

BAB IV

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

A. HASIL PENELITIAN

1. Determinasi Tanaman

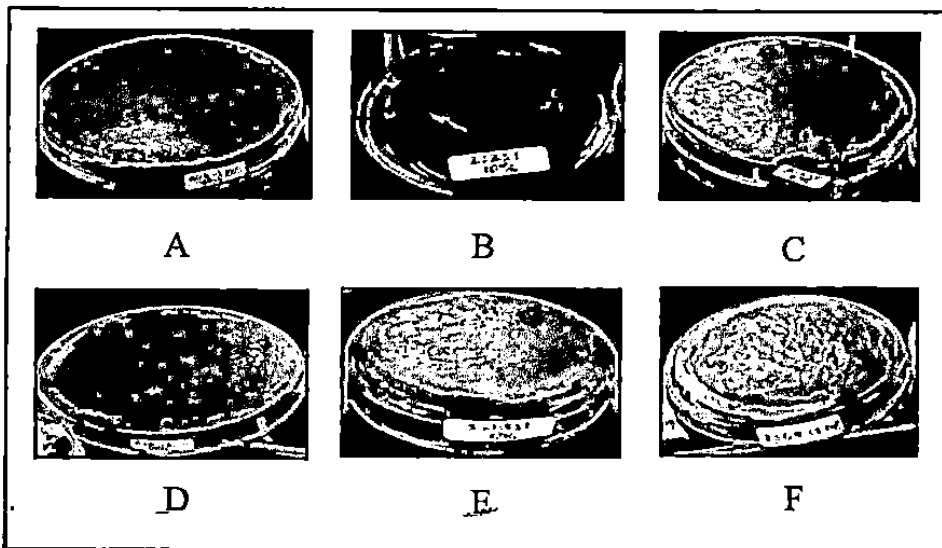
Determinasi buah delima dilakukan di laboratorium biologi farmasi, Fakultas Farmasi UGM. Hasil determinasi ini menunjukkan bahwa buah delima yang dipakai untuk penelitian ini adalah spesies *Punica granatum* L.

2. Ekstraksi Kulit Buah Delima (*Punica granatum* L.)

Metode ekstraksi yang digunakan dalam penelitian ini adalah metode maserasi. Pelarut yang digunakan adalah etanol 70%. Berat ekstrak kental yang dihasilkan dari 150 gram simplisia adalah 95,415 gram, dan rendemen ekstraknya adalah 63,61%.

3. Formulasi Patch Mukoadesif

Patch mukoadhesif dibuat 6 formula dengan perbedaan konsentrasi ekstrak dan polimer. Secara lengkap rancangan formulasi sediaan patch dapat dilihat pada tabel 2. Dari formula tersebut, diperoleh hasil seperti gambar dibawah ini:



Gambar 9. Patch Mukhoadesif Ekstrak Kulit Buah Delima (A) Formula 1, HPMC:PVP:Chitosan (2:2:1) ekstrak 5%, (B) Formula 2, HPMC:PVP:Chitosan (2:2:1) ekstrak 10%, (C) Formula 3, HPMC:PVP:Chitosan (3:2:1) ekstrak 5%, (D) Formula 4, HPMC:PVP:Chitosan (3:2:1) ekstrak 10%, (E) Formula 5, HPMC:PVP:Chitosan (6:3:2) ekstrak 5%, dan (F) Formula 6, HPMC:PVP:Chitosan (6:3:2) ekstrak 10%.

Secara organoleptik, patch berbentuk film, tidak berbau dan berwarna kuning. Warna kuning ini diperoleh dari ekstrak kulit buah delima. Patch dengan konsentrasi ekstrak 10% berwarna lebih pekat dibandingkan patch dengan konsentrasi ekstrak 5%. Dari keenam formula, F5 dan F6 merupakan formula yang memiliki penampilan fisik yang lebih menarik dan mudah dilepas dari cetakan.

4. Uji Karakteristik Fisik Patch

Uji karakteristik patch dilakukan dengan cara pengujian keseragaman bobot, keseragaman dimensi, % *swelling*, *weight loss* selama 30 dan 60 menit, pH permukaan, uji waktu lekat dan *folding endurance test*. Uji ini dilakukan untuk mengetahui karakteristik fisik patch mukhoadesif ekstrak kulit buah delima yang dihasilkan. Hasil

uji karakteristik patch mukhoadesif dapat dilihat pada tabel 3

Tabel 3. Hasil Uji Karakteristik Patch Mukhoadesif

No	Karakteristik	Formula (rata-rata ± SD)					
		F1	F2	F3	F4	F5	F6
1	Keseragaman Bobot (mg) ^a	17 ± 1,06	21 ± 0,83	10 ± 0,47	16 ± 0,79	17 ± 0,67	21 ± 0,94
2	Keseragaman Dimensi (mm) ^b	0,347 ± 0,024	0,335 ± 0,008	0,169 ± 0,007	0,284 ± 0,007	0,239 ± 0,019	0,44 ± 0,03
3	% swelling (%) ^c	56,41 ± 36,72	115,08 ± 43,27	81,41 ± 5,55	59,43 ± 30,10	77,72 ± 4,03	97,91 ± 23,80
4	Rasio Weight Loss 30' °	0,70 ± 0,05	0,50 ± 0,12	0,52 ± 0,09	0,24 ± 0,03	0,33 ± 0,03	0,05 ± 0,09
5	Rasio Weight Loss 60' °	0,63 ± 0,03	0,78 ± 0,14	0,28 ± 0,02	0,33 ± 0,12	0,40 ± 0,04	0,32 ± 0,09
6	pH Permukaan °	3,23 ± 0,12	2,93 ± 0,56	3,18 ± 0,12	3,24 ± 0,09	3,14 ± 0,01	3,25 ± 0,09
7	Waktu lekat (menit) °	19,58 ± 7,78	68,20 ± 21,65	25,22 ± 14,43	68,28 ± 28,52	96,50 ± 51,67	59,57 ± 54,45
8	Folding Endurance (kali) °	4 lipatan	4 lipatan	2 lipatan	1 lipatan	1 lipatan	2 lipatan

Keterangan : ^an=20, ^bn=10 dan ^cn=3

5. Uji Stabilitas Fisik Patch dan Analisis Data

a. Uji Stabilitas Fisik Patch

Uji stabilitas fisik patch merupakan uji lanjutan setelah patch diuji karakteristik sediaan dan dipilih satu patch terbaik, yaitu F6. Uji ini dilakukan untuk melihat perubahan karakteristik fisik patch selama satu minggu dengan parameter pengujian yang sama pada uji karakteristik fisik patch, yang diberi rentang pada hari ke 1, 3, 5 dan 7. Hasil uji stabilitas ini akan diuji menggunakan analisis SPSS.

Tabel 4. Hasil Uji Stabilitas Fisik Patch

No	Karakteristik	Hari (rata-rata ± SD)			
		1	3	5	7
1	Keseragaman Bobot (g) ^a	21 ± 0,94	22 ± 2,48	21 ± 2,01	21 ± 2,28
2	Keseragaman Dimensi (mm) ^b	0,44 ± 0,03	0,38 ± 0,02	0,35 ± 0,03	0,32 ± 0,03
3	% swelling (%) ^c	97,91 ± 23,80	71,00 ± 31,84	45,53 ± 3,89	42,93 ± 14,08
4	Rasio Weight Loss 30' ^c	0,05 ± 0,09	0,29 ± 0,04	0,02 ± 0,02	0,10 ± 0,00
5	Rasio Weight Loss 60' ^c	0,32 ± 0,09	0,22 ± 0,16	0,11 ± 0,02	0,17 ± 0,03
6	pH Permukaan ^c	3,25 ± 0,09	3,24 ± 0,01	3,14 ± 0,06	3,22 ± 0,05
7	Waktu lekat (menit) ^c	59,57 ± 54,45	193,36 ± 32,74	180,23 ± 0,13	180,67 ± 92,95
8	Folding Endurance (kali) ^c	4 lipatan	4 lipatan	2 lipatan	1 lipatan

Keterangan : ^an=20, ^bn=10 dan ^cn=3

b. Analisis Data Uji Stabilitas Fisik Patch

Analisis uji stabilitas fisik patch menggunakan uji analisis SPSS, dimana masing-masing uji menggunakan uji analisis yang berbeda sesuai jenis sampel yang diambil dan jumlah datanya.

(1). Uji Stabilitas Keseragaman Bobot

Hasil analisis uji stabilitas fisik keseragaman bobot hari ke 1, 3, 5 dan 7 menunjukkan data terdistribusi tidak normal ($P < 0,05$), sehingga analisis statistik menggunakan uji *Friedman* dan dilanjutkan dengan uji *Wilcoxon*.

Tabel 5. Uji Normalitas Keseragaman Bobot Patch

	Tests of Normality					
	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	Df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Keseragaman Bobot Hari Ke-1	,238	20	,004	,880	20	,018
Keseragaman Bobot Hari Ke-3	,158	20	,200*	,963	20	,601
Keseragaman Bobot Hari Ke-5	,183	20	,077	,933	20	,178
Keseragaman Bobot Hari Ke-7	,204	20	,028	,939	20	,233

a. Lilliefors Significance Correction

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

Tabel 7. Hasil Analisis Statistik Keseragaman Bobot Patch Menggunakan Uji Wilcoxon

Test Statistics^d

	Z	Asymp. Sig. (2-tailed)
Keseragaman Bobot hari ke-1 - Keseragaman Bobot hari ke-3	-1,210 ^a	,226
Keseragaman Bobot hari ke-1 - Keseragaman Bobot hari ke-5	-,573 ^b	,566
Keseragaman Bobot hari ke-1 - Keseragaman Bobot Hari ke-7	-,605 ^b	,545
Keseragaman Bobot hari ke-3 - Keseragaman Bobot hari ke-5	-3,216 ^b	,001
Keseragaman Bobot hari ke-3 - Keseragaman Bobot Hari ke-7	-3,499 ^b	,000
Keseragaman Bobot hari ke-5 - Keseragaman Bobot Hari ke-7	,000 ^c	1,000

- Based on positive ranks.
- Based on negative ranks.
- The sum of negative ranks equals the sum of positive ranks.
- Wilcoxon Signed Ranks Test

(2) Uji Stabilitas Keseragaman Dimensi

Tabel 8. Hasil Analisis Statistik Keseragaman Dimensi Patch Menggunakan Paired Sample Test

		Paired Samples Test					t	df	Sig. (2-tailed)
		Paired Differences			95% Confidence Interval of the Difference				
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	Lower	Upper			
Pair 1	Keseragaman Dimensi Hari 1 - Keseragaman Dimensi Hari 3	,05000	,02211	,00699	,03418	,06582	7,151	9	,000
Pair 2	Keseragaman Dimensi Hari 1 - Keseragaman Dimensi Hari 5	,08800	,02348	,00742	,07121	,10479	11,854	9	,000
Pair 3	Keseragaman Dimensi Hari 1 - Keseragaman Dimensi Hari 7	,11500	,02173	,00687	,09945	,13055	16,735	9	,000
Pair 4	Keseragaman Dimensi Hari 3 - Keseragaman Dimensi Hari 5	,03800	,01033	,00327	,03081	,04539	11,835	9	,000
Pair 5	Keseragaman Dimensi Hari 3 - Keseragaman Dimensi Hari 7	,08500	,01354	,00428	,05531	,07469	15,181	9	,000
Pair 6	Keseragaman Dimensi Hari 5 - Keseragaman Dimensi Hari 7	,02700	,00675	,00213	,02217	,03183	12,650	9	,000

(3) Uji Stabilitas *Sweeling test* (% *Sweeling*)

Hasil analisis uji stabilitas fisik % *sweeling* hari ke 1, 3, 5 dan

7 menunjukkan data terdistribusi normal ($P > 0,05$) dan uji t

statistik menggunakan uji *One Way ANOVA* dengan *Post Hoc Test*.

Tabel 9. Uji Normalitas % Swelling

Hari		Tests of Normality					
		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	Df	Sig.	Statistic	df	Sig.
% swelling	hari 1	,236	3	.	,977	3	,710
	hari 3	,316	3	.	,890	3	,355
	hari 5	,343	3	.	,843	3	,221
	hari 7	,346	3	.	,837	3	,206

a. Lilliefors Significance Correction

Tabel 10. Analisis Post Hoc Test Uji % Swelling

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons						
swelling LSD						
(I) hari	(J) hari	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
hari 1	hari 3	26,91000	17,29091	,158	-12,9629	66,7829
	hari 5	52,38000*	17,29091	,016	12,5071	92,2529
	hari 7	54,98667*	17,29091	,013	15,1138	94,8596
hari 3	hari 1	-26,91000	17,29091	,158	-66,7829	12,9629
	hari 5	26,47000	17,29091	,179	-14,4029	65,3429
	hari 7	28,07667	17,29091	,143	-11,7962	67,9496
hari 5	hari 1	-52,38000*	17,29091	,016	-92,2529	-12,5071
	hari 3	-25,47000	17,29091	,179	-65,3429	14,4029
	hari 7	2,60667	17,29091	,884	-37,2662	42,4796
hari 7	hari 1	-54,98667*	17,29091	,013	-94,8596	-15,1138
	hari 3	-28,07667	17,29091	,143	-67,9496	11,7962
	hari 5	-2,60667	17,29091	,884	-42,4796	37,2662

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

(4) Uji Stabilitas *Weight Loss*

Hasil analisis uji stabilitas fisik *weight loss* 30 dan 60 menit

($P < 0,05$), sehingga analisis statistik menggunakan uji *Kruskal Wallis* dan dilanjutkan dengan uji *Mann-Whitney*.

Tabel 11. Uji Normalitas *Weight Loss* 30 Menit

	Tests of Normality ^b					
	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Uji Weight Loss 30 Menit Hare ke 1	,385	3	.	,750	3	,000
Uji Weight Loss 30 Menit Hare ke 3	,276	3	.	,942	3	,537
Uji Weight Loss 30 Menit Hare ke 5	,385	3	.	,750	3	,000

a. Lilliefors Significance Correction

b. Uji Weight Loss 30 Menit Hare ke 7 is constant. It has been omitted.

Tabel 12. Uji Normalitas *Weight Loss* 60 Menit

	Tests of Normality					
	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Uji Weight Loss 60 Menit Hari Ke-1	,243	3	.	,972	3	,679
Uji Weight Loss 60 Menit Hari Ke-3	,325	3	.	,875	3	,309
Uji Weight Loss 60 Menit Hari Ke-5	,385	3	.	,750	3	,000
Uji Weight Loss 60 Menit Hari Ke-7	,385	3	.	,750	3	,000

a. Lilliefors Significance Correction

Tabel 13. Hasil Analisis Statistik *Weight Loss* Patch 30 Menit Menggunakan Uji *Mann-Whitney*

Ranks				Ranks				Ranks						
Hari	N	Mean Rank	Sum of Ranks	Hari	N	Mean Rank	Sum of Ranks	Hari	N	Mean Rank	Sum of Ranks			
weightloss	hari 1	3	2,00	6,00	weightloss	hari 1	3	3,33	10,00	weightloss	hari 1	3	3,00	9,00
	hari 3	3	5,00	15,00		hari 5	3	3,67	11,00		hari 7	3	4,00	12,00
	Total	6				Total	6				Total	6		

Test Statistics ^b		weightloss
Mann-Whitney U		,000
Wilcoxon W		6,000
Z		-1,993
Asymp. Sig. (2-tailed)		,046
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]		,100 ^a

a. Not corrected for ties.
b. Grouping Variable: Hari

Test Statistics ^b		weightloss
Mann-Whitney U		4,000
Wilcoxon W		10,000
Z		-,238
Asymp. Sig. (2-tailed)		,814
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]		1,000 ^a

a. Not corrected for ties.
b. Grouping Variable: Hari

Test Statistics ^b		weightloss
Mann-Whitney U		3,000
Wilcoxon W		9,000
Z		-,707
Asymp. Sig. (2-tailed)		,480
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]		,700 ^a

a. Not corrected for ties.
b. Grouping Variable: Hari

Tabel 14. Hasil Analisis Statistik *Weight Loss* Patch 60 Menit Menggunakan Uji *Mann-Whitney*

Ranks					Ranks				
Weight loss	hari	N	Mean Rank	Sum of Ranks	Weight loss	hari	N	Mean Rank	Sum of Ranks
	hari 1	3	4,33	13,00		hari 1	3	5,00	15,00
	hari 3	3	2,67	8,00		hari 5	3	2,00	6,00
	Total	6				Total	6		

Test Statistics ^b		Weight loss
Mann-Whitney U		2,000
Wilcoxon W		8,000
Z		-1,091
Asymp. Sig. (2-tailed)		,275
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]		,400 ^a

a. Not corrected for ties.
b. Grouping Variable: hari

Test Statistics ^b		Weight loss
Mann-Whitney U		,000
Wilcoxon W		6,000
Z		-1,993
Asymp. Sig. (2-tailed)		,046
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]		,100 ^a

a. Not corrected for ties.
b. Grouping Variable: hari

Ranks				
Weight loss	hari	N	Mean Rank	Sum of Ranks
	hari 1	3	5,00	15,00
	hari 7	3	2,00	6,00
	Total	6		

Test Statistics ^b		Weight loss
Mann-Whitney U		,000
Wilcoxon W		6,000
Z		-1,993
Asymp. Sig. (2-tailed)		,046
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]		,100 ^a

a. Not corrected for ties.
b. Grouping Variable: hari

(5) Uji Stabilitas Fisik Waktu Lekat Patch

Hasil analisis uji stabilitas fisik waktu lekat patch hari ke 1, 3, 5 dan 7 menunjukkan data terdistribusi normal ($P > 0,05$), sehingga analisis statistik menggunakan uji *One Way ANOVA* dengan *Post Hoc Test*.

Tabel 15. Uji Normalitas Uji Waktu Lekat Patch

Hari		Tests of Normality					
		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	Df	Sig.
mukoadhesif	hari 1	,277	3	.	,941	3	,531
	hari 3	,180	3	.	,999	3	,946
	hari 5	,240	3	.	,975	3	,694
	hari 7	,232	3	.	,980	3	,726

a. Lilliefors Significance Correction

Tabel 16. Analisis Pos Hoc Test Uji Waktu Lekat Patch

Pos Hoc Tests

Multiple Comparisons
Waktu Lekat Patch
LSD

(I) hari	(J) hari	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
hari 1	hari 3	-133,79000*	45,96618	,020	-239,7882	-27,7918
	hari 5	-120,66667*	45,96618	,030	-226,6649	-14,6685
	hari 7	-121,10000*	45,96618	,030	-227,0982	-15,1018
hari 3	hari 1	133,79000*	45,96618	,020	27,7918	239,7882
	hari 5	13,12333	45,96618	,783	-92,8749	119,1215
	hari 7	12,69000	45,96618	,789	-93,3082	118,6882
hari 5	hari 1	120,66667*	45,96618	,030	14,6685	226,6649
	hari 3	-13,12333	45,96618	,783	-119,1215	92,8749
	hari 7	-,43333	45,96618	,993	-106,4315	105,5649
hari 7	hari 1	121,10000*	45,96618	,030	15,1018	227,0982
	hari 3	-12,69000	45,96618	,789	-118,6882	93,3082
	hari 5	,43333	45,96618	,993	-105,5649	106,4315

B. PEMBAHASAN

1. Determinasi Tanaman

Determinasi bertujuan untuk menetapkan kebenaran yang berkaitan dengan ciri morfologi secara makroskopis tanaman buah delima (*Punica granatum* L.) terhadap kepustakaan. Determinasi dilakukan untuk menghindari kesalahan dalam pengumpulan bahan utama. Berdasarkan hasil determinasi, tanaman tersebut sesuai dengan bahan utama yang digunakan pada penelitian ini yaitu buah delima (*Punica granatum* L.) (lampiran 1).

2. Ekstraksi Kulit Buah Delima

Pembuatan ekstrak kulit buah delima dalam penelitian ini menggunakan cara maserasi, yaitu proses ekstraksi yang didasarkan pada kelarutan komponen terhadap komponen yang lain dalam campuran. Penyarian menggunakan etanol 70% karena bersifat semipolar sehingga dapat melarutkan senyawa yang bersifat polar dan non polar (Khopkar, 2008). Ekstrak kental yang diperoleh dari simplisia kulit delima yaitu 95,415 gram dengan rendemen ekstrak 63,61%. Hal ini menunjukkan bahwa proses ekstraksi memberikan efisiensi yang cukup memadai.

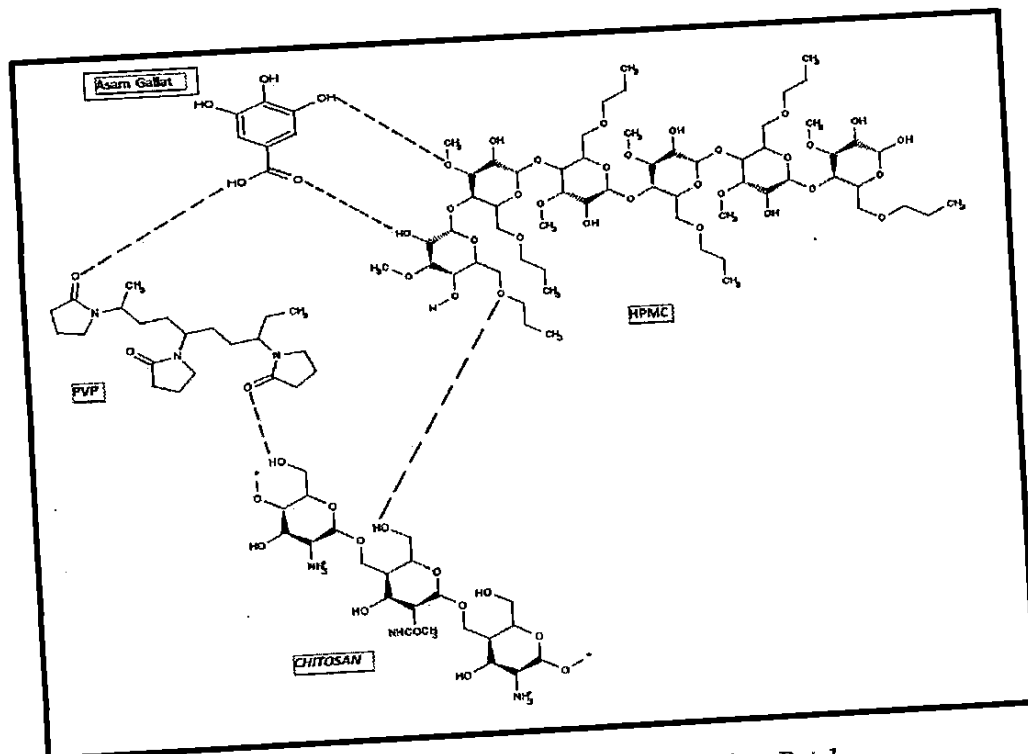
3. Formulasi Patch Mukoadhèsif

Formulasi patch mukoadhèsif dibuat dengan metode *solvent casting*, yaitu metode pembuatan patch yang setiap komponen di dalam patch dilarutkan terlebih dahulu dalam pelarutnya, kemudian dicampurkan dan dicetak. Patch dibuat dengan mencampurkan larutan kental polimer (HPMC,

tween 80, gliserin serta *peppermint oil*. Rancangan formula patch mukoadhesif disajikan pada tabel 2.

Patch mukoadhesif adalah suatu sediaan lepas lambat dan dapat meningkatkan sistem penghantaran obat secara lokal (Kumar *et al.*, 2010) yang menggambarkan interaksi membran mukosa dengan permukaan sintetik (polimer) (Gotalia, 2012). Pada penelitian ini patch diperkirakan terbentuk karena adanya pembentukan gel dan ikatan hidrogen antara HPMC, PVP, *chitosan* dan zat aktif ekstrak kulit buah delima. HPMC dan PVP membentuk gel yang jernih ketika dilarutkan dengan etanol 96%. *Chitosan* membentuk gel ketika dilarutkan dalam buffer asetat pH 4 dan gugus $-NH_2$ *chitosan* akan terionisasi menjadi $-NH_3^+$. Penambahan tween 80 berfungsi sebagai surfaktan yang dapat menurunkan tegangan antarmuka ketika penambahan *peppermint oil*, dan gliserin sebagai *plasticizer* untuk peningkatan sifat elastisitas patch. Selain itu, tween 80 dan gliserin juga berfungsi sebagai *release enhancer substances* untuk meningkatkan pelepasan zat aktif dari dalam sediaan (Noudeh *et al.*, 2008).

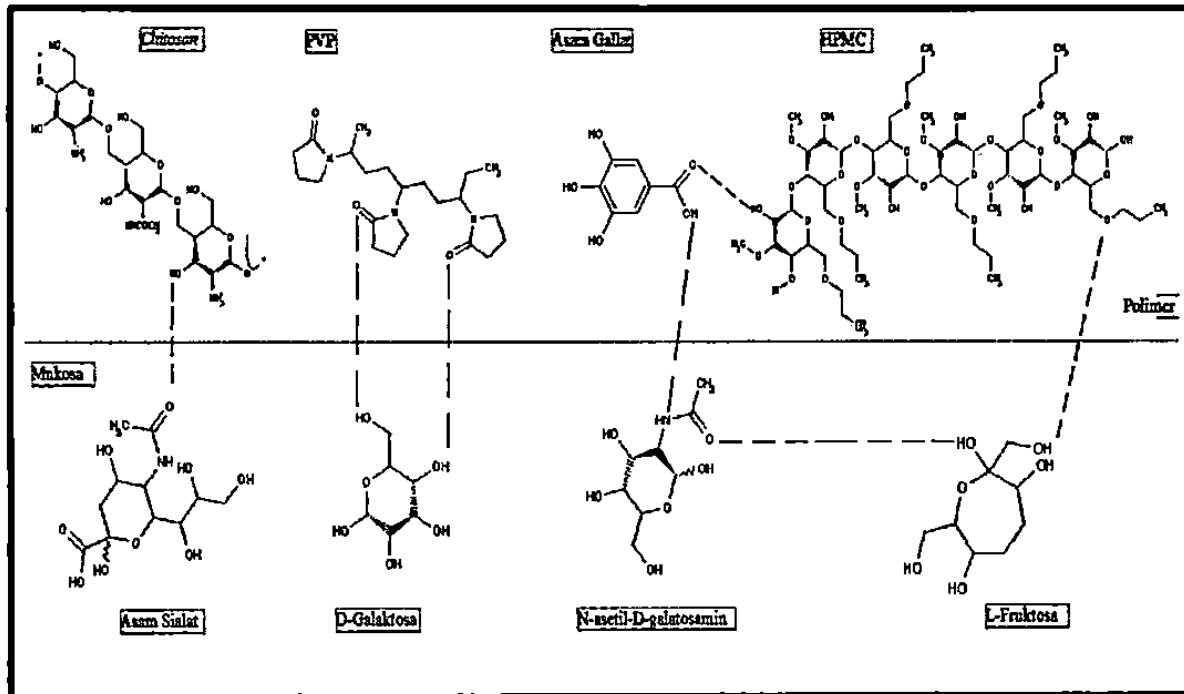
Interaksi pembentukan ikatan hidrogen antara PVP, HPMC, *chitosan* dan komponen ekstrak kulit buah delima (asam gallat) diperkirakan diperantarai oleh adanya gugus hidroksil ($-OH$) dari polimer HPMC, *chitosan* dan asam gallat serta gugus karbonil ($C=O$) dari polimer PVP dan asam gallat (gambar 10). Semakin banyak ikatan hidrogen yang terjadi, semakin kuat ikatan yang terbentuk sehingga patch tidak mudah rapuh dan elastis.



Gambar 10. Ilustrasi Interaksi Pembentukan Patch

Sifat mukoadhesif pada patch diperkirakan terbentuk karena adanya interaksi pembentukan ikatan hidrogen antara PVP, HPMC, *chitosan* dan komponen ekstrak kulit buah delima (asam gallat) dengan komponen-komponen pembentuk mukus. Ketika patch kontak dengan mukosa akan terjadi penetrasi dari basis rantai polimer patch dan asam gallat kedalam permukaan jaringan atau interpenetrasi rantai polimer dan mukosa, selanjutnya terbentuklah ikatan hidrogen antara rantai (gugus fungsional) polimer dan asam gallat dengan komponen-komponen pembentuk mukus, seperti asam sialat, L-fruktosa, N-asetil-D-galaktosamin, dan D-galaktosa (gambar 11) yang akan mempertahankan perlekatan polimer ke mukosa. Semakin banyak ikatan hidrogen yang terjadi,

semakin kuat ikatan yang terbentuk sehingga menurunkan tegangan permukaan dan mengakibatkan waktu lekat patch pada mukosa bertahan lama.



Gambar 11. Ilustrasi Interaksi Pembentukan Sifat Mukoadhesif

4. Uji Karakteristik Fisik Patch

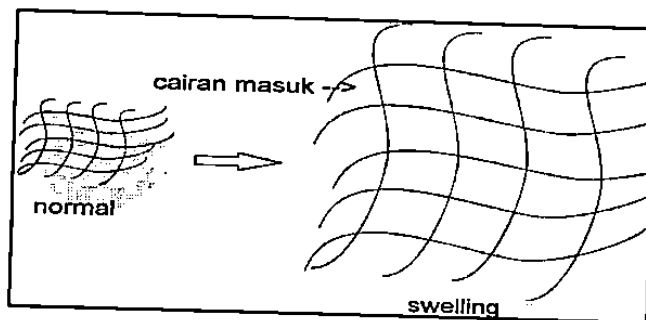
Keseragaman bobot patch merupakan salah satu faktor penting untuk menggambarkan keseragaman muatan zat aktif per lembar patch. Keseragaman bobot yang dihasilkan dari keenam formula memenuhi persyaratan Farmakope Indonesia yang mengacu pada keseragaman bobot tablet tidak bersalut, yaitu dinyatakan seragam jika 20 tablet ditimbang satu persatu tidak boleh lebih dari 2 tablet yang masing-masing bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih besar dari harga 15 - 30% untuk bobot rata-rata 25 mg atau kurang (Depkes RI, 1979). Hasil uji keseragaman bobot patch

(lampiran 3a), sehingga semua formula mempunyai keseragaman bobot yang baik.

Keseragaman dimensi patch juga faktor yang berpengaruh dalam karakteristik sediaan patch. Hasil uji keseragaman dimensi patch mukoadhesif memiliki nilai CV yang baik, yaitu kurang dari 10% (lampiran 3b), sehingga semua formula mempunyai keseragaman dimensi yang baik. Dimensi (ketebalan) patch mempengaruhi kemudahan dalam penggunaan patch. Menurut Mathiowitz *et al.* (1999) ukuran ketipisan patch bukal antara 0,5 - 1,0 mm, apabila kurang akan menyulitkan proses pemakaiannya. Hasil penelitian dari enam formula menunjukkan bahwa F6 yang mendekati nilai rentang ukuran ketebalan patch, yaitu 0,44 mm. Ukuran ini dianggap tidak terlalu tipis, yang akan menyulitkan pemakaian patch. Keseragaman bobot dan keseragaman dimensi ini menunjukkan bahwa metode pembuatan patch cukup baik dan *reproducible*.

Kemampuan mengembang suatu patch (% *swelling*) merupakan syarat penting dari suatu sediaan patch. Mengembangnya patch berkaitan dengan kemampuan matriks dalam melepaskan obat dan keefektifan patch melekat pada mukosa. Menurut Patel *et al.* (2007), semakin tinggi konsentrasi PVP, maka semakin tinggi juga % *swelling* yang dihasilkan. Penelitian tersebut menunjukkan bahwa indeks mengembang lebih tinggi pada patch yang mengandung jumlah PVP dengan konsentrasi yang tinggi karena sifat PVP yang mudah larut

dalam air mampu menarik cairan disekitarnya, sehingga ikatan menjadi renggang dan menyebabkan patch mengembang (gambar 12). Hasil penelitian ini tidak menunjukkan sebuah pola (tabel 3) sehingga perlu dipelajari melalui penelitian lebih lanjut. Pola ini tidak terbentuk kemungkinan karena lama, waktu, kecepatan dan suhu pengadukan masing-masing formula tidak dikendalikan yang memungkinkan interaksi ikatan antar polimer terbentuk secara acak atau random. Hasil penelitian menunjukkan bahwa F2 mempunyai % *swelling* paling tinggi, yaitu 115,08% dan F6 mempunyai % *swelling* tertinggi kedua, yaitu 97,91% (tabel 3).



Gambar 12. Ilustrasi *Swelling*

Weight loss digunakan untuk mengetahui besarnya kehilangan berat material terhadap waktu yang diukur pada keadaan kering setelah membran mulai mengalami degradasi. Semakin rendah nilai *weight loss* maka nilai degradasi patch semakin rendah dan menunjukkan sediaan mempunyai karakteristik yang bagus karena mampu bertahan lebih lama di permukaan mukosa sampai zat aktif keluar sempurna dari patch. Hasil penelitian ini menunjukkan sebuah pola nilai *weight loss* 20% (F1, F2, F3, F4, F5, F6, F7, F8, F9, F10, F11, F12, F13, F14, F15, F16, F17, F18, F19, F20, F21, F22, F23, F24, F25, F26, F27, F28, F29, F30, F31, F32, F33, F34, F35, F36, F37, F38, F39, F40, F41, F42, F43, F44, F45, F46, F47, F48, F49, F50, F51, F52, F53, F54, F55, F56, F57, F58, F59, F60, F61, F62, F63, F64, F65, F66, F67, F68, F69, F70, F71, F72, F73, F74, F75, F76, F77, F78, F79, F80, F81, F82, F83, F84, F85, F86, F87, F88, F89, F90, F91, F92, F93, F94, F95, F96, F97, F98, F99, F100).

berarti bahwa formula yang mengandung ekstrak 10% lebih sedikit terdegradasi dibanding formula yang mengandung ekstrak 5%. Hal ini kemungkinan karena banyaknya jumlah konsentrasi ekstrak dan polimer yang memungkinkan peningkatan ikatan hidrogen sehingga air sulit berdifusi ke dalam patch, dan patch sulit terdegradasi. Nilai *weight loss* 30' terbaik yaitu F6 dengan nilai 0,05 yang menunjukkan fraksi massa membran patch yang terdegradasi dalam waktu 30 menit. Nilai ini dianggap ideal, karena apabila patch akan digunakan setiap 12 jam sehari, maka patch mampu bertahan selama 10 jam di dalam mukosa rongga mulut (lampiran 6). Hasil uji *weight loss* 60' tidak menghasilkan sebuah pola seperti hasil uji *weight loss* 30' (tabel 3) sehingga perlu dipelajari melalui penelitian lebih lanjut. Hal ini kemungkinan dikarenakan perbedaan waktu uji. Pada waktu 60' proses pembabahan patch sudah optimal sehingga kecepatan erosinya menjadi sama antara patch dengan konsentrasi ekstrak 5% dan 10% pada waktu diatas 30'. Nilai *weight loss* 60' terbaik yaitu F3 dengan nilai 0,28 dan F6 0,32. Jika dilihat dari bobot rata-rata F6 memiliki nilai *weight loss* terbaik, karena lebih berat dari F3.

Tingkat keasaman dari patch diuji untuk mengetahui adanya efek samping in vivo. Kondisi yang terlalu asam atau basa dapat menyebabkan iritasi pada mukosa bukal, oleh karena itu pH formulasi dijaga agar mendekati pH netral (Patel *et al.*, 2007). Hasil penelitian menunjukan bahwa pH dari F1 – F6 adalah 3,23 – 3,25 (tabel 3)

Rentang pH tersebut merupakan rentang pH yang sangat asam, dan apabila diaplikasikan akan mengiritasi mukosa. Hal ini kemungkinan dipengaruhi oleh polimer-polimer patch, eksipien dan suhu ketika melakukan uji pH. *Chitosan* dilarutkan dengan buffer asetat pH 4, HPMC memiliki pH 4 - 6 (dalam 1% larutan), PVP memiliki pH 3 - 7 (dalam 1% larutan) (Rowe, 2009), gliserin memiliki rentang pH 4 - 5 (Yanuarta dan Febi, 2011) dan menurut Martin *et al.* (1990), peningkatan dan penurunan pH buffer asetat dipengaruhi oleh suhu.

Uji waktu lekat secara *in vitro* digunakan untuk mengetahui kemampuan dan berapa lama patch dapat menempel pada mukosa. Sama seperti *swelling* dan *weight loss* 60', hasil penelitian ini juga tidak menunjukkan sebuah pola (tabel 3). Pola ini tidak terbentuk kemungkinan karena lama, waktu, kecepatan dan suhu pengadukan masing-masing formula tidak dikendalikan yang memungkinkan terjadi ikatan acak antar polimer dalam formulasi dan antar polimer dengan mukosa ketika dilakukan uji, sehingga perlu dipelajari melalui penelitian lebih lanjut. Dari hasil penelitian, F5 mempunyai waktu lekat paling lama yaitu 96,50 menit dibanding F6 (59,57 menit).

Folding endurance adalah uji untuk mengetahui ketahanan patch yang menunjukkan bahwa patch tidak akan pecah dan akan mempertahankan integritasnya (Priya *et al.*, 2011). Hasil penelitian menunjukkan patch pecah pada 1 sampai 4 kali lipatan (tabel 3). Nilai ini jauh dari persyaratan yang telah ditentukan yaitu lebih dari 250

lipatan (Baviskar dan Jain, 2009). Hal ini mungkin dikarenakan kurangnya komposisi *plasticizer* yang berfungsi meningkatkan kelenturan (elastisitas) patch sehingga patch tidak rapuh dan mudah patah. Pada enam formula, hasil lipatan tertinggi ditunjukkan pada F1 dan F2 dengan perbandingan HPMC : PVP sama, yaitu 2:2 (tabel 3).

Dari hasil penelitian tersebut, dipilih F6 untuk dilakukan uji stabilitas fisik patch selama tujuh hari, karena F6 mempunyai karakteristik hampir sesuai dengan persyaratan patch yang telah ditentukan. F6 memiliki keseimbangan antara % *swelling*, *weight loss* dan waktu lekat. Syarat ini merupakan syarat penting yang harus dimiliki patch mukoadhesif. Persen *swelling* yang tidak terlalu tinggi menyebabkan patch lama bertahan melekat pada mukosa sehingga zat aktif dapat dilepaskan dengan perlahan dan didukung nilai *weight loss* yang seimbang mengakibatkan tidak terlalu cepat terdegradasi sampai obat dilepaskan sempurna dari sediaan.

5. Uji Stabilitas Fisik Patch dan Analisis Data

a. Uji Keseragaman Bobot

Hasil uji keseragaman bobot selama satu minggu menunjukkan bobot patch masih memenuhi acuan persyaratan keseragaman bobot tablet berdasarkan Farmakope Indonesia (lampiran 4a). Hasil pengamatan patch pada hari pertama, ketiga, kelima dan ketujuh, terlihat bobot patch relatif stabil walaupun terjadi perubahan bobot (lampiran 4a). Untuk mengetahui stabilitas bobot patch yang terjadi

pada hari pertama sampai ketujuh, dilakukan analisis data statistik menggunakan analisis SPSS non parametrik dengan uji *Friedman* (tabel 6) karena data tidak terdistribusi normal (tabel 5). Hasil analisis uji *Friedman* menunjukkan bahwa nilai hitung chi kuadrat sebesar 17,212 dengan probabilitas 0,001 ($P < 0,05$), maka ada perubahan bobot pada hari pertama, ketiga, kelima dan ketujuh. Untuk mengetahui kapan bobot patch mulai berubah, dilanjutkan dengan menggunakan uji *Wilcoxon* (Tabel 7). Hasilnya menunjukkan pada hari pertama, kelima dan ketujuh probabilitasnya lebih dari 0,05 sedangkan pada hari ketiga nilai probabilitasnya 0,001 ($P < 0,05$). Hal ini berarti bobot berubah pada hari ketiga dan kembali stabil pada hari kelima dan ketujuh. Hasil analisis ini dapat disimpulkan bahwa patch masih stabil pada hari pertama sampai ketujuh. Perubahan bobot pada hari ketiga kemungkinan dikarenakan pengaruh sensitivitas penimbangan.

b. Uji Keseragaman Dimensi

Hasil penelitian menunjukkan bahwa ketebalan patch berkurang dan berubah selama tujuh hari (lampiran 4b). Untuk melihat perubahan tersebut, dilakukan uji analisis menggunakan uji *Paired Sample T-Test* dengan membandingkan 2 data (tabel 8). Hasilnya menunjukkan nilai probabilitas dari hari pertama sampai ke tujuh adalah 0,00 ($P < 0,05$). Hal ini berarti terjadi perubahan ketebalan patch selama tujuh hari, dan dapat disimpulkan keseragaman dimensi patch

tidak stabil dalam penyimpanan selama tujuh hari. Hal ini

kemungkinan terjadi karena adanya peningkatan intensitas ikatan hidrogen selama penyimpanan sehingga terjadi pemampatan density, yang mengakibatkan tebal patch berkurang.

c. *Swelling Test (% swelling)*

Hasil penelitian menunjukkan % *swelling* semakin hari, semakin berkurang nilainya (tabel 4). Hal ini kemungkinan dikarenakan oleh adanya interaksi antar polimer selama penyimpanan yaitu peningkatan *cross linking* melalui ikatan hidrogen sehingga menghalangi air masuk dalam patch akibat ikatan hidrogen yang sangat kuat dan intensif. Hasil penelitian ini selanjutnya dianalisis dengan menggunakan analisis data *One Way* Anova karena data terdistribusi normal (tabel 9). Hasil uji *One Way* Anova menunjukkan nilai F hitung adalah 4,424 dengan probabilitas 0,041 ($<0,05$) (lampiran 5b), yang berarti nilai % *swelling* pada hari pertama sampai ke tujuh ada perbedaan. Untuk mengetahui diantara keempat kelompok, mana saja kelompok yang berbeda, dan mana saja kelompok yang tidak berbeda, dilakukan analisis LSD dalam *Post Hoc Test* (tabel 10). Hasilnya menunjukkan nilai probabilitas pada hari pertama dan ketiga adalah lebih dari 0,05 yang berarti perbedaan *mean* diantara keempat kelompok tersebut tidak benar-benar nyata. Sedangkan nilai probabilitas pada hari kelima dan ketujuh kurang dari 0,05 yang berarti perbedaan *mean* diantara keempat kelompok tersebut benar-benar nyata. Hal ini dapat

stabil pada penyimpanan hari pertama dan ketiga, tetapi patch mulai tidak stabil pada penyimpanan hari kelima dan ketujuh.

d. *Weight Loss Test*

Hasil uji stabilitas menunjukkan bahwa patch mengalami perubahan nilai *weight loss* dalam waktu 30 menit selama tujuh hari (tabel 4). Untuk mengetahui perubahan tersebut, dilakukan uji analisis menggunakan analisis *Kruskal Wallis Test*, karena data tidak terdistribusi normal (tabel 11). Hasilnya menunjukkan nilai $P < 0,05$ (0,048) dan nilai chi kuadrat hitung lebih besar dari nilai chi kuadrat tabel ($7,916 > 5,591$). Hal ini berarti ada perbedaan atau perubahan nilai *weight loss* 30 menit pada hari pertama sampai hari ketujuh. Untuk melihat perbedaan atau perubahan tersebut, dilanjutkan dengan uji *Mann-Whitney*. Uji *Mann-Whitney* pada hari 1 - 3, nilai probabilitasnya 0,046 ($P < 0,05$), pada hari 1-5 nilai probabilitasnya 0,814 ($P > 0,05$), dan pada hari 1 - 7 nilai probabilitasnya 0,480 ($P > 0,05$) (tabel 13). Hal ini dapat disimpulkan bahwa perubahan patch terjadi pada hari pertama sampai hari ketiga, selanjutnya patch kembali stabil pada hari ke lima dan hari ke tujuh. Pada hari ketiga patch mengalami peningkatan kehilangan bobot yang tinggi (*burst erosion*). Hal ini perlu dipelajari melalui penelitian lebih lanjut.

Hasil uji *weight loss* pada waktu 60 menit menunjukkan semakin hari nilai *weight loss* semakin berkurang (berubah) (tabel 4). Untuk mengetahui perubahan tersebut, dilakukan uji analisis *Kruskal Wallis*

karena data tidak terdistribusi normal (tabel 12). Hasil analisis menunjukkan bahwa nilai probabilitasnya adalah 0,077 ($P > 0,05$), yang berarti tidak ada perbedaan yang signifikan nilai *weight loss* pada waktu 60 menit selama tujuh hari walaupun nilainya cenderung turun. Penurunan nilai *weight loss* ini mungkin disebabkan karena adanya peningkatan intensitas ikatan hidrogen pada saat penyimpanan sehingga patch sulit terdegradasi akibat ikatan hidrogen yang sangat kuat dan intensif.

e. Uji pH Permukaan Patch

Hasil penelitian menunjukkan pH permukaan patch dari hari pertama sampai ketujuh stabil, yaitu 3,14 - 3,25 (tabel 4). Hal ini kemungkinan disebabkan oleh tingkat keasaman masing-masing polimer dan eksipien serta suhu ruangan yang tidak dikendalikan ketika melakukan uji dan tempat penyimpanan patch.

f. Uji Waktu Lekat

Hasil penelitian menunjukkan bahwa waktu lekat patch ekstrak kulit buah delima semakin hari semakin meningkat yaitu mulai dari 59,57 - 193,36 menit (tabel 4). Nilai ini memenuhi persyaratan ideal patch mukoadhesif, yaitu waktu lekat patch yang ideal adalah diatas 180 menit (Baviskar dan Jain, 2009). Hal ini kemungkinan dipengaruhi oleh sifat-sifat polimer yang digunakan. PVP dan chitosan adalah suatu polimer yang memiliki daya lekat yang baik

hidrasi yang lebih terkontrol, sehingga hidrasi yang berlebihan (*over hydration*) dan pembentukan mucilago licin yang dapat membuat patch mudah lepas dari mukosa dapat dicegah (Majithiya, 2008). Selain itu, hasil uji ini relevan dengan hasil uji stabilitas *swelling*. Adanya peningkatan intensitas ikatan hidrogen selama penyimpanan menyebabkan kompetisi formasi ikatan hidrogen antara polimer-polimer dan polimer-mukus. Kompetisi formasi ini menyebabkan ikatan hidrogen semakin kuat sehingga mampu menurunkan tegangan permukaan dan mengakibatkan waktu lekat patch pada mukosa bertahan lama. Hasil uji waktu lekat dianalisis menggunakan *One Way Anova* dengan *Post Hoc Test* (tabel 16) yang menunjukkan nilai probabilitas patch pada hari pertama sampai ketujuh adalah kurang dari 0,05. Hal ini menunjukkan ada peningkatan waktu lekat patch, mulai hari ke 3 dan selanjutnya relatif stabil hingga hari ke 7.

g. *Folding Endurance Test*

Hasil penelitian menunjukkan bahwa nilai *folding endurance* pada hari pertama sampai hari ketujuh tidak memenuhi persyaratan yang ideal, yaitu lebih dari 250 lipatan (tabel 4). Hal ini kemungkinan karena pada saat penyimpanan terjadi pemampatan konformasi polimer-polimer dalam patch sehingga membentuk konsistensi lebih padat dan keras yang mengakibatkan penurunan ketahanan terhadap gaya tekuk, dan patch menjadi rapuh serta mudah pecah.