

**UJI EFEKTIVITAS ANTIHIPERTENSI *Oral*
Desintegrating Film (ODF) EKSTRAK DAUN MANGGA
ARUMANIS (*Mangifera indica* L.) PADA TIKUS PUTIH
JANTAN**

SKRIPSI



Oleh:

**RISKE IHZA RODESPA
NIM: 1904038**

**PROGRAM STUDI S1 FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS PERINTIS INDONESIA
PADANG
2023**

BAB I. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Hipertensi merupakan suatu kondisi dimana tubuh mengalami peningkatan tekanan darah sampai melebihi batas normal. Menurut *Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure* (JNC), penyakit hipertensi mempunyai tekanan darah sistolik lebih dari 140 mmHg dan diastolik lebih dari 90 mmHg. Data *World Health Organization* (WHO) tahun 2021 sekitar 1,28 Miliar orang di dunia menyandang hipertensi. Dan persentase penderita hipertensi saat ini terdapat paling banyak di negara berkembang. Di Indonesia sendiri mengalami peningkatan prevalensi hipertensi. Pada tahun 2018, prevalensi hipertensi di Indonesia sebanyak 34,1% (Riskesdas, 2018).

Peningkatan tekanan darah yang berlangsung dalam waktu yang lama akan menjadi pemicu utama untuk penyakit gagal ginjal, jantung koroner, dan stroke apabila tidak di kontrol secara dini dan mendapat pengobatan yang memadai. Banyak pasien hipertensi dengan tekanan darah yang tidak terdiagnosis dan jumlahnya terus meningkat. Oleh sebab itu, partisipasi dari semua pihak, dokter maupun bidang pemerintahan swasta dan masyarakat diperlukan agar hipertensi dapat dikendalikan (Kemenkes, 2021).

Upaya pengobatan baik yang bersifat farmakologis maupun non farmakologis telah dilakukan untuk mengatasi penyakit ini. Efek samping yang macam-macam dari penggunaan obat hipertensi membuat masyarakat lebih memilih obat herbal/tradisional sebagai alternatif pengobatan hipertensi.

Salah satu jenis tumbuhan yang mempunyai khasiat menurunkan tekanan

darah adalah tanaman mangga pada bagian daun dengan dosis 60 mg/KgBB karena mengandung senyawa metabolit sekunder. Tanaman mangga merupakan tanaman yang tumbuh didaerah dengan musim yang kering. Daun mangga mengandung flavonoid, tannin, galat, kuinon, dan steroid atau tripenoid (Ningsih, 2017). Pada penelitian sebelumnya hasil skrining fitokimia dari ekstrak daun buah mangga arumanis positif mengandung alkaloid, flavonoid, fenolik, terpenoid (Hajir, 2021).

Flavonoid yang terkandung dalam tanaman mangga dapat menurunkan resiko penyakit kardiovaskuler. Flavonoid dapat menghambat *Angiotensin Converting Enzim* (ACE), ACE mempunyai peran dalam pembentukan angiotensin. Angiotensin II memberikan efek konstiksi pada pembuluh darah sehingga dapat menaikkan tekanan darah. ACE inhibitor dapat melebarkan pembuluh darah sehingga darah banyak mengalir ke jantung dan dapat menurunkan tekanan darah (Balasuriya, 2011). Berdasarkan penelitian sebelumnya dimana kulit dari buah mangga dapat memberikan efek antihipertensi pada tikus putih jantan dengan variasi dosis terbaik yang dapat menurunkan tekanan darah yaitu 60 mg/KgBB (Ifmaily, 2019) dan pada penelitian (Hajir, 2021) ekstrak daun buah mangga dapat memberi pengaruh penurunan tekanan darah pada tikus putih jantan hipertensi pada variasi dosis 60 mg/KgBB.

Sediaan obat antihipertensi yang banyak beredar di pasaran saat ini dalam bentuk sediaan tablet dan kapsul, karena cenderung lebih nyaman digunakan dan lebih mudah di banding dengan rute pemberian obat lainnya. Namun, berbagai masalah pemberian oral dalam bentuk tablet dan kapsul masih memiliki masalah, seperti kesulitan menelan yang terjadi pada golongan pasien geriatrik, pediatrik, dan

disfagia. Sehingga membuat praktisi medis dan farmasi dituntut untuk mengembangkan formulasi obat yang tepat bagi pasien, termasuk obat yang dapat cepat larut dan hancur dimulut dalam waktu yang singkat tanpa meminum air.

Obat dalam sediaan tersebut mampu memberikan kemudahan pasien dalam meminum obat dibandingkan dengan sediaan tablet konvensional. Salah satu diantaranya yaitu *Oral Desintegrating Film* (ODF), sediaan yang berbentuk lapis tipis, ringan dan fleksibel yang dapat memberikan kenyamanan aplikasi pada pasien dibandingkan dengan tablet sehingga dari keuntungan tersebut diharapkan dapat meningkatkan keputusan pasien dalam menggunakan obat serta mengatasi masalah yang berkaitan dengan kesulitan menelan (Thakur, 2023).

Berdasarkan penjelasan diatas, pada penelitian ini akan dilakukan pembuatan sediaan *Oral Desintegrating Film* (ODF) yang mengandung ekstrak daun mangga arumanis (*Mangifera indica* L.) yang memberikan sebuah alternatif sebagai sediaan antihipertensi.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah ekstrak daun mangga dapat diformulasikan dalam bentuk sediaan ODF?
2. Apakah pemberian sediaan ODF ekstrak daun mangga arumanis dapat mempengaruhi tekanan darah pada tikus putih jantan hipertensi?

1.3 Tujuan

1. Untuk membuat sediaan ODF dari ekstrak daun mangga
2. Untuk mengetahui efek antihipertensi dari sediaan ODF ekstrak daun mangga pada tikus putih jantan hipertensi

1.4 Manfaat Penelitian

1. Untuk membuat sediaan ODF dari ekstrak daun mangga
2. Untuk mengetahui efek antihipertensi dari sediaan ODF ekstrak daun mangga pada tikus putih jantan hipertensi

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan Biologi Tumbuhan Mangga Arumanis (*Mangifera indica* L.)

2.1.1 Klasifikasi

Kingdom	: Plantae
Kelas	: Mangoliopsida
Phylum	: Mangoliophyta
Ordo	: Sapindales
Famili	: Anacardiaceae
Genus	: <i>Mangifera</i>
Spesies	: <i>Mangifera indica</i> L. var. <i>arumanis</i> (Shah <i>et al.</i> , 2010).



Gambar 1. Daun Mangga Arumanis

2.1.2 Morforlogi Mangga Arumanis

Tanaman mangga arumanis merupakan tanaman semusim yang tumbuh hingga mencapai tinggi rata – rata 10 meter dengan diameter batang antara 150 – 210 cm. Varietas arumanis mempunyai ciri yaitu memiliki warna kulit merah

jingga, daging buah berwarna kuning dan memiliki aroma dan rasa yang khas. Bentuk morfologi dari mangga arumanis yakni dari segi batang, bentuk daun, bunga, serta buah yang dapat membedakan dari jenis varietas mangga yang lain (Ichsan & Wijaya, 2015).

Daun muda mangga memiliki warna hijau muda agak kemerahan sedangkan daun yang tua memiliki warna hijau tua. Ciri dari daun mangga memiliki struktur daun yang sangat lebat lonjong memanjang dan diujung terdapat meruncing. Memiliki diameter 22 – 24 cm dan permukaannya berombak serta memiliki tangkai daun berkisar 4,5 cm (Ichsan & Wijaya, 2015).

Bunga dari daun mangga memiliki panjang kurang lebih 43 – 45 cm. berbentuk lancip warna kuning muda agak kemerahan. memiliki tangkai berwarna hijau kemerahan dan bentuk biji yang pelok berukuran kecil, lonjong dan pipih (Ichsan & Wijaya, 2015).

2.1.3 Habitat dan Distribusi Geografis

Tanaman mangga arumanis (*Mangifera indica* L.) dapat tumbuh dengan baik pada daerah yang beriklim tropis dan kering. Kriteria dari kondisi lingkungan yang ideal bagi tanaman mangga untuk tumbuh yaitu dengan ketinggian antara 20 – 1500 mdpl dengan curah hujan tahunan 1500 – 2000 mm/tahun, serta pH tanah yang berkisar antara 6 – 7 (Sutono, 2008;Hajir, 2021).

Tanaman mangga hampir telah menyebar ke penjuru dunia termasuk India sebagai negara asal buah mangga, Srilanka, Pakistan serta Indonesia (Sutono, 2008;Hajir, 2021).

2.1.4 Tinjauan Kimia

Buah mangga hanya dikonsumsi pada bagian daging. Buah mangga mengandung vitamin C, terbukti dengan rasa asam yang dimiliki oleh buah mangga (Syah *et al*, 2015). Selain itu mangga mengandung mangiferin yang merupakan senyawa aktif yang termasuk dalam golongan flavonoid. Bagian tanaman mangga yang terdapat mangiferin dalam konsentrasi tinggi terdapat dibagian daun mangga muda, yaitu menghasilkan 172 g/kg, sedangkan daun mangga tua menghasilkan 94 g/kg mangiferin (Namita & Mukesh, 2012;Wulandari, 2018).

Tabel 1. Skrinning Fitokimia

Golongan senyawa	Identifikasi	
	Simplisia	Ekstrak
Alkaloid	+	+
Saponin	-	-
Tanin	+	+
Kuinon	+	+
Steroid & Triterpenoid	+	+
Polifenol	+	+
Monoterpen & Sesquiterpen	+	+

Keterangan : (+) : terdeteksi (-) : tidak terdeteksi

(Sumber : Syah *et al.*, 2015)

2.1.5 Manfaat

Tanaman mangga merupakan tanaman obat yang mengandung banyak manfaat. Pada bagian daun mangga dapat berkhasiat sebagai antidiabetes pada mencit pada dosis 105 mg/kg BB (Permatasari, 2018), pada kulit buah mangga berkhasiat sebagai anti bakteri terhadap bakteri MRSA (*Methicillin Resistant Staphylococcus aureus*) (Wulandari dkk, 2018).

2.2 Hipertensi

2.2.1 Pengertian

Hipertensi adalah keadaan ketika tekanan darah dalam pembuluh darah meningkat. Hal tersebut terjadi karena jantung bekerja keras untuk memompa darah keseluruh tubuh untuk memenuhi kebutuhan oksigen dan nutrisi. Jika tidak segera ditangani maka akan mengganggu fungsi organ-organ yang lain, terutama organ-organ vital seperti jantung dan ginjal (Riskesdas, 2018).

Menurut *American Society of Hypertension* (ASH), hipertensi merupakan suatu sindrom atau kumpulan gejala kardiovaskuler yang progresif sebagai akibat dari kondisi lain yang saling berhubungan. Hipertensi merupakan penyakit multifaktoral akibat interaksi dari faktor genetik dan faktor lingkungan. Hipertensi sendiri dikasifikasikan dalam dua jenis yaitu hipertensi primer (esensial) yang belum diketahui penyebab pastinya dan hipertensi sekunder yang dapat disebabkan oleh penyakit seperti ginjal, jantung, endokrin, dan gangguan kelenjar adrenal (Nuraini, 2015).

2.2.2 Klasifikasi

1. Klasifikasi Berdasarkan Etiologi

- a. Hipertensi essensial atau hipertensi primer merupakan hipertensi yang tidak bisa dipastikan penyebabnya. Kemungkinan penyebab dari hipertensi primer yaitu defisiensi kemampuan ginjal untuk meneksresikan natrium yang membuat volume cairan meningkat terjadi peningkatan aliran darah. (Nair & Peate, 2015;Solehudin & Habib, 2019).
- b. Hipertensi sekunder merupakan hipertensi yang disebabkan karena meningkatnya *Peripheral Vascular Resistance* (PVR) dan peningkatan curah jantung. Kelebihan kadar hormon aldosterone dan kortisol dapat menstimulasi retensi natrium dan air sehingga akan mengakibatkan peningkatan volume darah dan tekanan darah (Nair & Peate, 2015).

2. Klasifikasi Berdasarkan Derajat Hipertensi

Tabel 2. Klasifikasi Hipertensi JNC 8

Klasifikasi	TD Sistolik	TD Diastolik
Normal	< 120 mmHg	< 80 mmHg
Pre – Hipertensi	120 – 139 mmHg	80–89 mmHg
Hipertensi Stage 1	140-159 mmHg	90-99 mmHg
Hipertensi Stage 2	> 160 mmHg	> 100 mmHg

3. Klasifikasi hipertensi menurut bentuknya

- a. Hipertensi diastol yaitu tekanan diastolik yang tanpa diikuti peningkatan tekanan sistol.
- b. Hipertensi campuran dimana sistol dan diastol meninggi.
- c. Hipertensi sistol yaitu peningkatan sistol tanpa diikuti peningkatan pada diastol (Gunawan, 2001;Solehudin, 2019).

2.2.3 Patofisiologi

Angiotensin I diubah menjadi Angiotensin II dibentuk karena adanya Angiotensin Enzyme (ACE) sehingga menyebabkan tekanan darah tinggi. Darah yang mengandung angiotensinogen diproduksi di dalam hati. Dengan meningkatnya hormon antidiuretik (ADH) yang diproduksi di hipotalamus kelenjar pituitary menyebabkan sangat sedikitnya urin yang dieksresikan ke luar tubuh sehingga menjadi pekat dan tinggi osmolalitasnya. Volume cairan ekstraseluler harus ditingkatkan sehingga volume darah meningkat yang pada akhirnya tekanan darah akan meningkat.

Aksi kedua dengan merangsang aldosteron dari korteks adrenal. Aldosterone merupakan hormon steroid yang berfungsi untuk mengatur cairan ekstraseluler, mengurangi eksresi NaCl (Nuraini, 2015).

2.2.4 Faktor Risiko

Hipertensi terjadi sebagai tanda meningkatnya respon *cardiacoutput* atau peningkatan perifer. Terdapat faktor yang mempengaruhi terjadinya hipertensi :

1. Faktor keturunan: faktor keturunan mendapat peluang lebih besar untuk terkena hipertensi dari pada yang tidak memiliki riwayat keturunan hipertensi.
2. Obesitas: pada orang obesitas tubuhnya akan bekerja lebih keras untuk membakar kelebihan kalori yang masuk. Pembakaran kalori ini membutuhkan suplai oksigen yang cukup dalam darah. Apabila kalori yang dibakar dalam jumlah banyak maka semakin banyak pula pasokan oksigen di dalam darah. Banyaknya pasokan darah menjadikan jantung bekerja lebih keras sehingga

berdampak pada tekanan darah menjadi tinggi sehingga hipertensi bisa terjadi. (Anggara R, 2014).

3. Jenis kelamin: Pada pria lebih sering mengalami tanda hipertensi dari pada perempuan. Salah satu penyebab terjadinya pola tersebut adalah perbedaan hormone dari kedua jenis kelamin. Produksi hormon estrogen menurun saat *menopause*, sehingga tekanan darah meningkat. Namun, pada wanita yang belum mengalami *menopause* terlindungi oleh hormon estrogen yang berperan meningkatkan kadar *High Density Lipoprotein* (HDL) yang dapat mencegah terjadinya proses aterosklerosis. Efek perlindungan estrogen dianggap sebagai penjelasan adanya imunitas wanita pada usia premenopause (Aristoteles, 2018).
4. Stress: stres dapat meningkatkan tekanan darah sewaktu. Hormon adrenalin dapat meningkat sewaktu kita stres, sehingga mengakibatkan jantung memompa darah lebih cepat sehingga tekanan darah pun meningkat (Nuraini, 2015).
5. Kurang olahraga: Menurut JNC 8, Kurangnya aktivitas fisik akan meningkatkan risiko tekanan darah tinggi karena adanya peluang tubuh untuk menjadi gemuk. Orang-orang yang tidak aktif cenderung mempunyai detak jantung lebih cepat dan otot jantung mereka harus bekerja lebih keras pada setiap kontraksi, semakin keras dan sering jantung harus memompa semakin besar pula kekuatan yang mendesak arteri.
6. Pola asupan garam dalam diet: menurut *World Health Organization* (WHO) mengontrol konsumsi garam dapat mengurangi resiko hipertensi. Kadar sodium yang direkomendasikan adalah tidak lebih dari 100 mmol (sekitar 2,4

gram sodium atau 6 gram garam) perhari. Konsumsi natrium yang berlebih dapat meningkatkan konsentrasi natrium di dalam cairan ekstraseluler meningkat. Meningkatnya volume cairan ekstraseluler tersebut menyebabkan meningkatnya volume darah, sehingga berdampak kepada timbulnya hipertensi (Nuraini, 2015).

7. Kebiasaan merokok: Perokok berat dapat dihubungkan dengan peningkatan insiden hipertensi maligna dan risiko terjadinya stenosis arteri renal yang mengalami aterosklerosis. Dalam penelitian kohort prospektif oleh dr. Thomas S Bowman dari Brigham and Women's Hospital, Massachusetts terhadap 28.236 subyek yang awalnya tidak ada riwayat hipertensi, 51% subyek tidak merokok, 36% merupakan perokok pemula, 5% subyek merokok 1-14 batang rokok perhari dan 8% subyek yang merokok lebih dari 15 batang perhari. Subyek terus diteliti dan dalam median waktu 9,8 tahun. Kesimpulan dalam penelitian ini yaitu kejadian hipertensi terbanyak pada kelompok subyek dengan kebiasaan merokok lebih dari 15 batang perhari (Nuraini, 2015).

2.2.5 Tanda dan Gejala

Pada umumnya penyakit hipertensi tidak menimbulkan gejala. meskipun secara tidak sengaja beberapa gejala terjadi bersamaan dan dipercaya berhubungan dengan tekanan darah tinggi padahal sesungguhnya belum tentu hal tersebut merupakan gejala dari hipertensi seperti sakit kepala, pendarahan dari hidung, pusing, wajah kemerahan dan kelelahan yang bisa saja terjadi baik pada penderita hipertensi, maupun pada seseorang dengan tekanan darah yang normal (Kemenkes, 2016).

Berikut beberapa gejala dari hipertensi berat atau menahun dan tidak diobati (Kemenkes, 2016):

- a. Sakit kepala
- b. Kelelahan
- c. Mual
- d. Muntah
- e. Sesak nafas
- f. Gelisah
- g. Pandangan menjadi kabur

2.2.6 Komplikasi

Hipertensi merupakan faktor resiko utama dari penyakit gagal jantung, stroke, gangguan penglihatan dan penyakit ginjal. Hipertensi yang tidak diobati akan mempengaruhi semua sistem organ. Mortalitas pada pasien hipertensi lebih cepat apabila penyakitnya tidak terkontrol dan telah menimbulkan komplikasi ke beberapa organ vital. Sebab kematian yang sering terjadi adalah penyakit jantung dengan atau tanpa disertai stroke dan gagal ginjal.

2.2.7 Penatalaksanaan

Pengobatan hipertensi terdiri dari pengobatan secara farmakologis dan non farmakologis. Terapi non farmakologis merupakan terapi yang dilakukan tanpa menggunakan obat-obatan dan harus dilaksanakan semua pasien hipertensi untuk menurunkan tekanan darah. Dengan cara memodifikasi gaya hidup seperti menurunkan berat badan (target indeks massa tubuh dalam batas normal untuk

Asia-Pasifik yaitu 18,5-22,9 kg/m), diet DASH seperti mengonsumsi buah-buahan, sayur-sayuran, dan produk rendah lemak jenuh/lemak total, penurunan asupan garam dengan mengonsumsi NaCl yang disarankan adalah < 6g/hari, aktivitas fisik minimal 30 menit/hari, serta pembatasan konsumsi alkohol.

Terapi farmakologi merupakan terapi yang dilakukan untuk mengontrol tekanan darah dengan mengonsumsi obat-obatan (Yogiantoro, 2009).

Jenis obat antihipertensi :

1. Diuretik

Diuretik bekerja dengan meningkatkan ekskresi garam dan air, sehingga volume cairan tubuh berkurang dan mengakibatkan daya pompa jantung menurun serta berefek menurunnya tekanan darah. Contoh obat-obatan dari golongan diuretik adalah: Bendroflumethazide, chlorthizlidone, hydrochlorothiazide, dan indapamide.

2. *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor (ACEI)*

Bekerja dengan menurunkan angiotensin II dengan menghambat enzim yang diperlukan untuk mengubah angiotensin I menjadi angiotensin II. Contoh obat-obatan yang tergolong jenis obat ini adalah captopril, enalapril, lisinopril.

3. *Calcium Channel Blocker (CCB)*

Memiliki efek vasodilatasi, memperlambat laju jantung dan menurunkan kontraktilitas miokard sehingga tekanan darah menurun. Contoh obat yang tergolong jenis obat ini adalah amlodipine, diltiazem, nitrendipine.

4. *Angiotensin II Receptor Blocker (ARB)*

Memiliki efek menghalangi penempelan angiotensin II pada reseptornya.

Contoh dari obat-obatnya adalah, candesartan, losartan dan eprosartan.

5. *Beta Blocker*

Menyebabkan penurunan tekanan darah melalui penurunan curah jantung. Dengan terapi yang kontinu, curah jantung kembali normal, tetapi tekanan darah tetap rendah karena resistensi vaskular perifer berada pada tingkat yang lebih rendah dengan mekanisme yang tidak diketahui. Contoh obatnya adalah acebutolol, celiprolol, bisoprolol.

2.3 Obat

2.3.1 Prednison

Nama Resmi	: PREDNISONUM
Nama Lain	: <i>Prednison, 1,2- dehydrocortison, Deltacortisone, Deltahydrocortisone, Metacortandracin.</i>
Rumus Molekul	: $C_{21}H_{26}O_5$
Berat Molekul	: 360,45
Pemerian	: Serbuk hablur, putih sampai praktis putih, tidak berbau.
Kelarutan	: Larut dalam methanol dan dalam dioksan, agak sukar larut dalam aseton dan etanol, sukar larut dalam kloroform, sangat sukar larut dalam air.
Penyimpanan	: Dalam wadah tertutup rapat.
Kegunaan	: <i>Adrenoglukokortikoid</i>

Senyawa steroid memiliki 3 cincin sikloheksana dan siklopentana yang merupakan suatu molekul steroid yang dihasilkan secara alami oleh tubuh dikenal dengan nama senyawa kortikosteroid. Selain steroid alami, terdapat juga

glukokortikoid sintetik yang telah digunakan secara luas. terutama untuk penggunaan penyakit-penyakit inflamasi contohnya deksametason, prednison, metilprednisolon, triamsinolon, betametason dan lain-lain.

Jika diberikan dalam dosis besar, steroid seperti kortison dan hidrokortison selain memiliki efek glukokortikoid mempunyai juga efek mineralokortikoid, yang menyebabkan retensi natrium dan cairan serta pengeluaran kalium. Hal ini pada pasien dengan fungsi kardiovaskuler dan ginjal yang normal menyebabkan alkalosis hipokalemik dan akhirnya tekanan darah meningkat. (Betram, 2013).

2.3.2 NaCl

Nama Resmi	: Natrium Klorida
Nama Lain	: Garam dapur
Berat Molekul	: 58,44
Pemerian	: Hablur bentuk kubus, tidak berwarna atau serbuk hablur putih, rasa asin.
Kelarutan	: Mudah larut dalam air, sedikit lebih mudah larut dalam etanol air mendidih, larut dalam gliserin, sukar larut dalam etanol (Depkes RI 2020).

2.4 Prinsip alat CODA

Pengukuran tekanan darah pada tikus menggunakan alat *Non-Invasive Blood Preassure* (NIBP CODA®). Pengukuran tekanan darah non-invasive menggunakan manset ekor yang dipasang pada ekor tikus. Mekanisme kerja dari alat ini dengan memasukkan tikus ke dalam tabung restainer atau kandang

individual dengan ekot yang menjuntai keluar, kemudian ekot tikus dijepit dengan alat *pressure kit* yang dihubungkan pada *pressure meter*.

Prinsip kerja dari alat pengukuran tekanan darah pada saat cuff di gelembungkan sampai mencapai tekanan darah sistolik, sehingga nadi menghilang kemudian tekanan cuff dikurang perlahan-lahan dan pada saat tekanan darah mencapai dibawah tekanan sistolik nadi akan muncul pada layar monitor. Pada alat non invasive CODA® diperoleh hasil pengukuran enam parameter tekanan darah simultan, seperti tekanan darah sistol, diastol, tekanan darah rata-rata, kecepatan denyut jantung, volume darah ekor dan aliran darah ekor. Parameter tekanan darah yang nantinya akan dianalisis yakni tekanan darah sistol dan diastol.

Hal yang perlu diperhatikan dalam pengukuran tekanan darah pada alat ini yaitu panjang manset yang sesuai dapat mempengaruhi keakuratan pengukuran dan suhu tubuh tikus yang sangat menentukan konsistensi dan akurasi dari pengukuran tekanan darah. Dan tikus uji harus tenang selama pengukuran tekanan darah, serta pengaturan suhu ruang yang tidak kurang dari 26°C (Malkoff, 2005).

2.5 Oral Desintegrating Film (ODF)

2.5.1 Pengertian

Oral Desintegrating Film (ODF) adalah sediaan oral yang berbentuk strip tipis, yang penggunaannya diletakkan diatas lidah atau jaringan mukosa di mulut (Bhyan *et al.*, 2011). Pemberian obat melalui cara ini memberikan keunggulan dalam sediaan untuk cepat terhidrasi oleh saliva, melekat, atau larut ketika ditempatkan di rongga mulut untuk memberikan efek lokal atau sistemik yang cepat (Putri dkk., 2019). Pengembangan sediaan ODF dimaksudkan sebagai

alternatif sediaan tablet, kapsul, dan sirup untuk pasien pediatrik dan geriatrik yang mengalami kesulitan menelan bentuk sediaan padat konvensional (Galgatte, *et al.*, 2013;Azizah, 2018). Sediaan ODF diformulasikan menggunakan polimer *film forming agent*, *tive pharmaceutical ingredients (API)*, *plasticizers*, *saliva stimulating agents*, *flavouring and colouring agents* (Asija *et al.*, 2013). Penelitian ODF juga telah banyak dilakukan seperti ODF Chlorpeniramini Maleate oleh Jannah (2020), dalam penelitian tersebut menggunakan polimer HPMC dan gliserin sebagai *plasticizer*. Hasil penelitiannya menunjukkan hasil dari evaluasi sediaan ODF dari Chlorpheniramini maleate dengan menggunakan *plasticizer* gliserin memberikan hasil yang terbaik.

2.5.2 Kelebihan dan kekurangan ODF

ODF memiliki kelebihan dan kekurangan. Beberapa kelebihan ODF antara lain (Bhyan, *et al* 2011) :

- a. Pemberian oral yang dapat diberikan tanpa air
- b. Luas permukaan yang besar sehingga lebih cepat hancur dan larut dalam rongga mulut
- c. Mempunyai bentuk yang fleksibel, tidak rapuh dan tidak membutuhkan perlindungan khusus selama penyimpanan
- d. Memberikan kemudahan untuk pasien geriatrik dan anak yang mengalami kesulitan menelan, disfagia, emesis berulang, pasien dengan gangguan mental, hipertensi, serangan jantung, asma yang membutuhkan onset aksi yang cepat.
- e. Untuk obat yang memiliki bioavailabilitas yang rendah pada saluran cerna

dan untuk menghindari *first pass metabolism* yang cepat di hati.

Beberapa kekurangan ODF, meliputi:

- a. Memiliki tantangan tersendiri dalam hal keseragaman dosis.
- b. Beberapa ODF memiliki sensitifitas terhadap temperatur dan kelembaban.
- c. Obat dengan dosis tinggi tidak dapat diformulasi dalam bentuk ODF.
- d. Memerlukan pengemasan yang khusus untuk stabilitas dan keamanan produk (Asija *et al.*, 2013; Bhyan *et al.*, 2011).

2.5.3 Metode Pembuatan ODF

Terdapat 5 metode umum dalam pembuatan sediaan film (Patil *et al.*, 2012):

1. Metode *solvent casting*

Polimer larut air dan plastizier dilarutkan dalam air suling sampai membentuk larutan kental dan homogen. Eksipien dan bahan aktif dilarutkan dan diaduk, kemudian kedua larutan dicampur dan diaduk. Dan diletakkan pada wadah yang mempunyai permukaan datar sesuai untuk membuat film dan dikeringkan.

2. Metode *semisolid casting*

Dalam metode semisolid casting, pertama-tama disiapkan polimer pembentuk film yang larut dalam air. Larutan yang dihasilkan ditambahkan ke dalam larutan polimer tidak larut asam (misalnya selulosa asetat ftalat, selulosa asetat butirat). Kemudian sejumlah plastisizer ditambahkan sehingga terbentuk massa gel. Massa gel dituang ke dalam cetakan. Ketebalan film adalah sekitar 0,015-0,05 inci. Rasio polimer tidak larut asam dengan polimer pembentuk film harus 1:4.

3. Metode *solid dispersion extrusion*

Dilakukan dengan mencampurkan semua komponen tanpa bahan obat. Kemudian dikempa bersama dengan bahan obat hingga menjadi dispersi solid. Dispersi solid dibentuk ke dalam film menggunakan cetakan.

4. Metode *holt melt extrusion*

Dalam metode ini bahan obat dicampur dengan bahan pembawa dalam bentuk solid. Kemudian campuran tersebut ditekan dengan alat penekan dimana alat penekannya memiliki panas. Campuran tersebut akan mencair dan membentuk film.

5. Metode *rolling*

Pembuatan ODF dengan metode ini dengan cara larutan atau suspensi yang mengandung obat digulung ke dalam pembawa. Pelarut utamanya air serta campuran air dan alkohol. Film dikeringkan di atas penggulung dan dipotong sesuai bentuk dan ukuran yang diinginkan.

2.6 Bahan Formulasi ODF

2.6.1 Bahan aktif

Sediaan ODF sulit untuk digunakan dalam dosis besar karena ukuran yang menjadi keterbatasan untuk dimasukkan ke dalam film. Komposisi bahan aktif hanya berkisar 5 – 30% w/w dari berat film dimana bahan aktif akan tersebar secara merata. Bahan obat yang memiliki rasa pahit harus ditutupi dengan mencampur dengan bahan tambahan yang memiliki rasa yang menyenangkan (Kalyan *et al.* 2012;Azizah, 2018).

Spesifikasi bahan obat harus memiliki rasa yang enak, stabilitas yang baik

dalam air dan saliva, dosis yang kecil. Berbagai macam kategori obat yang dapat dibuat sediaan ODF seperti antiemetik, antialergi, sedatif, diuretik, antiparkinson, ekspektoran, antitusif, analgetik, antialzheimer (Patil *et al*, 2012).

2.6.2 Polimer pembentuk film

Untuk mendapatkan film dengan karakteristik yang diinginkan pemilihan dan penggunaan konsentrasi polimer yang tepat dapat menjadikan faktor dalam pembuatan ODF. Polimer dapat digunakan secara tunggal maupun dikombinasi dengan polimer lain untuk memodifikasi properti dari film. Pada umumnya konsentrasi polimer yang digunakan dalam formulasi ODF berkisar antara 45% b/b dari berat total film yang sudah kering, namun konsentrasi 60-65% b/b dapat memberikan sediaan film dengan karakteristik yang baik (Chauhan *et al*, 2012; Patil *et al*, 2012).

Polimer yang dapat digunakan untuk sediaan ODF seperti polivinil alkohol, polisakarida, polivinil pirolidone, polietilenglikol, CMC, hidroksi propil metil selulosa (HPMC), polietilen oxide, hidroksi propil selulosa, hidroksi etil selulosa, pullulan, pati gelatin, pectin, Na. alginat, maltodextrin, xanthan dan yang lainnya (Patil *et al*, 2012; Thakur *et al*, 2013).

Karakteristik ideal dari polimer pembentuk film :

- a. Polimer harus larut dalam air.
- b. Harus memiliki berat molekul yang rendah.
- c. Polimer harus memiliki kemampuan yang baik dalam membentuk lapisan film.
- d. Tidak menyebabkan iritasi pada mukosa mulut, tidak toksik dan tanpa zat pengotor.

- e. Harus memiliki kemampuan pembasahan yang baik.
- f. Polimer harus mudah didapatkan dan biaya yang terjangkau (Bhyan *et al*, 2011).

2.6.3 Plastisizer

Plasticizer adalah bahan penting dari film yang cepat larut. Plastisizer membantu meningkatkan fleksibilitas strip dan mengurangi kerapuhan film. Pemilihan plastisizer akan tergantung pada kompatibilitasnya dengan polimer dan juga jenis pelarut yang digunakan dalam pembuatan film (Patil *et al*, 2012). Konsentrasi yang umum digunakan adalah 0 hingga 20% w/w dari berat film (Kalyan *et al*, 2012). Contoh plastisizer yang biasa digunakan polietilenglikol (PEG), propilenglikol, gliserol, dietil ftalat, trietil sitrat, tributil sitrat (Bala *et al*, 2013).

2.6.4 Zat penstimulasi saliva

Tujuan penggunaan zat perangsang saliva adalah untuk meningkatkan kecepatan produksi saliva yang akan membantu mempercepat disintegrasi ODF. Umumnya asam yang digunakan dalam bahan makanan dapat dimanfaatkan sebagai stimulan saliva. Misalnya. Asam sitrat, asam malat, asam laktat, asam askorbat dan asam tartarat. Bahan tersebut digunakan sendiri atau dalam kombinasi antara 2 hingga 6% b/b dari berat strip (Patil *et al*, 2012)

2.6.5 Zat pemanis

Pemanis telah menjadi bagian penting dari formulasi yang dimaksudkan untuk dihancurkan atau dilarutkan dalam rongga mulut. Umumnya pemanis

digunakan dalam konsentrasi 3 sampai 6% b/b baik secara tunggal atau dalam kombinasi. Alkohol polihidrat seperti sorbitol, manitol, dan isomalt dapat digunakan dalam kombinasi karena keduanya memberikan rasa mulut yang baik (Patil *et al.*, 2012). Penerimaan sediaan ODF oleh individu sangat tergantung pada kualitas rasa dalam beberapa detik pertama setelah sediaan dikonsumsi.

2.6.6 Zat pewarna

Zat pewarna atau *colouring agents* yang disetujui oleh Food and Drug Administration dalam pembuatan ODF tidak lebih dari 1% b/b (Liew *et al.*, 2012;Azizah, 2018). Beberapa zat pewarna yang dapat digunakan dalam pembuatan ODF seperti titanium dioksida, sunset yellow dan yang lainnya (Thakur *et al.*, 2013).

2.7 Uraian Bahan

2.7.1 Hidroksi propil metil selulosa

Hidroksi propil metil selulosa (HPMC) atau hipromelosa dikenal sebagai polimer pembentuk film dan memiliki penerimaan yang sangat baik. Adapun bahan yang memiliki kelas lebih rendah dari HPMC seperti Methocel E3, E5, dan E15 secara khusus digunakan sebagai pembentuk film karena viskositas yang rendah (Nasution, 2018).

Polimer HPMC memiliki glass transition temperatures yang tinggi dan viskositasnya yang akan berdampak pada hubungan suhu dan kelarutan. HPMC memiliki bentuk yang transparan, kuat, dan fleksibel (McGinity and Felton, 2008). HPMC merupakan turunan dari metil selulosa yang memiliki ciri serbuk atau butiran putih, HPMC tidak memiliki bau dan rasa. HPMC larut dengan

mudah dalam air panas, sangat sukar larut dalam eter, etanol atau aseton (Rowe, 2017).

2.7.2 Gliserin

Gliserin merupakan plasticizer merupakan senyawa poliol yang memiliki tiga gugus hidroksil dalam satu molekul (alkohol trivalen) dengan $C_3H_8O_3$ dan BM 92,09, massa jenisnya $1,23 \text{ g/cm}^3$ dan titik didihnya 204°C . Gliserin adalah salah satu *plasticizer* yang banyak digunakan dalam pembuatan film. Pemerian cairan jernih seperti sirup, tidak berwarna, rasa manis. Penambahan gliserin dapat menghasilkan film yang lebih fleksibel dan halus.

Selain itu gliserin dapat meningkatkan permeabilitas film terhadap gas, uap air dan gas terlarut Gliserin merupakan salah satu plasticizer yang berfungsi mengurangi kerapuhan film. Penggunaannya dapat meningkatkan elastisitas pada film dan akan menurunkan gaya iner molekuler sepanjang rantai polimer sehingga film akan lentur dan elastis (Ismail *et al.*, 2015).

2.7.3 Nipagin

Disebut juga methylis parabeum, metil paraben dan metil-p-hidroksibenzoat, $C_8H_8O_3$ dengan BM 152,15. Mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 10,1 % $C_8H_8O_3$. Pemerian serbuk hablur halus, putih, hampir tidak berbau, tidak berasa, kemudian agak membakar dan diikuti rasa tebal. Kelarutan larut dalam 500 bagian air, dalam 20 bagian air mendidh, dalam 3,5 bagian etanol (95%) dan dalam 3 bagian aseton , mudah larut dalam eter dan dalam larutan alkali hidroksida, larut dalam 60 bagian gliserol panas dan dalam 40 bagian minyak lemak nabati panas, jika didinginkan larutan tetap jernih. Suhu

lebur 125°C sampai 128°C. Khasiat dan penggunaan sebagai zat pengawet (Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 2021).

2.7.4 Sukrosa

Karakteristik sukrosa berupa hablur putih atau tidak berwarna, masa hablur atau bentuk kubus, atau serbuk hablur putih, tidak berbau, rasa manis, stabil di udara, larutannya netral terhadap lakmus. Kelarutan sukrosa sangat mudah larut dalam air, lebih mudah larut dalam air mendidih, sukar larut dalam etanol, tidak larut dalam kloroform dan eter. Memiliki rumus molekul $C_{12}H_{22}O_{11}$ dan BM 342,30. Sukrosa dalam bentuk sirup digunakan sebagai pembawa dalam sediaan oral likuida untuk meningkatkan viskositas (Rowe *et al.*, 2017).

2.7.5 Aqua Destilata

Aquadest adalah cairan jernih, tidak berwarna, tidak berbau dan tidak berasa. Air yang digunakan dalam industri farmasi diklasifikasikan sebagai air minum, air murni, steril air murni, air untuk injeksi, air steril untuk irigasi, atau air steril untuk inhalasi (Rowe *et al.*, 2017).

Air dapat bercampur dengan sebagian besar pelarut polar. Air digunakan secara luas sebagai bahan pelarut dalam pengolahan, formulasi dan pembuatan produk farmasi, bahan farmasi aktif dan zat antara dan reagen analitis, bahan pelarut untuk pembuatan produk obat dan sediaan farmasi namun tidak cocok digunakan dalam pembuatan produk parenteral. Sediaan parenteral menggunakan air untuk injeksi atau air yang sudah disterilkan untuk injeksi (Rowe *et al.*, 2017).

BAB III. METODE PENELITIAN

3.1 Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini telah dilaksanakan dari bulan September 2022 – Februari 2023 di Laboratorium Farmakologi dan Farmasetika Fakultas Farmasi Universitas Perintis Indonesia.

3.2 Alat dan Bahan

3.2.1 Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah alat destilasi vacuum “*rotary evaporator*”, mikrometer sekrup, cawan uap, beaker glass, *stopwatch*, krus porselen, oven, pH meter, timbangan digital, furnace, cawan petri, *moisture balance*, timbangan hewan, kandang hewan dan perlengkapannya, sonde, dan alat pengukur tekanan darah *Non Invasive Blood Pressure* (NIBP) – CODA.

3.2.2 Bahan

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah daun mangga arumanis (EDMA) (*Mangifera indica* L.), aqua dest, HPMC, gliserin, sukrosa, asam sitrat, nipagin, aqua dest, etanol 70%, Na CMC, prednison, NaCl, Captopril 25mg.

3.2.3 Hewan Percobaan

Hewan percobaan yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus putih jantan berat badan 180 g – 220 g dengan umur 2 – 3 bulan sebanyak 16 ekor.

3.3 Prosedur penelitian

3.3.1 Pengambilan Sampel

Sampel Daun Mangga Arumanis (*Mangifera indica* L) diambil di daerah Nagari Muara Panas, Solok, Sumatera Barat.

3.3.2 Identifikasi Sampel

Identifikasi sampel dilakukan di Herbarium Jurusan Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam (FMIPA) Universitas Andalas Padang. Identifikasi sampel tanaman dilakukan untuk memastikan jenis tanaman yang digunakan untuk penelitian.

3.3.3 Pembuatan ekstrak

Daun mangga arumanis dicuci bersih dan ditimbang sebanyak 2 kg, dikeringkan diudara terbuka yang terlindung dari cahaya matahari langsung. Setelah kering daun dirajang dan ditimbang. Sampel dimasukkan kedalam botol maserasi dan ditambahkan etanol 70% sampai terendam. Dibiarkan ditempat gelap selama 3 hari sambil sesekali diaduk. Hasil dari maserasi disaring menggunakan kapas. Ulangi sampai larutan maserasi tidak berwarna pekat lagi. Setelah itu gabungkan hasil maserasi dan uapkan dengan *rotary evaporator* hingga diperoleh ekstrak kental (Depkes RI, 2017).

3.3.4 Evaporasi

Filtrat yang diperoleh dipekatkan dengan *rotary evaporator* untuk menguapkan pelarut dan mendapatkan ekstrak daun mangga arumanis (*Mangifera indica* L.) yang lebih pekat.

3.4 Metode Penelitian

3.4.1 Identifikasi Ekstrak

1. Pemeriksaan Organoleptis

Pengamatan dilakukan secara visual dengan mengamati bentuk, warna, dan rasa.

2. Penentuan Rendemen

Rendemen ekstrak dihitung dengan cara membandingkan berat ekstrak kental dengan berat sampel kering

$$\text{Rendemen (\%)} = \frac{\text{Berat Ekstrak etanol}}{\text{Berat sampel kering}} \times 100 \%$$

3. Uji Fitokimia

Ekstrak kental daun mangga (*Mangifera indica* L.) ditimbang 0,5 gram kemudian ditambahkan 5 ml aquadest dan 5 ml kloroform, lalu kocok kuat dan biarkan sampai terbentuk 2 lapisan, yaitu lapisan air dan lapisan kloroform. Lapisan air untuk pemeriksaan flavonoid, fenolik, saponin, dan lapisan kloroform untuk pemeriksaan terpenoid, steroid dan alkaloid. Beberapa uji yang dapat dilakukan terhadap ekstrak daun mangga (*Mangifera indica* L.) adalah sebagai berikut:

a. Uji Flavonoid (Metode “Sianidin Test”)

Ambil lapisan air 1–2 tetes, teteskan pada plat tetes lalu tambahkan serbuk Mg dan HCL(p), terbentuknya warna merah menandakan adanya flavonoid.

b. Uji Fenolik

Ambil lapisan air 1–2 tetes, teteskan pada plat tetes lalu ditambahkan pereaksi FeCl₃, terbentuk warna biru menandakan adanya kandungan fenolik.

c. Uji Saponin

Diambil lapisan air, kemudian kocok kuat – kuat dalam tabung reaksi, terbentuknya busa yang permanen (± 15 menit) menunjukkan adanya saponin.

d. Uji Alkaloid (Metoda “Culvenore – Fristgerald”)

Diambil sedikit lapisan kloroform tambahkan 10 ml kloroform amoniak 0,05 N, aduk perlahan tambahkan beberapa tetes H_2SO_4 2N kemudian kocok perlahan, biarkan memisah. Diambil lapisan air dimasukkan dalam tabung reaksi (lapisan asam) tambahkan beberapa tetes pereaksi mayer, reaksi positif alkaloid ditandai dengan adanya kabut putih hingga gumpalan putih.

e. Uji Terpenoid dan Steroid (Metode “Simes”)

Diambil sedikit lapisan kloroform disaring dengan norit, kemudian masukkan dalam plat tetes dibiarkan mengering, ditambahkan 2 tetes $H_2SO_4(p)$, dan tambahkan asam asetat anhidrat, terbentuk warna biru ungu menandakan adanya steroid, sedangkan bila terbentuk warna merah menunjukkan adanya terpenoid.

4. Penentuan Kadar Abu

Ditimbang sebanyak 2 sampai 3 gram ekstrak kemudian dimasukkan ke dalam krus yang telah dipijar dan ditara. Dipijarkan perlahan – lahan dalam furnace pada suhu $600^\circ C$ selama 6 jam, dinginkan dalam desikator dan timbang (Depkes RI, 2000).

$$\text{Kadar abu} = \frac{(W_2 - W_0)}{W_1} \times 100\%$$

Keterangan : W_0 = Berat krus kosong

W_1 = Berat ekstrak awal

W_2 = Berat ekstrak + krus setelah furnace

5. Penentuan Susut Pengerinan

Krus porselen yang telah dikeringkan selama 30 menit di dalam oven pada suhu 105°C ditimbang dan dinginkan dalam desikator (A). Ekstrak daun mangga ditimbang sebanyak 1-2 gram lalu masukkan ke dalam krus (B). setelah itu krus digoyangkan agar merata merata. Masukkan ke dalam oven selama 1 jam pada suhu 105°C dengan dibuka penutupnya dan dibiarkan dalam oven, dinginkan dan masukkan ke dalam desikator kemudian timbang kembali. Untuk mendapatkan bobot hingga tetap dilakukan pengulangan seperti di atas (Depkes RI, 2000). Hitung susut pengerinan dengan rumus :

$$\% \text{Susut Pengerinan} = \frac{(B-A)-(C-A)}{(B-A)} \times 100\%$$

Keterangan : A = Berat krus kosong

B = Berat krus + sampel sebelum dipanaskan

C = Berat krus + sampel setelah dipanaskan

3.4.2 Penyiapan Hewan Percobaan

Hewan percobaan yang digunakan pada penelitian ini adalah tikus putih jantan sebanyak 16 ekor yang dikelompokkan secara acak menjadi 4 kelompok dimana tiap – tiap kelompok terdiri dari 4 ekor tikus. Sebelum diperlakukan tikus diaklimatisasi selama 1 minggu dan diberi makan dan minum yang cukup. Berat badan ditimbang setiap hari dan diamati tingkah lakunya. Hewan dianggap sehat apabila bobot badan tetap (deviasi maksimal 10 %) secara visual menunjukan perilaku normal.

3.4.3 Penyiapan dan Pembuatan Suspensi Penginduksi

Penginduksian hewan percobaan digunakan larutan dari kombinasi prednison 2,5 mg/kgBB dan NaCl 2,5%. Penginduksian dilakukan secara per oral 1 kali sehari selama 14 hari untuk memperoleh tekanan darah hipertensi diatas normal.

1. Perhitungan dosis dan konsentrasi sediaan suspensi prednison

Dosis prednison yang biasa digunakan pada manusia sebesar 5 mg, dosis prednison yang digunakan pada penelitian ini adalah 2,5 mg/kgBB. Dengan perhitungan dosis sebagai berikut :

- Konversi dosis prednison 5 mg ke berat badan tikus 200 gram :

$$= 2.5 \text{ mg/kgBB} \times 200 \text{ gram}$$

$$= 2.5 \text{ mg/1000 gram} \times 200 \text{ gram}$$

$$= 0.5 \text{ mg}$$

$$\text{Konsentrasi} = \frac{\text{Dosis} / \text{BB} \times \text{BB}}{\text{VAO}}$$

$$\text{Konsentrasi} = \frac{0.5 \text{ mg/200 gram} \times 200 \text{ gram}}{2 \text{ ml Konsentrasi}}$$

$$= 0.25 \text{ mg/ml}$$

$$\text{Konsentrasi} = 25 \text{ mg/100 ml}$$

$$= 0,025\% \text{ b/v}$$

- VAO (*Volume OF Administration*) 1% dari berat badan tikus

$$\text{VAO} = 1\% \text{ BB}$$

$$\text{VAO} = 1/100 \times 200 = 2 \text{ ml}$$

Berat serbuk dari tablet Prednison 5 mg yang diambil :

- Ambil 20 tablet Prednison 5 mg, gerus di dalam lumpang.

- Timbang berat serbuk tablet.

- Hitung berat 1 tablet

$$= \frac{\text{berat serbuk tablet}}{\text{jumlah tablet}} = \frac{3.99}{20} = 0,1995 \text{ gram}$$

$$= \frac{25 \text{ mg}}{5 \text{ mg}} \times 0,1995 \text{ gram} = 0,995 \text{ gram (serbuk prednison yang ditimbang)}$$

2. Penyiapan NaCl 2,5% dengan menimbang NaCl sebanyak 2,5 gram.

3. Pembuatan suspensi prednison dan NaCl

Timbang 500 mg Na CMC ditaburkan ke dalam lumpang panas kemudian gerus hingga terbentuk massa yang transparan. Kemudian tambahkan serbuk prednison dan NaCl yang telah ditimbang tambahkan air hingga 100 ml dan larutkan hingga homogen.

3.4.4 Perhitungan Dosis

Berat tikus yang digunakan untuk penelitian adalah 200 gram. Perhitungan Dosis Captopril 25 mg.

Perhitungan yang benarnya :

Captopril 25 mg

Konversi dosis untuk tikus 200 gram = 25 mg x 0,018 = 0,45 mg/200 gram

Berat serbuk dari tablet Captopril 25 mg yang diambil :

- Ambil 20 tablet Captopril 25 mg, gerus di dalam lumpang.
- Timbang berat serbuk tablet.
- Hitung berat 1 tablet

$$= \frac{\text{berat serbuk tablet}}{\text{jumlah tablet}} = \frac{2.3868}{20} = 0,11934 \text{ gram}$$

$$0,45 \text{ mg} \times 112 \text{ film} = 50,4 \text{ mg (dosis yang dibutuhkan)}$$

$$\frac{50,4 \text{ mg}}{25 \text{ mg}} \times 0,11934 \text{ gram} = 0,240 \text{ gram (serbuk captopril yang ditimbang)}$$

Dijadikan kedalam bentuk persen :

$$\frac{X}{100} \times 3 = 0,24$$

$$X = \frac{100 \times 0,24}{3}$$

$$X = 8$$

3.4.5 Induksi Hipertensi dengan Pemberian Prednison + NaCl

Sebelum pemberian sediaan uji pada tikus, dilakukan pengukuran tekanan darah awal sehingga diperoleh data tekanan darah sebelum diperlakukan. Sebanyak 4 ekor tikus digunakan sebagai control negatif, sedangkan 12 ekor tikus diberikan prednisone + NaCl selama 14 hari secara per-oral. Setelah pemberian induksi selama 14 hari, tikus diukur tekanan darahnya kembali. Tekanan darah tikus normal yaitu 129 sistolik dan 91 untuk diastolik mmHg (KSC, 2008).

3.4.6 Pembuatan Bahan Pembanding Captopril

Tablet captopril ditimbang. Kemudian dihitung bobot rata – rata tiap tablet. Setelah itu dihitung sesuai dosis yang telah disesuaikan dimasukkan ke dalam lumpang dan digerus hingga halus dan homogen. Serbuk captopril kemudian di larutkan dan dibuat dalam bentuk sediaan ODF.

3.4.7 Uji Aktivitas Antihipertensi

Sebanyak 16 ekor tikus dibagi menjadi 4 kelompok terdiri dari empat ekor tikus dan diperlakukan dengan cara sebagai berikut :

Tabel 3. Perlakuan Pada Hewan Percobaan

Kelompok	Perlakuan	Dosis
Kelompok I	Kontrol Negatif	Makanan Biasa
Kelompok II	Kontrol Positif	1 lembar sediaan ODF tanpa zat aktif
Kelompok III	Perlakuan	1 lembar sediaan ODF EDMAA dengan dosis 12 mg
Kelompok IV	Pembanding	1 lembar sediaan ODF Captopril dengan dosis 0,45 mg

Data tekanan darah sistol dan diastol semua tikus hipertensi diukur terlebih dahulu sebelum pemberian sediaan uji dengan alat NIBP CODA® metode pengukuran tekanan darah non invasif dilakukan dengan menggunakan manset ekor yang dipasang pada ekor tikus. Mekanisme kerja dari alat ini yaitu pengukuran tekanan darah dilakukan dengan tikus dimasukkan ke dalam restainer (kandang individual) yang berukuran tepat untuk satu tubuh tikus dengan ekor menjuntai keluar, kemudian ekor tikus dijepit dengan alat *pressure kit* lalu dihubungkan pada *pressure meter*, untuk mengetahui tekanan darah sistolik dan diastolik. Pada saat tekanan darah mencapai dibawah tekanan sistolik nadi akan muncul pada layar kaca monitor. Selanjutnya, sediaan uji diberikan secara oral pada tikus hipertensi satu kali sehari selama 5 hari. Pada hari ke-5 setelah pemberian sediaan uji, data tekanan darah sistol dan diastol tikus hipertensi diukur kembali dan digunakan untuk perhitungan data penurunan tekanan darah sistol dan diastol. Efek antihipertensi ditandai dengan terjadinya penurunan tekanan darah sistol dan diastol secara statistik pada taraf kepercayaan 95%.

3.5 Formulasi *Oral Disintegrating Film* (ODF)

3.5.1 Perhitungan konversi dosis tikus ke manusia

Dosis dari ekstrak daun mangga untuk tikus yang terbaik diambil dari penelitian sebelumnya (Hajir, 2021) yaitu 60 mg/KgBB.

$$\begin{aligned} & 60 \text{ mg/KgBB} \times 200 \text{ gr BB tikus} \\ &= 60 \text{ mg/1000 gr BB} \times 200 \text{ gr BB} \\ &= 12 \text{ mg} / 200 \text{ gr BB tikus} \\ &= 12 \text{ mg} \end{aligned}$$

3.5.2 Pembuatan *Oral Disintegrating Film* (ODF)

- a. Ukuran pencetak film = 15 cm x 30cm
 $L = 15 \text{ cm} \times 30 \text{ cm} = 450 \text{ cm}^2$
- b. Sediaan ODF dibuat dengan ukuran $2 \text{ cm} \times 2 \text{ cm} = 4 \text{ cm}^2$
 4 cm^2 mengandung 12 mg
Jumlah film dalam satu cetakan = $450 \text{ cm}^2 / 4 \text{ cm}^2 = 112 \text{ film}$
Dalam 1 cetakan 450 cm^2 mengandung $112 \text{ film} \times 12 \text{ mg} = 1,34 \text{ gr}$

3.5.3 Formula standar sediaan ODF

Formulasi ODF ekstrak daun mangga arumanis dibuat dengan metode *solvent casting*, masing – masing dibuat menggunakan polimer.

3.6 Pembuatan *Oral Disintegrating Film* (ODF)

Sediaan ODF dibuat dengan menggunakan polimer HPMC dengan metode *solvent casting*. Komposisi dari masing – masing formula dapat dilihat pada tabel berikut:

Tabel 4. Komposisi Formula Sediaan *Oral Desintegrating Film* (ODF) sebanyak 112 Film

Bahan	F0	F1 (EDMA)	F2 (CAPTOPRIL)
Ekstrak Daun Mangga (%)	0	44,8	0
Captopril (%)	0	0	8
HPMC (%)	40	40	40
Gliserin (%)	20	20	20
Sukrosa (%)	6	6	6
Asam sitrat (%)	2	2	2
Nipagin (%)	6	6	6
Aquadest	Ad 100	Ad 100	Ad 100

(b) Formulasi dalam bentuk persen

Bahan	F0	F1 (EDMA)	F2 (CAPTOPRIL)
Ekstrak Daun Mangga (g)	0	1,34	0
Captopril (g)	0	0	0,24
HPMC (g)	1,2	1,2	1,2
Gliserin (g)	0,24	0,24	0,24
Sukrosa (g)	0,18	0,18	0,18
Asam sitrat (g)	0,06	0,06	0,06
Nipagin (g)	0,18	0,18	0,18
Aquadest	Ad 100	Ad 100	Ad 100

(c) Formulasi dalam penimbangan

Timbang semua bahan, kemudian buat larutan kental polimer pembentuk film yaitu HPMC dikembangkan di dalam akuades selama 10 menit kemudian diaduk hingga terbentuk larutan kental lalu ditambahkan Gliserin sebagai plastisizer, diaduk agar homogen. Sukrosa dan sebagai pemanis dilarutkan dalam aquadest kemudian nipagin dilarutkan dalam etanol 70% dan ekstrak daun mangga sebagai bahan obat, kemudian dicampur hingga homogen. Larutan dicampur ke dalam larutan kental polimer sambil diaduk kemudian diaduk agar homogen. Campuran kemudian didiamkan pada suhu ruang untuk menghilangkan

gelembung udara. Setelah gelembung udara tidak ada, film dituang ke dalam cetakan kemudian film dikeringkan pada suhu ruangan selama kurang lebih 3 hari. Setelah kering film dikeluarkan dari cetakan dengan hati-hati kemudian dipotong dengan ukuran 2x2.

3.7 Evaluasi karakteristik *Oral Desintegrating Film* (ODF)

3.7.1 Karakteristik organoleptik

Karakteristik organoleptik sediaan ODF ekstrak etanol daun mangga ditentukan melalui pengamatan secara visual meliputi warna, tekstur dan rasa (Kalyan dan Bansal, 2012; Nasution, 2018).

3.7.2 Pengukuran bobot dan ketebalan film

Evaluasi bobot film dilakukan dengan menimbang satu per satu film yang dipilih secara acak sebanyak enam film setiap formula. Berat setiap film tidak boleh menyimpang secara signifikan dari bobot rata-rata (Galgatte, dkk., 2013). Evaluasi ketebalan film dilakukan dengan mengukur ketebalan film pada bagian tengah dan keempat sudutnya menggunakan mikrometer sekrup terhadap enam film setiap formula. Nilai rata-rata ketebalan film dihitung (Pramod, dkk., 2012; Nasution, 2018).

3.7.3 Pengukuran pH sediaan

Penentuan pH sediaan ODF dilakukan dengan menggunakan alat pH meter yang terlebih dahulu dikalibrasi dengan menggunakan larutan dapar standar netral (pH 7,01) dan larutan dapar pH asam (pH 4,01), kemudian elektroda dicuci dengan aquadest, lalu dikeringkan dengan tisu. Sebuah film diletakkan dalam

beaker gelas, dilarutkan dengan 5 mL air suling, elektroda dicelupkan dalam larutan tersebut. Dibiarkan alat menunjukkan nilai pH sampai konstan. Angka yang ditunjukkan pH meter merupakan pH sediaan. Pengukuran dilakukan terhadap enam film setiap formula (Kalyan dan Bansal, 2012).

3.7.4 Uji waktu hancur

Terdapat 2 metode yang tidak menggunakan alat dilakukan untuk menentukan waktu hancur sediaan film yaitu *slide drop method* dan *petridish method*. *Slide frame method* dengan meneteska 1 tetes air ke bagian tengah film dan waktu hancur dihitung saat bagian tengah film mulai berlubang. Kemudian, *petridish method* dengan memasukkan 2 mL air ke dalam cawan petri dan diletakkan film diatas permukaan air tersebut. Dan waktu hancur dihitung apabila film terlarut seluruhnya (Patel *et al*, 2015).

3.7.5 Uji kadar air

Pengujian kadar air menggunakan alat *moisture balance*. Timbang film sebanyak 0,5 gr – 1 gr diatas pan, kemudian alat ditutup. Atur suhu 105°C selama 5 menit kemudian hasil akan otomatis muncul di layar monitor (Adlin, 2020).

3.7.6 Persen Pemanjangan, Regangan Putus *Modulus Young*

Persen perpanjangan merupakan hasil dari pengurangan panjang film setelah putus dengan panjang awal film dibagi dengan panjang awal film. Umumnya perpanjangan film meningkat seiring dengan meningkatnya penggunaan plasticizer (Kumar dan Sulochana., 2014;Jannah, 2020).

$$\% = \frac{B-A}{A} \times 100\%$$

Keterangan :

A = panjang awal (cm)

B = panjang setelah putus (cm)

Regangan putus merupakan gaya maksimum yang dihasilkan dari ketahanan film hingga film terputus. Dihitung dengan beban kuat tarik dibagi dengan luas penampang melintang film (Kumar dan Sulochana., 2014;Jannah, 2020).

Pengukuran regangan putus dihitung dengan menggunakan rumus :

Regangan putus (σ) = F / A

Keterangan:

F = gaya regangan putus maksimum (N)

A = Luas penampang melintang (mm²)

Nilai *Modulus Young* didapatkan dengan membagi nilai kekuatan tarik dengan nilai perpanjangan pada saat film terputus.

Pengukuran modulus young menggunakan rumus :

Modulus Young (E) = σ / ε

Keterangan :

E = Modulus Young (N/mm²)

σ = regangan putus (N/mm²)

ε = Perpanjangan saat putus

3.7.7 Analisa Data

Data hasil penelitian yang didapatkan diolah dengan uji statistik ANOVA satu arah dan dilanjutkan dengan uji Duncan untuk mengetahui perbandingan nilai rata-rata dari setiap perlakuan yang diuji.