

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Antioksidan

Tubuh secara terus-menerus menghasilkan senyawa radikal dan pada akhirnya menghasilkan radikal bebas melalui peristiwa metabolisme sel normal, peradangan, kekurangan gizi dan akibat respons terhadap pengaruh dari luar. Polusi lingkungan seperti ultraviolet, asap rokok, dan asap kendaraan yang tanpa disadari dapat terhirup (Sayuti & Yenrina, 2015). Radikal bebas merupakan molekul yang sifatnya tidak stabil dan sangat reaktif. Hal ini disebabkan adanya elektron-elektron yang tidak memiliki pasangan, dan berupaya mencari elektron lain untuk menstabilkan dirinya (Nurkhasanah *et al.*, 2023).

Radikal bebas menyebabkan kondisi yang disebut stres oksidatif. Stres oksidatif adalah ketidakseimbangan antara radikal bebas dalam tubuh dan kemampuan sistem biologis untuk menetralkannya. Kadar radikal bebas yang tinggi menyebabkan reaksi berantai yang dapat menyebabkan kerusakan sel. Tubuh memiliki mekanisme untuk melawan stres oksidatif dengan memproduksi antioksidan (Insanu *et al.*, 2022). Antioksidan berperan dalam menghambat proses oksidasi serta menurunkan dampak merugikan dari *Reactive Oxygen Species* (ROS). Antioksidan dapat mencegah stres oksidatif, yang berkontribusi besar terhadap mekanisme terjadinya penuaan serta berbagai penyakit degeneratif, seperti kanker, diabetes melitus beserta komplikasinya, dan aterosklerosis yang dapat memicu penyakit jantung maupun stroke. (Putri *et al.*, 2024).

Antioksidan yang dapat diproduksi secara alami di dalam tubuh disebut antioksidan endogen. Antioksidan endogen meliputi enzim seperti superoksida dismutase, glutathione peroksidase, dan katalase. Sedangkan antioksidan yang berasal dari luar tubuh disebut sebagai antioksidan eksogen. Antioksidan jenis ini meliputi vitamin dan mineral yang dikonsumsi. Vitamin dan mineral yang

memiliki aktivitas antioksidan yaitu, betakaroten, senyawa flavonoid, vitamin C, selenium, mangan, vitamin E, dan zinc (Nurkhasanah *et al.*, 2023).

Antioksidan dari tumbuhan merupakan kelompok besar senyawa bioaktif yang terdiri dari flavonoid, senyawa fenolik, senyawa yang mengandung belerang, tanin, alkaloid, dan vitamin (Ibroham *et al.*, 2022). Senyawa antioksidan alami yang terdapat dalam tumbuhan umumnya termasuk dalam kelompok senyawa fenolik atau polifenol, seperti flavonoid, turunan asam sinamat, kumarin, tokoferol, serta berbagai asam organik polifungsional. Dibandingkan dengan antioksidan sintetis, antioksidan alami memiliki sejumlah kelebihan, salah satunya adalah tingkat keamanannya yang tinggi saat dikonsumsi. Selain itu, antioksidan alami juga mampu menghambat reaksi oksidasi kimia yang berpotensi merusak makromolekul dan memicu berbagai gangguan kesehatan. (Ayucitra *et al.*, 2016).

Beberapa contoh tanaman yang memiliki aktivitas antioksidan yaitu Cengkeh (*Eugenia aromatica* O.K), Sukun (*Artocarpus altilis*), Kayu Jawa (*Lannea cormendalica*. Houtt), buah Tomat (*Lycopersicon esculentum*), dan buah Mentimun (*Cucumis sativus* L.)

Salah satu metode yang umum digunakan untuk mengukur aktivitas antioksidan adalah metode DPPH (1,1-difenil 2- pikrihidrazil). Dalam pengujian ini, larutan DPPH awalnya berwarna ungu akibat struktur delokalisasinya, namun akan berubah menjadi kuning setelah bereaksi dengan senyawa antioksidan melalui mekanisme reduksi. Perubahan warna ini terjadi karena antioksidan bertindak sebagai donor atom hidrogen, sehingga intensitas warna ungu DPPH menurun. Metode DPPH digunakan untuk menilai kemampuan senyawa dalam menetralkan radikal bebas. (Mu'nisa, 2023).

Metode DPPH paling banyak digunakan dalam pengujian aktivitas antioksidan pada tanaman obat. Uji DPPH berdasarkan reduksi larutan metanol dari radikal bebas DPPH oleh penghambat radikal bebas. Prosedur pengujian melibatkan pengukuran penurunan absorpsi DPPH pada panjang gelombang maksimum 515 nm. Penurunan ini sebanding dengan konsentrasi penghambat radikal bebas yang ditambahkan pada larutan DPPH. Aktivitas

ditunjukkan dengan konsentrasi efektif yang mampu meredam radikal bebas sebesar 50% (IC50) (Nugroho & Wahidin, 2024).

Tabel 1. Kategori aktivitas antioksidan (Nugroho & Wahidin, 2024).

Nilai IC50 ($\mu\text{g/mL}$)	Kategori
≤ 50	Sangat kuat
50-100	Kuat
100-150	Sedang
150-200	Lemah
≥ 200	Sangat lemah

2.2 Mentimun

Kingdom	: Plantae
Divisi	: Dermatophyta
Subdivisi	: Angiospermae
Kelas	: Dicotyledonae
Ordo	: Cucurbiteles
Famili	: Cucubirtales
Genus	: Cucumis
Spesies	: <i>Cucumis sativus</i> L.



Gambar 1. Buah Mentimun (*Cucumis sativus* L.)

Mentimun merupakan keluarga cucurbitacea yang berasal dari Asia Utara dan terkenal di seluruh dunia. memiliki batang yang basah, berbulu serta berbuku-buku. Panjang atau tinggi tanamannya mencapai 50 – 250 cm dengan sulur di sisi tangkai daun, daunnya berbentuk bulat lebar serta perakarannya tunggang tetapi daya tembusnya relatif dangkal sekitar 30 – 60 cm (Febriani *et al.*, 2021). Mentimun mudah dibudidayakan di mana-mana, baik di kebun, pekarangan, maupun rumah kaca. Di Indonesia, mentimun banyak ditanam di Jawa dan Sumatra. Banyak orang Indonesia gemar mengonsumsi mentimun, biasanya sebagai lalapan, dibuat acar, salad sayuran, dan juga dikonsumsi sebagai minuman segar seperti jus (Evania *et al.*, 2022).

Mentimun merupakan famili dari Cucurbitaceae dan dapat menjadi sumber antioksidan alami karena memiliki kandungan vitamin C dan flavonoid yang

dapat memutus reaksi radikal bebas. Selain itu, mentimun dapat digunakan untuk pengobatan, yaitu untuk menurunkan tekanan darah, menyembuhkan penyakit kuning, melancarkan buang air kecil, menjaga kesehatan tulang, anti kanker, mencegah dehidrasi dan menghancurkan batu ginjal (Agustin & Gunawan, 2019).

2.3 Sistem Penghantaran Obat

Pemberian obat secara oral harus melewati beberapa tahapan sebelum dapat menghasilkan efek terapi. Namun, terdapat sejumlah obat yang hanya memberikan efek terapi yang minimal. Hal ini disebabkan oleh terbatasnya proses penyerapan atau permeabilitas obat, yang berdampak pada rendahnya bioavailabilitas dalam tubuh. Sifat bioadhesif dari suatu bahan telah banyak dimanfaatkan dalam pengembangan berbagai sistem penghantaran obat, seperti sistem mikropartikel padat yang menggunakan kitosan, mikroemulsi yang memiliki stabilitas termodinamika dengan bantuan polimer bioadhesif seperti polikarbofil, serta dispersi koloid yang digunakan dalam sediaan untuk kebersihan mulut. Selain itu, sistem setengah padat seperti *liquid crystalline mesophases* dan hidrogel juga digunakan untuk meningkatkan durasi kontak antara sediaan dengan membran mukosa. (Rahayu *et al.*, 2022).

Sistem penghantaran obat oral yang ideal pada saat ini masih terus dikembangkan agar didapatkan obat yang mampu dihantarkan ke target biologis pada konsentrasi dan batas dosis yang sesuai (Ahadian *et al.*, 2020). Sistem penghantaran obat merupakan sistem yang sangat berguna untuk mengatasi kesulitan yang terkait dengan bentuk sediaan konvensional. Sistem ini memiliki banyak keunggulan dibandingkan bentuk sediaan tradisional, seperti perlindungan obat yang efektif terhadap degradasi (enzimatik), pengurangan efek samping obat dan dosis berulang, peningkatan kenyamanan dan kepatuhan pasien, pengendalian pelepasan obat atau lokasi pelepasan obat, dan peningkatan bioavailabilitas relatif obat (Cetin & Sahin, 2016).

Profil pengontrolan transit di lambung akan menjadi fokus di dua dekade mendatang dan mungkin dapat menghasilkan availabilitas produk baru dengan

kemungkinan terapeutik yang baru dan lebih menguntungkan untuk pasien. Produk yang menggunakan sistem penghantaran yang ditahan dilambung dapat berupa granul, pelet, granul yang disalut, spansul, kapsul, tablet, tablet salut dan lain-lain. Bentuk yang sering ditemui adalah berupa kapsul yang mengandung granul/granul salut, pelet, mikrokapsul ataupun nanokapsul (Indrawati, 2012).

2.4 Mikropartikel

2.4.1. Pengertian mikropartikel

Sediaan mikropartikel (1-1000 μm) sering digunakan dalam penghantaran sediaan obat. Mikropartikel dikembangkan sebagai sistem yang akan meningkatkan karakteristik fisikokimia obat dan mengatasi bioavailabilitas bahan aktif yang terbatas (Pradana *et al.*, 2022). Mikropartikel, mikrosfer, dan mikrokapsul adalah komponen umum dari sistem penghantaran obat multipartikulat yang memiliki banyak kelebihan berdasarkan kemampuan struktural dan fungsionalnya, dan aplikasinya. Sehingga mikropartikel cocok untuk pemberian obat yang nyaman dan dapat ditoleransi melalui beberapa rute (Lengyel *et al.*, 2019).

Teknologi mikropartikel menghasilkan lapisan membran di sekitar bahan inti yang berfungsi melindungi dari paparan cahaya, kelembaban, perubahan pH, dan suhu tinggi. Metode ini umumnya diterapkan untuk mengatur pelepasan komponen bioaktif dalam produk pangan fungsional. Selain itu, mikropartikel juga dimanfaatkan dalam bidang farmasi, dengan berbagai penelitian yang telah menunjukkan pengaruh mikropartikel terhadap kestabilan komponen bioaktif. Teknik ini mampu mencegah degradasi senyawa inti akibat faktor lingkungan serta dapat meningkatkan bioavailabilitasnya. Di samping itu, sediaan dalam bentuk mikropartikel juga berperan dalam memperpanjang umur simpan produk akhir, menurunkan tingkat penguapan, mencegah dekomposisi, atau reaksi dengan bahan pangan lain selama proses produksi, serta memungkinkan pengendalian pelepasan

senyawa aktif atau bahan inti dalam industri makanan maupun farmasi (Pratama *et al.*, 2021).

2.4.2. Metode pembuatan mikropartikel

Metode pembuatan mikropartikel disesuaikan dengan beberapa aspek meliputi tipe inti (*core*) dan lapisan (*shell*), aplikasi penggunaan mikropartikel, ukuran partikel yang diinginkan, skala produksi, dan mekanisme pelepasan yang didesain. Beberapa metode mikropartikel yang dapat dilakukan, yaitu:

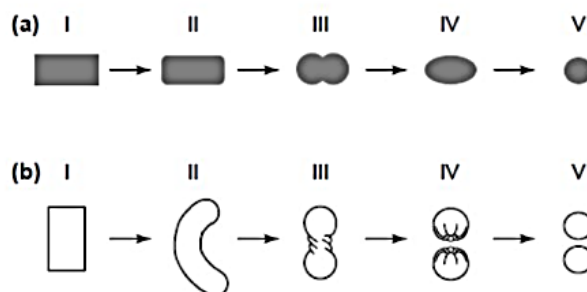
1. Metode Tetes, merupakan metode pembuatan mikropartikel yang paling sederhana menggunakan bantuan alat tetes. Metode ini banyak digunakan pada aplikasi di laboratorium karena kapasitasnya yang kecil.
2. *Spray drying*, merupakan metode pembuatan mikropartikel yang paling terkenal karena dapat digunakan dalam skala industri dan digunakan untuk produksi secara berkesinambungan.
3. *Spray wet microencapsulation* (SWM) merupakan metode pembuatan mikropartikel yang sederhana dan merupakan metode pengembangan dari metode tetes. Partikel akan disemprot dengan larutan kalsium klorida, kemudian terjadi interaksi spontan membentuk mikropartikel.
4. Koaservasi, merupakan metode pembuatan mikropartikel yang mengandalkan pemisahan fase dalam sistem koloid. Pembentukan ini terjadi akibat adanya kemampuan bahan penyalut anion dan kation yang larut dalam air berinteraksi dan membentuk fase penyalut *coaservate* kompleks.
5. Emulsifikasi, merupakan metode pembuatan mikropartikel menggunakan pelarut mudah menguap untuk melarutkan polimer, diemulsikan dalam fase pendispersi, dan didiamkan hingga pelarut menguap. Mikropartikel kemudian melalui proses pencucian, filtrasi, dan pengeringan.
6. *Fluidized bed dryer*, merupakan metode pembuatan mikropartikel menggunakan alat untuk mengeringkan bahan-bahan setelah proses granulasi sehingga diperoleh granul dengan kandungan air yang sesuai dengan persyaratan yang ditetapkan (Samran *et al.*, 2023).

2.5 Metode Ekstrusi Sferonisasi

Metode ekstrusi sferonisasi merupakan teknik yang paling banyak digunakan. Teknik ini melibatkan dua proses, yaitu proses ekstrusi dan sferonisasi. Ekstrusi merupakan proses pembuatan massa basah yang terdiri dari bahan aktif dan eksipien (pengisi dan pengikat) atau tanpa bahan aktif yang kemudian akan dibentuk menjadi batang panjang dan tipis yang disebut ekstrudat. Sferonisasi merupakan proses di mana ekstrudat yang diperoleh dari tahap pertama akan disferonisasi untuk menghasilkan mikropartikel yang seragam (Santoso *et al.*, 2020).

Dalam ekstrusi-sferonisasi, campuran bubuk kering diaglomerasi dengan bantuan cairan pengikat. Kemudian diproses dalam ekstruder untuk menghasilkan ekstrudat kepadatan tinggi. Ekstrudat ini akhirnya diubah menjadi pelet pada *sferonizer*. Teknik ekstrusi-sferonisasi merupakan metode yang paling populer dalam memproduksi pelet. Proses ini pertama kali melibatkan empat langkah yaitu, persiapan massa basah (granulasi), pembentukan massa basah menjadi silinder (ekstrusi), pemecahan ekstrudat dan pembulatan partikel menjadi bola (sferonisasi), dan pengeringan pelet (Muley *et al.*, 2016).

Proses ekstrusi sferonisasi menghasilkan pengembangan pelet yang sangat efisien. Metode ini terutama digunakan untuk menghasilkan sferoid/pelet dengan ukuran seragam. Distribusi ukuran partikel berperan penting dalam memastikan pengendalian variabilitas dan membantu meningkatkan sifat alir. Sifat fisik bahan aktif farmasi dapat diubah dengan mudah untuk menghasilkan partikel dengan densitas curah tinggi, higroskopisitas rendah, bebas debu, dan permukaan yang halus. Proses ini dapat menggabungkan komponen aktif dalam jumlah yang lebih banyak tanpa menghasilkan partikel yang terlalu besar. Dua atau lebih agen/komponen aktif dengan rasio berbeda dapat dengan mudah digabungkan dalam unit yang sama (Raviteja *et al.*, 2022).



Gambar 2. Mekanisme pembentukan pelet (Dhandapani *et al.*, 2012)
 (a) Rowe – I) Silinder; II) Silinder dengan tepi membulat;
 III) Barbel; IV) Elips; V) Bola; (b) Baert – I) Silinder; II)
 Tali; III) Barbel; IV) Bola dengan rongga di luar; V) Bola

Pecahnya ekstrudat berbentuk silinder terjadi karena adanya interaksi antara ekstrudat dengan pelat beralur atau halus yang berputar, dinding yang tidak bergerak, serta partikel ekstrudat lainnya. Proses aglomerasi berlangsung ketika fragmen-fragmen kecil yang terbentuk selama tahap pemecahan menempel pada granula yang berukuran lebih besar selama proses penghalusan. Partikel berbentuk sferis terbentuk pada tahap penghalusan melalui gerakan rotasi dari masing-masing granula pada porosnya dalam arah yang senantiasa berubah (Dhandapani *et al.*, 2012).

Ekstrusi-sferonisasi menjadi proses yang paling menjanjikan untuk penghantaran optimal berbagai obat dengan toksisitas sistemik tinggi. Proses ini juga menawarkan penerapan farmasi yang sangat luas karena keunggulan kapasitas pemuatan bahan aktif yang tinggi, distribusi ukuran yang sempit, dan efektivitas biaya. Dengan aplikasi lapisan khusus, sistem ini juga dapat membantu penghantaran spesifik lokasi, sehingga meningkatkan bioavailabilitas berbagai obat (Sinha *et al.*, 2009).

2.6 Formula Mikropartikel

1. Kitosan

Pemerian: Kitosan berbentuk bubuk atau serpihan berwarna putih atau krem, tidak berbau. Kitosan diproduksi secara komersial dengan mengolah

cangkang krustasea seperti udang dan kepiting secara kimia. Proses pembuatan dasarnya melibatkan penghilangan protein dengan alkali dan penghilangan mineral, seperti kalsium karbonat dan kalsium fosfat, dengan asam.

pH larutan: <6,5

Fungsi: Agen penyalut, penghancur tablet dan kapsul; bahan bioadhesif; agen pembentuk film, pengikat tablet dan kapsul, agen penambah viskositas (Sheskey *et al.*, 2017).

2. PVP K30

Pemerian: PVP K30 adalah polimer sintesis berbentuk serbuk putih hingga kuning pucat, higroskopis, dan mudah larut dalam air serta pelarut organik (seperti etanol dan kloroform).

pH larutan (5%): 3,0–7,0

Fungsi: Binder, disintegran, atau pelarut pembawa (*solubilizer*).

3. SSG (*Sodium Starch Glycolate*)

Pemerian: Berbentuk bubuk putih atau hampir putih, mengalir bebas, dan sangat higroskopis. Granul yang mengandung SSG mengembang cepat dalam air dingin dengan kemampuan penyerapan air tinggi.

pH larutan: Netral (6,0–7,5)

Fungsi: *Disintegrant* tablet dan kapsul (Sheskey *et al.*, 2017).

4. Laktosa

Pemerian: Dalam keadaan padat, laktosa muncul dalam berbagai bentuk isomer, tergantung pada kondisi kristalisasi dan pengeringan, yaitu α -laktosa monohidrat, β -laktosa anhidrat, dan α -laktosa anhidrat. Laktosa berbentuk partikel atau bubuk kristal berwarna putih hingga hampir putih. Laktosa tidak berbau dan sedikit manis; α -laktosa kira-kira 20% semanis sukrosa, sedangkan β -laktosa 40% semanis sukrosa.

pH larutan: 4,0–7,0 (10% dalam air).

Fungsi: Pengisi, Pembawa inhaler serbuk kering, alat bantu liofilisasi; pengikat tablet dan kapsul, pengencer tablet dan kapsul (Sheskey *et al.*, 2017).