum of Ranks
TEBAL	FORMJLA 1	20	27,30	546,00
	FORMJLA 3	20	13,70	274,00
	Total	40		

Test Statistics^b

	TEBAL
Mann-Whitney U	64,000
Wilcoxon W	274,000
Z	-4,199
Asymp. Sig. (2-tailed)	,000
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,000 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: FORMULA

Hipotesis

H_a : Ada perbedaan pengaruh penambahan konsentrasi gelatin antara Formula 1, Formula 2, dan Formula 3 terhadap tebal keseragaman ukuran.

Uji Statistik Mann Whitney

H_a diterima karena nilai Sig. (0,00) < α (0,05) , maka dapat disimpulkan bahwa ada perbedaan pengaruh penambahan konsentrasi gelatin antara Formula 1, Formula 2, dan Formula 3 terhadap tebal keseragaman ukuran.

3. KEKERASAN

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
kekerasan	,137	90	,000	,902	90	,000

a. Lilliefors Significance Correction

Distribusi tidak normal ($p < 0,05$)

Kruskal-Wallis Test

Ranks

	Formula	N	Mean Rank
kekerasan	Formula 1	30	15,50
	Formula 2	30	48,02
	Formula 3	30	72,98
	Total	90	

Test Statistics^{a,b}

	kekerasan
Chi-Square	73,106
df	2
Asy mp. Sig.	,000

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: Formula

Hipotesis

H_0 : tidak ada perbedaan pengaruh formula 1,2, dan 3 terhadap kekerasan obat

H_1 : ada minimal satu perbedaan pengaruh formula 1,2, dan 3 terhadap kekerasan obat

Uji Statistik Kruskal Wallis

H_0 ditolak karena nilai Sig. (0,00) < α (0,05) , maka dapat disimpulkan bahwa ada minimal satu perbedaan antara Formula 1, Formula 2, dan Formula 3.

Mann-Whitney Test**Ranks**

	FORMULA	N	Mean Rank	Sum of Ranks
KEKERASAN	FORMULA 1	30	15,50	465,00
	FORMULA 3	30	45,50	1365,00
	Total	60		

Test Statistics^a

	KEKERASAN
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	465,000
Z	-6,660
Asy mp. Sig. (2-tailed)	,000

a. Grouping Variable: FORMULA

Hipotesis

H_a : Ada perbedaan pengaruh penambahan konsentrasi gelatin antara Formula 1, Formula 2, dan Formula 3 terhadap kekerasan tablet.

Uji Statistik Mann Whitney

H_a diterima karena nilai Sig. (0,00) < α (0,05) , maka dapat disimpulkan bahwa ada perbedaan pengaruh penambahan konsentrasi gelatin antara Formula 1, Formula 2, dan Formula 3 terhadap kekerasan tablet.

4. UJI KERAPUHAN

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Formula1	,228	3	.	,982	3	,742
Formula2	,338	3	.	,853	3	,248
Formula3	,250	3	.	,967	3	,651

a. Lilliefors Significance Correction

Distribusi normal ($p > 0,05$)

Test of Homogeneity of Variances

Kerapuhan

Levene Statistic	df 1	df 2	Sig.
3,596	2	6	,094

Varian data sama (homogen) ($p > 0,05$)

ANOVA

Kerapuhan

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	106,423	2	53,212	245,313	,000
Within Groups	1,301	6	,217		
Total	107,725	8			

Data berbeda secara bermakna ($p < 0,05$)

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Dependent Variable: Kerapuhan

Tukey HSD

(I) Formula	(J) Formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Formula 1	Formula 2	7,124211*	,380274	,000	5,95742	8,29100
	Formula 3	7,453870*	,380274	,000	6,28708	8,62066
Formula 2	Formula 1	-7,124211*	,380274	,000	-8,29100	-5,95742
	Formula 3	,329660	,380274	,679	-,83713	1,49645
Formula 3	Formula 1	-7,453870*	,380274	,000	-8,62066	-6,28708
	Formula 2	-,329660	,380274	,679	-1,49645	,83713

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

Ketiga formula berbeda secara bermakna ($p < 0,05$)

5. UJI WAKTU HANCUR

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
FORMULA1	,253	3	.	,964	3	,637
FORMULA2	,303	3	.	,908	3	,413
FORMULA3	,244	3	.	,972	3	,676

a. Lilliefors Significance Correction

Distribusi normal ($p > 0,05$)

Test of Homogeneity of Variances

WaktuHancur

Levene Statistic	df 1	df 2	Sig.
,156	2	6	,859

Varian data sama (homogen) ($p > 0,05$)

ANOVA

WaktuHancur					
	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	50,789	2	25,394	462,276	,000
Within Groups	,330	6	,055		
Total	51,118	8			

Data berbeda secara bermakna ($p < 0,05$)

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Dependent Variable: WaktuHancur

Tukey HSD

(I) Formula	(J) Formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
1	2	-3,863333*	,191369	,000	-4,45051	-3,27616
	3	-5,700000*	,191369	,000	-6,28717	-5,11283
2	1	3,863333*	,191369	,000	3,27616	4,45051
	3	-1,836667*	,191369	,000	-2,42384	-1,24949
3	1	5,700000*	,191369	,000	5,11283	6,28717
	2	1,836667*	,191369	,000	1,24949	2,42384

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

Ketiga formula berbeda secara bermakna ($p < 0,05$).