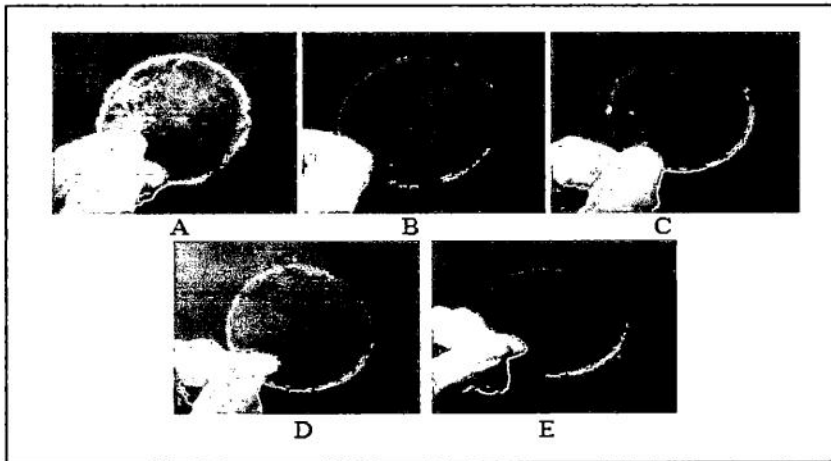


## BAB IV

### HASIL DAN PEMBAHASAN

#### A. Formulasi Patch Amoksisilin

Formulasi patch dibuat dengan ukuran diameter 0,5 cm dan ketebalan tidak lebih dari 1,0 mm. Ketebalan <1,0 mm adalah ketebalan yang umum digunakan pada sediaan patch. Apabila terlalu tipis akan menyulitkan dalam pemakaian. Diameter 0,5 cm merupakan diameter yang umum digunakan untuk menutup bagian ulser pada SAR. Bahan-bahan yang digunakan pada pembuatan patch adalah amoksisilin 0,93%, kombinasi polimer HPMC dan PVP dengan perbandingan 3:1, 6:1, 9:1, 12:1 dan 15:1, bahan penambah rasa dan aroma serta bahan sebagai humektan. Formula tersebut didapatkan dari hasil *trial and error*, dimana formula dengan perbandingan 1:1 dan 2:1 ketika sudah dikeringkan dan dicetak, patch susah di lepas dari cetakan dan ketika ditekuk patch mudah patah. Rancangan formula patch disajikan pada Tabel 2.



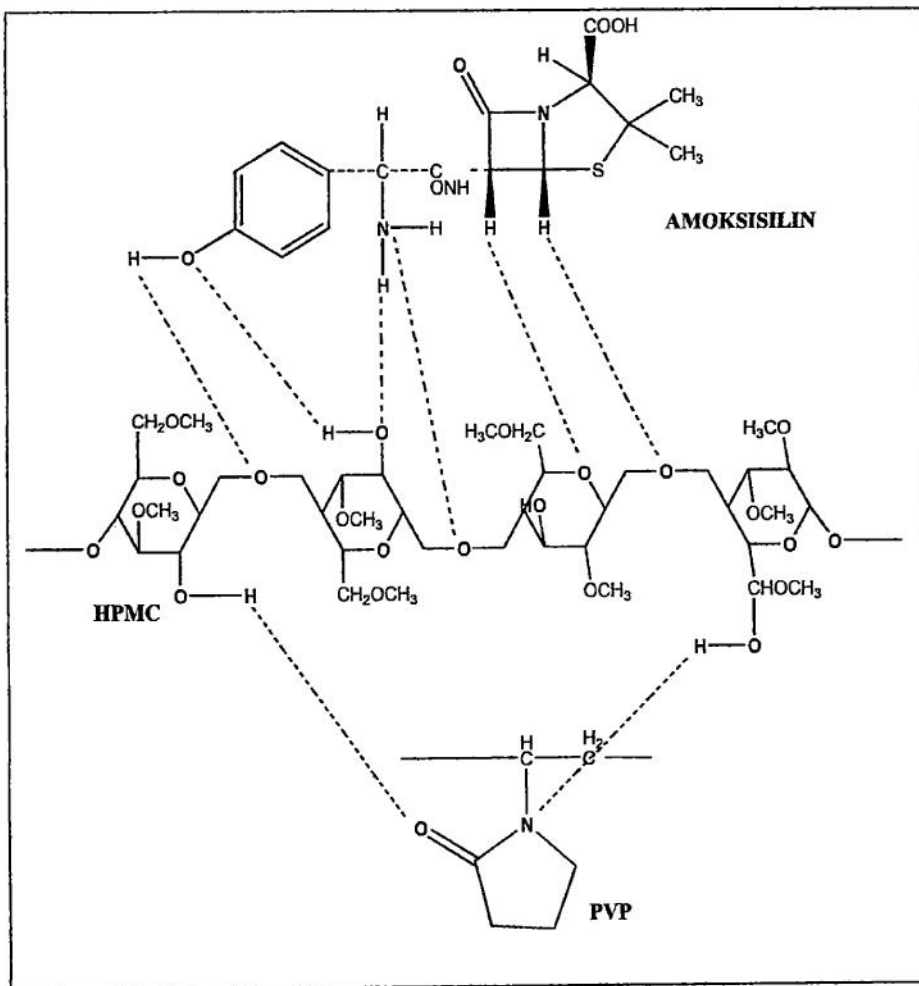
**Gambar 8.** Patch Amoksisilin (A) Formula 1, HPMC:PVP (3:1), (B) Formula 2, HPMC:PVP (6:1), (C) Formula 3, HPMC:PVP (9:1), (D) Formula 4, HPMC:PVP (12:1) dan (E) Formula 5, HPMC:PVP (15:1).

Seluruh formula dibuat dengan menggunakan metode *solvent casting* yaitu setiap material patch dilarutkan dengan pelarutnya terlebih dahulu kemudian dicampur dan dicetak. Dari formula diatas didapatkan hasil seperti pada Gambar 8.

Dalam penelitian ini HPMC, PVP dan amoksisilin membentuk gel jernih ketika dilarutkan dengan etanol 96% dan dengan penambahan aquadest. Penambahan gliserin berfungsi sebagai humektan (Rowe *et al*, 2009) yang dapat menjaga kelembapan patch agar tidak terlalu keras dan tidak mudah rapuh ketika dilipat, sedangkan *peppermint essens* ditambahkan sebagai penambah rasa dan aroma. Terbentuknya lembaran patch terjadi ketika polimer mengalami disolusi dalam pelarutnya, disolusi polimer tersebut terjadi dalam dua tahap yang tumpang tindih. Tahap pertama yaitu selama kontak, molekul-molekul pelarut mulai mendifusi dengan segera ke dalam partikel-partikel padat, kemudian perlahan-lahan mengembangkannya dan mengubahnya menjadi partikel-partikel gel. Molekul-molekul polimer tersolvasi dalam permukaan partikel yang mengembang perlahan-lahan menjadi terjerat satu dan lainnya dan secara perlahan mendifusi keluar ke dalam pelarut. Tahap selanjutnya dapat dipercepat dengan pengadukan yang mengusutkan rantai polimer yang teranyam dan mengurangi tebal dari lapisan cairan stagnan disekeliling tiap partikel (Martin *et al.*, 1993).

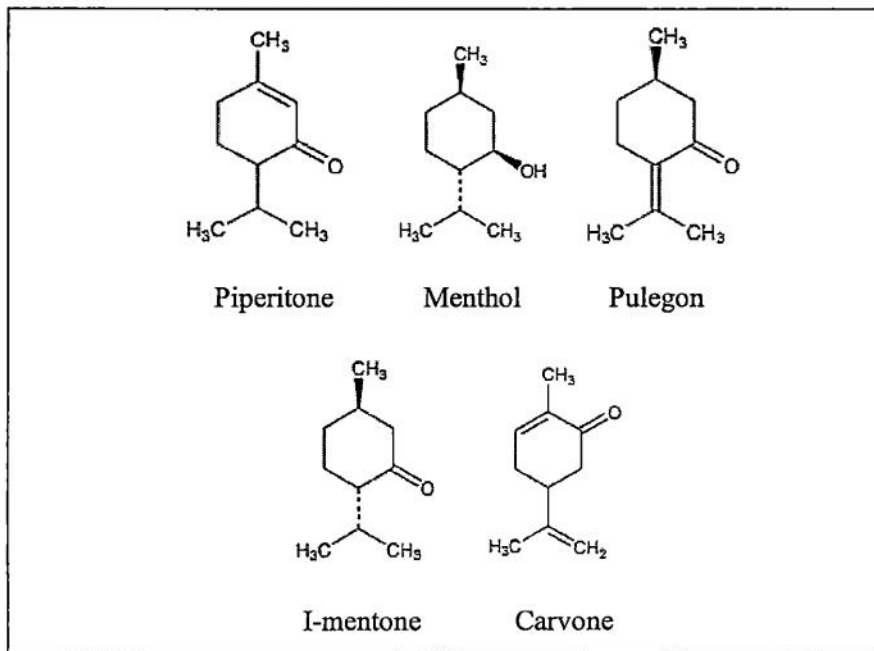
Selain itu terbentuknya patch juga diduga karena adanya *crosslink* seperti yang diilustrasikan pada Gambar 9. *Crosslink* terjadi karena adanya ikatan hidrogen antara HPMC, PVP dan zat aktif amoksisilin yaitu adanya interaksi

antara gugus hidroksil (-OH) yang dimiliki oleh polimer HPMC dan amoksisilin dengan gugus karbonil (C=O) yang dimiliki oleh polimer PVP. Mekanisme interaksi tersebut yaitu atom H pada gugus fungsi akan ditarik oleh atom yang memiliki perbedaan keelektronegatifan yang besar seperti O, N dan F (Satyajit dan Lutfun, 2009). Semakin banyak ikatan hidrogen yang terbentuk maka patch yang dihasilkan akan semakin elastis dan tidak rapuh.



**Gambar 9.** Ilustrasi *crosslink* terbentuknya patch

Bahan tambahan *peppermint essens* dalam formulasi patch juga diduga dapat membentuk *crosslink* dengan polimer HPMC dan PVP serta zat aktif amoksisilin. Hal ini terjadi karena pada *peppermint essens* terdapat senyawa seperti pada Gambar 10 yang memiliki gugus elektronegatif yang diduga akan membentuk ikatan hidrogen dengan polimer HPMC dan PVP serta zat aktif amoksisilin.



**Gambar 10.** Senyawa yang terkandung dalam *peppermint oil* (Alankar, 2009)

Patch yang dihasilkan pada penelitian ini diharapkan menjadi bentuk sediaan topikal yang berefek lokal. Dimana zat aktif amoksisilin yang terkandung didalamnya hanya berefek pada bagian tempat aplikasi patch yaitu bagian ulser pada SAR. Sehingga diharapkan obat tidak berefek sistemik, karena apabila patch berefek sistemik, sedangkan dosis yang digunakan pada penelitian ini hanya 0,93%, dikhawatirkan akan adanya resiko resisten antibiotik amoksisilin. Desain sediaan patch yang berefek sistemik memiliki beberapa syarat yaitu: memiliki dosis kurang 20 mg per hari, waktu paruh pendek, tidak memberi efek toksik pada

kulit, berat molekul kurang dari 500 dalton, serta kelarutan dalam air dan minyak lebih besar dari 1 mg/mL (koefisien partisi rendah) (Aiache, 1993). Obat yang dapat diformulasikan dalam bentuk sistemik harus mudah menembus lipid, sedangkan pada penelitian ini obat amoksisilin yang digunakan yaitu dalam bentuk amoksisilin sodium yang bersifat hidrofilik, sehingga memungkinkan untuk patch amoksisilin yang dihasilkan berefek lokal.

Sifat mukoadhesif pada patch diperkirakan terbentuk karena adanya interaksi pembentukan ikatan hidrogen PVP, HPMC dan amoksisilin dengan komponen-komponen pembentuk mukus. Ketika patch kontak dengan mukosa akan terjadi penetrasi dari basis rantai polimer patch kedalam permukaan jaringan atau interpenetrasi rantai polimer dan mukosa, selanjutnya terbentuk ikatan hidrogen antara rantai (gugus fungsional) polimer dengan komponen-komponen pembentuk mukus. Semakin banyak ikatan hidrogen yang terjadi, semakin kuat ikatan yang terbentuk sehingga menurunkan tegangan permukaan dan mengakibatkan waktu lekat patch pada mukosa bertahan lama (Marfiana, 2014).

#### **B. Uji Karakteristik Fisik Patch**

Uji karakteristik fisik patch pada penelitian ini dilakukan dengan pemeriksaan fisik, uji keseragaman bobot, uji keseragaman ketebalan dan *swelling test*. Hasil uji karakteristik patch dapat dilihat pada Tabel 3.

**Tabel 3.** Hasil Uji Karakteristik Patch Amoksisilin

No	Formula	Karakteristik (Rata-rata $\pm$ SD)		
		Keseragaman Bobot (mg)	Keseragaman Ketebalan (cm)	% Swelling (%)
1.	F1	12,3 $\pm$ 1,37	0,1505 $\pm$ 0,0107	54,872 $\pm$ 10,10
2.	F2	11,755 $\pm$ 1,41	0,1555 $\pm$ 0,0079	69,018 $\pm$ 9,78
3.	F3	9,275 $\pm$ 1,12	0,1177 $\pm$ 0,0077	55,512 $\pm$ 9,06
4.	F4	9,82 $\pm$ 1,04	0,1405 $\pm$ 0,0069	57,106 $\pm$ 12,46
5.	F5	7,665 $\pm$ 0,445	0,1065 $\pm$ 0,0232	89,666 $\pm$ 11,66

### 1. Pemeriksaan Fisik

Pemeriksaan fisik ini dilakukan secara organolaptik. Patch yang dihasilkan yaitu F1, F2, F3, F4 dan F5 berwarna bening dan transparan, serta tidak berbau. Homogenitas patch dilihat secara kasat mata semua formula terlihat homogen.

### 2. Uji Keseragaman Bobot

Uji keseragaman bobot pada penelitian ini ditentukan sebagai representasi dari keseragaman dosis yang dimuat dalam tiap lembar patch dengan anggapan terdistribusi secara homogen. Keseragaman bobot yang dihasilkan dari lima formula didapatkan hasil yang berbeda-beda (Lampiran 1). Formula F1, F2, F3 dan F4 tidak memenuhi persyaratan Farmakope Indonesia yang mengacu pada standar uji keseragaman bobot tablet seperti pada Tabel 4. Jika ditimbang satu persatu tidak boleh lebih dari dua tablet yang masing-masing bobotnya menyimpang dari harga yang ditetapkan dalam kolom A, dan tidak ada satu tablet yang bobotnya menyimpang dari yang ditetapkan dalam kolom B.

**Tabel 4. Syarat Keseragaman Bobot Tablet**

Bobot rata-rata	Penyimpangan bobot rata-rata dalam %	
	A	B
25 mg atau kurang	15%	30%
26 mg sampai dengan 150 mg	10%	20%
151 mg sampai dengan 300 mg	7,5%	15%
Lebih dari 300 mg	5%	10%

Hasil dari penelitian ini keempat formula (F1, F2, F3 dan F4) tersebut tidak memenuhi persyaratan diperbolehkannya 2 patch yang menyimpang dari 15% rata-rata bobot patch. Namun pada persyaratan penyimpangan 30% dari rata-rata bobot patch, kelima formula sudah memenuhi persyaratan (Depkes RI, 1979).

Hasil uji keseragaman bobot patch memiliki CV (Lampiran 1) yang kurang baik, karena hanya F5 yang memiliki CV dibawah 10% yaitu sebesar 5,869%. Sedangkan F1, F2, F3 dan F4 memiliki CV diatas 10% (Lampiran 1), sehingga pada formulasi patch (F1, F2, F3 dan F4) ini memiliki bobot yang kurang seragam, hal ini terjadi karena pada saat proses pencetakan dan pengeringan patch pada tempat yang kurang datar sehingga menyebabkan patch yang tercetak tidak merata.

### 3. Uji Keseragaman Ketebalan

Keseragaman ketebalan sama halnya keseragaman bobot yang merepresentasikan dosis yang dimuat dalam tiap lembar patch dan juga mempengaruhi kemudahan dalam penggunaan patch. Uji keseragaman

ketebalan patch mengacu pada uji keseragaman dimensi pada sediaan tablet, dimana karakteristik patch yang baik harus memiliki keseragaman dimensi, kecuali dinyatakan lain, diameter patch tidak lebih dari 3 kali dan tidak kurang dari 1,33 tebal patch (Depkes RI, 1979). Namun pada penelitian ini hanya ketebalan patch yang diukur dikarenakan diameter patch dibuat sama menggunakan pembolong dengan diameter 0,5 cm. Masing-masing patch diukur ketebalannya menggunakan *micrometer scrup*. Menurut Mathiowitz *et al*, ukuran ketipisan patch yaitu antara 0,5 - 1,0 mm, apabila terlalu kecil akan menyulitkan dalam pemakaiannya, namun patch yang dihasilkan pada penelitian ini memiliki tebal rata-rata kurang dari 0,2 mm, sehingga diperlukannya perbaikan dalam proses pencetakan patch.

Hasil uji keseragaman ketebalan memiliki nilai CV yang baik yaitu kurang dari 10% (Lampiran 2), kecuali pada F5, yang memiliki CV lebih dari 10%. Sehingga pada formulasi patch F1, F2, F3, dan F4 memiliki ketebalan yang seragam.

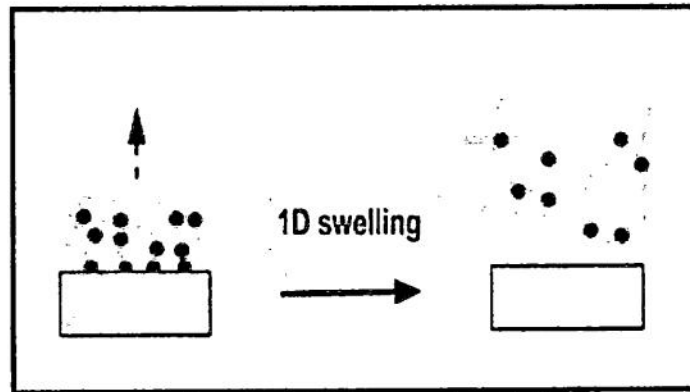
#### **4. *Swelling Test (% swelling)***

*Percent age swelling* adalah kemampuan patch untuk mengembang yang menunjukkan kemampuan suatu material untuk menyerap suatu larutan, baik air maupun cairan tubuh hingga mencapai keadaan setimbang. Banyaknya cairan yang mampu diserap oleh patch mempengaruhi kemampuan difusi, sehingga dapat meningkatkan pelepasan obat serta dapat meningkatkan elastisitas patch. Membran hidrogel dapat mengembang dalam medium cair, hal ini menunjukkan bahwa polimer mampu mengabsorpsi medium tanpa ikut

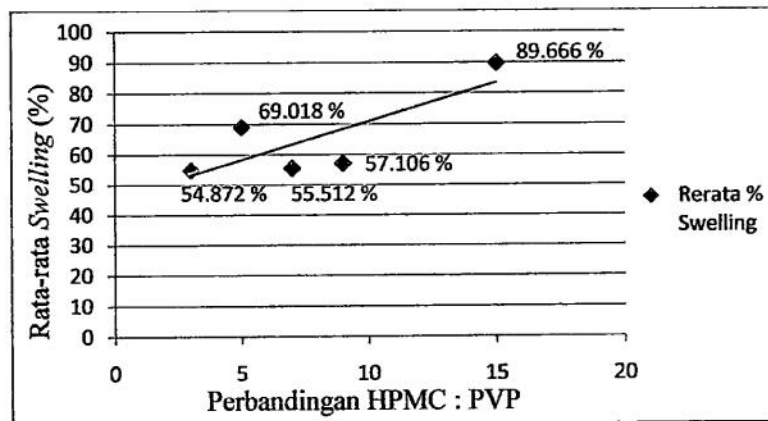


larut didalamnya. Medium cair yang digunakan pada penelitian ini yaitu NaCl fisiologis. Larutan NaCl fisiologis merupakan salah satu jenis larutan garam yang umumnya digunakan untuk pengujian daya serap terhadap air (*swelling*) (Erizal, 2010).

Semakin banyak polimer hidrogel menyerap air, maka semakin baik sifat biokompatibilitasnya. Biokompatibilitas polimer hidrogel dipengaruhi oleh % *swelling*. Biokompatibilitas polimer hidrogel secara umum berhubungan dengan sifat hidrofilik (Ganji *et al.*, 2010). HPMC dan PVP merupakan polimer hidrofilik, dimana ketika terjadi kontak dengan air atau cairan tubuh maka akan terjadi hidrasi dan peregangan rantai sehingga dapat membentuk lapisan gel yang diilustrasikan seperti pada Gambar 11. Adanya peregangan rantai tersebut tidak menyebabkan material patch mudah larut dan hancur karena di dalam jaringan polimer terdapat gugus hidrofilik dari polimer HPMC dan PVP yang mengalami *crosslink*. Peningkatan densitas *crosslink* yang terjadi antara ikatan HPMC dan PVP akan diikuti dengan penurunan % *swelling*, penurunan jumlah gugus hidrofilik dan patch yang terbentuk akan menjadi kaku (Gooch, 2002). Hasil uji % *swelling* pada penelitian ini didapat seperti pada Gambar 12.



Gambar 11. Ilustrasi *Swelling patch* (Mateescu *et al.*, 2012)



Gambar 12. Hubungan formula dengan % *swelling*

Berdasarkan Gambar 12, hubungan antara perbandingan HPMC dan PVP dengan % *swelling* memberikan gambaran sebuah pola. Pola tersebut adalah ketika konsentrasi HPMC dan PVP semakin tinggi maka % *swelling* meningkat. Hal tersebut dikarenakan semakin tinggi perbandingan HPMC dan PVP semakin banyak gugus aktif dari HPMC yang tidak membentuk *crosslink* dengan PVP dan amoksisilin. Gugus aktif tersebut akan dimanfaatkan oleh air untuk membentuk ikatan hidrogen sehingga patch

mengembang dan memberi nilai *swelling* yang tinggi. Penyebaran nilai % *swelling* terhadap garis *trend* yang jauh dimungkinkan karena pada saat pembuatan (formulasi) patch tidak ada standar dalam pembuatannya yang meliputi lama, waktu, kecepatan dan suhu pengadukan.

Koefisien variansi (CV) yang diperoleh menunjukkan hasil yang kurang baik (Lampiran 3) karena CV dari semua formula lebih dari 10%, hal ini menunjukkan bahwa % *swelling* dari setiap formula sangat bervariasi. Uji normalitas dari uji % *swelling* diuji menggunakan Shapiro-Wilk menunjukkan bahwa data terdistribusi normal dengan nilai  $p > 0,05$  (Tabel 5) dan selanjutnya analisis data dilakukan dengan skala pengukuran menggunakan uji *one way* ANOVA.

**Tabel 5.** Uji Normalitas % *Swelling*

Perlakuan	Kolmogorov-Smirnov(a)			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Swelling Formula 1	.222	5	.200(*)	.970	5	.874
Formula 2	.301	5	.158	.865	5	.248
Formula 3	.148	5	.200(*)	.985	5	.958
Formula 4	.157	5	.200(*)	.967	5	.857
Formula 5	.176	5	.200(*)	.939	5	.660

Dalam tabel uji statistik menggunakan *one way* ANOVA terlihat nilai  $p = 0,00$  ( $p < 0,05$ ) (Lampiran 4) yang mengidentifikasi adanya perbedaan yang bermakna dari setiap formula. Adanya perbedaan yang bermakna antar formula dapat dibuktikan dengan analisis lanjut menggunakan Post Hoc Test Tukey yang dilihat pada Lampiran 4. Pada analisis menggunakan Post Hoc

Test Tukey terlihat bahwa hanya formula 5 yang memiliki nilai  $p < 0,05$  yang berarti memiliki perbedaan rata-rata dengan formula yang lainnya.

Uji yang dapat dilakukan selanjutnya untuk menilai tingkat kekuatan patch yaitu uji kekuatan tarik atau *tensile strength*. Pada uji kekuatan tarik menghasilkan dua parameter yakni konstanta elastisitas ( $k$ ) dan *Ultimate Tensile Strength* (UTS). Kekuatan tarik digunakan untuk mengukur gaya yang dibutuhkan dalam menarik membran hidrogel sampai batas maksimal. Kekuatan tarik menggambarkan kemampuan suatu membran hidrogel dalam menahan, melindungi jaringan target dari gerakan atau gaya di lingkungan sekitar agar tidak terjadi perubahan struktur (Dhirisma, 2014).

Pada penelitian Rofifah (2015) yang menggunakan formula yang sama dengan penelitian ini diperoleh sebuah pola semakin tinggi konsentrasi HPMC maka semakin besar nilai konstanta elastisitas ( $k$ ) suatu membran hidrogel. Nilai konstanta elastisitas adalah ketetapan elastisitas patch dalam daerah elastis, jika semakin besar nilai konstanta elastisitas, maka patch akan bersifat semakin tidak elastis atau semakin kaku. Hal ini disebabkan karena adanya sifat deformasi elastis pada HPMC (Angeline dan Lannie, 2011). HPMC mampu membentuk struktur membran hidrogel yang kuat dan kental tetapi memiliki sifat deformasi elastis di mana akan terjadi perubahan bentuk pada membran saat gaya ( $F$ ) atau beban mulai bekerja dan akan kembali ke bentuk dan ukuran semula ketika gaya ( $F$ ) atau beban ditiadakan. Berdasarkan penelitian tersebut maka dapat diperoleh suatu gambaran bahwa % *swelling* berbanding lurus dengan konstanta elastisitas ( $k$ ).

Perhitungan *Ultimate Tensile Strength* (UTS) yang diperoleh pada penelitian yang dilakukan Rofifah (2015) diperoleh hasil  $F2 > F4 > F1$ . Titik terjadinya UTS adalah ketika patch melewati titik luluh dan mulai mengalami deformasi plastis atau telah memasuki daerah plastis. Sehingga meskipun beban telah dilepaskan, patch tidak dapat kembali ke bentuk semula. Hasil yang diperoleh dipengaruhi oleh sifat PVP yang lebih rapuh bila dibandingkan dengan HPMC, hal ini juga dikemukakan oleh Lakouraj *et al.* (2005) yang menyatakan PVP memiliki kekuatan mekanik yang lemah.

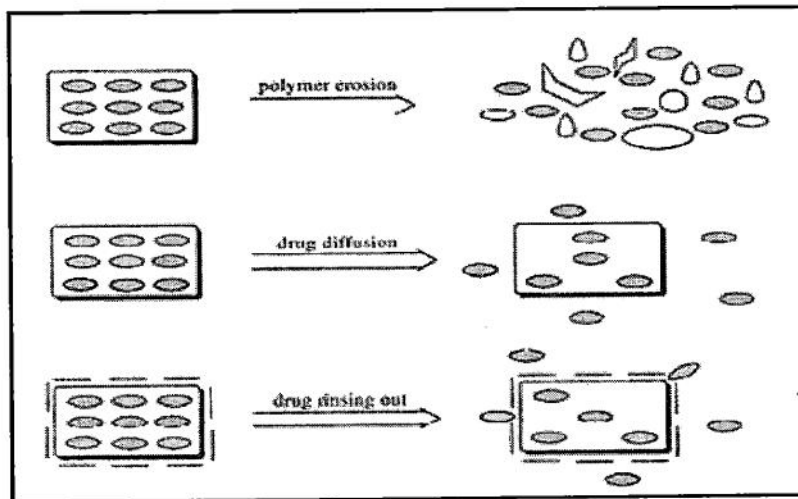
Berdasarkan uraian uji *swelling* dan uji kekuatan tarik diatas, dapat digunakan untuk memperkirakan apakah patch amoksisilin yang diperoleh akan memiliki performa yang baik saat diaplikasikan di bagian ulser pada penderita SAR. Uji *swelling* menggambarkan ketika patch diaplikasikan maka patch akan mengembang sehingga obat dapat *release*, sedangkan uji kekuatan tarik menggambarkan ketika patch diaplikasikan dapat elastis atau tidak ketika terjadi tarikan atau gesekan pada rongga mulut.

### C. Uji Daya Antibakteri

Uji daya antibakteri ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas dari patch dalam melepaskan amoksisilin dari matriknya sehingga menghambat bakteri *Streptococcus sanguis* yang merupakan salah satu bakteri penyebab SAR. Metode yang digunakan yaitu metode difusi agar, zona hambat ditentukan dengan mengukur diameter hambatan jernih yang mengelilingi patch atau *paperdisk*. Efektivitas patch dibandingkan dengan kontrol positif dan negatif. Kontrol positif yang digunakan yaitu amoksisilin 0,45 % dan 0,9 %, sedangkan kontrol negatif

menggunakan kelima formula patch tanpa zat aktif (Non 1, Non 2, Non 3, Non 4, dan Non 5) serta aquadest yang diteteskan dalam *paperdisk*.

Bentuk sediaan lain seperti suatu kristal, pelet atau granul obat biasanya dilapisi dengan beberapa lapisan polimer agar sesuai dengan tingkat *release* atau pelepasan obat yang diharapkan. Gambar 13 menunjukkan agen terapi secara bertahap dirilis sebagai hasil erosi polimer atau difusi atau *rinsing out* dari lapisan polimer (Uhrich *et al.*, 1999).



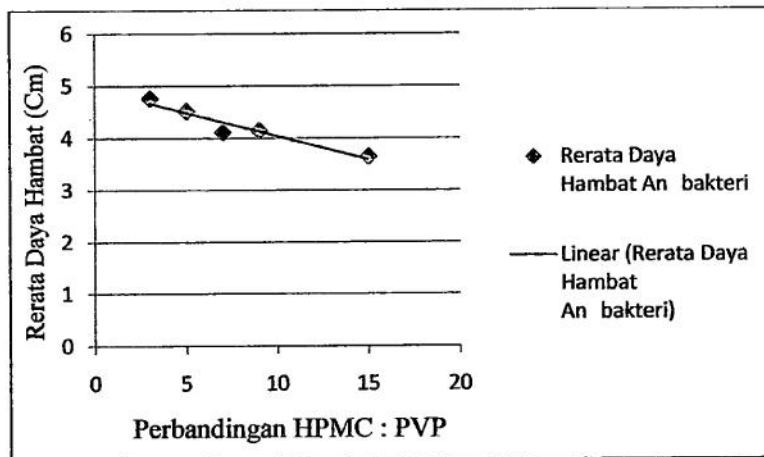
**Gambar 13.** Mekanisme *control release* agen terapeutik (Uhrich *et al.*, 1999)

Sama halnya dengan pelepasan obat pada sediaan patch dapat terjadi dengan cara difusi ketika patch mengalami *swelling* dan dengan cara erosi ketika patch larut atau terkikis oleh cairan mukosa. Pada saat diaplikasikan, patch akan kontak dengan air atau cairan tubuh sehingga akan terjadi hidrasi dan peregangan rantai polimer (Gambar 11), maka pada saat itu pula zat aktif dapat lepas dari rantai polimer. Sehingga berdasarkan uraian diatas kemampuan patch mengembang/*swelling* dapat mempengaruhi efektifitas patch. Hasil uji daya antibakteri patch amoksisil dapat dilihat pada Tabel 6 dan Gambar 14.

**Tabel 6.** Hasil Uji Daya Antibakteri

No	Formula	Nilai Rata-Rata Zona Hambat (cm) $\pm$ SD
1.	F1	4,767 $\pm$ 0,633
2.	F2	4,525 $\pm$ 0,177
3.	F3	4,117 $\pm$ 0,126
4.	F4	4,15 $\pm$ 0,265
5.	F5	3,65 $\pm$ 0,05
6.	Non 1	1,667 $\pm$ 0,076
7.	Non 2	1,817 $\pm$ 0,104
8.	Non 3	1,7 $\pm$ 0,05
9.	Non 4	1,85 $\pm$ 0,085
10.	Non 5	1,667 $\pm$ 0,076
11.	Amoksisilin 0,45%	5,067 $\pm$ 0,425
12.	Amoksisilin 0,9%	5,883 $\pm$ 1,617
13.	Aquades	0 $\pm$ 0

Secara berurutan rata-rata diameter terlebar yang dihasilkan terdapat pada formula F1>F2>F4>F3>F5. Hasil tersebut berbanding terbalik dengan data % *swelling* (Gambar 11). Data hasil % *swelling* F5 memiliki kemampuan mengembang/*swelling* tertinggi, namun pada data hasil uji daya antibakteri F5 memiliki rata-rata diameter hambat terkecil. Daya hambat antibakteri patch membentuk suatu gambaran pola seperti pada Gambar 14, dimana profil yang terbentuk memiliki pola semakin tinggi konsentrasi HPMC maka semakin kecil daya hambat antibakterinya. Berdasarkan teori seharusnya semakin besar % *swelling* maka obat yang dilepaskan akan semakin banyak, sehingga diameter hambat yang diperoleh semakin lebar.



**Gambar 14.** Hubungan Formula dan Daya Hambat Antibakteri

Dalam penelitian ini formula patch yang digunakan memiliki perbandingan konsentrasi HPMC dan PVP yang berbeda-beda, sehingga *crosslink* atau ikatan hidrogen yang dihasilkan juga berbeda. Pada Gambar 9 terlihat bahwa monomer HPMC dapat membentuk ikatan hidrogen dengan monomer PVP dan amoksisilin, sehingga diduga pada konsentrasi HPMC yang lebih rendah ikatan hidrogen dengan zat aktif amoksisilin relatif lebih sedikit, sehingga zat amoksisilin hanya terjerat pada *crosslink* yang terbentuk, dan ketika patch mengalami *swelling* zat aktif amoksisilin dapat *release* dari sediaan patch. Sedangkan pada konsentrasi HPMC yang semakin tinggi maka ikatan hidrogen yang terbentuk akan semakin banyak, sehingga zat aktif amoksisilin terikat oleh ikatan hidrogen dari polimer HPMC yang menyebabkan obat yang *release* dari patch semakin sedikit.

Kontrol positif yaitu amoksisilin 0,45% dan 0,9% didapatkan hasil yang hampir sama dengan kelima formula patch (Tabel 5), sehingga komponen yang terkandung dalam patch amoksisilin ini tidak menghambat efektifitas dari zat aktif. Pada kontrol negatif, yaitu kelima formula tanpa menggunakan zat aktif



(Non1, Non 2, Non 3, Non 4 dan Non 5) menunjukkan hasil adanya diameter hambat (Tabel 5), hal ini terjadi karena dalam komponen formula patch terdapat *peppermint essens*. Pada penelitian sebelumnya diketahui bahwa minyak *mint* mengandung golongan senyawa monoterpen yang memiliki aktivitas sebagai antibakteri (Oyedeki dan Afolayan, 2006). Sedangkan pada kontrol negatif yang menggunakan aquadest didapatkan hasil tidak adanya hambatan pertumbuhan bakteri *Streptococcus sanguis*.

Hasil penelitian ini juga membuktikan bahwa antibiotik amoksisilin dapat menghambat pertumbuhan bakteri *Streptococcus sanguis*. Mekanisme kerja amoksisilin adalah menghambat pembentukan mukopeptida yang diperlukan untuk sintesis dinding sel mikroba (Istiantoro dan Ganiswarna, 1995), sehingga ketika bakteri *Streptococcus sanguis* akan mensintesis dinding selnya terhambat oleh adanya amoksisilin. Menurut Masuda *et al.* (2012) berdasarkan penelitian yang dilakukan, amoksisilin memiliki *Minimal Inhibitory Concentration* (MIC) terhadap bakteri *Streptococcus sanguis* berkisar antara 16 - 128 µg/ml atau 0,0016% - 0,0128%, sedangkan kadar amoksisilin yang digunakan pada penelitian ini sebesar 0,93% sehingga kadar obat yang terkandung pada patch diatas kadar MIC.

Data dari hasil uji daya antibakteri yang didapat dianalisis secara kuantitatif dengan metode statistik parametrik yaitu *One Way ANOVA*. Sebelumnya dilakukan test normalitas menggunakan Shapiro-Wilk dan didapatkan nilai  $p > 0,05$  kecuali pada formula Non 4 (Tabel 7).

**Tabel 7.** Uji Normalitas Daya Antibakteri

Perlakuan	Kolmogorov-Smirnov(a)			Shapiro-Wilk			
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.	
Swelling Formula	Formula 1	.310	3	.	.898	3	.380
	Formula 2	.232	3	.	.980	3	.726
	Formula 3	.219	3	.	.987	3	.780
	Formula 4	.314	3	.	.893	3	.363
	Formula 5	.175	3	.	1.000	3	1.000
Non	Non 1	.385	3	.	.984	3	.637
	Non 2	.292	3	.	.923	3	.463
	Non 3	.175	3	.	1.000	3	1.000
	Non 4	.385	3	.	.750	3	.000
	Non 5	.253	3	.	.984	3	.637
Amox 0,45%	.319	3	.	.885	3	.339	
Amox 0,9%	.374	3	.	.776	3	.059	

Pada tabel uji statistik menggunakan *One Way* ANOVA terlihat nilai  $P = 0,00$  ( $P < 0,05$ ) (Lampiran 7) yang mengidentifikasi adanya perbedaan yang bermakna dari setiap formulasi. Adanya perbedaan yang bermakna antar formula dapat dibuktikan dengan analisis lanjut menggunakan Post Hoc Test Tukey yang dilihat pada Lampiran 7. Pada uji Lampiran 7 dapat dilihat pada kelima formula didapatkan hasil  $p < 0,05$ , hal tersebut menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada tiap formula patch (F1, F2, F3, F4 dan F5). Pada kelima formula juga didapatkan nilai  $p < 0,05$  terhadap kontrol positif amoksisilin 0,45%, namun pada kontrol positif amoksisilin 0,9% hanya F1 dan F2 yang tidak memiliki nilai  $p < 0,05$ . Perbandingan dengan kontrol negatif, baik patch tanpa zat aktif amoksisilin maupun aquadest menunjukkan nilai  $p > 0,05$  sehingga dapat diartikan adanya perbedaan yang signifikan antara kontrol negatif terhadap kelima formula dan terhadap kontrol positif.

Patch amoksisilin yang dihasilkan pada penelitian ini, dikhawatirkan dapat menyebabkan resistensi terhadap antibiotik amoksisilin apabila zat aktif terabsorpsi ke dalam pembuluh darah ketika patch diaplikasikan pada daerah ulser. Hal ini dapat terjadi karena polimer penyusun patch yaitu HPMC dan PVP merupakan polimer yang dapat larut dalam air (Rowe *et al.*, 2009). Oleh karena itu perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk menguji apakah patch amoksisilin yang dihasilkan dapat berefek lokal seperti yang diharapkan atau tidak. Polimer jenis lain yang tidak larut dalam air seperti *Ethylcellulose* (EC) (Rowe *et al.*, 2006) mungkin dapat direkomendasikan untuk mencegah obat terabsorpsi ke dalam pembuluh darah, sehingga patch hanya dapat berefek lokal.

Selain menguji efek lokal dari patch amoksisilin, uji yang perlu dilakukan selanjutnya yaitu uji disolusi dan stabilitas patch amoksisilin. Uji disolusi perlu dilakukan untuk melihat berapa kadar obat yang keluar dari sediaan (Saptarini dan Rusniyanti, 2012). Uji disolusi patch amoksisilin dapat dilakukan dengan cara patch dilarutkan dalam medium buffer fosfat pH 5 dengan volume 5 mL dan diaduk menggunakan *magnetic stirrer* dengan kecepatan 75 rpm. Larutan *aliquots* dari medium tersebut diambil setiap 1, 5, 10, dan 30 menit dan absorbansinya diukur menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 271 nm. Sedangkan uji stabilitas perlu dilakukan karena struktur beta laktam pada amoksisilin mudah mengalami degradasi. Pengujian degradasi amoksisilin dapat dilakukan dengan mengukur presentase kadar amoksisilin dalam sediaan dengan menggunakan metode HPLC sesuai USP 30 *reverse phase* (Talago, 2014).