

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam skripsi ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi dan sepanjang pengetahuan saya, juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan diterbitkan dalam daftar pustaka.

Jogjakarta, 14 Juli 2004
Penulis,

Nur Endah Purnomo



KATA PENGANTAR

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Alhamdulillah, segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT, yang sampai saat ini masih terus melimpahkan rahmat dan karunia-Nya kepada hamba-Nya di muka bumi ini. Dan shalawat serta salam tidak lupa penulis tujukan kepada junjungan kita Rasulullah SAW.

Dengan ilmu dan kemampuan yang dimiliki, akhirnya penulis dapat menyelesaikan skripsi ini, dimana skripsi ini untuk memenuhi salah satu syarat mencapai gelar Sarjana Farmasi (S.Farm.) Program Studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Islam Indonesia Jogjakarta. Adapun skripsi ini mengambil judul **Peningkatan Laju Disolusi Prednison Melalui Pembentukan Dispersi Padat Dengan Polivinilpirolidon**. Dan dari hasil penelitian ini penulis mengharapkan dapat bermanfaat bagi pengembangan formula baru pada industri-industri farmasi di Indonesia dan untuk kepentingan akademisi tentunya.

Namun tentunya keberhasilan penulis dalam menyelesaikan skripsi ini bukanlah suatu usaha pribadi semata-mata tanpa bantuan dari pihak lain, karena banyak bantuan dari pihak-pihak lain yang membantu penulis. Untuk itu penyusun ingin menyampaikan terima kasih kepada :

1. Bapak Yandi Syukri, M.Si., Apt. selaku Dosen pembimbing skripsi yang telah membimbing, yang selalu memberi masukan membangun dan memberi kontribusi yang besar sekali dalam penyelesaian skripsi ini

DAFTAR ISI

	Halaman
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR GAMBAR	ix
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR LAMPIRAN	xii
INTISARI	xii
ABSTRACT	xiii
BAB I. PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Perumusan Masalah.....	3
C. Tujuan Penelitian	3
BAB II. STUDI PUSTAKA	4
A. Tinjauan Pustaka	4
1. Disolusi	4
2. Dispersi Padat	8
3. Inframerah.....	16
4. Prednison.....	17
5. Polivinilpirolidon	18
B. Landasan Teori	19
C. Hipotesis	19

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel I. Perbandingan jumlah prednison dan PVP.....	22
Tabel II. Perbandingan jumlah prednison dan PVP yang dibuat sediaan kapsul.....	23
Tabel III. Hasil analisis spektra inframerah hasil dispersi padat prednison-PVP.....	28
Tabel IV. Hasil absorbansi seri kadar prednison pada panjang gelombang 239 nm.....	31
Tabel V. Kadar prednison terdisolusi (%) sampai menit ke-30 dengan bahan pendispersi PVP.....	33
Tabel VI. Nilai DE ₁₀ , DE ₂₀ dan DE ₃₀ prednison tunggal dan dispersi padat prednison – PVP.....	37

dengan metode pelarutan yang sama. Belakangan ini Chiou dan Riegelman mendukung pengaplikasian *glass solution* dalam peningkatan kecepatan disolusi. (Chiou and Riegelman, 1971).

Hasil penelitian yang dilakukan oleh para ahli tersebut kita dapat mengembangkan prinsip-prinsip dan teknik-teknik kefarmasian dalam meningkatkan disolusi, absorpsi dan efikasi terapi suatu sediaan obat (Chiou and Riegelman, 1971).

b. Definisi Dan Metode Pembuatan

Istilah dispersi padat mengandung pengertian yaitu penyebaran satu atau lebih bahan obat dalam suatu pembawa yang inert atau matriks padat yang dilakukan dengan metode peleburan, metode pelarutan, serta metode pelarutan-peleburan (Chiou and Riegelman, 1971).

1) Metode Peleburan (*Melting Method*)

Pembuatan dispersi padat dengan cara peleburan dapat dilakukan dengan cara mencampur bahan obat dengan bahan pembawa yang mudah larut dalam air, kemudian dipanaskan sampai melebur. Campuran yang sudah melebur ini segera didinginkan dan dibekukan dengan cepat dalam suatu bak berisi es sambil dilakukan pengadukan secara kuat. Pada keadaan tersebut, molekul obat / *solute* terperangkap matriks solven melalui proses pemadatan secara mendadak. Setelah itu padatan yang diperoleh digerus sampai halus dan diayak (Chiou and Riegelman, 1971).

Metode ini sangat sederhana dan murah tetapi ada obat-obat dan bahan pembawa tertentu yang mengalami dekomposisi/penguapan ketika proses peleburan

berlangsung misalnya griseofulvin dengan asam suksinat dimana asam suksinat mudah menguap dan dapat mengalami dekomposisi (Goldberg, *et al.*, 1965). Bahan-bahan obat yang berhasil dibuat dispersi padat dalam upaya meningkatkan kecepatan disolusinya antara lain nitrofurantoin dengan PEG 6000 dan etotoin dengan PEG 6000 (Simonelli, *et al.*, 1970).

2) Metode Pelarutan (*Solvent Method*)

Metode ini telah lama berhasil digunakan untuk larutan padat dan campuran fisik organik dan anorganik. Hasil yang diperoleh dari metode pelarutan disebut kopresipitat, dibuat dengan cara melarutkan bahan obat dengan bahan pembawa pada pelarut yang cocok, kemudian pelarutnya diuapkan atau dengan menambahkan suatu pelarut lain sehingga terjadi suatu kristal yang merupakan dispersi molekuler antara bahan obat dengan bahan pembawa (Chiou and Riegelman, 1971).

Metode kopresipitasi telah banyak diteliti antara lain kopresipitasi alopurinol-PEG 4000 (Buana, 1997), propifenazon-paracetamol (Noviandi, 1998), sulfatiazol-polivinilpirolidon (Simonelli, *et al.*, 1969), reserpin- polivinilpirolidon (Bates, 1969) dan reserpin-asam desoksikolat (Malone, *et al.*, 1966). Dari hasil penelitian tersebut ternyata metode kopresipitasi dapat menaikkan kecepatan pelarutan obat yang sukar larut dalam air.

Pada metode pelarutan dekomposisi termal bahan obat dan bahan pembawa dapat dicegah, karena metode ini menggunakan pelarut organik dengan temperatur penguapan yang rendah. Namun, metode ini memerlukan biaya yang relatif lebih

- b. Kemungkinan efek pelarutan oleh pembawa pada lapisan difusi partikel obat yang terlarut.
- c. Tidak adanya *agregasi* dan *aglomerasi* antara dua kristal dari obat yang hidrofob.
- d. Peningkatan daya keterbasahan antara campuran obat-pembawa.
- e. Kristalisasi obat pada bentuk metastabil setelah pemadatan dari campuran larutan.

2) Larutan padat (*Solid solution*)

Larutan padat tersusun dari zat (terlarut padat) yang dilarutkan dalam pelarut padat. Sistem ini sering disebut sebagai campuran kristal karena kedua komponen mengkristal bersama-sama dalam sistem dua fase yang homogen. Berdasarkan struktur kristal yang terbentuk oleh larutan padat, maka dapat diklasifikasikan sebagai berikut :

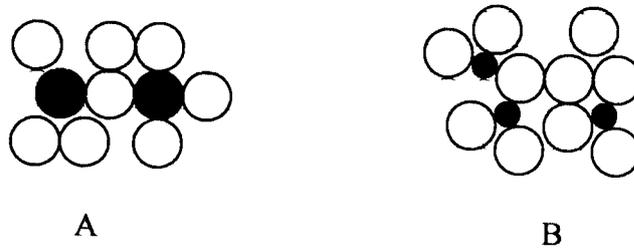
a. Larutan padat substitusional

Pada tipe ini molekul terlarut menggantikan molekul pelarut pada struktur kisi-kisi kristal dari pelarut padat.

b. Larutan padat interstisial

Pada tipe ini molekul solut menempati celah interstisial antar molekul pada struktur kisi-kisi kristal pelarut padat.

Lebih jelasnya tentang susunan kristal larutan padat substitusional dan interstisial seperti terlihat pada gambar 2 :



Gambar 2. Susunan kristal larutan padat (Chiou and Riegelman, 1971)
 Keterangan : Lingkaran berwarna hitam merupakan atom atau molekul zat terlarut, lingkaran berwarna putih merupakan atom atau molekul pelarut

A = Larutan padat substitusional

B = Larutan padat interstisial

3) Larutan kaca dan suspensi kaca (*Glass solution and glass suspension*)

Larutan kaca merupakan sistem dispersi padat berbentuk kaca yang homogen dimana bahan obat terlarut dalam pelarut padat kaca. Sedangkan suspensi kaca merupakan istilah untuk sistem yang partikel zat terlarutnya bersuspensi pada pelarut kaca.

4) Kristal amorf dari obat dalam kristal pembawa (*Amorphus precipitation of drugs in a crystalline carrier*)

Dalam sistem dispersi padat, obat dapat mengalami pengendapan dalam bentuk amorf pada pembawa kristal. Bentuk amorf dapat meningkatkan kelarutan dan absorpsi obat dibandingkan dengan bentuk kristalnya.

5) Pembentukan kompleks senyawa obat dan pembawa (*Compound or kompleks formation*)

Pada pembuatan dispersi padat dengan metode standar sering terjadi modifikasi dari obat dalam bentuk kompleks dengan pembawa.

3) Difraksi sinar X

Pada metode ini intensitas difraksi (refleksi) sinar-X dari sampel diukur sebagai suatu fungsi sudut difraksi.

4) Analisis Termal

Metode yang secara umum banyak digunakan untuk studi interaksi fisikokimia antara dua atau lebih suatu sistem komponen. Dilakukan dengan menggunakan prinsip perubahan energi panas.

5) Analisis Termodinamika

Analisis ini dilakukan dengan metode kelarutan. Kompleks yang terjadi dapat diukur tetapan stabilitas kompleks (K). Selanjutnya setelah stabilitas kompleks diperoleh, ditentukan parameter termodinamika yang meliputi beda energi bebas (ΔF), beda entalpi (ΔH) dan beda entropi (ΔS).

6) Laju Disolusi

Metode ini pernah dilakukan untuk mengamati perbandingan antara laju disolusi invitro dari tablet hasil dispersi molekuler (dispersi padat atau *glass solution*) dengan campuran fisik pada komposisi kimia yang sama. Secara teknis mudah dilakukan, kecuali pada beberapa tablet dengan sistem biner, karena kemungkinan terjadinya pelepasan partikel ke medium disolusi terjadi secara tidak konstan. Metode ini pernah dilakukan dengan indometacin dengan pembawa PEG 6000.

dalam dalam lemari pengering (suhu $\pm 40^{\circ}\text{C}$) selama 24 jam. Kemudian serbuk dihaluskan dan diayak dengan ayakan B 40.

3. Pembuatan sediaan kapsul prednison murni dan serbuk hasil dispersi padat.

Serbuk hasil dispersi padat dan prednison dengan masing-masing variasi presentase perbandingan berat digerus hingga tingkat kehalusan yang relatif sama, selanjutnya dimasukkan ke dalam cangkang kapsul dengan jumlah seperti tertera pada tabel II berikut :

Tabel II. Perbandingan jumlah prednison dan PVP yang dibuat sediaan kapsul

No	Perbandingan presentase berat		Prednison (mg)	PVP (mg)	Total (mg)
1	50%	50%	50	50	100
2	40%	60%	50	75	125
3	30%	70%	50	115	165
4	20%	80%	50	200	250
5	10%	90%	50	450	500

4. Uji Disolusi

a. Penetapan panjang gelombang serapan maksimum prednison

Dibuat larutan stok prednison dengan kadar 20 $\mu\text{g/ml}$ dengan cara menimbang dengan seksama serbuk prednison ± 5 mg lalu dilarutkan dengan etanol $p. a \pm 5$ ml. Dimasukkan dalam labu takar 100 ml dan dilarutkan dengan aquadest sampai tanda. Larutan diambil 20 ml lalu ditambahkan aquadest sampai volume 50 ml. Serapan diamati dengan spektrofotometer UV pada panjang gelombang 200-300 nm.

C. Analisis Hasil

1. Uji analisis spektra inframerah

Dari percobaan ini dapat dibandingkan spektra prednison tunggal, PVP dan hasil dispersi padat prednison dan PVP. Dari analisis spektra tersebut, dapat diketahui gugus mana yang bertanggungjawab pada pembentukan ikatan kompleks dari kedua senyawa tersebut.

2. Uji disolusi

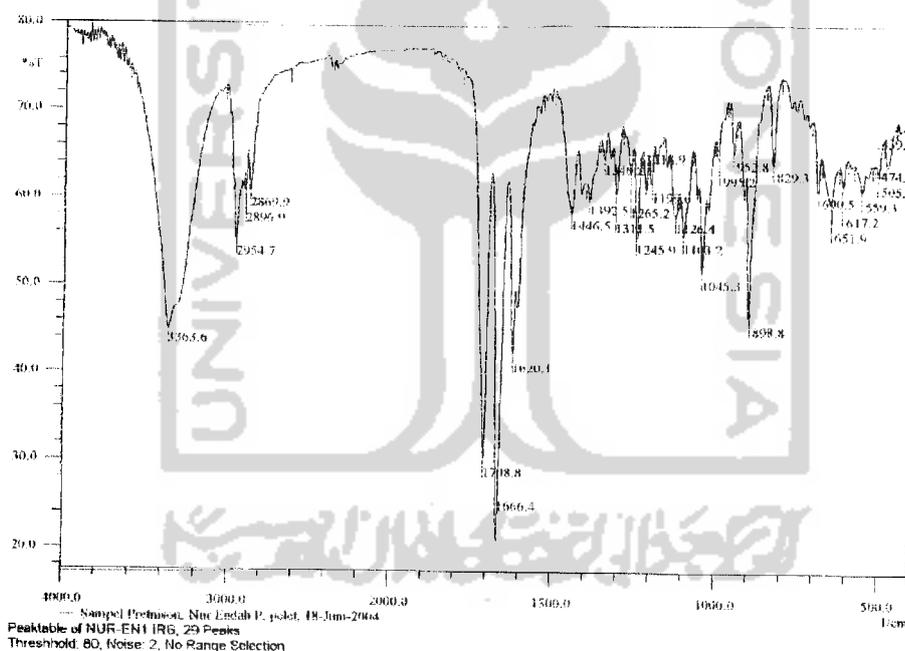
Dari percobaan ini dapat diketahui pengaruh kadar PVP dalam dispersi padat terhadap laju disolusi prednison. Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{21}H_{26}O_5$ dari jumlah yang tertera pada etiket dan seberapa besar peningkatan obat terdisolusi setelah pembentukan dispersi padat. Hasil $DE_{10}(\%)$, $DE_{20}(\%)$, $DE_{30}(\%)$ dianalisis secara statistik dengan ANOVA satu arah dan uji t dengan taraf kepercayaan 95%.

BAB IV

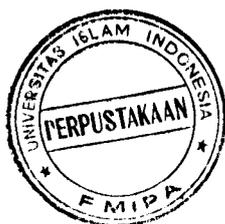
HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Analisis Hasil Dispersi Padat Dengan Spektrofotometri Inframerah

Penggunaan spektroskopi inframerah pada penelitian ini yaitu pada radiasi inframerah daerah sedang (panjang gelombang $2,5 \mu\text{m} - 15 \mu\text{m}$ / bilangan gelombang $4000 - 666 \text{ cm}^{-1}$). Spektra-spektra antara prednison murni, PVP dan dispersi padat prednison -PVP dapat dilihat pada gambar 6,7 dan 8 berikut ini :



Gambar 6. Spektra inframerah Prednison



Dari spektra-spektra karakteristik prednison dan PVP tersebut dianalisis kemungkinan terjadinya interaksi antara keduanya. Untuk menginterpretasikan adanya kemungkinan interaksi tersebut maka hasil spektra inframerah dianalisis dan dititik beratkan pada gugus fungsional karakteristik kedua senyawa yaitu C-O ($1300-1000\text{ cm}^{-1}$); C=O ($1725-1700\text{ cm}^{-1}$); C=C($1600-1475\text{ cm}^{-1}$); C-H($3000-2850\text{ cm}^{-1}$); O-H (3000 cm^{-1}). Hasil analisis spektra inframerah diatas dapat dilihat pada tabel III berikut :

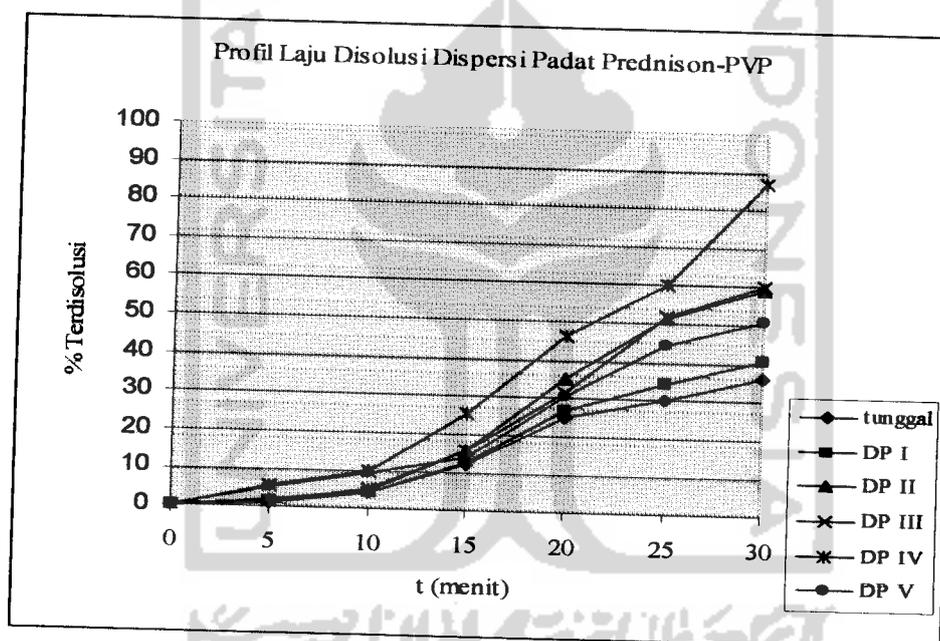
Tabel III. Hasil analisis spektra inframerah hasil dispersi padat prednison-PVP

Gugus fungsional	Bilangan Gelombang (cm^{-1})			Perubahan pita
	Prednison	PVP	DP (50%:50%)	
Rentangan C=C	1446,5	1461,9	1442,7	Bergeser
Rentangan C-H	2896,6	-	-	Hilang
Rentangan C=O	1708,8	-	1708,8	Tetap
Rentangan C-O	1245,9	1226,6	1242,1	Bergeser
Rentangan O-H	3363,6	3348,5	3363,6	Tetap

Dari hasil analisis diatas menunjukkan bahwa terjadi interaksi antara prednison dengan PVP. Hal ini dapat dilihat pada perubahan spektra rentangan C=C dan C-O ke arah kanan dengan intensitas yang semakin kecil. Spektra rentangan O-H dan C=O tetap tidak bergeser bahkan rentangan C-H yang terbaca pada spektra prednison, tetapi tidak terbaca pada spektra PVP dan hasil dispersi padat prednison-

Dari tabel V yang telah disajikan dapat terlihat bahwa metode dispersi padat dalam berbagai variasi persentase berat per menitnya, kadar prednison terdisolusinya lebih besar daripada obat tunggalnya. Sehingga dapat disimpulkan dari penelitian ini pembentukan dispersi padat antara prednison dengan PVP dapat meningkatkan laju disolusi prednison.

Untuk lebih jelasnya tentang peningkatan laju disolusi yang terjadi dapat dilihat pada gambar 13 berikut ini:



Keterangan :

DP I:dispersi padat 50%:50%; DP II:dispersi padat 40%:60%; DP III:dispersi padat 30%:70%; DP IV:dispersi padat 20%:80%; DP V:dispersi padat 10%:90%

Gambar 13. Grafik hubungan antara waktu dengan kadar obat terdisolusi

Dari grafik secara lebih jelas juga didapatkan hasil bahwa metode dispersi padat dalam berbagai variasi persentase berat per menitnya, kadar prednison terdisolusinya lebih besar daripada obat tunggalnya.

prednison-PVP. DE (*Dissolution Efficiency*) ini digunakan untuk mengetahui kemampuan obat untuk melepaskan zat aktifnya atau merupakan ukuran keefektifan jumlah bahan obat yang terdisolusi yang tersedia untuk diabsorpsi, dan bisa diperoleh dengan menggunakan rumus sebagai berikut:

$$DE (\%) = \frac{\int_0^t y dt}{y_{100} \cdot t} \times 100\% \dots\dots\dots 3)$$

$\int_0^t y dt$ = luas daerah dibawah kurva pelarutan zat aktif dalam selang waktu t; $y_{100} \cdot t$ = luas empat persegi panjang yang menunjukkan zat aktif tersebut 100% larut pada saat t (Khan, 1975). DE_{10} , DE_{20} , DE_{30} adalah keefektifan jumlah bahan obat yang terdisolusi setelah 10 menit, 20 menit dan 30 menit.

Tabel VI berikut adalah hasil perhitungan DE_{10} , DE_{20} , DE_{30} antara prednison tunggal dan hasil dispersi padat prednison-PVP. Contoh perhitungannya disajikan pada lampiran 4.

Tabel VI. Nilai $DE_{10}(\%)$, $DE_{20}(\%)$ dan $DE_{30}(\%)$ prednison tunggal dan dispersi padat prednison-PVP

Prednison	$DE_{10} \pm SD$	$DE_{20} \pm SD$	$DE_{30} \pm SD$
Tunggal	1,55 ± 0,84	7,47 ± 0,46	15,09 ± 1,17
DP 50%:50%	1,71 ± 0,38	7,91 ± 1,69	16,70 ± 5,06
DP 40%:60%	2,07 ± 0,59	9,99 ± 1,22	23,09 ± 2,57
DP 30%:70%	1,89 ± 1,89	9,47 ± 3,28	20,78 ± 6,43
DP 20%:80%	5,14 ± 3,67	15,93 ± 5,95*	31,79 ± 6,68*
DP 10%:90%	6,02 ± 1,84	10,93 ± 1,55	21,51 ± 3,31

Keterangan :

DP = Dispersi Padat ; * = kebermaknaan perbedaan antara perbandingan presentase berat prednison-PVP dengan prednison tunggal

Nilai $DE_{10} < DE_{20} < DE_{30}$ pada masing-masing formula sehingga dapat dikatakan bahwa keefektifan dari jumlah prednison terdisolusi yang tersedia untuk diabsorpsi dalam sistemik semakin meningkat pada setiap kenaikan waktu dari 10 menit, 20 menit sampai 30 menit. Hal ini menunjukkan semakin meningkatnya waktu yang dibutuhkan untuk melarutkan obat maka semakin banyak pula obat yang tersedia untuk diabsorpsi. Hasil analisis secara statistik menunjukkan adanya perbedaan bermakna antara nilai DE_{20} dan DE_{30} pada hasil dispersi padat dengan persentase kadar 20%:80% terhadap nilai DE_{20} dan DE_{30} prednison tunggal.

Perbandingan persentase berat antara prednison dengan bahan pendispersi PVP sebesar 20%:80% adalah formula yang paling bagus untuk meningkatkan laju disolusi prednison yang sangat sukar larut dalam air dengan peningkatan sebesar 141,29% terhadap laju disolusi prednison tunggal. Peningkatan laju disolusi untuk formula dengan persentase perbandingan berat prednison-PVP 50%:50%, 40%:60%, 30%:70%, 10%:90% berturut-turut adalah 13,22%; 55,84%; 67,017%; 41,507%.

DAFTAR PUSTAKA

- Anonim, 1995, *Farmakope Indonesia*, Ed. IV, Departemen Kesehatan RI, Jakarta 696-698
- Bates, T.R., 1969, Dissolution Characteristic of Reserpine-Polyvinylpyrrolidone, *J.Pharm.Pharmacol.*, 21, 710-712
- Boylan, J.C., Cooper, J., Chaowan, Z.T., 1986, *Hand Book of Pharmaceutical Exipients*, American Pharmaceutical Assosiation, Washington D.C., 234
- Buana, I.D.M.H, 1997, Peningkatan Disolusi Alopurinol Melalui Pembuatan Dispersi Padat, *Skripsi*, UGM, Jogjakarta
- Cartensen, J.T., 1974, Theories of Dissolution-Single Particulate Systems, in Leeson, L.J., and Cartensen, J.T., *Dissolution Technology*, 1ST Ed., The Industrial Pharmaceutical Technology Section Of Pharmaceutical Science, Washington D.C., 1-24
- Chiou, L.W., Riegelman, S., 1970, Oral Absorption of Griseofulvin in Dogs: Increased Absorption Via Solid Dispersion in Polyethylene Glycol 6000, *J.Pharm.Sci.*, 59, 537 - 941
- Chiou, L.W., Riegelman, S., 1971, Pharmaceutical Applications of Solid Dispersion System, *J.Pharm.Sci.*, 60, 1281-1301
- Goldberg, A., Gibaldi, M., and Kanig, L.J., 1965, Increasing Dissolutions Rates and Gastrointestinal Absorption of Drug Via Solid Solution and Eutectic Mixture I, *J.Pharm.Sci.*, 54, 8, 1146-1148
- Grahame-Smith, D.G., and Aronson, J.K., 1992, *Oxford Textbook of Clinical Pharmacology and Drug Therapy*, 2nd ed, Oxford Unversity Press, New York, 585
- Happy, P., 2004, Pengembangan Formulasi Tablet Glibenklamid Secara Kempa Langsung Dengan Teknik Dispersi Padat, *Skripsi*, UII, Jogjakarta
- Khan, K.A., and Rhodes, C.T., 1975, The Concept of Dissolution Efficiency, *J.Pharm.Sci.*, 27, 48-49



Wagner, J.G., 1971, *Biopharmaceuticals and Relevant Pharmacokinetics*, 1st Ed., Drug Intelligence Publication Hamilton, Illionis, 66, 89-103

Wurster, D.E., and Taylor, P.W., 1965, Dissolution Rates, *J.Pharm.Sci.* ,54, 2, 169-175



Lampiran 3 (lanjutan)

dan ditambah dengan faktor koreksi menit sebelumnya sehingga didapatkan kadar setelah koreksi.

contoh :

- faktor koreksi pada menit ke-10 = $(5\text{ml}/500\text{ml} \times 1,653) + 0,000 = 0,017$

- kadar setelah koreksi pada menit ke-10 = $3,181 + 0,017 = 3,198$

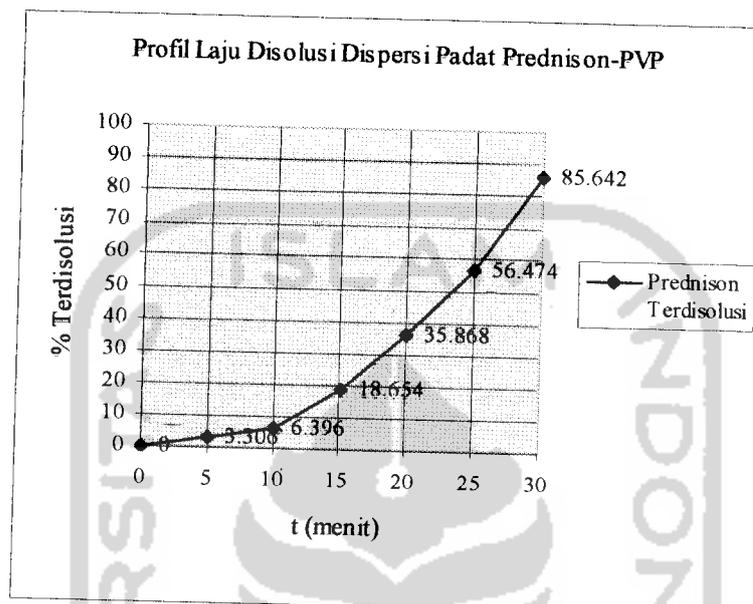
4. Presentase kadar prednison terdisolusi dihitung berdasarkan perbandingan kadar prednison setelah koreksi dengan kadar prednison mula-mula (50 mg).

$$\% \text{ Prednison terdisolusi pada menit ke-10} = \frac{3,198}{50} \times 100\% = 6,396\%$$



Lampiran 4

Contoh perhitungan DE_{10} , DE_{20} , DE_{30}



$$DE = \frac{\int_0^t y dt}{y_{100} \cdot t} \times 100\%$$

$$DE_{10} = \frac{(8,265 + 24,255)}{1000} \times 100\% = 3,252\%$$

$$DE_{20} = \frac{(8,265 + 24,255 + 63,625 + 136,305)}{2000} \times 100\% = 11,575\%$$

$$DE_{30} = \frac{(8,265 + 24,255 + 63,625 + 136,305 + 230,0885 + 355,29)}{3000} \times 100\%$$

$$= 27,253\%$$

Lampiran 5 (lanjutan)

Yaitu apakah DE₃₀ dari keenam sample formula (obat tunggal, DP 50%:50%, DP 40%:60%, DP 30%:70%, DP20%:80%.dan DP10%:90%) mempunyai variansi yang sama

Test of Homogeneity of Variances

de30

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1.658	5	24	.183

□ *Hipotesis*

H_0 = varians DE₃₀ keenam formula adalah identik

H_1 = varians DE₃₀ keenam formula adalah tidak identik

□ *Kriteria*

Jika probabilitas $\geq 0,05$, maka H_0 diterima

Jika probabilitas $< 0,05$, maka H_0 ditolak

□ *Pengambilan keputusan*

Terlihat bahwa , lavene test hitung adalah 1,658 dengan nilai probabilitas 0,183. Oleh karena nilai probabilitas $\geq 0,05$ maka H_0 diterima atau **variansi DE₃₀ dari keenam formula adalah sama**

D. ANALISIS VARIANSI SATU ARAH

ANOVA

de30

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	885.589	5	173.114	7.939	.000
Within Groups	523.329	24	21.805		
Total	1388.898	29			

Lampiran 5 (lanjutan)**□ Hipotesis**

H_0 = keenam rata-rata populasi adalah identik

H_1 = keenam rata-rata populasi adalah tidak identik

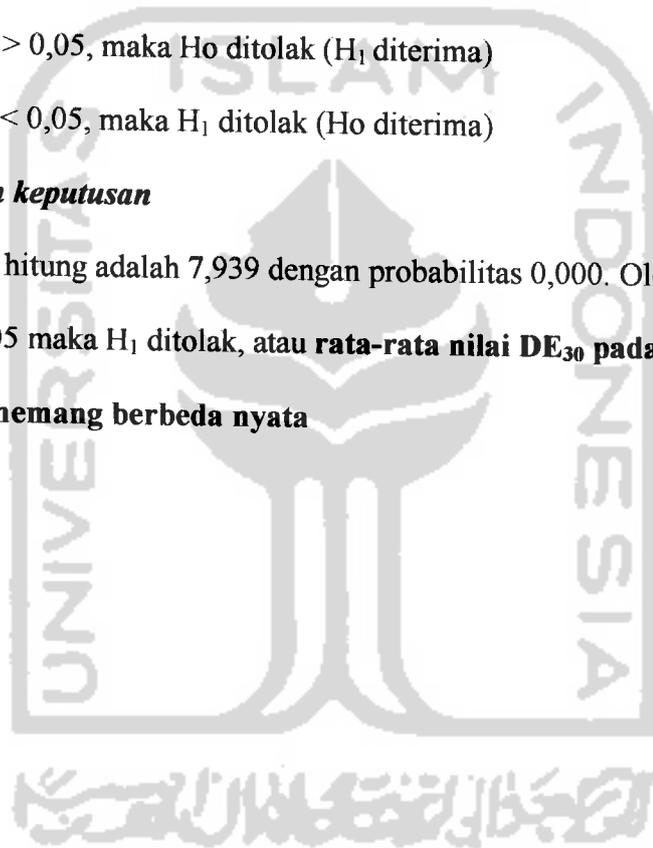
□ Kriteria

Jika probabilitas $> 0,05$, maka H_0 ditolak (H_1 diterima)

Jika probabilitas $< 0,05$, maka H_1 ditolak (H_0 diterima)

□ Pengambilan keputusan

Terlihat bahwa F hitung adalah 7,939 dengan probabilitas 0,000. Oleh karena probabilitas $< 0,05$ maka H_1 ditolak, atau **rata-rata nilai DE_{30} pada keenam sample diatas tersebut memang berbeda nyata**



Lampiran 5 (lanjutan)

E. UJI PERBANDINGAN GANDA

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Dependent Variable: de30

	(I) prednison	(J) prednison	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval		
						Lower Bound	Upper Bound	
Tukey HSD	obat tunggal	dp50.50	-1.603600	2.953329	.994	-10.73509	7.52789	
		dp40.60	-7.999600	2.953329	.110	-17.13109	1.13189	
		dp30.70	-5.676000	2.953329	.414	-14.80749	3.45649	
		dp20.80	-16.698800*	2.953329	.000	-25.83029	-7.56731	
		dp10.90	-6.413200	2.953329	.287	-15.54469	2.71829	
	dp50.50	obat tunggal	1.603600	2.953329	.994	-7.52789	10.73509	
		dp40.60	-6.396000	2.953329	.290	-15.52749	2.73649	
		dp30.70	-4.072400	2.953329	.739	-13.20389	5.05909	
		dp20.80	-15.095200*	2.953329	.000	-24.22669	-5.96371	
		dp10.90	-4.809600	2.953329	.589	-13.94109	4.32189	
	dp40.60	obat tunggal	7.999600	2.953329	.110	-1.13189	17.13109	
		dp50.50	6.396000	2.953329	.290	-2.73549	15.52749	
		dp30.70	2.323600	2.953329	.967	-6.80789	11.45509	
		dp20.80	-8.699200	2.953329	.068	-17.83069	4.3229	
		dp10.90	1.586400	2.953329	.994	-7.54509	10.71789	
	dp30.70	obat tunggal	5.676000	2.953329	.414	-3.45649	14.80749	
		dp50.50	4.072400	2.953329	.739	-5.05909	13.20389	
		dp40.60	-2.323600	2.953329	.967	-11.45509	6.80789	
		dp20.80	-11.022800*	2.953329	.012	-20.15429	-1.89131	
		dp10.90	-7.37200	2.953329	1.000	-9.86869	8.39429	
	dp20.80	obat tunggal	16.698800*	2.953329	.000	7.56731	25.83029	
		dp50.50	15.095200*	2.953329	.000	5.96371	24.22669	
		dp40.60	8.699200	2.953329	.068	-4.3229	17.83069	
		dp30.70	11.022800*	2.953329	.012	1.89131	20.15429	
		dp10.90	10.285600*	2.953329	.021	1.15411	19.41709	
	dp10.90	obat tunggal	6.413200	2.953329	.287	-2.71829	15.54469	
		dp50.50	4.809600	2.953329	.589	-4.32189	13.94109	
		dp40.60	-1.586400	2.953329	.994	-10.71789	7.54509	
		dp30.70	.737200	2.953329	1.000	-8.39429	9.86869	
		dp20.80	-10.285600*	2.953329	.021	-19.41709	-1.15411	
	Bonferroni	obat tunggal	dp50.50	-1.603600	2.953329	1.000	-11.22667	8.01947
			dp40.60	-7.999600	2.953329	.184	-17.62267	1.62347
			dp30.70	-5.676000	2.953329	.999	-15.29907	3.94707
			dp20.80	-16.698800*	2.953329	.000	-26.32187	-7.07573
			dp10.90	-6.413200	2.953329	.600	-16.03627	3.20987
		dp50.50	obat tunggal	1.603600	2.953329	1.000	-8.01947	11.22667
			dp40.60	-6.396000	2.953329	.607	-16.01907	3.22707
			dp30.70	-4.072400	2.953329	1.000	-13.69547	5.55067
			dp20.80	-15.095200*	2.953329	.000	-24.71827	-5.47213
			dp10.90	-4.809600	2.953329	1.000	-14.43267	4.81347
		dp40.60	obat tunggal	7.999600	2.953329	.184	-1.62347	17.62267
			dp50.50	6.396000	2.953329	.607	-3.22707	16.01907
			dp30.70	2.323600	2.953329	1.000	-7.29947	11.94667
			dp20.80	-8.699200	2.953329	.106	-18.32227	9.2387
			dp10.90	1.586400	2.953329	1.000	-8.03667	11.20947
dp30.70		obat tunggal	5.676000	2.953329	.999	-3.94707	15.29907	
		dp50.50	4.072400	2.953329	1.000	-5.55067	13.69547	
		dp40.60	-2.323600	2.953329	1.000	-11.94667	7.29947	
		dp20.80	-11.022800*	2.953329	.015	-20.64587	-1.39973	
		dp10.90	-7.37200	2.953329	1.000	-10.36027	8.88587	
dp20.80		obat tunggal	16.698800*	2.953329	.000	7.07573	26.32187	
		dp50.50	15.095200*	2.953329	.000	5.47213	24.71827	
		dp40.60	8.699200	2.953329	.106	-9.2387	18.32227	
		dp30.70	11.022800*	2.953329	.015	1.39973	20.64587	
		dp10.90	10.285600*	2.953329	.029	6.6253	18.90867	
dp10.90		obat tunggal	6.413200	2.953329	.600	-3.20987	16.03627	
		dp50.50	4.809600	2.953329	1.000	-4.81347	14.43267	
		dp40.60	-1.586400	2.953329	1.000	-11.20947	8.03667	
		dp30.70	.737200	2.953329	1.000	-8.88587	10.36027	
		dp20.80	-10.285600*	2.953329	.029	-19.90867	-6.6253	

* The mean difference is significant at the .05 level.

Lampiran 5 (lanjutan)

Setelah diketahui bahwa ada perbedaan yang signifikan diantara DE_{30} keenam jenis formula, masalah yang akan dibahas adalah mana saja jenis formula yang berbeda dan yang mana saja yang tidak berbeda.

Tukey Test dan Bonferroni Test

Sebagai contoh pada baris pertama hasil uji Tukey-HSD yang akan diuji perbedaan antara DE_{30} obat tunggal dan DP 20%:80%

□ *Hipotesis*

H_0 = perbedaan rata-rata DE_{30} tidak berbeda secara nyata

H_1 = perbedaan rata-rata DE_{30} berbeda secara nyata

□ *Kriteria*

Jika probabilitas $\geq 0,05$, maka H_0 diterima

Jika probabilitas $< 0,05$, maka H_0 ditolak

□ *Pengambilan keputusan*

Terlihat bahwa nilai probabilitas adalah 0,000. Oleh karena nilai probabilitas $< 0,05$ maka H_0 ditolak, atau perbedaan rata-rata DE_{30} pada obat tunggal dan dispersi padat 20%:80% memang berbeda nyata

Lampiran 5 (lanjutan)

F. HOMOGENEOUS SUBSETS

Homogeneous Subsets

		Subset for alpha = .05		
		N	1	2
Tukey HSD	obat tunggal	5	15.09980	
	dp40:60	5	16.70940	
	dp50:70	5	20.77590	
	dp10:90	5	21.51590	
	dp40:60	5	23.09940	23.09940
	dp20:80	5		31.79980
	Sig.		.110	.068

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

* Uses Harmonic Mean Sample Size = 5.000.

Jika test Tukey dan Boferroni untuk menguji mana saja yang memiliki perbedaan nyata, maka dalam Homogeneous Subset akan dicari group atau subset mana saja yang tidak berbeda secara signifikan

- Pada subset 1 terlihat group dengan anggota jenis DE_{30} obat tunggal, DP 50%:50%, DP 40%:60%, DP 30%:70% dan DP10%:90%. Dengan kata lain dapat dikatakan DE_{30} dari keempat formula tersebut tidak mempunyai perbedaan yang signifikan satu dengan yang lain
- Pada subset 2 terlihat hanya group dengan anggota jenis DE_{30} DP20%:80%. Dengan kata lain dapat dikatakan DE_{30} dari formula tersebut mempunyai perbedaan dengan yang lainnya