

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Hasil Penelitian Terdahulu

Tabel 2.1. Hasil penelitian terdahulu.

Nama Peneliti	Judul Penelitian	Hasil Penelitian
Ain <i>et al.</i> , 2018	<i>The Effect of Piper betle on Wound Healing in Male Sprague Dawley Rats.</i>	Ekstrak daun sirih memiliki efektivitas yang baik terhadap penyembuhan luka dengan meminimalkan pembentukan jaringan parut.
Nilugal <i>et al.</i> , 2014	<i>Evaluation of Wound Healing Activity of Piper Betle Leaves and Stem Extract In Experimental Wistar Rats</i>	Ekstrak daun sirih hijau 10% maupun batang sirih 10% memiliki efektivitas terhadap penyembuhan luka lebih baik dibandingkan povidone iodine 10%.
Febriyenti <i>et al.</i> , 2014	<i>Honey gel and Film for burn wound</i>	Berdasarkan evaluasi fisik gel mencangkup penampilan dan daya sebar, madu gel menggunakan PVA lebih baik dibandingkan penggunaan Na-CMC, Aquapec 505 HV, HPMC dan gelatine. Film madu yang menggunakan gliserin sebagai <i>plasticizer</i> lebih baik dibandingkan propylene glikol dan polietilen glikol dengan permeabilitas uap air yang lebih baik.

Pada penelitian ini menggunakan hasil penelitian Ain *et al.*, 2018 dan Nilugal *et al.*, 2014, sebagai dasar pemilihan zat aktif. Perbedaan dari penelitian ini dengan penelitian sebelumnya adalah ekstrak daun sirih hijau dibuat dalam bentuk sediaan film sebagai *wound dressing*. Dan dalam penentuan formulasi film menggunakan formulasi terbaik dari hasil penelitian Febriyenti *et al.*, 2014 yaitu menggunakan polivinil alkohol sebagai polimer dan gliserin sebagai *plasticizer*, namun dengan komposisi yang dioptimasi.

B. Landasan Teori

1. Uraian tanaman sirih

a) Sistematika tumbuhan sirih.

Kerajaan : Plantae
(Tidak termasuk) Magnoliidae
Kelas : Magnolipsida
Ordo : Piperales
Familia : Piperaceae
Genus : *Piper*
Spesies : *Piper Betle* L. (Purwanto, 2013).



Gambar 2.1. Daun sirih hijau

b) Habitat

Tanaman sirih merupakan tanaman herba yang mudah didapat dan dibudidayakan. Tanaman sirih sering ditanam oleh masyarakat di halaman atau di kebun. Di Jawa tanaman sirih tumbuh pada ketinggian 60-300 mdpl (Dalimartha, 2016).

c) Kandungan Kimia.

Daun sirih terdapat kandungan senyawa aktif berupa polifenol atau tanin, saponin, flavonoid dan minyak atsiri (Kusumawardhani *et al.*, 2015)

d) Khasiat

Ekstrak daun sirih hijau memiliki efektifitas terhadap penyembuhan luka dengan peningkatan proliferasi fibroblas karena mengandung senyawa polifenol dan flavonoid (Ghazali *et al.*, 2016). Menurut penelitian Ain *et al.*, 2018, melaporkan bahwa senyawa polifenol pada ekstrak daun sirih hijau merupakan faktor utama dalam proses penyembuhan luka dengan beberapa mekanisme seluler yaitu membersihkan radikal bebas dan oksigen reaktif, meningkatkan penyambungan luka serta pembentukan fibroblas.

2. Ekstraksi

Ekstrak adalah sediaan kental yang diperoleh dengan mengekstraksi senyawa aktif dari simplisia nabati atau hewani menggunakan pelarut yang sesuai, kemudian semua atau hampir semua pelarut diuapkan dan massa atau serbuk yang tersisa diperlakukan sedemikian hingga memenuhi baku yang telah ditetapkan (Depkes RI., 2000).

3. Luka

Luka adalah kerusakan kontinuitas kulit, mukosa membran dan tulang atau organ lain (Kozier, 1995). Tubuh yang sehat mempunyai kemampuan alami untuk melindungi dan memulihkan dirinya. Proses penyembuhan terjadi secara normal tanpa bantuan, walaupun beberapa bahan perawatan dapat membantu untuk melindungi area yang luka bebas dari kotoran dengan menjaga kebersihan untuk meningkatkan penyembuhan jaringan (Taylor, 1997).

a) Jenis – jenis Luka

Berdasarkan tingkat kontaminasinya luka dibagi menjadi empat. Yang pertama adalah *clean wound* (luka bersih), yaitu luka bedah tak

terinfeksi yang tidak terjadi proses peradangan (inflamasi) dan infeksi pada sistem pernafasan, pencernaan, genital dan urinari tidak terjadi. Luka bersih biasanya menghasilkan luka yang tertutup. Kemungkinan terjadinya infeksi luka bersih sekitar 1%-5%. Kedua *clean contaminated* (luka bersih terkontaminasi), merupakan luka pembedahan dimana saluran respirasi, pencernaan, genital atau perkemihan dalam kondisi terkontrol, kemungkinan timbulnya infeksi luka adalah 3%-11%. Ketiga *contamined wound* (luka terkontaminasi), termasuk luka terbuka, segar, luka akibat kecelakaan dan dengan kerusakan besar dengan teknik aseptik atau kontaminasi dari saluran cerna. Kemungkinan infeksi luka 10%-17%. Dan yang keempat adalah *dirty infected wound* (luka kotor atau infeksi), yaitu terdapatnya mikroorganisme pada luka (Taylor, 1997). Berdasarkan waktu penyembuhan, luka dibagi menjadi dua. Luka akut yaitu luka dengan masa penyembuhan sesuai dengan konsep penyembuhan yang telah disepakati. Dan luka kronis yaitu luka yang mengalami kegagalan dalam proses penyembuhan, dapat karena faktor eksogen dan endogen (Kozier, 1995).

b) Mekanisme Penyembuhan Luka

Secara singkat proses penyembuhan luka dibagi dalam 3 fase. Fase pertama yaitu fase inflamasi atau fase inisial (*lag phase*), yang berlangsung dari saat terjadinya luka sampai hari ke-5. Pada fase ini terjadi pendarahan, kemudian pembekuan atau penghentian perdarahan akibat kontraksi otot polos dinding pembuluh darah yang terluka dan penggumpalan darah oleh thrombin dan fibrin. Ikut keluar bahan pertahanan tubuh berupa sel-sel leukosit dan antibodi. Disini terjadi vasodilatasi pembuluh darah, oedema (Bisono, 2003).

Fase kedua yaitu fase fibroplasi atau fase proliferasi, berlangsung dari hari ke-6 sampai akhir minggu ke-3. Terjadi proliferasi sel-sel fibroblast yang berasal dari sel-sel mesensim yang belum berdiferensiasi. Terjadi di pembentukan jaringan granulasi yang terdiri dari sel-sel fibroblast, serat kolagen yang dihasilkan oleh sel

fibroblast, deposit sel-sel radang, kapiler baru hasil angiogenesis. Kemudian terjadi penciutan luka akibat kontraksi serat-serat kolagen yang mempertautkan tepi luka. Setelah itu, terjadi epitelisasi akibat proses migrasi dan mitosis sel-sel stratum basal dan keratinosit lain yang terpapar luka (sel-sel kelenjar sebaceous, kelenjar keringat dan akar rambut) ke tengah luka. Semua proses ini akan berhenti bila seluruh permukaan luka sudah tertutup epitel. Orang awam mengatakan luka sudah sembuh atau sudah kering. Sebaliknya, proses akan berjalan terus bila permukaan luka belum tertutup epitel (Bisono, 2003).

Fase terakhir adalah fase maturasi atau fase resorpsi saat semua bentukan-bentukan baru akibat proses penyembuhan akan diresorpsi kembali atau mengkerut menjadi matur. Hal ini berlangsung selama 2 bulan atau lebih, bahkan bisa sampai 1 tahun. Tanda-tanda yang menunjukkan fase ini sudah berakhir ketika semua tanda radang hilang, pucat, tak ada rasa sakit atau gatal, lemas tak ada indurasi, kempes pembengkakan sudah hilang (Bisono, 2003).

4. Penutup Luka (*wound dressing*)

Dalam pemilihan penutup luka perlu dipertimbangkan untuk memastikan penyembuhan luka yang cepat. Pada tahun 1990 penutup luka tradisional seperti perban atau kain kasa dan kapas digunakan dalam manajemen luka karena prinsip lama yang menyebutkan penanganan luka harus dalam keadaan kering. Namun faktanya, keadaan luka dengan kelembapan seimbang mencapai penyembuhan luka yang lebih cepat dan sukses dengan memungkinkan sel-sel epitel bergerak tanpa hambatan, sirkulasi oksigen yang efektif untuk membantu regenerasi jaringan dan beban bakteri yang rendah. Luka dalam keadaan kering ternyata dapat menghambat penyembuhan luka, karena menghambat proliferasi sel dan kolagen serta menghancurkan *fibrin cloth* yang sudah terbentuk dalam proses pergantian penutup luka. Perawatan luka menggunakan prinsip kelembapan seimbang (*moisture balance*) dikenal sebagai *modern dressing* (Boateng *et al.*, 2008). Selain menjaga kelembapan luka,

perawatan luka dengan *modern dressing* dapat meningkatkan kepatuhan pasien, karena nyaman dan mudah digunakan serta dapat diaplikasikan selama tiga sampai lima hari (Kartika, 2015).

Menurut Carville (2012) dalam buku *Wound Care Manual* menetapkan 15 kriteria balutan luka yang ideal yaitu dapat mengeluarkan kelebihan eksudat, dapat mempertahankan kelembaban dalam penyembuhan luka, memungkinkan adanya pertukaran gas, dapat mendukung isolasi *thermal* dari luka, dapat menjadi penghalang kukman patogen, dapat mencegah infeksi, tidak meninggalkan serat atau substansi toksis bagi penyembuhan luka, tidak menimbulkan sensitifitas atau reaksi alergi, dapat melindungi dari trauma mekanik seperti tekanan, tarikan maupun gesekan, mudah dilepaskan tapi tidak menimbulkan trauma jaringan, mudah diaplikasikan, nyaman digunakan, mengikuti lekukan tubuh, tidak mengganggu fungsi tubuh dan ekonomis.

Eksudat adalah kunci komponen dalam semua tahap penyembuhan luka dengan mengalir luka secara terus menerus agar lingkungan luka terjaga kelembapannya. Keadaan luka yang lembab, diterima secara luas pada proses penyembuhan luka yang efektif. Eksudat juga memasok nutrisi untuk luka dan memberikan kondisi yang menguntungkan untuk migrasi dan mitosis sel epitel. Selain itu, eksudat memasok luka dengan leukosit yang membantu mengendalikan bakteri dan mengurangi kejadian infeksi pada luka. Dalam kondisi tertentu seperti luka kronis, menghasilkan eksudat yang berlebihan yang dapat menyebabkan komplikasi. Karakteristik kunci dari *modern dressing* adalah penghilangan eksudat yang berlebihan dan menjaga kelembapan pada lingkungan luka (Boateng *et al.*, 2008).

Klasifikasi penutup luka (Boateng *et al.*, 2008).

a) Penutup luka tradisional

Berbeda dengan sediaan topikal lainnya, penutup luka ini bersifat kering dan tidak menyediakan lingkungan luka yang lembab. Penutup luka ini dapat digunakan sebagai penutup luka primer maupun sekunder. Kekurangan dari penutup luka tradisional yaitu tidak

nyaman dan mudah terkontaminasi oleh mikroorganisme luar karena mudah basah oleh cairan luka disamping itu biaya kurang efektif karena harus sering diganti.

b) Penutup luka modern

Penutup luka modern mempunyai karakteristik utama yaitu dapat mempertahankan dan membuat lingkungan lembab disekitar luka untuk memfasilitasi penyembuhan luka. Selain itu, jenis penutup luka ini bersifat elastis.

Klasifikasi penutup luka modern diantaranya:

- 1) Berdasarkan fungsinya terhadap luka yaitu dendrimer, antibakteri, oklusif, absorben dan perekat.
- 2) Berdasarkan tipe bahan yang digunakan yaitu hidrokoloid, alginat, kolagen, polimer.
- 3) Berdasarkan bentuk fisiknya yaitu hidrogel, film, busa.

5. Metode Penelitian

Penelitian yang dilakukan meliputi optimasi formula untuk menentukan komposisi optimal formula yang menghasilkan karakteristik sediaan film yang diinginkan. Optimasi formula dilakukan berdasarkan *D-Optimal Mixture Design* dengan menggunakan bantuan perangkat lunak *Design Expert DX 11*. Tahapan optimasi meliputi percobaan pendahuluan, rancangan formula dan analisis respon, optimasi, verifikasi. Percobaan pendahuluan dilakukan untuk menetapkan batas atas dan batas bawah porsi bahan terpenting dalam formulasi yaitu polivinil alkohol dan gliserin yang dapat berpengaruh terhadap karakteristik sediaan film, yang kemudian akan di-*input* kedalam program. Penentuan batas atas dan batas bawah didasarkan jumlah maksimal dan minimal konsentrasi bahan tersebut dalam formulasi yang masih dapat menghasilkan produk film yang baik berdasarkan respon yang akan dianalisis. Hasil *input* batas atas dan batas bawah tersebut menghasilkan rancangan formula. Selain dilakukan *input* batas bawah dan batas atas, dilakukan pula *input* respon yang akan dianalisis. Respon yang di-*input* ke dalam program meliputi sifat mekanik seperti *tensile strength*, *elongation at break* dan *modulus*

young. Respon tersebut dipilih karena dinilai bahwa akan berubah dengan adanya perbedaan konsentrasi polivinil alkohol dan gliserin. Pada tahap optimasi, akan diperoleh formulasi solusi yang dipilih berdasarkan nilai *desirability* terbesar. Setelah diperoleh formulasi solusi atau formulasi optimum dilanjutkan dengan melakukan verifikasi (Mulyawanti *et al.*, 2016).

6. Film *dressing*

Sediaan berupa film di bidang farmasi masih sangat sedikit sekali dilakukan penelitian. Film adalah sediaan farmasi yang dikembangkan dari sediaan gel, namun tidak semua formulasi gel cocok dijadikan sediaan film karena tidak semua bahan pembentuk gel bisa membentuk film yang kontinyu, tidak rapuh dan mempunyai elastisitas yang memadai agar film tidak mudah robek. Untuk itu perlu pemilihan polimer yang seksama dengan bahan tambahan lain yang sesuai seperti *plasticizer* untuk mengurangi ikatan intermolekuler sepanjang rantai polimer sehingga film memperlihatkan fleksibilitas yang lebih besar karena sifat bawaan polimer yang memiliki daya elastisitas kurang baik (Nofita & Sahlan, 2017). Sejumlah polimer merupakan bagian terpenting dari sistem gel dalam pembentukan struktur berbentuk jaringan (jala). Termasuk dalam kelompok ini adalah gom alam, turunan selulosa dan karbomer, polivinil alkohol (Voigt, 1994).

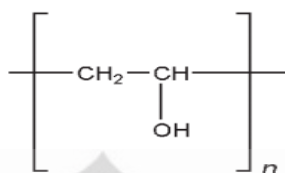
Plasticizer ditambahkan untuk mengurangi ikatan intermolekuler sepanjang rantai polimer sehingga film memperlihatkan fleksibilitas yang lebih besar (Nofita & Sahlan, 2017). Mekanis sediaan film seperti menurunkan kekuatan tarik dengan penambahan *plasticizer*. Zat yang berkhasiat sebagai *plasticizer* diantaranya polyethylene glycol-400, propylene glycol, gliserin, minyak jarak, turunan phthalate seperti dietil dan dimetil ftalat dan lain-lain (Joshi & Kumar, 2018).

Karakteristik dari film sebagai *wound dressing* yang ideal yakni memungkinkan terjadinya difusi gas, menjaga kelembaban luka, mencegah peradangan lebih lanjut, sederhana dan mudah digunakan,

menyebabkan sedikit atau tidak ada rasa sakit pada luka dan dapat diterima secara kosmetik (Febriyenti *et al* 2014).

7. Uraian Bahan

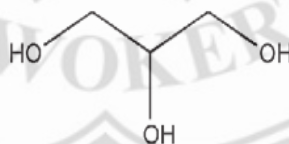
a) Polivinil Alkohol (PVA)



Gambar 2.2. Struktur kimia polivinil alkohol (Rowe *et al*, 2009).

Polivinil alkohol merupakan zat yang sering digunakan coating agent, pelumas, agen stabilisasi dan peningkatan viskositas. Polivinil alkohol merupakan polimer hidrofilik yang sudah banyak diaplikasi dibidang kedokteran karena mempunyai biokompatibilitas yang sangat baik. Polivinil alkohol larut dalam air, sedikit larut dalam etanol (95%), tidak larut dalam pelarut organik. Pendispersian dilakukan dengan cara membasahi polivinil alkohol padat dengan air pada suhu kamar sekitar 90⁰C selama 5 menit, kemudian didinginkan pada suhu kamar (Rowe *et al*, 2009). Polivinil alkohol dapat menghasilkan gel yang cepat mengering dan membentuk film yang transparan, kuat, plastis dan melekat baik pada kulit (Andini *et al.*, 2017).

b) Gliserin

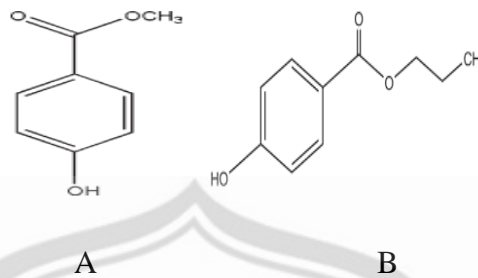


Gambar 2.3. Struktur kimia gliserin (Rowe *et al*, 2009).

Gliserin atau gliserol merupakan zat yang sering digunakan sebagai *plasticizer*, pengawet, emolien, kosolven, humektan, pemanis, dan pengisotonis. Gelatin sebagai *plasticizer* dalam pembentukan membran pelapis, kapsul gelatin lunak dan supositoria gelatin. Gliserin bersifat higroskopis. Campuran gliserin dengan air, etanol (95%), dan propilen glikol secara kimiawi stabil (Rowe *et al*,

2009). Gliserin sebagai *plasticizer* dapat meningkatkan elastisitas film serta permeabilitas terhadap uap air (Febriyenti *et al.*, 2014).

c) Metilparaben dan propilparaben.



Gambar 2.4. Struktur kimia metilparaben (A) dan propilparaben (B) (Rowe *et al.*, 2009).

Kombinasi metilparaben (0,18%) dan propilparaben (0,02%) telah digunakan untuk pelestarian berbagai sediaan farmasi (Rowe *et al.*, 2009). Metilparaben (nipagin) sebagai pengawet memiliki aktivitas antibakteri pada formula farmasetik dan akan lebih efektif bila penggunaannya dikombinasikan dengan pengawet yang lain seperti propilparaben (nipasol). Sediaan gel memiliki kandungan air yang cukup besar dimana dapat menjadi medium pertumbuhan mikroba, untuk itu penggunaan kombinasi metilparaben bersama propilparaben sebagai pengawet lebih efektif. Metilparaben lebih aktif sebagai antibakteri sedangkan propilparaben sebagai antimikroba yang lebih aktif terhadap ragi dan jamur dibandingkan terhadap bakteri. Jadi, jika dikombinasikan sediaan gel atau film akan terpelihara dari ragi, jamur dan bakteri (Nofita & Sahlan, 2017).

8. Evaluasi *Wound Dressing*.

a) Penampilan

Penampilan film dilihat dari transparansi, kemudahan dalam mengeluarkannya dari cawan petri serta atau tidaknya gelembung udara (Febriyenti *et al.*, 2014).

b) Ketebalan film

Ketebalan film diukur dengan mikrometer (*Digimatic micrometer*, Mitutoyo, Tokyo, Japan). Sampel yang mengandung gelembung

udara, tetesan air dan mempunyai ketebalan rata-rata besar dari 10% dikeluarkan dari analisa (Febriyenti *et al.*, 2014).

c) Penentuan Sifat Mekanik

Penutup luka dituntut lembut, tahan tekanan, fleksibel, lentur dan elastis untuk dapat mengatasi tekanan yang diberikan oleh bagian tubuh yang memiliki kontur yang berbeda-beda, terutama disekitar sendi seperti lutut dan siku. Selain itu, penutup luka harus mudah digunakan dan dilepas tanpa menimbulkan trauma atau kerusakan baru. Ciri-ciri yang diinginkan dapat dicapai dengan evaluasi sifat mekanik untuk memastikan keseimbangan antara kerapuhan, fleksibilitas dan kekakuan film (Anggraeni *et al.*, 2016). Pengujian sifat mekanik meliputi kekuatan tarik (*tensile strength*), perpanjangan putus (*elongation at break*) dan elastisitas (*modullus young*). Nilai *tensil strength* yang rendah, *elongation at break* yang tinggi dan *modullus young* yang rendah menunjukkan sifat mekanik penutup luka yang ideal.

Tensil strength merupakan tarikan maksimum yang dapat dicapai sampai film dapat tetap bertahan sebelum film putus atau robek (Anggraeni *et al.*, 2016). Uji *tensil strength* dilakukan untuk melihat sifat kelenturan dari film (Erizal, 2008). *Elongation at break* didefinisikan sebagai presentase perubahan panjang film pada saat ditarik sampai putus. Uji *elongation at break* dilakukan dengan tujuan untuk melihat tingkat kerapuhan film (Anggraeni *et al.*, 2016). *Modullus young* merupakan parameter penentu sifat mekanik untuk mengukur kekakuan film. Pengujian kekuatan tarik dilakukan dengan menggunakan alat *Texture Analyzer*. Kekuatan tarik film dihitung dengan persamaan berikut :

$$\delta = \frac{F_{\max}}{A}$$

keterangan:

$$\delta = \text{kekuatan tarik (N/mm}^2\text{)}$$

$$F_{\max} = \text{tegangan maksimum (N)}$$

$A = \text{luas penampang lintang (mm}^2\text{)}$

Pengukuran perpanjangan putus dilakukan dengan cara yang sama dengan pengujian kuat tarik. Perpanjangan dinyatakan dalam presentase, dihitung dengan cara:

$$\text{Elongasi (\%)} = \frac{\text{Regangan saat putus (mm)}}{\text{Panjang awal (mm)}} \times 100\%$$

Sedangkan untuk elastisitas (*modulus young*) diperoleh dari perbandingan kuat tarik dengan elongasi (Nofita & Sahlan, 2017).

d) Permeabilitas uap air

Permeabilitas uap air atau laju transmisi uap air adalah faktor yang penting pada sebuah penutup luka dalam transmisi cairan tubuh atau eksudat luka yang digunakan dalam mengontrol kelembaban dan gas untuk membantu dalam penyembuhan luka. Penutup luka yang ideal harus mengontrol kehilangan uap air dari luka pada tingkat yang optimal. Nilai dari laju transmisi uap air tidak boleh begitu tinggi karena akan menyebabkan kondisi kering di daerah luka. Disisi lain, jika nilai laju transmisi uap air sangat rendah maka akan membuat akumulasi eksudat yang dapat menyebabkan perlambatan proses penyembuhan dan membuat resiko pertumbuhan bakteri (Anggraeni *et al.*, 2016).

Menurut Lou (2008), kehilangan uap air untuk kulit normal adalah 700-1200 g/m²per hari, sedangkan untuk kulit terluka berkisar dari 800-1300 g/ m²per hari dan derajat luka bakar ketiga bisa sampai 10000 g/ m²per hari untuk granulasi luka. Direkomendasikan bahwa nilai laju transmisi uap air berada pada kisaran 5000 g/m² per hari, yang berada di kisaran pertengahan nilai kehilangan uap air dari kulit yang luka sehingga akan memberikan kelembaban yang cukup tanpa menimbulkan resiko dehidrasi pada luka. Namun, tidak ada nilai laju transmisi uap air yang ideal untuk penutup luka, semuanya disesuaikan dengan fungsi dan tujuan penggunaan penutup luka tersebut. Laju transmisi uap air dihitung sebagai berikut :

$$\text{Laju transmisi uap air (g/m}^2\text{/hari)} = (\Delta w)/(A.(\Delta t))$$

Keterangan :

Δw : selisih berat air diserap dalam botol selama waktu Δt (g).

A : luas permukaan film diuji (m^2)

Δt : waktu perubahan berat (hari)

(Anggraeni *et al.*, 2016).

9. *Software Design-Expert (D-Optimal)*.

Proses optimasi formula dan proses produksi pada penelitian ini menggunakan perangkat lunak (*software*) *Design-Expert* 11.0. Perangkat lunak ini menyediakan fasilitas *mixture design (D-Optimal)* dan *response surface design (central composite design)*. *Mixture design* atau desain campuran digunakan untuk mendapatkan formula yang optimum dari beberapa faktor. Faktor pada *mixture experiments* merupakan komponen atau ingredient yang tidak independen. Faktor ini akan menentukan ruang desain atau *design space* atau lebih mudahnya disebut daerah uji. *Response surface design* atau desain permukaan respon digunakan untuk mendapatkan parameter proses yang optimum. Baik *mixture design* maupun *response surface* merupakan metode untuk menggunakan prinsip *respon surface methodology*. *Response Surface Methodology (RSM)* atau metodologi permukaan respon adalah kumpulan teknik-teknik statistik dan matematik yang berguna untuk memodelkan dan menganalisis masalah-masalah dimana responnya dipengaruhi oleh beberapa variabel (Montgomery, 2012).

Model untuk *mixture design* atau desain campuran ada 4 yaitu *linier*, *cubik*, *quadratic* dan *quatric*. Pemilihan model ini didasarkan kriteria-kriteria tersebut terutama nilai probabilitas atau $Prob > F$ dan lack of fit. Jika nilai probabilitas modelnya kurang dari nilai $\alpha(5\%)$ maka model tersebut signifikan yang berarti faktor dalam model atau persamaan tersebut berpengaruh secara signifikan terhadap respon pada taraf signifikansi 5% sehingga model tersebut dipilih untuk

memodelkan respon tersebut. Jika model memiliki probabilitas lebih dari $\alpha(5\%)$ disarankan untuk mengganti model hingga diperoleh probabilitas yang signifikan. Hal yang sama dilakukan jika nilai probabilitas *lack of fit* kurang dari nilai $\alpha(5\%)$ atau signifikan (Montgomery, 2012).

Model yang baik juga dapat dilihat dari nilai *adjusted R-square*, *predicted R-square* dan *adequate precision*. *Predicted R²* dan *adjusted R²* menunjukkan data-data yang diprediksi dan data-data aktual untuk setiap respon. Jika selisih antara nilai *Predicted R²* dan *adjusted R²* kurang dari 0,2 maka dikatakan data *in reasonable agreement* yang berarti tidak banyak data pencilan atau nilai respon prediksi sesuai dengan nilai respon aktual sehingga model yang diperoleh dapat memodelkan data dengan baik. *Adequate precision* menunjukkan besarnya sinyal terhadap *noise ratio*. Nilai *Adequate precision* yang baik adalah lebih dari 4 (Mulyawanti *et al*, 2016).

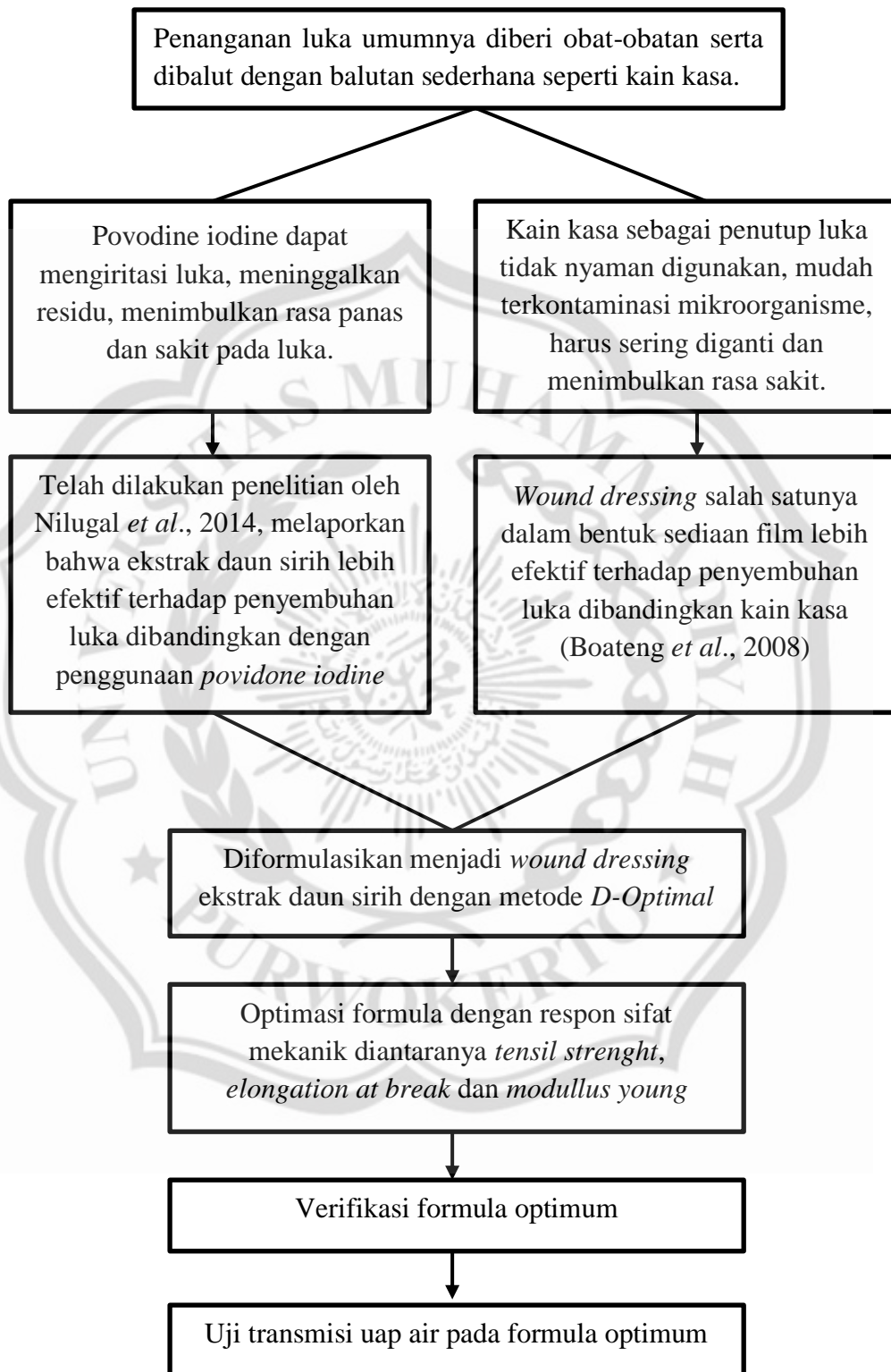
Normal plot of residual adalah grafik untuk mendeteksi apakah model regresi dari residual yang akan dianalisis tersebut terdistribusi normal atau tidak. Model regresi yang baik seharusnya memiliki nilai residual yang normal. Untuk mendeteksi kenormalan nilai residual ini dapat dilakukan dengan cara melihat titik plotting dari residual dan melihat titik-titik plotting dari residual dan melihat apakah titik-titik plotting tersebut berada disekitar garis diagonalnya atau tidak. Jika titik-titik plotting atau data berada didekat atau mengikuti garis diagonalnya, artinya nilai residual berdistribusi normal. Tetapi, jika titik-titik plotting atau data menjauh atau tersebar dan tidak mengikuti garis diagonalnya, maka dapat dikatakan nilai residual tidak berdistribusi normal (Montgomery, 2012).

Setelah dihasilkan model yang tepat maka langkah selanjutnya adalah optimasi untuk mendapatkan titik optimum (baik parameter proses atau formula). Penentuan titik optimum dilakukan berdasarkan kriteria-kriteria yang diinginkan. *Importance* adalah seberapa penting komponen atau respon tersebut untuk dioptimasi dibandingkan

komponen atau respon lainnya. Semakin tinggi nilai *importance* (mendekati 5) semakin penting komponen atau respon tersebut. Kriteria-kriteria tersebut akan menentukan titik optimum dengan nilai *desirability* tertentu. *Desirability* menunjukkan seberapa terpenuhi keinginan yang ditunjukkan pada kriteria oleh titik optimum. Semakin tinggi nilai *desirability* (mendekati 1) semakin terpenuhi kriteria yang ditetapkan. Titik optimum yang baik memiliki nilai *desirability* yang tinggi (Montgomery, 2012).



C. Kerangka Konsep



Tabel 2.2. Kerangka Konsep Penelitian

D. Hipotesis

Hipotesis dari penelitian ini antara lain diduga bahwa :

1. Interaksi PVA dan gliserin berpengaruh terhadap sifat mekanik *wound dressing* diantaranya dapat menyebabkan penurunan *tensile strength*, peningkatan *elongation at break* dan penurunan *modulus young*.
2. Metode *D-Optimal Design* dapat menentukan komposisi PVA dan gliserin yang menghasilkan formula optimum dengan respon sifat mekanik yang ideal.
3. Metode *D-Optimal Design* dapat memprediksi dengan baik respon sifat mekanik pada formula optimum yang dihasilkan dengan hasil percobaan.

