

Perbedaan Efek Antiinflamasi Sediaan Emulgel Celecoxib dengan Variasi Konsentrasi Surfaktan antara Lesitin dan Tween 80

Achmad Quraisy Aljufri^{1*}), Muhammad Ikhsan²⁾, Danang Novianto Wibowo³⁾,
Afif Rahmatun Hikmah⁴⁾

^{1,2)} Bidang Farmakologi dan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Wahid Hasyim, Semarang, Indonesia

³⁾ Bidang Farmasetika dan Teknologi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Wahid Hasyim, Semarang, Indonesia

⁴⁾ Prodi S1 Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Wahid Hasyim, Semarang, Indonesia

*Corresponding author: achmadquraisy@unwahas.ac.id

ABSTRAK

Celecoxib merupakan obat antiinflamasi non-steroid (AINS) yang banyak digunakan untuk mengatasi peradangan seperti artitis reumatoid dan dismenore primer. Absorpsi celecoxib dalam tubuh sangat rendah bila dikonsumsi secara oral maka dapat ditingkatkan dengan mengubah rute pemberian menjadi topikal dan salah satu sediaanannya adalah emulgel. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui peningkatan efek antiinflamasi sediaan emulgel celecoxib dengan variasi konsentrasi surfaktan pada formula dengan Lesitin dan formula dengan Tween 80. Emulgel celecoxib dibuat menjadi 3 formula dengan variasi konsentrasi surfaktan Lesitin (FI=3%; FII=5%; FIII=7%) dan Tween 80 (FI=5%; FII=10%; FIII=15%). Uji aktivitas antiinflamasi dilakukan dengan cara menginduksi edema pada telapak kaki tikus menggunakan karagenin. Tikus dibagi menjadi 5 kelompok untuk setiap formula: 1) kontrol negatif, 2) tanpa surfaktan, 3) FI, 4) FII, dan 5) FIII. Volume edema diukur setiap 1 jam selama 6 jam menggunakan pletismometer. Hasil uji antiinflamasi menunjukkan bahwa nilai rata-rata AUC_{0-360} pada kelompok Lesitin = 57,97-77,17 $\mu\text{g}/\text{jam}/\text{mL}$ dan pada kelompok Tween 80 = 51,45-77,17 $\mu\text{g}/\text{jam}/\text{mL}$. Hasil %DAI formula tanpa surfaktan (9,33%), FI (Lesitin=10,01%; Tween 80=24,49%), FII (Lesitin=18,36%; Tween 80=29,05%), dan FIII (Lesitin=24,88%; Tween 80=33,33%). Berdasarkan data tersebut maka dapat disimpulkan bahwa terdapat peningkatan efek antiinflamasi emulgel celecoxib dengan peningkatan konsentrasi surfaktan yaitu pada formula dengan Lesitin dan pada formula dengan Tween 80.

Kata kunci: Antiinflamasi; celecoxib; emulgel; surfaktan

Differences in Anti-inflammatory Effects of Celecoxib Emulgel Preparations with Variations in Surfactant Concentration between Lecithin and Tween 80

ABSTRACT

Celecoxib is a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) which is widely used to treat inflammation such as rheumatoid arthritis and primary dysmenorrhea. The absorption of celecoxib in the body is very low when taken orally, so it can be increased by changing the route of administration via transdermal route such as emulgel. This study aims to determine the increase in the anti-inflammatory activity of celecoxib emulgel with varying concentrations of surfactants in formula with Lecithin and formula with Tween 80. Celecoxib emulgel, was made into 3 formulas with variations in the concentration for each formula with Lecithin (FI=3%; FII=5%; FIII=7%) and Tween 80 (FI=5%; FII=10%;

FIII=15%). The anti-inflammatory activity test was carried out by inducing edema in the soles of rats' feet using carrageenan. Rats were divided into 5 groups for each formula: 1) negative control, 2) without surfactant, 3) FI, 4) FII, and 5) FIII. The edema volume was measured every 1 hour for 6 hours using a plethysmometer. Results of the anti-inflammatory test showed that the average value of AUC_{0-360} in the Lecithin group = 57.97-77.17 $\mu\text{g}/\text{hour}/\text{mL}$ and in the Tween 80 group = 51.45-77.17 $\mu\text{g}/\text{hour}/\text{mL}$. %DAI results of formula without surfactant=9.33%, FI (Lecithin=10.01%; Tween 80=24.49%), FII (Lecithin=18.36%; Tween 80=29.05%), and FIII (Lecithin=24.88%; Tween 80=33.33%). Based on these data, it can be concluded that there is an increase in the anti-inflammatory effect of celecoxib emulgel with increasing surfactant concentration in the formula with Lecithin and in the formula with Tween 80.

Keywords: Anti-inflammatory; celecoxib; emulgel; surfactant

(Article History: Received 06-06-2024; Accepted 01-11-2024; Published 01-11-2024)

PENDAHULUAN

Antiinflamasi non-steroid (AINS) merupakan golongan obat yang banyak digunakan untuk mengobati peradangan pada pasien. AINS bekerja dengan cara menghambat enzim siklooksigenase 1 dan 2 (COX-1 dan COX-2) sehingga dapat menurunkan produksi dari mediator inflamasi yaitu prostaglandin (PGE₂) dan prostasiklin (PGI₂) (Imananta & Sulistyaningsih, 2018). Celecoxib merupakan obat golongan penghambat selektif COX-2 yang bekerja pada inflamasi dan nyeri dengan menghambat COX-2 tanpa menghambat COX-1 sehingga mencegah pembentukan prostaglandin yang akan mengurangi rasa nyeri (Soleha *et al.*, 2018). Celecoxib merupakan obat antiinflamasi yang direkomendasikan untuk pengobatan artritis reumatoid, osteoarthritis, nyeri akut pada poliposis adenomatosa familial dan dismenore primer (Karade *et al.*, 2012). Celecoxib memiliki absorpsi yang rendah dalam tubuh bila dikonsumsi secara peroral (Dara & Husni, 2017). Absorpsi obat dapat ditingkatkan dengan mengubah cara pemberian obat yaitu secara topikal seperti salep dan krim. Pemberian celecoxib dalam bentuk sediaan transdermal dapat memberikan penetrasi dan keamanan kulit yang lebih tinggi (Soliman *et al.*, 2010). Sediaan salep dan krim memiliki kelemahan yaitu memiliki sifat yang sangat lengket dan memiliki koefisien yang sangat rendah (Reddy *et al.*, 2020). Pemberian celecoxib dalam bentuk emulgel dapat menjadi alternatif.

Emulgel merupakan sediaan gabungan antara gel dan emulsi, adanya *gelling agent* dalam fase air mengubah emulsi menjadi emulgel (Meghna *et al.*, 2017). *Gelling agent* berfungsi untuk mengubah sediaan emulsi ke dalam bentuk gel dan juga berfungsi sebagai zat pengental yang memperluas konsistensi bentuk sediaan apa pun dengan cara membesar dalam fase air dan membentuk struktur seperti gel. Fase air dan fase minyak pada emulgel dapat membentuk emulsi dengan bantuan *emulsifying agent* (Dhawas *et al.*, 2020). Emulgel dipilih karena mudah menyebar, mudah dibersihkan, tidak meninggalkan noda, mudah diterima, transparan, dan tahan lama (Vanpariya *et al.*, 2021). Mekanisme kerja dari emulgel yaitu emulsi yang berperan sebagai fase internal akan masuk ke dalam matriks kemudian secara perlahan akan melepaskan partikel obat melalui gel sebagai fase eksternal dan akan diserap ke dalam kulit (Sari *et al.*, 2016).

Sediaan emulgel dibutuhkan *emulsifying agent* dan *gelling agent* dalam proses pembuatannya. *Emulsifying agent* yang dapat digunakan salah satunya dari golongan surfaktan. Surfaktan akan mengurangi tegangan antarmuka antara fase minyak dan air. Pemilihan surfaktan tidak hanya mempengaruhi ukuran dan kestabilan emulsi tapi kadang juga menentukan toksisitas, farmakokinetik dan farmakodinamik (Singh *et al.*, 2017). Surfaktan yang dapat digunakan seperti Lesitin dan Tween 80. Lesitin umumnya digunakan sebagai *emulsifying agent*, pendispersi, dan penstabil pada formulasi intramuskular, injeksi intravena, nutrisi parenteral dan sediaan topikal (krim dan salep). Tween 80 merupakan surfaktan nonionik yang stabil dalam emulsi minyak dalam air (m/a). Rentang kadar aman pada Lesitin adalah 0,25-10% dan Tween 80 adalah 1,95-15,0% (Rowe *et al.*, 2009).

Sediaan emulgel telah dikembangkan sebagai pembawa pada beberapa zat aktif. Penelitian Meghna *et al.* (2017) berhasil mengembangkan formulasi emulgel celecoxib dengan *gelling agent* karbopol yang memberikan pelepasan obat yang baik dibandingkan dengan sodium alginat dan menghasilkan formulasi yang stabil. Penelitian review artikel oleh (Ikhtiyarini & Sari, 2022) juga membuktikan bahwa karbopol sebagai *gelling agent* pada sediaan emulgel lebih baik daripada xanthan gum karena memiliki daya serap lebih baik, stabilitas yang baik, daya sebar yang baik dan juga tidak lengket. Sediaan emulgel dipilih karena memiliki konsistensi yang baik, memiliki waktu kontak yang lebih lama, mudah menyerap, mudah dihilangkan, larut dalam air, bercampur dengan eksipien lain dan dapat melepaskan obat lebih cepat dibandingkan salep dan krim (Dewi *et al.*, 2015). Penelitian Teaima *et al.* (2022) membuktikan sediaan emulgel dengan ekstrak delima dengan Lesitin sebagai surfaktan dapat menghasilkan emulgel dengan tekstur halus, daya sebar baik, dan zat aktif yang terdistribusi secara konsisten. Penelitian oleh Rusli, Setiawan dan Hikmawati (2021) membuktikan bahwa variasi konsentrasi Tween 80 pada sediaan emulgel asetosal memiliki karakteristik fisik yang baik. Variasi surfaktan dapat mempengaruhi aktivitas antiinflamasi tiap formula sediaan sehingga perlu dilakukan uji aktivitas antiinflamasi.

Penelitian ini merupakan lanjutan dari penelitian yang dilakukan oleh Wibowo *et al.* (2024) tentang Formulasi dan Evaluasi Emulgel Celecoxib dengan Tween 80 dan Lesitin untuk Penghantaran Obat Transdermal. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai formulasi sediaan emulgel celecoxib dengan variasi konsentrasi Lesitin dan Tween 80 sebagai surfaktan pada masing-masing formula yang digunakan untuk pengobatan inflamasi. Tujuan dari penelitian ini yaitu mengetahui efek antiinflamasi sediaan emulgel celecoxib dengan variasi konsentrasi Lesitin dan Tween 80 sebagai surfaktan.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan *posttest control group design* menggunakan emulgel celecoxib dengan variasi konsentrasi *emulsifying agent* yang digunakan yaitu pada formula dengan Lesitin dan pada formula dengan Tween 80. Bahan yang digunakan antara lain celecoxib, Lesitin, Tween 80, karbopol 940, parafin cair, propilen glikol (PG), etanol, trietanolamin (TEA), metil paraben (MP) propil paraben (PP), polietilenglikol 400 (PEG 400), *butylated hydroxy-toluene* (BHT), aquadest, dan larutan karagenin 1%. Alat yang digunakan antara lain pletismometer, timbangan, alat-alat gelas

yaitu: mortir, stemper, gelas ukur, gelas beker, cawan porselen, alat-alat sendok, *stopwatch*, spuit, sonde, kandang tikus. Formula emulgel celecoxib yang digunakan sebagai berikut:

Tabel 1. Formula Emulgel Celecoxib

Bahan	Formula dengan Lesitin (%)			Formula dengan Tween 80 (%)			Fungsi
	FI	FII	FIII	FI	FII	FIII	
Celecoxib	1	1	1	1	1	1	Antiinflamasi
Lesitin	3	5	7	-	-	-	Surfaktan
Tween 80	-	-	-	5	10	15	Surfaktan
Karbopol 940	1	1	1	1	1	1	<i>Gelling agent</i>
TEA	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	<i>Alkalizing agent</i>
Etanol	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	Pelarut
Parafin cair	6	6	6	6	6	6	Pelarut
PEG 400	21	21	21	21	21	21	Kosurfaktan
PG	5	5	5	5	5	5	Pelarut
MP	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	Pengawet
PP	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	Pengawet
BHT	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	Antioksidan
Aquadest	ad	ad	ad	ad	ad	ad	Pelarut
	100	100	100	100	100	100	

Sediaan emulgel celecoxib dibuat dengan cara membuat sediaan gel terlebih dahulu kemudian emulsi. Gel dibuat dengan cara 1,5 g karbopol 940 dicampurkan dengan 4 g PG dalam mortir kemudian ditambahkan 2,25 g TEA dan ditambahkan lagi dengan aquadest sampai 50 mL secara perlahan. Campuran diaduk terus hingga terbentuk basis gel yang homogen. Emulsi minyak dalam air (m/a) diawali dengan pembuatan fase minyak dan fase air. Fase minyak dibuat dengan cara 1,5 gr celecoxib ditambahkan ke dalam 3,75 g etanol, 0,375 g BHT dan 9 g parafin cair. Campuran kemudian ditambahkan surfaktan sesuai formula (Lesitin [FI=4,5 g; FII=7,5 g; FIII=10,5 g] atau Tween 80 [FI=7,5 g; FII=15 g; FIII=22,5 g]) dan 31,5 g PEG 400. Fase air dibuat dengan cara 0,045 g MP dan 0,015 g PP dilarutkan ke dalam 3,5 g PG kemudian ditambahkan aquadest sampai 100 mL. Fase air kemudian dicampurkan ke fase minyak dengan pemanasan pada suhu 70°C sambil diaduk terus menerus hingga terbentuk emulsi yang homogen. Emulsi yang terbentuk kemudian dimasukkan sedikit demi sedikit ke dalam basis gel dan diaduk dengan menggunakan mixer hingga diperoleh campuran yang homogen.

Tikus dibagi menjadi 5 kelompok perlakuan untuk masing-masing formula emulgel celecoxib (formula dengan Lesitin dan formula dengan Tween 80), yaitu kelompok 1 (kontrol negatif), kelompok 2 (tikus diberi emulgel celecoxib tanpa surfaktan), kelompok 3 (tikus diberi emulgel celecoxib formula I), kelompok 4 (tikus diberi emulgel celecoxib formula II), dan kelompok 5 (tikus diberi emulgel celecoxib formula III). Variasi konsentrasi Lesitin yang digunakan pada penelitian ini adalah pada formula I sebesar 3%; formula II sebesar 5%; dan formula III sebesar 7%. Variasi konsentrasi Tween 80 yang digunakan pada penelitian ini adalah pada formula I sebesar 5%; formula II sebesar 10%; dan formula III sebesar 15%.

Evaluasi sediaan dilakukan dengan melakukan pengujian karakteristik fisik meliputi uji organoleptis, homogenitas, uji pH, uji viskositas, uji daya sebar dan uji daya lekat. Uji aktivitas antiinflamasi dilakukan menggunakan metode pembentukan edema pada telapak kaki hewan uji tikus dengan karagenin sebagai penginduksi.

Kaki kanan tikus dicelupkan ke dalam cairan air raksa sampai tanda batas alat pletismometer. Hasil pengukuran dicatat sebagai volume normal (V_n) atau volume awal sebelum tikus diberi perlakuan. Masing-masing tikus diberi perlakuan sesuai kelompok dengan dioleskan emulgel 30 menit sebelum diberikan penginduksi inflamasi. Tikus diinjeksi karagenin sebanyak 0,1 mL (1% b/v dalam air suling) pada daerah subplantar kaki kanan bagian belakang. Semua kelompok yang telah diinjeksi karagenin dilakukan pengukuran kembali dengan mencelupkan kaki tikus yang sama kedalam air raksa sampai tanda batas alat. Hasil pengukuran dicatat sebagai volume kaki tikus pada waktu ke-0 (V_{t0}). Pengukuran dilakukan setiap 1 jam selama 6 jam.

Selisih volume kaki tikus setelah injeksi karagenin 1% dengan volume kaki tikus awal dihitung dengan rumus berikut:

$$V_u = V_t - V_n$$

Keterangan :

- V_u : Volume edema
 V_t : Volume kaki tikus pada waktu ke-t
 V_n : Volume kaki tikus normal (sebelum diinjeksi)

Uji efek antiinflamasi dilakukan berdasarkan kemampuan celecoxib dalam mengurangi edema pada hewan uji. Perhitungan efek antiinflamasi dilakukan dengan membandingkan volume edema dengan volume kaki normal, rumus yang digunakan sebagai berikut:

$$P (\%V_u) = \frac{V_u}{V_n} \times 100\%$$

Hasil P atau persentase volume edema yang telah diperoleh untuk setiap kelompok perlakuan kemudian dihitung nilai *area under curve* (AUC). Nilai AUC dihitung menggunakan metode trapezoid setiap 1 jam hingga 6 jam (menit ke-360) dengan rumus sebagai berikut:

$$AUC_{t^n - t^{(n-1)}} = \frac{P^{(n-1)} + P^n}{2} (t^n - t^{(n-1)})$$

Keterangan:

- $AUC_{t^n - t^{(n-1)}}$: Area dibawah kurva pada waktu ke-n hingga waktu ke-n dikurangi 1
 $P^{(n-1)}$: Persentase volume edema pada waktu ke-n dikurangi 1
 P^n : Persentase volume edema pada waktu ke-n
 t^n : Waktu ke-n
 $t^{(n-1)}$: Waktu ke-n dikurangi 1

Nilai AUC setiap kelompok kemudian dicari nilai rata-ratanya untuk selanjutnya dihitung persentase Daya Antiinflamasi (%DAI). Nilai %DAI dihitung berdasarkan nilai rata-rata *area under curve* menit ke-0 sampai menit ke-360 (AUC_{0-360}) menggunakan rumus:

$$\%DAI = \frac{AUCk - AUCp}{AUCk} \times 100\%$$

Keterangan:

%DAI : Persentase Daya Antiinflamasi

AUCk : Rata-rata nilai AUC kelompok kontrol

AUCp : Rata-rata nilai AUC kelompok perlakuan

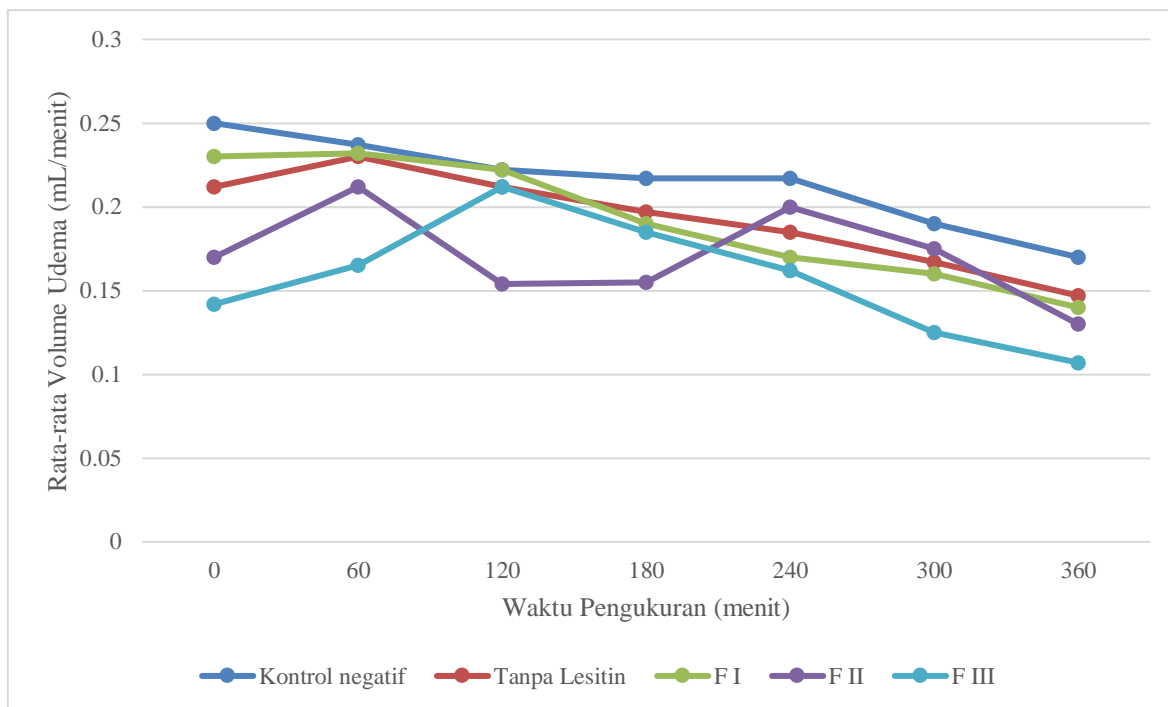
%DAI menunjukkan potensi efek antiinflamasi pada setiap emulgel celecoxib yang dibagi menjadi formula dengan surfaktan Lesitin dan formula dengan surfaktan Tween 80. Semakin tinggi nilai %DAI maka semakin baik efek antiinflamasi yang dihasilkan.

Data dianalisis dengan uji normalitas menggunakan *Saphiro-Wilk* dan uji homogenitas menggunakan uji varian. Data yang telah terdistribusi normal dan homogen dianalisis menggunakan uji *one-way Anova* dengan taraf kepercayaan 95% untuk mengetahui perbedaan aktivitas antiinflamasi antar kelompok perlakuan kemudian dilanjutkan dengan uji Tukey untuk mengetahui perbedaan aktivitas antiinflamasi masing-masing antar kelompok. Sediaan emulgel dengan variasi konsentrasi surfaktan tiap kelompok dikatakan memiliki perbedaan aktivitas antiinflamasi yang bermakna bila memiliki nilai $p > 0,05$.

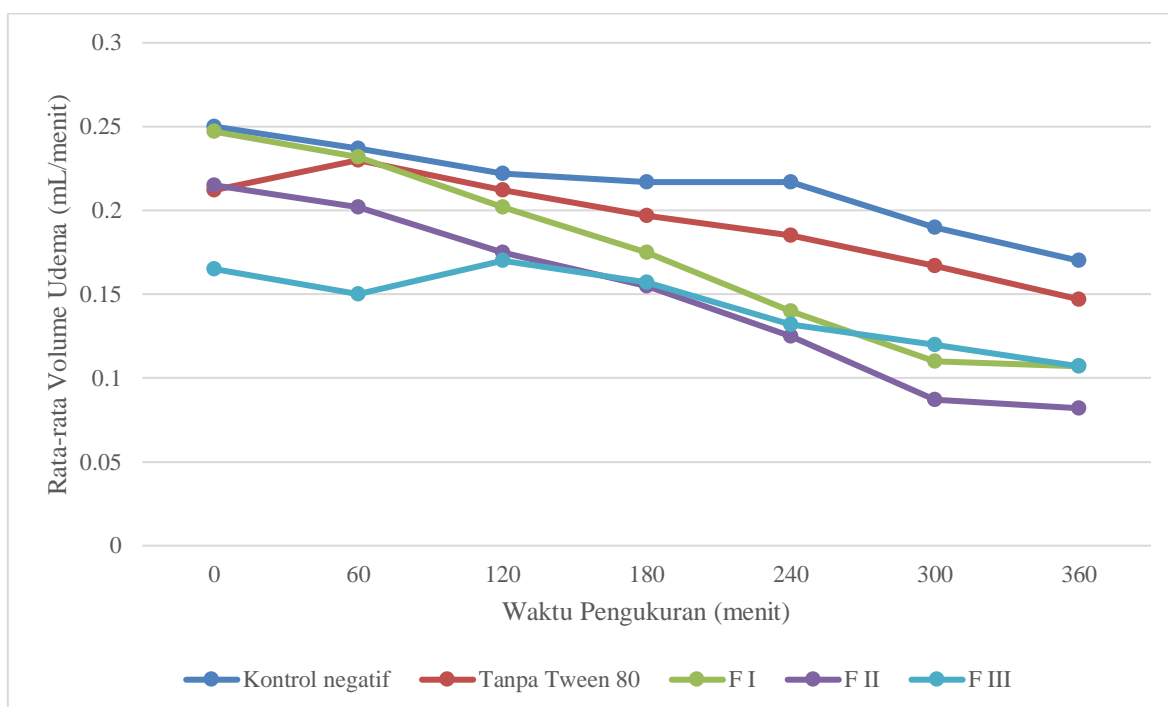
HASIL DAN PEMBAHASAN

Pengukuran Volume Udema Emulgel Celecoxib

Uji aktivitas antiinflamasi emulgel celecoxib pada tikus putih bertujuan untuk mengetahui aktivitas emulgel celecoxib dalam menurunkan volume udema pada kaki tikus setelah diinjeksi karagenin 1% secara subplantar. Nilai aktivitas antiinflamasi diperoleh dengan membandingkan rata-rata nilai AUC_{0-360} pada kelompok perlakuan dengan rata-rata AUC_{0-360} kelompok negatif. Penelitian ini menggunakan metode pembentukan udema pada kaki tikus bagian belakang dan melakukan pengukuran volume udema selama 6 jam setelah diinjeksi dengan karagenin 1%. Pengukuran dilakukan menggunakan alat pletismometer dengan interval waktu setiap satu jam. Metode pembentukan edema pada kaki tikus yang diinduksi karagenin dipilih karena telah digunakan secara luas untuk menilai aktivitas antiinflamasi dari beberapa senyawa alami dan sintetis. Keunggulan yang lain adalah pembentukan inflamasi dapat dilakukan dengan mudah dan cepat (Patil *et al.*, 2019). Hasil pengujian aktivitas antiinflamasi emulgel celecoxib ditunjukkan pada Gambar 1 untuk variasi konsentrasi Tween 80 dan Gambar 2 untuk variasi konsentrasi Lesitin.



Gambar 1. Kurva rata-rata volume udema pada kaki tikus yang diberikan emulgel celecoxib variasi konsentrasi Lesitin



Gambar 2. Kurva rata-rata volume udema pada kaki tikus yang diberikan emulgel celecoxib variasi konsentrasi Tween 80

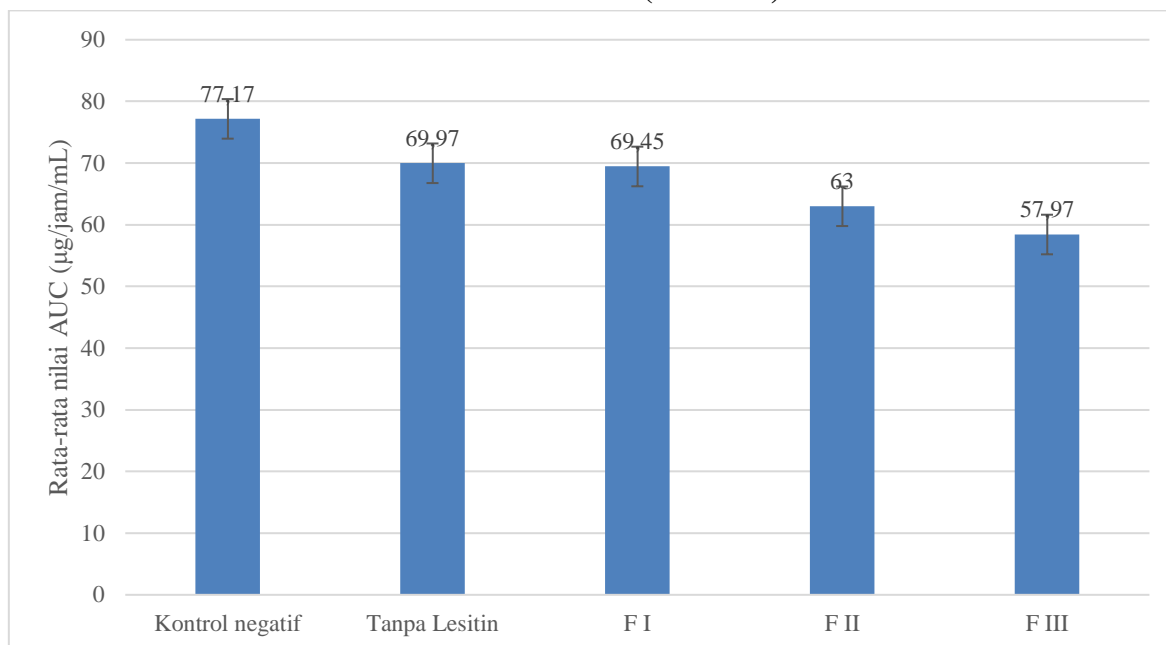
Gambar 1 menunjukkan bahwa pada menit ke-0, formula I (0,23 mL/menit) dan formula tanpa Lesitin (0,212 mL/menit) mengalami sedikit peningkatan volume udema sampai menit ke-60 (F I = 0,232 mL/menit; Tanpa Lesitin = 0,23 mL/menit) namun setelahnya terjadi penurunan volume udema secara konstan dan perlahan sampai menit ke-360 (F I = 0,14 mL/menit; Tanpa Lesitin = 0,147 mL/menit). Pada formula II terjadi

peningkatan volume edema yang signifikan dari menit ke-0 (0,17 mL/menit) sampai menit ke-60 (0,212 mL/menit) kemudian terjadi penurunan setelahnya hingga menit ke-120 (0,154 mL/menit) dan kembali mengalami peningkatan signifikan sampai menit ke-240 (0,2 mL/menit) sebelum akhirnya kembali mengalami penurunan dengan cepat hingga menit ke-360 (0,13 mL/menit). Formula III pada menit ke-0 (0,142 mL/menit) terjadi peningkatan volume edema yang cukup signifikan sampai menit ke-120 (0,212 mL/menit) namun setelahnya terjadi penurunan secara perlahan sampai menit ke-360 (0,107 mL/menit). Pada menit ke-360, kurva seluruh kelompok formula celecoxib dengan dan tanpa emulgator Lesitin berada dibawah kurva kelompok kontrol negatif.

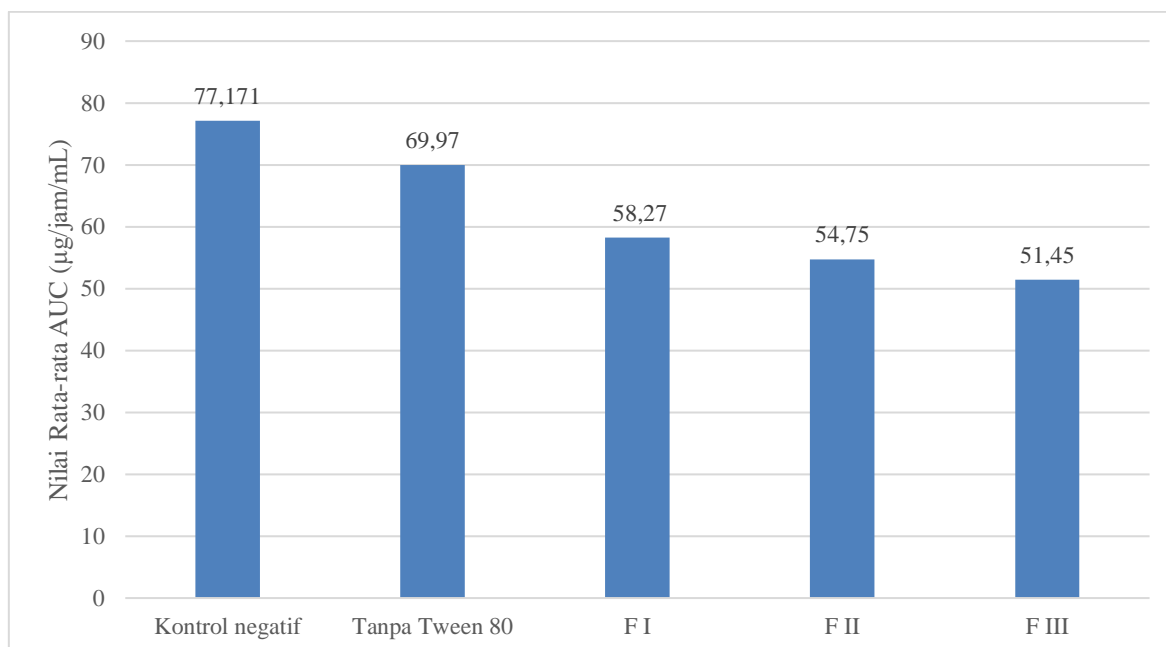
Gambar 2 menunjukkan bahwa pada menit ke-0, formula I (0,247 mL/menit) dan formula II (0,215 mL/menit) terjadi penurunan volume edema secara konstan dan perlahan sampai menit ke-360 (F I = 0,107 mL/menit; F II = 0,082 mL/menit). Formula III mulai pada menit ke-0 (0,165 mL/menit) sempat mengalami penurunan volume edema sampai menit ke-60 (0,15 mL/menit) namun setelahnya terjadi peningkatan pada menit ke-120 (0,17 mL/menit) sebelum akhirnya terjadi penurunan kembali secara perlahan sampai menit ke-360 (0,107 mL/menit). Hasil tersebut menandakan emulgel belum terabsorpsi dengan cukup baik pada saat awal pemberian sediaan karena kurva sempat mengalami penurunan pada 60 menit pertama. Formula tanpa Tween 80 menunjukkan peningkatan volume edema dari menit ke-0 (0,212 mL/menit) hingga menit ke-60 (0,23 mL/menit) kemudian setelahnya baru terjadi penurunan yang konstan hingga menit ke-360 (0,147 mL/menit). Hal ini menunjukkan bahwa kecepatan absorpsi obat pada formula tanpa Tween 80 lebih lambat dibandingkan formula dengan Tween 80. Hal ini sejalan dengan penelitian Wibowo *et al.* (2024) yang menunjukkan bahwa penambahan Tween 80 pada formulasi emulgel celecoxib dapat meningkatkan jumlah celecoxib yang terpenetrasi per satuan luas area difusi dan laju penetrasi celecoxib. Hasil pada menit ke-360, hasil pengukuran volume edema pada seluruh kelompok formula celecoxib dengan dan tanpa emulgator Tween 80 berada dibawah kelompok kontrol negatif.

Emulgel celecoxib pada formula I, formula II, formula III dan formula tanpa surfaktan Lesitin atau Tween 80 menunjukkan penurunan volume edema hingga dibawah kelompok kontrol negatif pada akhir pengamatan. Hal ini disebabkan celecoxib sebagai zat aktif utama pada seluruh kelompok formula memiliki sifat antiinflamasi. Efek antiinflamasi diketahui dengan cara membandingkan nilai rata-rata AUC_{0-360} antar kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol negatif.

Besarnya volume edema yang terjadi diukur dengan melakukan perhitungan persentase daya antiinflamasi (%DAI). Semakin kecil nilai rata-rata AUC_{0-360} maka volume edema semakin kecil sehingga daya antiinflamasi semakin besar. Hal ini dikarenakan %DAI berbanding terbalik dengan AUC (Kusmita *et al.*, 2015). Besarnya nilai rata-rata AUC_{0-360} pada setiap kelompok dapat dilihat pada Gambar 3 dan 4.

Penentuan Nilai Rata-rata Area Under Curve (AUC₀₋₃₆₀)

Gambar 3. Bagan rata-rata nilai AUC₀₋₃₆₀ tiap kelompok perlakuan pada emulgel celecoxib dengan variasi konsentrasi Lesitin



Gambar 4. Bagan rata-rata nilai AUC₀₋₃₆₀ tiap kelompok perlakuan pada emulgel celecoxib dengan variasi konsentrasi Tween 80

Gambar 3 dan 4 menunjukkan bahwa nilai rata-rata AUC₀₋₃₆₀ pada kelompok formula I, formula II, dan formula III dengan variasi konsentrasi Tween 80 lebih kecil dibandingkan kelompok kontrol negatif. Nilai rata-rata AUC₀₋₃₆₀ pada Lesitin untuk kelompok formula II (63 µg/jam/mL) lebih kecil dibandingkan dengan kelompok formula I (69,45 µg/jam/mL) dan pada Tween 80 untuk kelompok formula II (54,75 µg/jam/mL) juga lebih kecil dibandingkan dengan kelompok formula I (58,27 µg/jam/mL). Nilai rata-rata AUC₀₋₃₆₀ paling kecil ditemukan pada kelompok formula III pada Lesitin (57,97 µg/jam/mL) dan

Tween 80 (51,45 µg/jam/mL). Terdapat penurunan volume edema pada semua kelompok yang diberikan sediaan emulgel celecoxib baik dengan surfaktan Lesitin atau pun Tween 80. Gambar tersebut menunjukkan bahwa semakin tinggi konsentrasi surfaktan Lesitin atau Tween 80 pada suatu sediaan emulgel celecoxib maka semakin kecil pula nilai rata-rata AUC_{0-360} yang didapatkan pada setiap kelompok perlakuan.

Surfaktan merupakan senyawa yang memiliki kemampuan untuk meningkatkan permeasi senyawa aktif melalui kulit dengan cara berikatan dengan filamen-filamen keratin pada epidermis secara reversible sehingga menyebabkan terganggunya korneosit dan mengubah koefisien difusi subkutan. Surfaktan nonionik merupakan jenis yang paling banyak diformulasikan dalam emulgel karena dapat meningkatkan fluiditas membran lipid pada subkutan sehingga dapat meningkatkan kemampuan absorpsi obat untuk selanjutnya masuk ke dalam sirkulasi sistemik (Shaker *et al.*, 2019). Seluruh data rata-rata nilai AUC_{0-360} yang didapatkan kemudian dianalisis secara statistik.

Hasil uji normalitas menggunakan *Saphiro-Wilk* pada data rata-rata nilai AUC_{0-360} pada sediaan emulgel celecoxib dengan surfaktan Lesitin menunjukkan data kelompok kontrol negatif ($p = 0,320$), kelompok tanpa Lesitin ($p = 0,774$), kelompok formula I ($p = 0,462$), kelompok formula II ($p = 0,528$), dan kelompok formula III ($p = 0,723$). Data kemudian diuji homogenitasnya menggunakan uji varian dan didapatkan nilai $p = 0,024$. Seluruh data tersebut terdistribusi normal ($p > 0,05$) namun tidak homogen maka data dianalisis lebih lanjut menggunakan analisis non parametrik yaitu uji *Kruskal-wallis* karena salah satu syarat uji parametrik tidak terpenuhi. Hasil uji *Kruskal-wallis* dari data nilai rata-rata AUC_{0-360} menunjukkan $p = 0,034$ sehingga dapat dikatakan berbeda signifikan ($p < 0,05$). Data kemudian dianalisis lebih lanjut menggunakan uji *Mann-Whitney* untuk membandingkan apakah terdapat perbedaan yang signifikan pada masing-masing kelompok perlakuan.

Hasil uji *Mann-Whitney* pada kontrol negatif vs formula tanpa lesitin adalah $p = 0,114$ yang berarti tidak terdapat perbedaan yang signifikan, kontrol negatif vs formula I adalah $p = 0,029$ yang berarti terdapat perbedaan yang signifikan, kontrol negatif vs formula II adalah $p = 0,149$ yang berarti tidak terdapat perbedaan yang signifikan, kontrol negatif vs formula III adalah $p = 0,029$ yang berarti terdapat perbedaan yang signifikan, tanpa lesitin vs formula I adalah $p = 0,686$ yang berarti tidak terdapat perbedaan yang signifikan, tanpa lesitin vs formula II adalah $p = 0,486$ yang berarti tidak terdapat perbedaan yang signifikan, tanpa lesitin vs formula III adalah $p = 0,029$ yang berarti terdapat perbedaan yang signifikan, formula I vs formula II adalah $p = 0,486$ yang berarti tidak terdapat perbedaan yang signifikan, formula I vs formula III adalah $p = 0,029$ yang berarti terdapat perbedaan yang signifikan, formula II vs formula III adalah $p = 0,886$ yang berarti tidak terdapat perbedaan yang signifikan. Dari hasil tersebut dapat dikatakan bahwa emulgel celecoxib dengan variasi Lesitin memiliki efek antiinflamasi yang dibuktikan dengan adanya perbedaan yang signifikan antara kontrol negatif dengan formula I dan III sedangkan kontrol negatif dengan formula tanpa Lesitin dan formula II tidak terdapat perbedaan signifikan tetapi nilai rata-rata AUC_{0-360} kelompok formula tanpa Lesitin dan formula II berada dibawah nilai rata-rata AUC_{0-360} kontrol negatif.

Hasil uji normalitas menggunakan *Saphiro-Wilk* pada data rata-rata nilai AUC_{0-360} pada sediaan emulgel celecoxib dengan surfaktan Tween 80 menunjukkan data kelompok

kontrol negatif ($p = 0,320$), kelompok tanpa Tween 80 ($p = 0,774$), kelompok formula I ($p = 0,624$), kelompok formula II ($p = 0,499$), dan kelompok formula III ($p = 0,432$). Data kemudian diuji homogenitasnya menggunakan uji varian dan didapatkan nilai $p = 0,067$. Seluruh data tersebut terdistribusi normal dan homogen karena memiliki nilai signifikansi lebih dari 0,05 ($p > 0,05$) sehingga memenuhi syarat untuk dianalisis lebih lanjut menggunakan uji parametrik yaitu *One-Way ANOVA*. Hasil uji *One-Way ANOVA* dari data nilai rata-rata AUC_{0-360} pada semua kelompok menunjukkan $p = 0,000$ sehingga dapat dikatakan berbeda signifikan ($p < 0,05$).

Data kemudian dianalisis lebih lanjut menggunakan uji *Tukey* untuk membandingkan apakah terdapat perbedaan yang signifikan pada masing-masing kelompok perlakuan. Hasil dari uji *Tukey* pada kontrol negatif vs formula tanpa Tween 80 adalah $p = 0,380$ yang berarti tidak terdapat perbedaan yang signifikan, kontrol negatif vs formula I adalah $p = 0,004$ yang berarti terdapat perbedaan yang signifikan, kontrol negatif vs formula II adalah $p = 0,001$ yang berarti terdapat perbedaan yang signifikan, kontrol negatif vs formula III adalah $p = 0,000$ yang berarti terdapat perbedaan yang signifikan, tanpa Tween 80 vs formula I adalah $p = 0,130$ yang berarti tidak terdapat perbedaan yang signifikan, tanpa Tween 80 vs formula II adalah $p = 0,029$ yang berarti terdapat perbedaan yang signifikan, tanpa Tween 80 vs formula III adalah $p = 0,007$ yang berarti terdapat perbedaan yang signifikan, formula I vs formula II adalah $p = 0,919$ yang berarti tidak terdapat perbedaan yang signifikan, formula I vs formula III adalah $p = 0,523$ yang berarti tidak terdapat perbedaan yang signifikan, formula II vs formula III adalah $p = 0,935$ yang berarti tidak terdapat perbedaan yang signifikan. Dari hasil tersebut dapat dikatakan bahwa emulgel celecoxib dengan variasi Tween 80 memiliki efek antiinflamasi yang dibuktikan dengan adanya perbedaan yang signifikan antara kontrol negatif dengan formula I, II, dan III sedangkan antara kontrol negative

dengan formula tanpa Tween 80 tidak terdapat perbedaan signifikan tetapi nilai rata-rata AUC_{0-360} kelompok formula tanpa Tween 80 berada dibawah nilai rata-rata AUC_{0-360} kontrol negatif.

Perhitungan Persentase Daya Antiinflamasi (%DAI)

Data %DAI pada sediaan emulgel celecoxib dengan surfaktan Lesitin dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Hasil Perhitungan %DAI Sediaan Emulgel Celecoxib dengan Surfaktan Lesitin

Kelompok	%DAI
Tanpa Lesitin	9,33
Formula I	10,01
Formula II	18,36
Formula III	24,88

Berdasarkan tabel diatas, %DAI pada formula III memiliki nilai yang lebih besar dibandingkan dengan formula I dan II yang artinya formula III memiliki kemampuan daya antiinflamasi paling tinggi. Data %DAI kemudian dianalisis secara statistik. Hasil uji normalitas menggunakan *Saphiro-Wilk* pada data %DAI dari masing-masing sediaan

emulgel celecoxib dengan Lesitin menunjukkan data kelompok tanpa Lesitin ($p = 0,944$), kelompok formula I ($p = 0,045$), kelompok formula II ($p = 0,291$), dan kelompok formula III ($p = 0,023$). Analisis data dilanjutkan dengan uji homogenitas dan didapatkan nilai $p = 0,233$. Data pada formula tanpa Lesitin dan formula II terdistribusi normal namun pada kelompok formula I dan III tidak terdistribusi normal. Data dikatakan homogen karena memiliki nilai $p > 0,05$. Berdasarkan hasil tersebut maka data dianalisis lebih lanjut menggunakan uji non parametrik yaitu *Kruskal-Wallis*. Hasil uji *Kruskal-Wallis* dari data %DAI semua kelompok menunjukkan nilai $p = 0,210$ sehingga dapat dikatakan tidak terdapat perbedaan signifikan ($p < 0,05$). Pada uji non parametrik, data menunjukkan tidak berbeda signifikan sehingga data tidak dapat dianalisis lebih lanjut.

Data %DAI pada sediaan emulgel celecoxib dengan surfaktan Tween 80 dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 3. Hasil Perhitungan %DAI Sediaan Emulgel Celecoxib dengan Surfaktan Tween 80

Kelompok	%DAI
Tanpa Tween 80	9,33
Formula I	24,49
Formula II	29,05
Formula III	33,33

Berdasarkan tabel diatas, %DAI pada formula III memiliki nilai yang lebih besar dibandingkan dengan formula I dan II yang berarti formula III memiliki kemampuan antiinflamasi paling tinggi. Data %DAI kemudian dianalisis secara statistik. Hasil uji normalitas menggunakan *Saphiro-Wilk* pada data %DAI dari masing-masing sediaan emulgel celecoxib dengan Tween 80 menunjukkan data kelompok tanpa Tween 80 ($p = 0,944$), kelompok formula I ($p = 0,812$), kelompok formula II ($p = 0,339$), dan kelompok formula III ($p = 0,629$). Analisis data dilanjutkan dengan uji homogenitas dan didapatkan nilai $p = 0,357$. Seluruh data tersebut terdistribusi normal dan homogen karena memiliki nilai signifikansi lebih dari 0,05 ($p > 0,05$) sehingga memenuhi syarat untuk dianalisis lebih lanjut menggunakan uji parametrik yaitu *One-Way ANOVA*. Hasil uji *One-Way ANOVA* dari data %DAI pada semua kelompok menunjukkan nilai $p = 0,003$ sehingga dapat dikatakan terdapat perbedaan signifikan ($p < 0,005$).

Data kemudian dianalisis lebih lanjut menggunakan uji *Tukey* untuk membandingkan apakah terdapat perbedaan aktivitas antiinflamasi yang signifikan pada masing-masing kelompok. Hasil dari uji *Tukey* pada formula tanpa Tween 80 vs formula I adalah $p = 0,061$ yang berarti tidak terdapat perbedaan yang signifikan, formula tanpa Tween 80 vs formula II adalah $p = 0,010$ yang berarti terdapat perbedaan yang signifikan, formula tanpa Tween 80 vs formula III adalah $p = 0,003$ yang berarti terdapat perbedaan yang signifikan, formula I vs formula II adalah $p = 0,737$ yang berarti tidak terdapat perbedaan yang signifikan, formula I vs formula III adalah $p = 0,308$ yang berarti tidak terdapat perbedaan yang signifikan, formula II vs formula III adalah $p = 0,853$ yang berarti tidak terdapat perbedaan yang signifikan.

Penambahan surfaktan pada sediaan emulgel memiliki pengaruh terhadap penurunan volume edema pada kaki tikus. Hasil dari penelitian ini juga sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Pratama *et al.* (2024) yang membuktikan bahwa terdapat perbedaan aktivitas antiinflamasi emulgel asam mefenamat antara formula yang menggunakan surfaktan kationik dengan formula yang menggunakan surfaktan nonionik.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil nilai rata-rata AUC₀₋₃₆₀ dan %DAI maka dapat dikatakan emulgel celecoxib dengan variasi konsentrasi Lesitin dan Tween 80 sebagai surfaktan memiliki efek antiinflamasi dan semakin tinggi konsentrasi Lesitin dan Tween 80 maka semakin tinggi efek antiinflamasi pada masing-masing formula. Pemilihan jenis surfaktan sebagai basis emulgel juga perlu memperhatikan keamanan setelah efektivitas sehingga disarankan untuk penelitian selanjutnya dapat dilakukan uji iritasi pada hewan uji.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Yayasan Wahid Hasyim yang telah memberikan pendanaan untuk penelitian ini melalui Program Hibah DIPA UNWAHAS 2023 (LP2M Unwahas).

DAFTAR PUSTAKA

- Dara, A. I., & Husni, P. (2017). Teknik Meningkatkan Kelarutan Obat. *Farmaka*, 15(4), 49–57.
- Dewi, Y.N., Mulyanti, D., & Maulana, I.T. (2015). Optimasi Formulasi Basis Sediaan Emulgel dengan Variasi Konsentrasi Surfaktan. *Prosiding Penelitian Sivitas Akademika Unisba*, 287–291.
- Dhawas, V., Dhabarde, D., & Patil, S. (2020). Emulgel: A Comprehensive Review For Novel Topical Drug Delivery System. *International Journal of Recent Scientific Research*, 11(4), 381343–38138. <https://doi.org/10.24327/IJRSR.2020.1104.5247>
- Ikhtiyarini, T.A., & Sari, A.K. (2022). Efektivitas Penggunaan Basis Gel pada Sediaan Emulgel Effectiveness of Basic Use for Emulgel Preparations. *Journal Clinical, Pharmaceutical, Analytical, and Pharmacy Community*, 1(1), 19–25.
- Imananta, F.P., & Sulistyaningsih. (2018). Artikel Tinjauan: Penggunaan NSAIDs (Non Steroidal Anti Inflammation Drugs) Menginduksi Peningkatan Tekanan Darah pada Pasien Arthritis. *Farmaka*, 16(1), 72–79.
- Karade, P.G., Shah, R.R., Chougule, D.D., & Bhise, S.B. (2012). Formulation and Evaluation of Celecoxib Gel. *Journal of Drug Delivery & Therapeutics*, 2(3), 132–135. <https://doi.org/10.22270/jddt.v2i3.148>.
- Kusmita, L., Setyani, W., & Puspitaningrum, I. (2015). Uji Efek Antiinflamasi Fraksi Etil Asetat Ekstrak Alfafa (*Medicago sativa*) pada Tikus Putih Jantan yang Diinduksi Karagenin. *Jurnal Ilmu Farmasi Dan Farmasi Klinik*, 47–54. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.31942/jiffk.v0i0.1200>
- Meghna, K.S., Salini, C., Sadiya, P., Srethuu, K.S., & Thushara, C. (2017). Formulation and Evaluation of Celecoxib Emulgel for Topical Delivery. *American Journal of Biological and Pharmaceutical Research*, 4(2), 54–59.

- Patil, K.R., Mahajan, U.B., Unger, B.S., Goyal, S.N., Belemkar, S., Surana, S.J., Ojha, S., & Patil, C.R. (2019). Animal models of inflammation for screening of anti-inflammatory drugs: Implications for the discovery and development of phytopharmaceuticals. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(18). <https://doi.org/10.3390/ijms20184367>
- Pratama, A.D., Wibisono, N., & Widyaningrum, I. (2024). Efek Variasi Surfaktan Kationik dan Nonionik dalam Emulgel Asam Mefenamat terhadap Aktivitas Antiinflamasi. *Jurnal Biokomplekmenter Medicine*, 11(1), 1–9.
- Reddy, M.S., Tanzeem, S.K., & Haq, S.M.F. (2020). Formulation and Evaluation of Celecoxib Emulgel. *International Journal of Pharmacy and Biological Sciences-IJPBS TM*, 10(1), 10. www.ijpbs.com or www.ijpbsonline.com 80
- Rowe, R.C., Sheskey, P. J., & Quinn, M.E. (2009). Handbook of Pharmaceutical Excipients. In *Pharmaceutical Press American Pharmacists Association* (6th ed.). Pharmaceutical Press.
- Rusli, N., Setiawan, M.A., & Hikmawati, N. (2021). Pengaruh HPMC Sebagai Basis Gel Serta Tween 80 Kombinasi Span 80 Sebagai Emulgator dalam Sediaan Emulgel Transdermal Asetosal. *Jurnal Farmasi Sains Dan Praktis*, 7(3), 249–259. <https://doi.org/10.31603/pharmacy.v7i3.6093>
- Sari, R., Nurbaeti, S.N., & Pratiwi, L. (2016). Optimasi Kombinasi Karbopol 940 dan HPMC Terhadap Sifat Fisik Gel Ekstrak dan Fraksi Metanol Daun Kesum (*Polygonum minus* Huds.) dengan metode Simplex Lattice Design. *Pharmaceutical Sciences and Research*, 3(2), 72–79. <https://doi.org/10.7454/psr.v3i2.3288>
- Shaker, D.S., Ishak, R.A.H., Ghoneim, A., & Elhuoni, M.A. (2019). Nanoemulsion: A review on mechanisms for the transdermal delivery of hydrophobic and hydrophilic drugs. *Scientia Pharmaceutica*, 87(3). <https://doi.org/10.3390/scipharm87030017>
- Singh, Y., Meher, J.G., Raval, K., Khan, F.A., Chaurasia, M., Jain, N.K., & Chourasia, M. K. (2017). Nanoemulsion: Concepts, Development and Applications in Drug Delivery. *Journal of Controlled Release*, 252, 28–49. DOI: 10.1016/j.jconrel.2017.03.008
- Soleha, M., Isnawati, A., Fitri, N., Adelina, R., Soblia, H. T., & Winarsih, W. (2018). Profil Penggunaan Obat Antiinflamasi Nonsteroid di Indonesia. *Jurnal Kefarmasian Indonesia, October 2018*, 109–117. <https://doi.org/10.22435/jki.v8i2.316>
- Soliman, S. M., Abdel Malak, N. S., El-Gazayerly, O. N., & Abdel Rehim, A. A. (2010). Formulation of Microemulsion Gel Systems for Transdermal Delivery of Celecoxib: In vitro Permeation, Anti-inflammatory Activity and Skin Irritation Tests. *Drug Discoveries & Therapeutics*, 4(6), 459–471.
- Teaima, M. H., Badawi, N. M., Attia, D. A., El-Nabarawi, M. A., Elmazar, M. M., & Mousa, S. A. (2022). Efficacy of Pomegranate Extract Loaded Solid Lipid Nanoparticles Transdermal Emulgel Against Ehrlich ascites carcinoma. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 39, 102466. <https://doi.org/10.1016/J.NANO.2021.102466>
- Vanpariya, F., Shiroya, M., & Malaviya, M. (2021). Emulgel : A Review. *International Journal of Science and Research*, 10(3), 847–852. DOI:10.21275/SR21311095015
- Wibowo, D.N., Prihantini, M., Aini, R., & Yudianti, H.S. (2024). Formulation and Evaluation of Celecoxib Emulgel with Tween 80 And Lecitin For Transdermal Drug Delivery Formulasi dan Evaluasi emulgel Celecoxib dengan Tween 80 dan Lesitin untuk penghantaran obat transdermal. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 11(2), 243–252.