

BAB IV

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

A. Hasil Karakteriasi Piroxicam

Karakterisasi ini dilakukan secara organoleptis dan bertujuan untuk mengetahui sifat fisik dan piroxicam yang meliputi bentuk, warna dan bau serta untuk memastikan bahwa piroxicam yang digunakan benar-benar sesuai dengan pustaka. Hasil pemeriksaan organoleptis serbuk piroxicam dapat dilihat pada tabel 5.

Tabel 5. Hasil pemeriksaan organoleptis serbuk piroxicam

Organoleptis	Hasil	Pustaka(Ditjen POM 1995)
Bentuk	Serbuk	Serbuk
Warna	Putih kekuningan	Putih, coklat terang atau kuning terang
Bau	Tak berbau	Tidak berbau
Kelarutan	Sangat sukar larut dalam air, sukar larut dalam etanol	Sangat sukar larut dalam air dan dalam sebagian besar pelarut organik, sukar larut dalam etanol dan dalam alkali mengandung air

Hasil penelitian secara organoleptis menunjukkan bahwa zat aktif piroxicam benar serbuk piroxicam dimana menurut Farmakope Indonesia edisi V menyatakan bahwa piroxicam merupakan serbuk putih atau coklat terang atau kuning terang, tidak berbau. Piroxicam memiliki kelarutan sangat sukar larut dalam air dan dalam sebagian besar pelarut organik, sukar larut dalam etanol dan dalam alkali mengandung air (Ditjen POM 1995).

B. Hasil Formulasi Gel Piroxicam

Formulasi gel menghasilkan empat gel dimana dilakukan variasi *gelling agent* yang berbeda dengan penambahan zat aktif piroxicam sebesar 0,5%. Masing-masing formula kemudian dilakukan pengujian mutu fisik dan aktivitas penyembuhannya. Pembuatan gel piroxicam menggunakan zat aktif piroxicam dan beberapa eksipien antara lain carbopol 940, HPMC, TEA, gliserin, propilenglikol dan metilparaben. Kombinasi *gelling agent* dipilih karena

diharapkan menghasilkan suatu sediaan yang memiliki mutu fisik dan stabilitas yang baik.

Mekanisme pembentukan gel oleh *gelling agent* carbopol yaitu pada saat struktur polimer dari carbopol terikat dengan pelarut maka terjadi ikatan silang pada polimer-polimer sehingga molekul pelarut akan terjebak didalamnya, kemudian terjadi immobilisasi molekul pelarut dan akan terbentuk struktur yang kaku dan tegar yang tahan terhadap gaya maupun tekanan tertentu (Martin *et al* 1993).

Sediaan gel piroxicam ini menggunakan propilenglikol sebagai humektan dan gliserin sebagai emolien. Humektan dapat membantu menjaga kelembaban kulit dengan mekanisme menjaga kandungan air pada lapisan stratum corneum serta mengikat air dari lingkungan ke kulit. Pemberian trietanolamin (TEA) ini digunakan sebagai pembentuk massa gel dimana TEA akan membantu pengembangan carbopol dalam pembuatan sediaan gel piroxicam.

Sediaan gel mudah ditumbuhi bakteri mengingat bahwa gel memiliki kandungan air yang cukup tinggi yaitu 60%, maka dari itu perlu ditambahkan bahan pengawet dalam formula untuk menghambat pertumbuhan mikroorganisme dalam sediaan gel yang tinggi kadar airnya. Metil paraben atau yang sering dikenal dengan nipagin dipilih karena memiliki kelarutan yang lebih baik dalam air, selain itu metil paraben merupakan suatu antimikroba yang stabil pada pH 3-7.

Formulasi gel piroxicam dimulai dengan tahap pembuatan basis gel terlebih dahulu, dimana dilakukan pengembangan carbopol dan TEA dengan aquadest lalu didiamkan selama 24 jam. Selanjutnya dilakukan proses pembuatan basis HPMC dengan mengembangkan HPMC dalam aquadest, setelah itu dicampur kedua jenis *gelling agent* tersebut. Tahap selanjutnya yaitu mencampurkan antara campuran basis dengan propilenglikol, gliserin dan metil paraben, selanjutnya ditambah zat aktif piroxicam dengan mendispersikan piroxicam kedalam campuran tersebut. Sediaan gel yang telah terbentuk selanjutnya di kemas dan ditutup pada suhu kamar.

C. Pengujian Sediaan Gel Piroxicam

1. Hasil identifikasi sediaan gel piroxicam

1.1 Hasil uji organoleptik. Pengujian organoleptis gel dilakukan secara visual. Pengujian ini meliputi pengamatan terhadap warna, bau dan konsistensi gel. Hasil pemeriksaan organoleptis gel dapat dilihat pada tabel 6.

Tabel 6. Hasil Pemeriksaan organoleptis gel piroxicam

Pemeriksaan	Waktu	Formula 1	Formula 2	Formula 3	Formula 4
Bau	Hari ke 1	Tidak berbau	Tidak berbau	Tidak berbau	Tidak berbau
	Hari ke 7	Tidak berbau	Tidak berbau	Tidak berbau	Tidak berbau
	Hari ke 14	Tidak berbau	Tidak berbau	Tidak berbau	Tidak berbau
	Hari ke 21	Tidak berbau	Tidak berbau	Tidak berbau	Tidak berbau
Warna	Hari ke 1	Putih	Kuning terang	Kuning terang	Kuning terang
	Hari ke 7	Putih	Kuning terang	Kuning terang	Kuning terang
	Hari ke 14	Putih	Kuning terang	Kuning terang	Kuning terang
	Hari ke 21	Putih	Kuning terang	Kuning terang	Kuning terang
Konsistensi	Hari ke 1	Kental	Kental	Kental	Kental
	Hari ke 7	Kental	Kental	Kental	Kental
	Hari ke 14	Kental	Kental	Kental	Kental
	Hari ke 21	Kental	Kental	Kental	Kental

Keterangan:

F1: Kontrol negatif/kontrol basis

F2: Sediaan gel dengan konsentrasi HPMC 0,5% dan Carbopol 1,5 %

F3: Sediaan gel dengan konsentrasi HPMC 1% dan Carbopol 1 %

F4: Sediaan gel dengan konsentrasi HPMC 1,5% dan Carbopol 0,5%

Tabel 6 menunjukkan hasil pengamatan meliputi warna, bau dan konsistensi dari empat formula gel pada minggu ke-1 sampai minggu ke-4. Hasil menunjukkan bahwa variasi dari *gelling agent* carbopol dan HPMC tidak memberikan pengaruh yang signifikan terhadap sifat organoleptis keempat formula baik formula sebagai kontrol negatif maupun formula uji dimana pada variasi *gelling agent* tersebut sediaan memiliki warna, bau dan konsistensi yang sama.

1.2 Hasil uji homogenitas. Salah satu parameter yang penting dalam sediaan gel adalah homogenitas sediaan. Uji homogenitas bertujuan untuk mengetahui zat aktif telah terdistribusi secara merata didalam sediaan serta mengetahui tercampurnya bahan-bahan sediaan gel. Hal ini penting dilakukan karena homogenitas berpengaruh terhadap efektivitas terapi sediaan yaitu

berpengaruh terhadap efektivitasannya terhadap penyembuhan luka. Gel yang homogen dapat diasumsikan bahwa konsentrasi setiap zat aktif yang terkandung didalam gel sudah merata sehingga pada saat pengambilan dan pemakaian konsentrasi dari zat aktif dalam setiap bagian gel sama. Homogenitas dalam sediaan gel dapat ditentukan dengan melihat keseragaman sediaan secara visual dengan menggunakan bantuan plat kaca. Hasil pengamatan uji homogeitas gel dapat dilihat pada tabel 7.

Tabel 7. Hasil pengamatan uji homogenitas gel piroxicam

Formula	Homogenitas			
	Hari ke 1	Hari ke 7	Hari ke 14	Hari ke 21
Formula 1	Homogen	Homogen	Homogen	Homogen
Formula 2	Homogen	Homogen	Homogen	Homogen
Formula 3	Homogen	Homogen	Homogen	Homogen
Formula 4	Homogen	Homogen	Homogen	Homogen

Keterangan:

F1: Kontrol negatif/kontrol basis

F2: Sediaan gel dengan konsentrasi HPMC 0,5% dan Carbopol 1,5 %

F3: Sediaan gel dengan konsentrasi HPMC 1% dan Carbopol 1 %

F4: Sediaan gel dengan konsentrasi HPMC 1,5% dan Carbopol 0,5%

Hasil pengamatan homogenitas gel menunjukkan bahwa keempat gel merupakan sediaan yang homogen. Pada pengamatan dengan plat kaca, gel dapat dioleskan secara merata dan tidak terdapat gumpalan-gumpalan. Pada penyimpanan suhu kamar selama 21 hari, semua gel tidak mengalami perubahan homogenitas. Hal ini dapat disebabkan oleh proses pencampuran yang sempurna semua bahan yang digunakan untuk membuat gel saat pembuatan gel berlangsung.

Sehingga dapat ditarik kesimpulan bahwa dengan adanya variasi *gelling agent* ini tidak memberikan pengaruh yang signifikan terhadap semua kelompok uji dimana pada semua formula tetap homogen. Hal ini dikarenakan kehomogenitas suatu sediaan lebih berpengaruh terhadap bagaimana proses pencampuran sediaan yang berlangsung dan sifat antara zat aktif dan eksipien dapat bercampur atau tidak. Hal ini mengingat bahwa HMPC dan carbopol ini memiliki sifat yang inert dan kompatibel jika dicampur dengan eksipien atau bahan tambahan lainnya.

1.3 Hasil uji viskositas. Viskositas sediaan gel dilakukan dengan menggunakan alat viskometer Rion VT-04F. Pengujian viskositas dilakukan

untuk melihat konsistensi sediaan gel karena berhubungan dengan kemudahan dan kenyamanan saat pemakaian. Sediaan gel yang dibuat harus mudah dikeluarkan dari wadahnya namun tidak terlalu cair sehingga tetap dapat menempel pada kulit. Viskositas gel yang terlalu encer akan menyebabkan waktu lekat dari basis sebentar sehingga efektifitas penghantaran zat aktif menjadi rendah, jika viskositas sediaan terlalu kental dapat memberikan rasa ketidaknyamanan pada saat digunakan. Viskositas berbanding terbalik dengan daya sebar namun berbanding lurus dengan daya lekat. Semakin tinggi nilai viskositas, maka semakin tinggi pula daya lekatnya, akan tetapi daya sebar akan semakin berkurang. Hasil pengamatan uji viskositas gel dapat dilihat pada tabel 8.

Tabel 8. Hasil pengamatan uji viskositas gel piroxicam

Formula	Viskositas (dPas)			
	Hari ke 1	Hari ke 7	Hari ke 14	Hari ke 21
Formula 1	303,33±5,77	306,67±5,77	313,33±2,89	318,33±2,89
Formula 2	346,67±5,77	378,33±2,89	391,67±2,89	405±8,66
Formula 3	446,67±5,77	463,33±2,89	473,33±5,77	483,33±5,77
Formula 4	508,33±7,64	518,33±2,89	525±5	535±5

Keterangan:

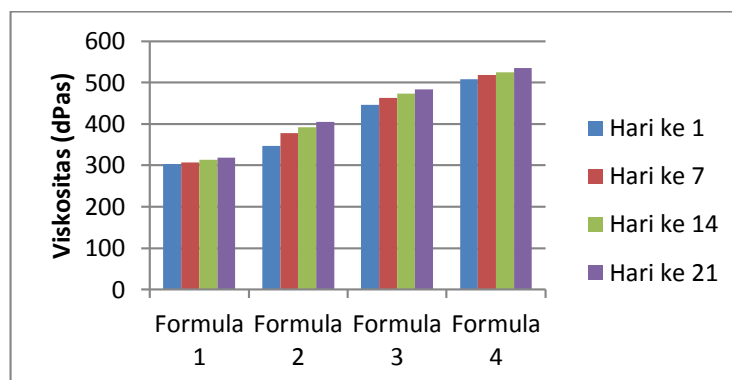
F1: Kontrol negatif/kontrol basis

F2: Sediaan gel dengan konsentrasi HPMC 0,5% dan Carbopol 1,5 %

F3: Sediaan gel dengan konsentrasi HPMC 1% dan Carbopol 1 %

F4: Sediaan gel dengan konsentrasi HPMC 1,5% dan Carbopol 0,5%

Dari tabel 8 menunjukkan bahwa gel piroxicam yang diuji pada alat viskometer menunjukkan viskositas formula 4 yang paling besar dibandingkan formula lain. Hal ini disebabkan karena konsentrasi dari HMPC pada formula 4 paling banyak diantara formula yang lain. Diketahui bahwa HMPC merupakan sutau turunan selulosa, dimana ada disepersi polimer turunan selulosa, molekul primer masuk kedalam rongga yang dibentuk oleh molekul air, sehingga terjadi ikatan hidrogen antara gugus hidroksil (-OH) dari polimer dengan molekul air. Diketahui bahwa ikatan hidrogen ini akan berperan dalam hidrasi pada proses pengembangan dari suatu polimer sehingga dengan meningkatnya kadar HPMC akan menyebabkan gugus hidroksi semakin banyak dan viskositasnya akan semakin tinggi (Kibbe 2004). Sehingga dapat dilihat bahwa dengan adanya variasi *gelling agent* akan berpengaruh terhadap viskositas dari suatu sediaan.



Gambar 12. Histogram uji viskositas gel piroxicam

Semua formula gel piroxicam yang diuji viskositasnya selama 4 minggu menunjukkan kenaikan viskositas setiap minggunya baik formula 1,2,3,4 maupun 5. Hal ini dapat dipengaruhi oleh suhu yang digunakan saat penyimpanan gel. Konsentrasi dari *gelling agent* juga mempengaruhi viskositas yang terbentuk. Hasil uji dianalisis menggunakan uji statistik dengan menggunakan SPSS dimana pada tes KolomogrovSmirnov menyatakan sig 0,341 > 0,05 maka data terdistribusi normal, selanjutnya dilanjutkan dengan analisis *Two Way ANOVA* yang dilanjutkan dengan Post Hoc SNK untuk melihat adanya pengaruh formulasi dan waktu (minggu) terhadap viskositas sediaan gel piroxicam. Data statistik menunjukkan bahwa pengaruh viskositas terhadap waktu dan variasi formula baik formula 1,2,3 dan 4 berbeda signifikan karena terdapat pada subsets yang berbeda-beda pula

1.4 Hasil uji pH. Pemeriksaan pH dilakukan dengan menggunakan alat pH meter dimana uji ini dilakukan untuk mengetahui sediaan gel yang telah dibuat bersifat asam, basa atau netral. Hasil uji pH gel yang diperoleh dapat dilihat pada tabel 9.

Tabel 9. Hasil pengamatan uji pH gel piroxicam

Formula	pH			
	Hari ke 1	Hari ke 7	Hari ke 14	Hari ke 21
Formula 1	6,45±0,01	6,43±0,01	6,42±0,01	6,41±0,01
Formula 2	6,23±0,01	6,21±0,01	6,20±0,01	6,19±0,01
Formula 3	6,18±0,01	6,17±0,01	6,15±0,01	6,15±0,01
Formula 4	6,29±0,01	6,28±0,01	6,27±0,01	6,25±0,01

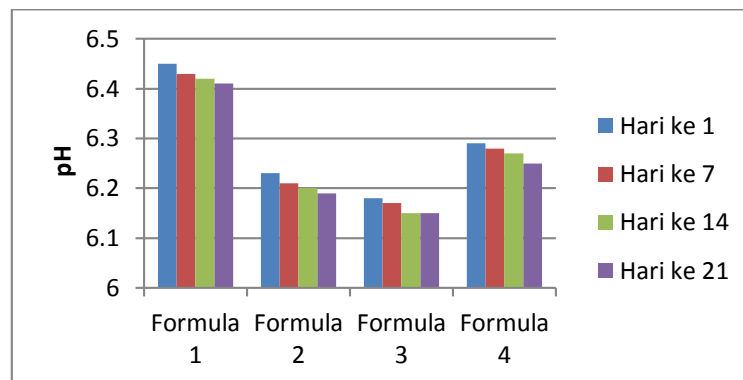
Keterangan:

F1: Kontrol negatif/kontrol basis

F2: Sediaan gel dengan konsentrasi HPMC 0,5% dan Carbopol 1,5 %

F3: Sediaan gel dengan konsentrasi HPMC 1% dan Carbopol 1 %

F4: Sediaan gel dengan konsentrasi HPMC 1,5% dan Carbopol 0,5%



Gambar 13. Histogram uji pH gel piroxicam

Uji pH bertujuan untuk mengetahui kemanan sediaan gel saat digunakan sehingga tidak mengiritasi kulit. Diharapkan hasil pengujian dapat sesuai dengan pH pada kulit, yaitu 4,5 – 6,5 (Naibaho 2013). Gel yang memiliki pH terlalu basa dapat menyebabkan kulit bersisik, sedangkan gel yang memiliki pH terlalu asam dapat menyebabkan iritasi kulit. Diketahui bahwa sediaan gel piroxicam pada semua formula menunjukkan penurunannya, hal ini dapat disebabkan karena pengaruh lingkungan seperti gas gas diudara yang bersifat asam, suhu selama penyimpanan. Tabel 9 menunjukkan semua formula memiliki pH yang berada di dalam range batas pH, sehingga semua gel aman digunakan pada kulit. Pada penyimpanan selama 21 hari pH gel tidak berubah signifikan sehingga masih aman digunakan.

Berdasarkan tabel 9 dapat dilihat bahwa dengan adanya variasi *gelling agent* dapat mempengaruhi pH suatu sediaan, akan tetapi pH sediaan pada tiap formula masih masuk dalam range pH kulit normal. Hal ini dikarenakan *gelling agent* yang digunakan merupakan kombinasi antara carbopol dan HPMC dimana ketika digunakan carbopol dengan konsentrasi yang rendah maka akan membentuk gel saat pH dalam suasana basa sedangkan jika konsentrasi carbopol dinaikkan pH pun semakin asam. Maka dari itu, carbopol dikombinasikan dengan HPMC sehingga konsentrasi carbopol dapat diturunkan dan pH sediaan gel tidak terlalu asam, selain itu sifat asam dari carbopol pun sudah dinetralisasi dengan TEA, dimana TEA ini memiliki mekanisme kerja sebagai alkalizing agent serta

dapat mempercepat ionisasi dari carbopol sehingga pengembangannya lebih sempurna.

Hasil uji lalu dianalisis menggunakan uji statistik dengan menggunakan SPSS dimana pada tes Kolomogrov Smirnov menyatakan sig 0,185>0,05 maka data terdistribusi normal, selanjutnya dilanjutkan dengan analisis *Two Way* ANOVA yang dilanjutkan dengan Post Hoc SNK untuk melihat adanya pengaruh formulasi dan waktu (minggu) terhadap pH sediaan gel piroxicam. Data statistik menunjukkan bahwa pengaruh pH terhadap waktu dan variasi formula baik formula 1,2,3 dan 4 berbeda signifikan karena terdapat pada subsets yang berbeda-beda pula.

1.5 Hasil uji daya sebar. Uji daya sebar dilakukan untuk mengetahui penyebaran gel di permukaan kulit. Daya sebar gel dapat menentukan adsorbsinya pada tempat pemakaian, semakin baik daya sebarannya maka semakin banyak gel yang diadsorbsi. Pengukuran daya sebar dilakukan dengan menimbang 0,5 gram sediaan diatas kaca bundar berskala (*extensometer*), kemudian ditimpa dengan kaca bundar lain dan diberi tambahan beban selama 1 menit. Kemudian diukur diameter penyebarannya secara horizontal, vertical dan 2 sisi diagonal. Hasil tersebut kemudian dihitung rata-ratanya.

Tabel 10. Hasil rata-rata \pm SD daya sebar gel piroxicam

Formula	Beban	Diameter penyebaran (cm \pm SD)			
		Hari ke 1	Hari ke 7	Hari ke 14	Hari ke 21
Formula 1	94,59 g	2,87 \pm 0,06	2,73 \pm 0,06	2,67 \pm 0,06	2,57 \pm 0,06
	194,59 g	3,27 \pm 0,06	2,9 \pm 0,17	2,73 \pm 0,12	2,67 \pm 0,15
	294,59 g	3,77 \pm 0,15	3,2 \pm 0,17	2,93 \pm 0,21	2,83 \pm 0,06
Formula 2	95,14 g	2,63 \pm 0,06	2,47 \pm 0,06	2,33 \pm 0,01	2,23 \pm 0,06
	195,14 g	2,92 \pm 0,06	2,63 \pm 0,1	2,47 \pm 0,1	2,37 \pm 0,21
	295,14 g	3,07 \pm 0,06	2,74 \pm 0,1	2,53 \pm 0,12	2,62 \pm 0,06
Formula 3	99,31 g	2,33 \pm 0,06	2,17 \pm 0,06	1,95 \pm 0,1	1,87 \pm 0,06
	199,31 g	2,48 \pm 0,06	2,37 \pm 0,06	2,33 \pm 0,06	2,21 \pm 0,06
	299,31 g	2,67 \pm 0,06	2,73 \pm 0,06	2,63 \pm 0,06	2,43 \pm 0,06
Formula 4	99,29 g	2,2 \pm 0,17	2,17 \pm 0,06	1,63 \pm 0,06	1,33 \pm 0,06
	199, 29 g	2,27 \pm 0,06	2,03 \pm 0,06	1,83 \pm 0,06	1,57 \pm 0,06
	299, 29 g	2,34 \pm 0,06	2,17 \pm 0,06	1,97 \pm 0,06	1,97 \pm 0,21

Keterangan:

F1: Kontrol negatif/kontrol basis

F2: Sediaan gel dengan konsentrasi HPMC 0,5% dan Carbopol 1,5 %

F3: Sediaan gel dengan konsentrasi HPMC 1% dan Carbopol 1 %

F4: Sediaan gel dengan konsentrasi HPMC 1,5% dan Carbopol 0,5%

Daya sebar akan mempengaruhi kemampuan gel dalam penyebarannya dikulit, apabila semakin stabil daya sebar maka distribusi sediaan dan zat aktif akan semakin merata dan efektivitas penyembuhan luka akan semakin baik. Data uji daya sebar keempat formula tersebut menunjukkan daya sebar yang semakin turun selama penyimpanan. Hal ini dapat dipengaruhi oleh viskositas gel yang semakin kental selama penyimpanan. Seperti yang kita ketahui bahwa viskositas ini berbanding terbalik dengan daya sebar, sehingga semakin tinggi viskositasnya maka daya sebar suatu sediaan akan semakin menurun. Dari data tersebut dapat kita lihat bahwa adanya variasi *gelling agent* yang digunakan berpengaruh dengan daya sebar.

Hal ini dapat dilihat berdasarkan karakteristik dari masing-masing *gelling agent* itu sendiri dimana *gelling agent* HMPC cenderung lebih kental daripada *gelling agent* carbopol. Selain karakteristik dari *gelling agent* sendiri konsentrasi dari *gelling agent* juga berpengaruh dimana *gelling agent* dengan konsentrasi yang tinggi cenderung lebih kental sehingga daya sebar juga kecil, begitupun sebaliknya jika konsentrasi suatu *gelling agent* rendah maka sediaan akan memiliki daya sebar yang cukup besar. Sehingga kombinasi dari carbopol dan HMPC ini memberikan pengaruh yang berbeda pula karena bergantung pada karakteristik dan konsentrasi *gelling agent* yang digunakan.

Hasil uji dianalisis menggunakan uji statistik dengan menggunakan SPSS dimana pada tes Kolmogorov Smirnov menyatakan $\text{sig } 0,057 > 0,05$ maka data terdistribusi normal, selanjutnya dilanjutkan dengan analisis *Two Way ANOVA* yang dilanjutkan dengan Post Hoc SNK untuk melihat adanya pengaruh formulasi dan waktu (minggu) terhadap viskositas sediaan gel piroxicam. Data statistik menunjukkan bahwa pengaruh daya sebar terhadap variasi formula baik formula 1,2,3 dan 4 berbeda signifikan karena terdapat pada subsets yang berbeda-beda pula.

1.6 Hasil uji daya lekat. Uji daya lekat menunjukkan waktu yang dibutuhkan oleh gel untuk melekat pada kulit, dimana semakin besar daya lekat maka waktu kontak gel dengan kulit semakin lama sehingga absorpsi obat melalui kulit akan semakin besar serta penghantaran obatnya akan semakin efektif.

Tabel 11. Hasil rata-rata \pm SD daya lekat gel piroxicam

Formula	Daya Lekat (detik)			
	Hari ke 1	Hari ke 7	Hari ke 14	Hari ke 21
Formula 1	2,12 \pm 0,07	2,31 \pm 0,03	2,37 \pm 0,09	2,89 \pm 0,29
Formula 2	2,19 \pm 0,07	2,44 \pm 0,11	2,69 \pm 0,28	3,21 \pm 0,09
Formula 3	4,11 \pm 0,03	4,24 \pm 0,06	4,30 \pm 0,08	4,59 \pm 0,07
Formula 4	4,70 \pm 0,27	4,83 \pm 0,21	4,90 \pm 0,28	5,33 \pm 0,11

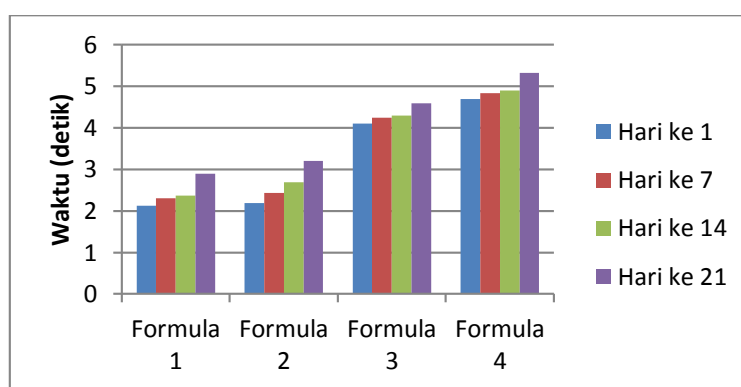
Keterangan:

F1: Kontrol negatif/kontrol basis

F2: Sediaan gel dengan konsentrasi HPMC 0,5% dan Carbopol 1,5 %

F3: Sediaan gel dengan konsentrasi HPMC 1% dan Carbopol 1 %

F4: Sediaan gel dengan konsentrasi HPMC 1,5% dan Carbopol 0,5%

**Gambar 14.** Histogram uji daya lekat gel piroxicam

Hasli uji daya lekat menunjukkan terjadi kenaikan waktu daya lekatnya, hal ini dapat menunjukkan hubungan bahwa viskositas berbanding lurus dengan daya lekat, sehingga apabila semakin tinggi viskositas maka akan semakin lama pula daya lekatnya, begitupun sebaliknya jika viskositas rendah maka daya lekat juga akan rendah. Formula yang memiliki daya lekat yang paling tinggi adalah formula 4 dan yang paling rendah adalah formula 1.

Hal ini dapat dilihat berdasarkan karakteristik dari masing-masing *gelling agent* itu sendiri dimana pada konsentrasi yang sama *gelling agent* HMPC cenderung lebih kental daripada *gelling agent* carbopol. Selain karakteristik dari *gelling agent* sendiri konsentrasi dari *gelling agent* juga berpengaruh dimana *gelling agent* dengan konsentrasi yang tinggi cenderung lebih kental sehingga memiliki daya lekat yang tinggi, begitupun sebaliknya jika konsentrasi suatu *gelling agent* rendah maka sediaan akan memiliki daya lekat yang cukup rendah. Sehingga kombinasi dari carbopol dan HMPC ini memberikan pengaruh yang

berbeda pula karena bergantung pada karakteristik dan konsentrasi *gelling agent* yang digunakan.

Hasil uji dianalisis menggunakan uji statistik dengan menggunakan SPSS dimana pada tes Kolomogrov Smirnov menyatakan sig 0,119 > 0,05 maka data terdistribusi normal, selanjutnya dilanjutkan dengan analisis *Two Way ANOVA* yang dilanjutkan dengan Post Hoc SNK untuk melihat adanya pengaruh formulasi dan waktu (minggu) terhadap viskositas sediaan gel piroxicam. Data statistik menunjukkan bahwa pengaruh daya lekat terhadap waktu dan variasi formula baik formula 1,2,3 dan 4 berbeda signifikan karena terdapat pada subsets yang berbeda-beda pula.

1.7 Uji stabilitas. Pengujian stabilitas gel dilakukan untuk mengetahui stabil tidaknya sediaan gel berdasarkan penyimpanan pada suhu yang berbeda. Uji stabilitas ini dilakukan dengan metode *freeze thaw* dimana sediaan disimpan pada suhu 4°C selama 48jam, lalu disimpan juga pada suhu 40°C selama 48jam (1 siklus), pengujian lalu dilanjutkan sampai lima siklus. Parameter yang digunakan dalam penentuan stabilitas gel yaitu viskositas dan pH sediaan

1.7.1. Uji pH. Hasil uji pH ini dilakukan untuk mengetahui apakah terdapat perubahan pH pada sediaan gel sebelum dan sesudah dilakukan pengujian dengan metode *freeze thaw* selama 5 siklus. Hasil uji pH stabilitas dengan metode *freeze thaw* dapat dilihat pada tabel 12.

Tabel 12. Uji pH stabilitas gel piroxicam

Formula	pH	
	Hari 1	Hari 21
Formula 1	6,43±0,006	6,39±0,006
Formula 2	6,22±0,006	6,19±0,006
Formula 3	6,18±0,010	6,14±0,010
Formula 4	6,25±0,006	6,20±0,006

Keterangan:

F1: Kontrol negatif/kontrol basis

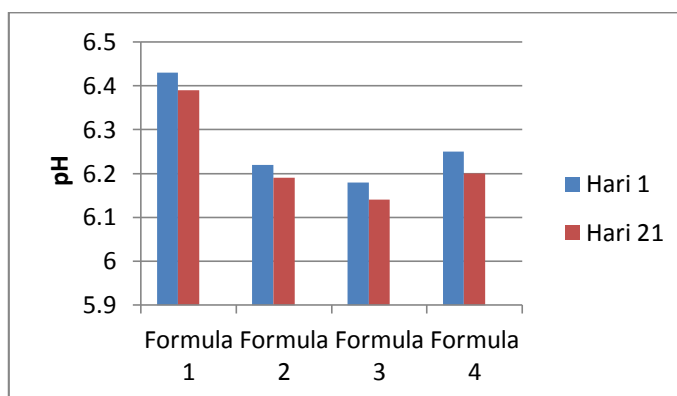
F2: Sediaan gel dengan konsentrasi HPMC 0,5% dan Carbopol 1,5 %

F3: Sediaan gel dengan konsentrasi HPMC 1% dan Carbopol 1 %

F4: Sediaan gel dengan konsentrasi HPMC 1,5% dan Carbopol 0,5%

Setelah dilakukan uji stabilitas pH didapatkan hasil pengamatan terhadap pH keempat formula sebelum dan setelah uji kestabilan dengan metode *freeze thaw* dimana terdapat penurunan pH. Hal ini dapat disebabkan karena pengaruh lingkungan seperti gas gas diudara dan suhu selama penyimpanan yang masuk

dalam sediaan, akan tetapi penurunan pH tersebut tidak terlalu signifikan sehingga dapat dikatakan bahwa sediaan stabil dan masuk dalam interval pH kulit yaitu 4,5-6,5. Selain itu penurunan kontrol negatif ke formula uji dapat terjadi karena sifat zat aktif piroxicam yang asam.



Gambar 15. Histogram uji stabilitas pH gel piroxicam

Hasil uji dianalisis menggunakan uji statistik dengan menggunakan SPSS dimana pada tes Kolomogrov Smirnov menyatakan sig 0,100>0,05 maka data terdistribusi normal, selanjutnya dilanjutkan dengan analisis *One Way ANOVA* untuk melihat adanya pengaruh formulasi dan waktu (minggu) terhadap viskositas sediaan gel piroxicam. Data statistik menunjukkan bahwa pengaruh viskositas terhadap variasi formula baik formula 1,2,3 dan 4 berbeda signifikan karena terdapat pada subsets yang berbeda-beda pula.

1.7.2. Uji Viskositas. Hasil dari uji stabilitas viskositas gel piroxicam menunjukkan kenaikan hampir disetiap formula. Hasil uji stabilitas viskositas dengan metode freeze thaw dapat dilihat pada tabel 13.

Tabel 13. Uji visksitas stabilitas gel piroxicam

Formula	Viskositas (dPAS)	
	Hari 1	Hari 21
Formula 1	276,67±5,77	290,00±5,00
Formula 2	303,33±5,77	311,67±7,64
Formula 3	423,33±2,89	434,67±2,89
Formula 4	473,33±5,77	480,00±5,00

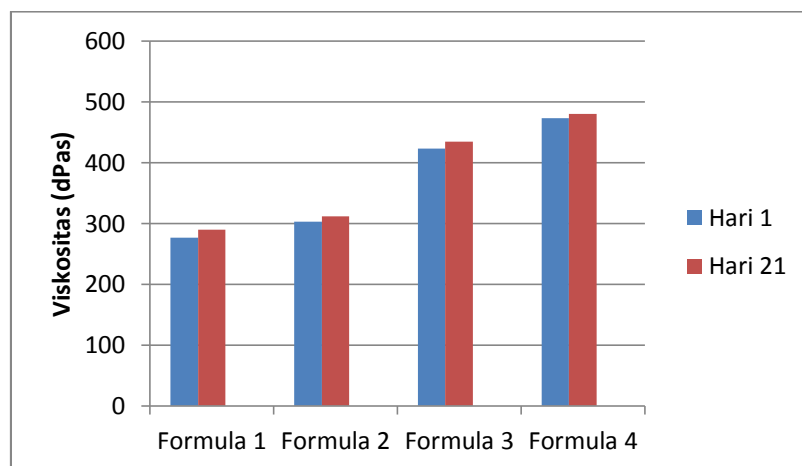
Keterangan:

F1: Kontrol negatif/kontrol basis

F2: Sediaan gel dengan konsentrasi HPMC 0,5% dan Carbopol 1,5 %

F3: Sediaan gel dengan konsentrasi HPMC 1% dan Carbopol 1 %

F4: Sediaan gel dengan konsentrasi HPMC 1,5% dan Carbopol 0,5%



Gambar 16. Histogram uji stabilitas viskositas gel piroxicam

Peningkatan viskositas ini dapat disebabkan karena pengaruh suhu selama penyimpanan. Hal ini dikarenakan pada uji stabilitas yang terakhir kali yaitu pada suhu 4°C, dimana seperti yang diketahui bahwa ketika sediaan disimpan pada suhu yang rendah maka viskositas sediaan juga semakin meningkat. Dimana ketika sediaan disimpan pada suhu rendah maka jarak antar atom semakin diperkecil sehingga gaya antar atom meningkat, lalu jarak menjadi rapat sehingga viskositasnya meningkat.

Hasil uji dianalisis menggunakan uji statistik dengan menggunakan SPSS dimana pada tes Kolomogrov Smirnov menyatakan sig 0,401 > 0,05 maka data terdistribusi normal, selanjutnya dilanjutkan dengan analisis *One Way ANOVA* yang dilanjutkan dengan Post Hoc SNK untuk melihat adanya pengaruh formulasi dan waktu (minggu) terhadap viskositas sediaan gel piroxicam. Data statistik menunjukkan bahwa pengaruh viskositas terhadap variasi formula baik formula 1,2,3 dan 4 berbeda signifikan karena terdapat pada subsets yang berbeda-beda pula.

1.8 Uji aktivitas penyembuhan luka sayat. Luka sayat merupakan kondisi pada permukaan kulit dimana luka terbuka yang disertai rasa nyeri dimana panjang luka lebih besar dari pada dalamnya luka yang dapat dikarenakan teriris oleh instrumen yang tajam (Berman 2009). Parameter yang diukur dalam uji

aktivitas penyembuhan luka sayat ini yaitu pengecilan diameter penyembuhan luka. Hasil pengukuran diameter penyembuhan dapat dilihat pada tabel 14.

Tabel 14. Hasil pengukuran diameter penyembuhan

Hari	Rata-rata persen pengecilan diameter luka sayat (%) \pm SD					
	Kontrol sakit	Formula 1	Formula 2	Formula 3	Formula 4	Kontrol positif
ke-0	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0
Ke-1	5,28 \pm 1,69	7,84 \pm 3,79	10,44 \pm 3,52	6,64 \pm 2,52	9,10 \pm 2,82	11,58 \pm 1,25
Ke-2	8,39 \pm 3,75	17,38 \pm 3,09	23,12 \pm 3,69	14,83 \pm 3,34	15,21 \pm 3,25	28,55 \pm 3,67
Ke-3	11,47 \pm 4,51	24,95 \pm 4,84	35,69 \pm 4,47	29,09 \pm 4,56	22,73 \pm 2,88	36,57 \pm 2,45
Ke-4	29,32 \pm 4,62	33,76 \pm 3,33	49,55 \pm 5,64	31,66 \pm 3,04	29,69 \pm 4,52	44,62 \pm 4,85
Ke-5	37,88 \pm 3,16	38,01 \pm 5,19	57,62 \pm 4,33	43,77 \pm 4,66	35,16 \pm 5,48	58,55 \pm 3,69
Ke-6	44,09 \pm 3,99	47,37 \pm 4,33	64,58 \pm 3,93	50,88 \pm 5,89	46,55 \pm 2,91	62,09 \pm 3,25
Ke-7	46,73 \pm 2,05	49,58 \pm 4,07	72,56 \pm 4,71	67,24 \pm 5,39	56,56 \pm 1,44	79,27 \pm 4,58
Ke-8	51,12 \pm 4,39	52,92 \pm 3,29	80,56 \pm 3,08	72,81 \pm 2,28	69,73 \pm 3,46	81,19 \pm 2,43
Ke-9	55,33 \pm 4,89 ^b	57,50 \pm 4,14 ^b	85,83 \pm 4,62 ^a	80,37 \pm 1,87 ^{a,b}	78,50 \pm 2,49 ^{a,b}	90,67 \pm 1,92 ^a

Keterangan:

F1: Kontrol negatif/kontrol basis

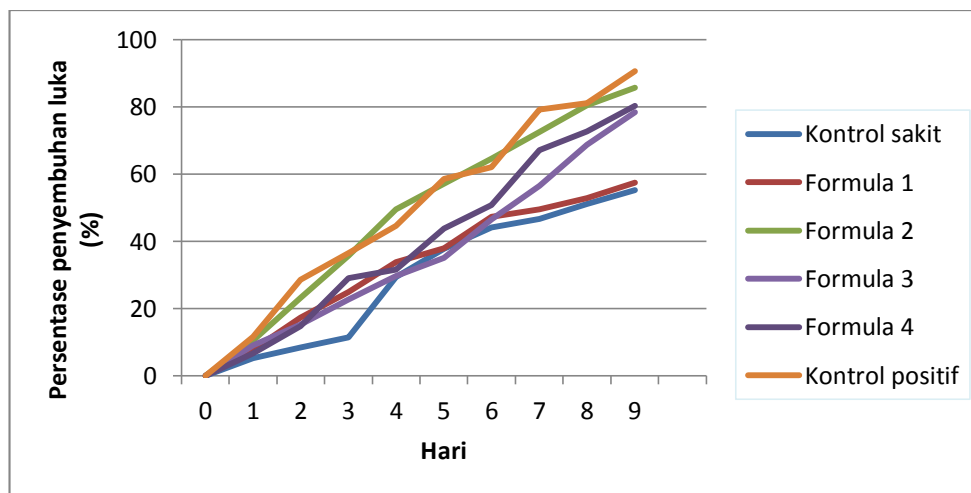
F2: Sediaan gel dengan konsentrasi HPMC 0,5% dan Carbopol 1,5 %

F3: Sediaan gel dengan konsentrasi HPMC 1% dan Carbopol 1 %

F4: Sediaan gel dengan konsentrasi HPMC 1,5% dan Carbopol 0,5%

a : Berbeda signifikan dibandingkan kontrol sakit dan kontrol negatif

b : Berbeda signifikan dibandingkan kontrol positif



Gambar 17. Histogram uji aktivitas penutupan luka

Keterangan:

F1: Kontrol negatif/kontrol basis

F2: Sediaan gel dengan konsentrasi HPMC 0,5% dan Carbopol 1,5 %

F3: Sediaan gel dengan konsentrasi HPMC 1% dan Carbopol 1 %

F4: Sediaan gel dengan konsentrasi HPMC 1,5% dan Carbopol 0,5%

Pada tabel 15 dapat dilihat bahwa baik pada kelompok kontrol sakit, formula 1 (kontrol negatif), formula 2 (gel piroxicam dengan konsentrasi HPMC

0,5% dan Carbopol 1,5 %), formula 3 (gel piroxicam dengan konsentrasi HPMC 1% dan Carbopol 1 %), formula 4 (gel piroxicam dengan konsentrasi HPMC 1,5% dan Carbopol 0,5%) dan kontrol positif (feldene gel) aktivitas penyembuhan luka dimulai pada hari pertama, akan tetapi besar % penyembuhan lukanya berbeda, dimana pada kontrol positif menunjukkan aktivitas penyembuhan luka yang lebih cepat dibandingkan dengan semua formula yaitu pada hari ke 9 dimana persen penutupan luka sudah mencapai 100%, sedangkan untuk kontrol sakit menunjukkan aktivitas penyembuhan luka yang paling lama lalu diikuti dengan kontrol negatif. Hal ini dikarenakan pada kontrol sakit dan kontrol basis tidak ditambahkan piroxicam sebagai zat aktif sehingga penutupan lukanya menjadi lama. Sedangkan untuk sediaan gel dengan konsentrasi HPMC 0,5% dan Carbopol 1,5 % (formula 2) kecepatan waktu penyembuhan luka hampir sama mendekati dengan kontrol positif lalu diikuti oleh formula 3 dan formula 4.

Profil pelepasan obat dari basis dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor, salah satunya yaitu disolusi suatu obat dalam pembawanya yaitu *gelling agent*nya. Secara prinsip disolusi suatu obat dalam pembawanya dikendalikan oleh afinitas antara obat dengan pembawanya dimana obat yang memiliki afinitas kuat terhadap basis/pembawanya memiliki aktivitas termodinamik dari obat didalam basis yang rendah sehingga pelepasan obat didalam basis menjadi lebih lambat, begitupun sebaliknya. Selain itu jenis basis yang dipilih juga berpengaruh terhadap bagaimana pelepasan obatnya, hal ini dikarenakan terdapat perbedaan koefisien partisi dari suatu obat dalam suatu basis dimana jika basis memiliki viskositas tinggi maka koefisien difusi dari suatu obat dalam basis menjadi rendah sehingga pelepasan obat dari basis akan kecil.

Profil pelepasan obat dengan menggunakan *gelling agent* Hidroksi Propil Metil Selulosa (HPMC) ini bergantung terhadap konsentrasi dari HPMC itu sendiri, apabila semakin tinggi konsentrasi HPMC dalam sediaan maka akan meningkatkan daya lekat suatu sediaan, namun dengan semakin tingginya konsentrasi HPMC akan menyebabkan viskositas dari suatu gel meningkat sehingga gel semakin tertahan untuk mengalir dan menyebar pada kulit yang dapat mengurangi kualitas sediaan gel (Arikumalasari 2013). Begitupun dengan

carbopol dimana carbopol merupakan suatu *gelling agent* yang bersifat padat sehingga apabila konsentrasi carbopol semakin banyak maka sediaan tersebut akan semakin kental, hal ini menyebabkan bahan aktif yang bersifat lipofil sulit keluar dari sistem gel untuk kemudian menembus membran.

Analisis dilakukan pada hari dimana salah satu kelompok perlakuan sudah mengalami penutupan luka yang sempurna yaitu pada hari ke-9, hal ini dikarenakan semua formula dari masing-masing kelompok perlakuan memiliki efek yang sama yaitu dapat menyembuhkan luka diabetes. Pengujian dilakukan dengan menggunakan uji statistik dimana hasil data normalitas menunjukkan signifikansi $>0,05$ yang berarti data tersebut terdistribusi normal, lalu dilanjutkan dengan uji homogenitas dimana hasil menunjukkan data terdistribusi homogen, setelah itu dilanjutkan dengan uji statistik One Way ANOVA dimana hasil menunjukkan bahwa nilai Asymp. Sig sebesar $0,00 < 0,05$ lalu dilanjutkan dengan Pos Hoc SNK untuk melihat bagaimanakah signifikansi perbedaan antara 2 data dalam satu populasi.

Hasil menunjukkan bahwa formula 2 terdapat perbedaan yang signifikan dengan kontrol negatif dan kontrol sakit akan tetapi tidak berbeda signifikan dengan kontrol positif. Formula 3 dan 4 terdapat perbedaan yang signifikan dengan kontrol negatif, kontrol sakit, maupun kontrol positif. Sehingga dapat ditarik kesimpulan bahwa variasi *gelling agent* berpengaruh terhadap pelepasan obat pada sediaan gel piroxicam untuk penyembuhan luka diabetes dimana pada formula 2 dengan variasi *gelling agent* Carbopol 1,5% : HPMC 0,5% memberikan efek yang hampir sama dengan kontrol positif.

Formula 2 dengan konsentrasi *gelling agent* HPMC 0,5% dan Carbopol 1,5 % merupakan sediaan gel piroxicam yang memiliki viskositas terendah diantara formula sediaan gel yang mengandung piroxicam. Viskositas yang rendah ini akan mempengaruhi daya sebar serta difusi dari suatu obat. Hal ini dikarenakan dengan semakin kecil viskositas yang dimiliki sediaan maka absorpsi obatnya akan lebih cepat masuk kedalam *stratum corneum* bila dibandingkan dengan formula 3 dan 4. Obat akan masuk kedalam *stratum corneum* melalui

mekanisme difusi pasif dimana molekul obat akan berdifusi daerah dengan konsentrasi tinggi ke daerah dengan konsentrasi rendah.

Proses penyembuhan luka diabetes ini dibutuhkan beberapa proses untuk meregenerasi jaringan yang telah rusak, disini proses diawali dengan terjadinya fase koagulasi dimana fase ini terjadi setelah terjadinya luka yang ditandai dengan darah akan membentuk gumpalan atau bekuan darah untuk menutup dan memulihkan luka serta menghentikan pendarahan dengan cara vasokonstriksi, pengerutan ujung pembuluh darah yang terputus dan reaksi homeostatis. Setelah itu dilanjutkan dengan fase inflamasi yang terjadi selama 3-4 hari dimana akan terjadi respon peradangan yang berupa rubor, calor, tumor dan dolor. Tujuan dari respon peradangan ini adalah untuk membawa sel darah putih dan trombosit ke jaringan untuk membatasi kerusakan dan mempercepat penyembuhan (Moenadjat 2003).

Fase selanjutnya ada proliferasi, disinilah peran dari piroxicam bekerja. Pada fase ini dikenal juga dengan fase fibroplasia karena yang menonjol adalah proses proliferasi fibroblast dimana terjadi proses pengisian luka dengan jaringan penyambung atau granulasi baru dan penutupan bagian atas luka dengan epitelisasi. Pada jaringan yang rusak karena luka akan terjadi peningkatan matrix metalloproteniase (MMP) yang berlebihan sehingga dapat menghambat penyembuhan luka maka dari itu piroxicam akan menghambat MMP dengan membentuk ikatan hidrogen pada residu Proline 421, Alanine 189, Leusin 188 serta Tirosin 432 sehingga piroxicam dapat mempercepat penyembuhan luka.

Pada fase *remodelling* piroxicam juga berperan penting dalam proses penyembuhannya. Fase ini disebut juga dengan fase maturasi dimana terjadi proses pematangan yang terdiri dari penyerapan kembali jaringan yang berlebih, pemulihan morfologi normal jaringan, penataan ulang matriks kolagen, dan perupaan kembali jaringan yang baru terbentuk. Piroxicam disini memiliki peran untuk meningkatkan metabolisme dari kolagen sehingga dapat meningkatkan permeabilitas jaringan disekitar luka.