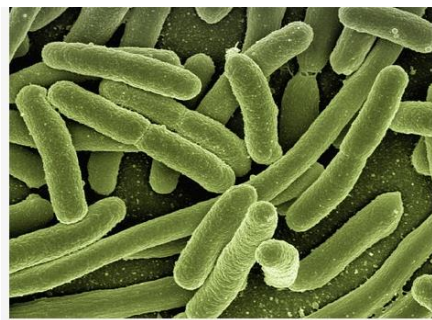


BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1 *Lactobacillus acidophilus*

Bakteri *L.acidophilus* merupakan bakteri anaerob fakultatif yang membutuhkan kadar oksigen rendah untuk pertumbuhannya dan merupakan bakteri heterofermentatif yang dapat memfermentasi gula menjadi asam laktat, biomassa, dan produk lainnya. Bakteri ini dapat menghasilkan bakteriosin, yang dapat merangsang tubuh untuk memproduksi antibodi. *L.acidophilus* tumbuh optimal pada suhu 37°C dan pH 5,5-6,2, namun dapat juga tumbuh pada pH di bawah 5.



Gambar II.1 *L.acidophilus*

Sumber: *International Probiotics Association* (2023, 22 Januari)

Klasifikasi *Lactobacillus acidophilus*

Kingdom	: <i>Monera</i>
Divisi	: <i>Firmicutes</i>
Class	: <i>Bacilli</i>
Orde	: <i>Lactobacillales</i>
Family	: <i>Lactobacillaceae</i>
Genus	: <i>Lactobacillus</i>
Species	: <i>Lactobacillus acidophilus</i>

2.2 Granul

Granul didefinisikan sebagai bentuk sediaan yang terdiri dari agregat kering partikel serbuk yang mungkin mengandung satu atau lebih zat aktif, dengan atau tanpa bahan lain. Granul dapat digunakan dengan cara langsung ditelan, tersebar dalam makanan, atau dilarutkan dengan air. Granul sering dipadatkan menjadi tablet atau diisi ke dalam kapsul, dengan atau tanpa bahan tambahan (Allen & Ansel, 2014).

Beberapa alasan dibuat dalam bentuk granul adalah:

1. Membuat bahan menjadi bebas mengalir
2. Memadatkan bahan
3. Menyiapkan campuran yang seragam yang tidak terpisah pisah.
4. Meningkatkan daya kempa dari bahan obat.
5. Mengontrol kecepatan pelepasan dari obat
6. Memudahkan pengukuran
7. Mengurangi debu
8. Memperbaiki penampilan dari tablet (Tungadi, 2018).

2.3 Granul *effervescent*

Granul *effervescent* merupakan campuran senyawa asam dan basa yang melepaskan karbondioksida (CO_2) dalam bentuk buih ketika dilarutkan dalam air. Granul *effervescent* memiliki keunggulan yaitu secara fisik dan kimiawi lebih stabil dibandingkan dengan sediaan serbuk dan tidak langsung mengering atau mengeras (Egeten *et al.*, 2016).

Beberapa keunggulan sediaan *effervescent* adalah larutannya mudah dibuat, aplikasinya lebih mudah, dapat diberikan pada orang yang sulit menelan tablet atau kapsul, dan bentuk granul *effervescent* larut sempurna dalam air (Allen & Ansel, 2014).

Formulasi granul *effervescent* terbuat dari bahan yang terdiri dari asam dan basa yang berfungsi sebagai agen penghasil gas (gas/buih). Asam sitrat dan asam tartrat digabungkan karena menggunakan asam sitrat menghasilkan campuran lengket yang sulit digranulasi, sedangkan menggunakan asam tartrat menghasilkan granul yang mudah menggumpal. Penggunaan natrium bikarbonat dapat meningkatkan kelarutan dan meningkatkan rasa (Forestryana *et al.*, 2020).

2.4 Bahan Pengisi Granul *Effervescent*

Zat pengisi adalah zat yang ditambahkan ke massa tablet untuk mencapai berat tablet yang diinginkan. Filler biasanya diperlukan ketika dosis obat tidak cukup untuk membuat massa tablet. Filler harus memenuhi kriteria inert, tidak mahal, dan mampu meningkatkan kohesi dan flowabilitas agar dapat langsung dikempa. Filler yang umum digunakan berasal dari bahan organik dan anorganik (Tungadi, 2018).

2.4.1 Laktosa

Penggunaan laktosa sebagai bahan pengisi paling sering digunakan karena sifatnya yang inert (tidak reaktif) terhadap hampir semua kandungan dalam obat. Laktosa stabil secara kimiawi, fisik dan mikrobiologis. Secara umum, sediaan dengan laktosa sebagai pengisi menunjukkan

laju pelepasan obat yang baik. Dan biaya laktosa lebih murah daripada banyak pengisi lainnya (Syamsul & Supomo, 2015).

Laktosa merupakan bahan pengisi sekaligus pemanis dikombinasikan dengan manitol yang digunakan pada penelitian Rahmayanti. Laktosa dan manitol sering digunakan sebagai bahan kombinasi formulasi sediaan *effervescent*, karena memiliki rasa yang manis dan mudah larut di dalam air. Laktosa memiliki sifat rasa manis dan enak di mulut untuk menutupi rasa tidak enak dari ekstrak daun senna yang digunakan (Rahmayanti, 2022).

Sehingga jika bahan laktosa dan manitol dikombinasikan dalam formulasi tablet *effervescent* ekstrak daun senna diharapkan dapat menutupi rasa tidak enak dari daun senna dan juga dapat menghasilkan tablet *effervescent* yang memenuhi syarat kualitas tablet yang baik (Rahmayanti, 2022).

Pada penelitian Rahmayanti, variasi bahan laktosa yang digunakan yaitu 25%, 50%, dan 75%. Variasi kadar laktosa tersebut dapat mempengaruhi kadar air dan sudut diam granul, namun tidak berpengaruh pada kompresibilitas dan waktu alir granul (Rahmayanti, 2022).

2.5 Bahan Pengikat Granul *Effervescent*

Bahan pengikat ditambahkan ke formulasi tablet untuk meningkatkan kohesi serbuk yang diperlukan untuk mengikat serbuk menjadi tablet yang jika dikompresi membentuk massa yang kohesif atau padat menjadi tablet. Daya ikat granul lebih kuat jika bahan pengikat dalam bentuk larutan atau semprotan (*spray*) (Tungadi, 2018).

Kriteria pemilihan pengikat adalah bercampur dengan bahan lain, harus dapat meningkatkan daya lekat yang cukup dari serbuk, dapat membiarkan granul hancur dan obat larut dalam saluran pencernaan, melepaskan zat aktif untuk diabsorpsi. Bahan-bahan yang biasa digunakan sebagai pengikat adalah akasia, turunan selulosa, gelatin, Gelatin akasia, glukosa, PVP, pasta pati, sukrosa, sorbitol, tragakan, natrium alginate (Depkes RI, 2020).

2.5.1 Polivinil Pirolidon (PVP)

Polivinil pirolidon (PVP) adalah salah satu bahan pengikat yang sering digunakan dalam pembuatan tablet *effervescent*. Sebagai bahan pengikat, PVP dapat digunakan dalam bentuk larutan berair maupun alkohol. Penggunaan PVP sebagai bahan pengikat menghasilkan tablet yang tidak keras dan waktu disintegrasinya cepat (Putra, 2019).

PVP digunakan dalam bentuk larutan alkohol dengan konsentrasi 3-15%. Granulasi menggunakan bahan ini akan menghasilkan granul yang baik, kering dengan cepat, dan daya pengempaan yang baik (Tungadi, 2018). PVP berfungsi sebagai disintegrasi, penambah

disolusi, agen penangguhan dan pengikat tablet. PVP digunakan dalam berbagai formulasi farmasi, povidone terutama digunakan dalam bentuk sediaan padat. Dalam pembuatan tablet, larutan povidone digunakan sebagai pengikat dalam proses granulasi basah (Rowe dkk, 2009). PVP yang digunakan sebagai pengikat dalam formulasi dan teknologi farmasi sebesar 0,5 - 5% (Tungadi, 2018).

2.6 Komponen sediaan *Effervescent*

Komponen asam digunakan dalam pembuatan tablet *effervescent* untuk memudahkan kelarutan dan menurunkan pH. Komponen asam yang biasa digunakan adalah asam tartrat dan asam sitrat. Asam sitrat memiliki tingkat kelarutan air yang baik mudah diperoleh dalam bentuk granul (Dewangga *et al.*, 2018). Komponen asam dan basa berperan penting karena berperan dalam menghasilkan efek pada rasa dan pada pembentukan gas karbon dioksida yang diamati selama uji waktu larut (Nursanty *et al.*, 2022).

Pada umumnya ablet *effervescent* biasanya menggunakan asam sitrat dan asam tartrat. Kombinasi asam sitrat dan asam tartarat merupakan kombinasi yang umum digunakan karena lebih murah dan lebih mudah didapatkan dibandingkan dengan sumber asam dan senyawa karbon lainnya. Karena jika menggunakan asam tunggal dapat menimbulkan kesukaran. Ketika asam tartrat digunakan sebagai asam tunggal, asam tartrat yang dihasilkan sehingga mudah kehilangan kekuatannya dan menggumpal. Sedangkan asam sitrat tunggal makan akan membentuk campuran yang lengket dan sulit untuk menjadi serbuk (Fitria Susilowati, 2018).

2.6.1 Asam Tartrat

Asam Tartrat yang dikeringkan di atas fosfor pentoksida P selama 3 jam, mengandung tidak kurang dari 99,7% dan tidak lebih dari 100,5%, $C_4H_6O_6$. Pemerian: Hablur tidak berwarna atau bening atau serbuk hablur halus sampai granul, warna putih; tidak berbau; rasa asam dan stabil di udara. Kelarutannya sangat mudah larut dalam air; mudah larut dalam etanol. Aplikasi pada sediaan farmasi yaitu asam tartrat digunakan pada formulasi farmasetik pada sediaan tablet *effervescent* sebagai salah satu campuran bahan asam (Depkes RI, 2020).

2.6.2 Asam Sitrat

Asam sitrat merupakan asam yang paling umum digunakan dalam sediaan granul *effervescent* karena mudah didapatkan, relatif murah, sangat mudah larut, dan memiliki kekuatan asam yang tinggi (Gusmayadi *et al.*, 2016). Asam sitrat juga dapat mempengaruhi kadar air tablet dengan cara mengikat kelembapan udara dalam tablet. Hal ini terjadi dikarenakan asam sitrat bersifat higroskopis sehingga mampu menyerap udara (Mutiarahma *et al.*, 2019).

2.6.3 Natrium Bikarbonat

Natrium bikarbonat merupakan komponen basa dalam pembuatan granul *effervescent* yang memiliki fungsi yang sama dengan komponen asam yaitu untuk mempermudah kelarutan. Selain itu, komponen basa juga berfungsi untuk meningkatkan kebasaaan suatu tablet. Sumber basa yang paling umum digunakan adalah natrium bikarbonat (Mutiarahma *et al.*, 2019).

2.7 Metode Granulasi *Effervescent*

Proses pembuatan granul *effervescent* membutuhkan kondisi khusus, kelembaban harus relatif rendah dan suhu harus dingin untuk mencegah granul melekat pada mesin karena pengaruh kelembaban dari udara.

2.7.1 Granulasi Basah

a. Cara Pemanasan

Biasanya komponen asam yang dipanaskan. Karena proses ini sangat tidak konstan dan sulit dikendalikan jarang digunakan.

b. Granulasi dengan Cairan Reaktif

Bahan penggranulasi yang efektif adalah air. Proses berdasarkan penambahan sedikit air (0,1 – 0,5%) yang disemprotkan pada campuran sehingga terjadi reaksi menghasilkan granul. Granul yang masih lembab ditransfer ke mesin tablet kemudian dikempa lalu tablet masuk ke dalam oven terjadi proses pengeringan untuk menghilangkan air sehingga tablet menjadi stabil.

c. Granulasi dengan Cairan Non Reaktif

Cairan yang digunakan adalah etanol atau isopropanol. Cairan ditambahkan perlahan-lahan ke dalam campuran pada mesin pencampur. Dalam hal ini perluditambahkan pengikat kering seperti PVP. Setelah itu masa granul dimasukkan ke dalam oven lalu dikeringkan. Kemudian dihaluskan lagi baru dicetak.

2.8 Evaluasi Granul *Effervescent*

Tujuan dari evaluasi granul adalah untuk memeriksa apakah granul yang terbentuk memenuhi syarat fisik granul *effervescent* atau tidak untuk dikempa.

2.8.1 Organoleptik

Pengamatan organoleptik dilakukan terhadap bentuk, ukuran, bau dan warna dari granul yang didapatkan.

2.8.2 Laju Alir

Uji laju alir dilakukan untuk mengetahui homogenitas serbuk dan keseragaman pengisi granul. Alat yang digunakan untuk menentukan uji waktu alir yaitu dengan menggunakan *Granul Flow Tester*. Prinsip kerja dari alat *Granul Flow Tester* yaitu gaya tegangan permukaan, disebabkan oleh partikel yang saling mengunci dan berbentuk tidak teratur. Aliran granul yang cukup baik yaitu berada dikisaran 4-10 g/detik.

Tabel II.1 Klasifikasi syarat waktu alir

Nilai (g/detik)	Sifat alir
< 20	Mengalir bebas
4 – 10	Mudah mengalir
1,6 – 4	Kohesif
< 1,6	Sangat kohesif

Sumber: Aulton, M.E 1998 dalam Murtini & Elisa, 2018

2.8.3 Sudut Diam

Sudut diam digunakan sebagai metode tidak langsung untuk mengukur kemampuan alir serbuk. Sudut diam merupakan sudut tetap yang terjadi antara gundukan partikel berbentuk kerucut dengan bidang horizontal bila sejumlah serbuk likuisolid dituang melalui corong. Sudut diam dihitung menggunakan rumus:

$$\tan \theta = \frac{\text{tinggi kerucut (cm)}}{\text{diameter kerucut (cm)}}$$

Tabel II.2 Klasifikasi Sifat Alir Menurut Sudut Diam

Sudut diam	Sifat aliran
< 25	Sangat baik
25– 30	Baik
30 – 40	Cukup baik
> 40	Sangat buruk

Sumber: Tungadi, 2018

2.8.4 Uji Kerapatan Ruahan, Kerapatan Mampat dan Indeks kompresibilitas

Kompresibilitas merupakan salah satu parameter sifat alir serbuk yang diukur dengan metode penetapan. Kompresibilitas memegang peranan penting dalam proses pembuatan tablet, dimana indeks kompresibilitas juga berpengaruh terhadap kemampuan alir granul. Makin kecil persentase kompresibilitas, granul makin mudah mengalir bebas. Prosedur pengujian dari indeks kompresibilitas ini yaitu dengan memasukan granul kedalam gelas ukur 100 mL kemudian catat sebagai volume nyata. Selanjutnya ukur volume mampat dengan menggunakan *Tap Density Tester* dengan diketuk-ketuk sampai mendapatkan volume yang konstan. Kemudian dihitung kerapatan ruahan, kerapatan mampat dan indeks kompresibilitas.

Rumus mencari kerapatan ruahan, kerapatan mampat dan indeks kompresibilitas:

$$\text{Kerapatan Ruahan} = \frac{\text{bobot grsnul (gram)}}{\text{vokume granul (gram)}}$$

$$\text{Kerapatan Mampat} = \frac{\text{bobot granul (gram)}}{\text{volume mampat granul (mL)}}$$

$$\text{Indeks Kompresibilitas} = \frac{\text{volume awal} - \text{volume akhir}}{\text{volume akhir}} \times 100\%$$

Tabel II.3 Klasifikasi Indeks Kompresibilitas

Indeks Kompresibilitas	Kemampuan Alir
< 10	sangat baik
11 – 15	baik
16 – 20	cukup baik
21 – 25	cukup
26 -31	buruk
32 – 37	sangat buruk
> 38	sangat buruk sekali

Sumber: Tungadi, 2018

2.8.5 *Loss on Drying* (LOD)

Pengukuran kadar air dilakukan dengan menggunakan alat *moisture balance*. Cara kerja dari alat *moisture balance* yaitu mengukur kadar air secara otomatis, kemudian memasukan sampel sebanyak 2 g kedalam cawan aluminium, selanjutnya tutup dan tunggu hingga muncul angka pada alat. Pemanasan dilakukan pada suhu 105°C selama 60 menit (Kemenkes RI, 2020). Syarat kadar air granul *effervescent* 0,4-0,7% (Fausett *et al.*, 2000).

2.8.6 Waktu Larut

Uji waktu larut ditujukan untuk menentukan waktu yang dibutuhkan granul untuk terdispersi dalam air. Pengujian dilakukan seperti pada pengujian sudut diam, waktu alir ditentukan dengan menggunakan *stopwatch* dihitung pada saat granul mulai mengalir hingga granul berhenti mengalir (Tungadi, 2018).

Uji waktu larut dihitung dengan rumus:

$$\text{Waktu Larut} = \frac{\text{bobot granul}}{\text{waktu alir}}$$

Sediaan granul yang sudah memenuhi persyaratan atau bisa dikatakan baik yaitu jika sediaan granul terlarut dalam waktu <5 menit (Najihudin *et al.*, 2019).

2.8.7 Uji pH

Uji pH adalah pengujian terhadap derajat keasaman pada suatu zat. Tujuan dilakukan uji pH terhadap sediaan yaitu untuk menentukan kualitas dari sediaan tersebut. Mekanisme kerja pH

meter yaitu mengukur aktifitas dari ion hidrogen dengan cara potensiometri/elektrometer. Tingkat keasaman atau kebasaan suatu larutan, menyatakan logaritma negative konsentrasi ion H dengan bilangan pokok 10. Nilai pH dihasilkan dalam bentuk angka, dimana 7 adalah pH netral, > 7 larutan basa, dan < 7 adalah larutan asam (Melati, 2019).

2.8.8 Tinggi Buih

Uji tinggi buih ditujukan untuk mengetahui kemampuan dispersi granul setelah buih yang terbentuk setelah proses rekonstitusi dan diukur tingginya (Rani, *et al.* 2020).

2.8.9 Viabilitas Bakteri Asam Laktat

Uji Viabilitas Bakteri Asam Laktat dilakukan dengan metode *Total Plate Count* (TPC). Metode *Total Plate Count* (TPC) adalah metode yang menghitung jumlah mikroba yang ada pada suatu sampel atau preparat. Metode ini juga sering disebut dengan metode Angka Lempeng Total (ALT). Menghitung atau menentukan banyak mikroba dalam suatu bahan/sediaan dilakukan untuk mengetahui seberapa besar masalah bahan/sediaan itu tercemar oleh mikroba. Semakin sedikit total mikroba yang tercemar menurut jumlah angka total standar yang ditentukan suatu lembaga maka sediaan tersebut masih bisa terbilang baik dan memenuhi syarat. Namun apabila jumlah total mikroba yang tercemar lebih dari angka total standar maka dianggap tidak baik dan tidak layak untuk di konsumsi. Kandungan mikroba pada suatu sediaan dapat digunakan untuk menentukan tingkat kerusakan pada sediaan, serta dapat ditentukan oleh tingkat kelayakan untuk dikonsumsi (Joyevan Giba Barus, Purnama Edy Santosa, 2017).

Pengujian *Total Plate Count* (TPC) dimaksudkan untuk menunjukkan jumlah mikroba yang terdapat dalam suatu produk dengan cara menghitung koloni bakteri yang ditumbuhkan pada media agar. Produk makanan dapat dikategorikan aman jika total koloni bakteri (*Total Plate Count*/TPC) tidak melebihi 1×10^8 *colony forming unit* / per ml (cfu/mL) (SNI, 2008).

Menurut laporan ahli dari Organisasi Pangan dan Pertanian Perserikatan Bangsa-Bangsa (FAO) dan WHO, produk probiotik harus mengandung setidaknya 10^6 - 10^7 CFU bakteri hidup per gram produk probiotik (The World Health Organization, 2001).

Prinsip metode ini adalah ketika sel mikroba hidup ditumbuhkan pada media agar, sel tersebut berkembang biak dan membentuk koloni yang dapat dilihat langsung tanpa mikroskop. Pemupukan kultur pada saat penghitungan cawan dengan metode tuang (*pouring plate*). Perhitungan koloni dilakukan menggunakan “*Standar Plate Count*” dengan cara menghitung dari cawan serta memilih jumlah koloni yang ada di sampel yang layak untuk diaplikasikan (Azizah & Soesetyaningsih, 2020).