

**PENGARUH PERBANDINGAN KONSENTRASI
POLIVINIL ALKOHOL DAN BORAKS TERHADAP
KARAKTERISTIK FISIKA-KIMIA SEDIAAN *SELF-
HEALING HYDROGEL* KLINDAMISIN FOSFAT**

**THE EFFECT OF THE COMPARISON OF
POLYVINYL ALCOHOL AND BORAX
CONCENTRATION ON THE PHYSICO-CHEMICAL
CHARACTERISTICS OF THE SELF-HEALING
HYDROGEL CLINDAMYCIN PHOSPHATE
PREPARATION**

**KADEK ARDAYANTI
N011191067**



**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023**

**PENGARUH PERBANDINGAN KONSENTRASI POLIVINIL ALKOHOL
DAN BORAKS TERHADAP KARAKTERISTIK FISIKA-KIMIA SEDIAAN
SELF-HEALING HYDROGEL KLINDAMISIN FOSFAT**

**THE EFFECT OF THE COMPARISON OF POLYVINYL ALCOHOL AND
BORAX CONCENTRATION ON THE PHYSICO-CHEMICAL
CHARACTERISTICS OF THE SELF-HEALING HYDROGEL
CLINDAMYCIN PHOSPHATE PREPARATION**

SKRIPSI

**untuk melengkapi tugas-tugas dan memenuhi
syarat-syarat untuk mencapai gelar sarjana**

**KADEK ARDAYANTI
N011191067**

**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023**

PENGARUH PERBANDINGAN KONSENTRASI POLIVINIL ALKOHOL
DAN BORAKS TERHADAP KARAKTERISTIK FISIKA-KIMIA SEDIAAN
SELF-HEALING HYDROGEL KLINDAMISIN FOSFAT

KADEK ARDAYANTI

N011191067



Disetujui oleh :

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pertama,

Nurhasni Hasan, S.Si., M.Si., M.Pharm.Sc., Ph.D., Apt.
NIP. 19860116 201012 2 009

Rangga Meidianto Asri, M.Pharm.Sc., Apt.
NIP. 19890518 201404 1 001

Pada tanggal 13 Juli 2023

SKRIPSI
PENGARUH PERBANDINGAN KONSENTRASI POLIVINIL ALKOHOL
DAN BORAKS TERHADAP KARAKTERISTIK FISIKA-KIMIA SEDIAAN
SELF-HEALING HYDROGEL KLINDAMISIN FOSFAT

THE EFFECT OF THE COMPARISON OF POLYVINYL ALCOHOL AND
BORAX CONCENTRATION ON THE PHYSICO-CHEMICAL
CHARACTERISTICS OF THE SELF-HEALING HYDROGEL
CLINDAMYCIN PHOSPHATE PREPARATION

Disusun dan diajukan oleh :

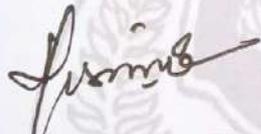
KADEK ARDAYANTI
N011191067

telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian Skripsi
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin
pada tanggal 26 Juni 2023
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui,

Pembimbing Utama,

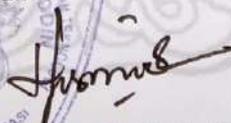
Pembimbing Pertama,



Nurhasni Hasan, S.Si., M.Si., M.Pharm.Sc., Ph.D., Apt.
NIP. 19860116 201012 2 009

Rangga Medianto Asri, M.Pharm.Sc., Apt.
NIP. 19880518 201404 1 001

Ketua Program Studi Farmasi
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin



Nurhasni Hasan, S.Si., M.Si., M.Pharm.Sc., Ph.D., Apt.
NIP. 19860116 201012 2 009

PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Dengan ini saya menyatakan bahwa skripsi ini benar-benar adalah hasil karya saya sendiri, 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 disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa pernyataan saya ini tidak benar, maka skripsi dan gelar yang diperoleh batal demi hukum.

Makassar, 13 Juli 2023

Yang menyatakan



Kadek Ardayanti
N011191067

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur penulis panjatkan kehadirat Tuhan Yang Maha Esa karena atas berkat, rahmat, dan petunjuk-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini. Tentunya banyak kendala yang penulis hadapi selama penyusunan skripsi ini, namun berkat dukungan, doa, dan bantuan berbagai pihak, akhirnya penulis dapat melewati kendala-kendala tersebut. Oleh karena itu, penulis dengan tulus menghaturkan banyak terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada

1. Ibu Nurhasni Hasan, S.Si., M.Si., M.Pharm.Sc., Ph.D., Apt. selaku pembimbing utama dan Bapak Rangga Meidianto Asri, S.Si. M.Pharm.Sc., Apt. selaku pembimbing pendamping yang telah meluangkan waktu dan tenaga, membimbing, mengarahkan, serta memberi motivasi dan masukan kepada penulis selama penelitian dan penyusunan skripsi ini.
2. Ibu Prof. Dr. rer.nat. Marianti A. Manggau, Apt., dan Ibu Yusnita Rifai, S.Si., M.Pharm.Sc., Ph.D., Apt. selaku tim penguji yang telah memberikan masukan serta saran untuk menyempurnakan skripsi ini
3. Bapak Usmar, S.Si., M.Si., Apt. selaku dosen penasihat akademik yang senantiasa memberikan dukungan dan motivasi dalam proses studi hingga penyelesaian skripsi.
4. Dekan dan para Wakil Dekan yang senantiasa memberikan fasilitas serta pendidikan kepada penulis dalam menunjang proses penyelesaian skripsi.

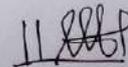
5. Para Dosen Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin yang senantiasa memberikan ilmu, motivasi, dan fasilitas dalam menunjang proses penyelesaian skripsi.
6. Seluruh staf Fakultas Farmasi atas segala fasilitas yang diberikan selama penulis menempuh studi hingga menyelesaikan penelitian dan skripsi ini.
7. Orang tua tercinta, Bapak Komang Sukayasa dan Ibu Made Suliasih serta saudara, kakak ipar, dan tante penulis yang tercinta I Gede Ardika Putrayana, Komang Setyawan, Gusti Ayu Komang Widyani, dan Dyah Marlinda yang selama ini telah memberi dukungan moril, spiritual, dan doa yang tiada hentinya demi kelancaran penulis selama menempuh studi di Fakultas Farmasi hingga menyelesaikan skripsi ini.
8. Teman-teman penelitian Anak Bimbingan S1 Andi Nokhaidah, Elma, Jeane, Regina, Shabrina, Pumah, Khairah, Zacky, dan Jordy yang telah membantu dan mendukung penulis selama penelitian dan penyusunan skripsi.
9. Andi Nokhaidah Nurkhasanah selaku partner dalam penelitian yang telah banyak membantu dan menemani penulis dalam menyelesaikan penelitian ini, dan Ulfah Mahfufah yang telah banyak membantu penulis selama proses penelitian dan penyusunan skripsi ini.
10. Teman-teman Korps. Asisten Farmasetika Hanin, Diany, Elma, Ara, Ucha, Alya, Ai, Hangga, Sabe, Atika, Andif, Rissa, Mahfud, Diki, Mamat, Muram, dan Hilman, serta Ibu Sumiati selaku laboran Lab Farmasetika

yang telah memberi ilmu, menuntun, dan menyediakan fasilitas kepada penulis selama melaksanakan penelitian.

11. Teman terdekat Wahyu, Gayatri, Nara, Adin, Ninis, Jeane, Elma, Eka, Kania, Asmaria, Zahra, Rahma, Ni, dan kakak sepupu Narasanti, Narayani yang senantiasa telah banyak membantu, dan memberi dukungan, serta doa kepada penulis selama proses studi di Fakultas Farmasi hingga menyelesaikan skripsi ini.
12. Teman-teman KKNT Luwu Utara-Luwu Timur Putri, Dea, Yesmin, Mita yang telah memberi dukungan, dan doa kepada penulis selama penyusunan skripsi ini.
13. Penulis juga ingin menyampaikan terima kasih banyak kepada teman-teman angkatan 2019 Farmasi (Dexigen) atas dukungan, motivasi, dan bantuan selama proses studi di Fakultas Farmasi dan dalam penyusunan skripsi. Serta kepada seluruh pihak yang telah membantu namun tidak sempat disebutkan namanya satu persatu. Semoga Tuhan Yang Maha Esa membalas semua kebaikan yang telah diberikan.

Penulis menyadari bahwa penyusunan skripsi ini masih memiliki banyak kekurangan. Oleh karena itu, penulis sangat mengharapkan saran dan tanggapan yang membangun dari berbagai pihak. Semoga karya ini dapat bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan. Svaha, Amin.

Makassar, 13 Juli 2023



Kadek Ardayanti

ABSTRAK

KADEK ARDAYANTI. Pengaruh Perbandingan Konsentrasi Polivinil Alkohol dan Boraks terhadap Karakteristik Fisika-Kimia Sediaan *Self-Healing Hydrogel* Klindamisin Fosfat (dibimbing oleh Nurhasni Hasan dan Rangga Meidianto Asri)

Salah satu pembalut luka yang efektif digunakan untuk infeksi bakteri adalah hidrogel. Klindamisin dapat dibuat dalam bentuk sediaan *self-healing hydrogel*. Sediaan ini memiliki keunggulan yaitu mampu menyatu kembali setelah terjadi kerusakan mekanik ketika diaplikasikan pada lokasi luka yang banyak terjadi pergerakan atau gesekan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh perbandingan konsentrasi polivinil alkohol (PVA) dan boraks terhadap karakteristik fisika-kimia sediaan *self-healing hydrogel* klindamisin fosfat. *Self-healing hydrogel* dibuat dalam empat formula dengan rasio perbandingan PVA:boraks:klindamisin, yaitu F1 (4%:0,8%:1%), F2 (4%:1,2%:1%), F3 (4%:1,6%:1%), dan F4 (4%:1,6%:0). Evaluasi yang dilakukan yaitu meliputi pengamatan morfologi menggunakan *scanning electron microscope* (SEM), waktu *self-healing*, uji pH, uji *swelling*, analisis FT-IR, dan penentuan kadar klindamisin fosfat dalam sediaan. Berdasarkan hasil evaluasi menunjukkan bahwa F3 memiliki karakteristik fisika-kimia yang terbaik dengan waktu *self-healing* $11,81 \pm 0,34$ menit; rasio *swelling* $85,99 \pm 0,12\%$ pada jam ke-6, nilai pH $7,63 \pm 0,32$, dan kadar klindamisin fosfat sebesar $98,34 \pm 11,47\%$. Formula F4 (memiliki perbandingan yang sama dengan F3, namun tanpa klindamisin fosfat) memiliki karakteristik fisika-kimia yang sama dengan F3. Analisis FT-IR menunjukkan tidak adanya interaksi antara zat aktif dengan komponen hidrogel. Selain itu, spektra FT-IR *self-healing hydrogel* menunjukkan berhasil membentuk ikatan silang PVA-boraks. Gambar SEM menunjukkan formula F3 memiliki struktur pori yang lebih beraturan dan merata. Dengan demikian, hasil penelitian menunjukkan bahwa variasi konsentrasi boraks pada perbandingan PVA/boraks dapat mempengaruhi karakteristik fisika-kimia sediaan *self-healing hydrogel*, dan penambahan zat aktif tidak mempengaruhi karakteristik fisika-kimia sediaan.

Kata kunci: ikatan silang, infeksi luka, klindamisin, *self-healing hydrogel*

ABSTRACT

KADEK ARDAYANTI. The Effect of the Comparison of Polyvinyl Alcohol and Borax Concentration on the Physico-Chemical Characteristics of the Self-Healing Hydrogel Clindamycin Phosphate Preparation (supervised by Nurhasni Hasan dan Rangga Meidianto Asri)

One of the most effective wound dressings used for bacterial infections is hydrogel. Clindamycin can be made in the form of self-healing hydrogel preparation. This preparation has the advantage of being able to reunite after mechanical damage when applied to a wound site where there is a lot of movement or friction. This study aimed to determine the effect of the concentration ratio of polyvinyl alcohol (PVA) and borax on the physico-chemical characteristics of clindamycin phosphate self-healing hydrogel preparations. Self-healing hydrogel preparations were prepared in four formulas with ratios of PVA:borax:clindamycin, namely F1 (4%:0.8%:1%), F2 (4%:1.2%:1%), F3 (4%: 1.6%:1%), and F4 (4%:1.6%:0). The preparation evaluations included morphological observation using *scanning electron microscope* (SEM), self-healing time, pH-tests, swelling tests, FT-IR analysis, and determination of clindamycin phosphate levels in the preparation. Based on the results, F3 had the best physico-chemical characteristics, with a self-healing time of 11.81 ± 0.34 minutes; a swelling ratio of $85.99 \pm 0.12\%$ at the 6th hour, a pH value of 7.63 ± 0.32 , and clindamycin phosphate level of $98.34 \pm 11.47\%$. Formula F4 (without clindamycin phosphate in the same ratio as formula F3) had physico-chemical characteristics similar to a formula F3. FT-IR analysis showed no interaction between the active substance and hydrogel components. In addition, the self-healing hydrogel spectra showed the successful formation of PVA-borax crosslinks. SEM image showed that the F3 formula had a more uniform and even pore structure. Thus, the results show that the variations in borax concentration in the PVA-borax ratio can affect the physico-chemical characteristics of the self-healing hydrogel preparations, and the addition of active substance does not affect the physico-chemical characteristics of the preparation.

Keywords: crosslink, wound infection, clindamycin, self-healing hydrogel

DAFTAR ISI

	halaman
UCAPAN TERIMA KASIH	vi
ABSTRAK	ix
ABSTRACT	x
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
BAB I PENDAHULUAN	1
I.1 Latar Belakang	1
I.2 Rumusan Masalah	4
I.3 Tujuan Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
II.1 Kulit	5
II.1.1 Anatomi dan Fisiologi Kulit	5
II.1.2 Penyerapan Obat Melalui Kulit	8
II.2 Luka	9
II.2.1 Jenis dan Faktor yang Mempengaruhi Penyembuhan Luka	9
II.2.2 Pembalut Luka	10
II.3. Hidrogel	11
II.3.1 <i>Self-Healing Hydrogel</i>	12

II.3.2 Mekanisme Ikatan Silang Antara PVA dan Boraks	13
II.4 Uraian Bahan	14
II.4.1 Klindamisin Fosfat	14
II.4.2 Polivinil Alkohol	15
II.4.3 Boraks	16
II.4.4 Aquadest	17
BAB III METODE PENELITIAN	18
III.1 Alat dan Bahan	18
III.2 Metode Penelitian	18
III.2.1 Formulasi <i>Self-Healing Hydrogel</i> Klindamisin Fosfat	18
III.2.2 Karakterisasi Fisika-Kimia Sediaan <i>Self-Healing Hydrogel</i> Klindamisin Fosfat	19
III.2.2.1 Organoleptis	19
III.2.2.2 Pengamatan Morfologi Menggunakan <i>Scanning Electron Microscope</i> (SEM)	19
III.2.2.3 Uji Waktu <i>Self-Healing</i>	20
III.2.2.4 Pengukuran pH	20
III.2.2.5 Uji <i>Swelling</i>	20
III.2.2.6 Pengamatan FT-IR	21
III.2.3 Analisis Kadar Klindamisin Fosfat dalam Sediaan <i>Self-Healing Hydrogel</i> Klindamisin Fosfat	21
III.3 Pengumpulan dan Analisis Data	23
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	24
IV.1 Karakterisasi Fisika-Kimia Sediaan <i>Self-Healing Hydrogel</i> Klindamisin Fosfat	25

IV.1.1 Organoleptis	25
IV.1.2 Pengamatan Morfologi Menggunakan SEM	25
IV.1.3 Uji Waktu <i>Self-Healing</i>	28
IV.1.4 Pengukuran pH	32
IV.1.5 Uji <i>Swelling</i>	33
IV.1.6 Pengamatan FT-IR	36
IV.2 Analisis Kadar Klindamisin Fosfat dalam Sediaan <i>Self-Healing Hydrogel</i> Klindamisin Fosfat	40
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	43
V.1 Kesimpulan	43
V.2 Saran	43
DAFTAR PUSTAKA	44
LAMPIRAN	49

DAFTAR TABEL

Tabel	halaman
1. Formula <i>self-healing hydrogel</i> klindamisin fosfat	18
2. Data rasio <i>swelling self-healing hydrogel</i> klindamisin fosfat	33
3. Gugus fungsi hasil analisis FT-IR pada sediaan <i>self-healing hydrogel</i>	37
4. Waktu <i>self-healing</i> sediaan <i>self-healing hydrogel</i> klindamisin fosfat	50
5. Hasil uji pH sediaan <i>self-healing hydrogel</i> klindamisin fosfat	50
6. Bobot <i>self-healing hydrogel</i> setiap interval waktu selama pengujian <i>swelling</i>	51
7. Persentase <i>swelling</i> sediaan <i>self-healing hydrogel</i> klindamisin fosfat	51
8. Kurva baku klindamisin fosfat	55
9. Kadar klindamisin fosfat dalam sediaan <i>self-healing hydrogel</i> klindamisin fosfat	55

DAFTAR GAMBAR

Gambar	halaman
1. Anatomi kulit	5
2. Lapisan epidermis kulit	6
3. Mekanisme ikatan silang PVA dan boraks	14
4. Struktur kimia klindamisin fosfat	15
5. Struktur kimia polivinil alkohol	15
6. Struktur kimia boraks	16
7. Struktur kimia aquadest	17
8. Sediaan <i>self-healing hydrogel</i> klindamisin fosfat	25
9. Morfologi sediaan <i>self-healing hydrogel</i> klindamisin fosfat menggunakan SEM	26
10. Kemampuan <i>self-healing</i> dan <i>stretching</i> dari sediaan <i>self-healing hydrogel</i> klindamisin fosfat	29
11. Diagram batang uji waktu <i>self healing</i> sediaan <i>self-healing hydrogel</i> klindamisin fosfat	30
12. Diagram batang pengukuran pH sediaan <i>self-healing hydrogel</i> klindamisin fosfat	32
13. Grafik rasio <i>swelling self healing hydrogel</i> klindamisin fosfat	34
14. Spektra hasil FT-IR	38
15. Diagram batang kadar klindamisin fosfat dalam sediaan <i>self-healing hydrogel</i> klindamisin fosfat	41
16. Spektrum FT-IR klindamisin fosfat	52
17. Spektrum FT-IR formula 1	53

18. Spektrum FT-IR formula 2	53
19. Spektrum FT-IR formula 3	54
20. Spektrum FT-IR formula 4	54
21. Grafik kurva baku klindamisin fosfat	55
22. Pembuatan sediaan <i>self-healing hydrogel</i> klindamisin fosfat	60
23. Uji pH	61
24. Uji <i>swelling</i>	61
25. Alat oven	62
26. Alat homogenizer	62
27. Alat <i>magnetic stirrer</i>	62
28. Alat pH meter	62
29. Alat sentrifus	62
30. Alat spektrofotometer Uv-Vis	62
31. Alat vortex <i>mixer</i>	62

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	halaman
1. Skema kerja umum	49
2. Hasil uji waktu <i>self-healing</i> sediaan <i>self-healing hydrogel</i> klindamisin fosfat	50
3. Hasil uji pH sediaan <i>self-healing hydrogel</i> klindamisin fosfat	50
4. Hasil uji <i>swelling</i> sediaan <i>self-healing hydrogel</i> klindamisin fosfat	51
5. Hasil pengamatan FT-IR	52
6. Penetapan kurva baku dan pengukuran kadar klindamisin fosfat dalam sediaan <i>self-healing hydrogel</i> klindamisin fosfat	55
7. Data hasil analisis statistika	57
7.1 Uji waktu <i>self-healing</i>	57
7.2 Uji pH	58
7.3 Uji <i>swelling</i>	58
7.4 Penetapan kadar klindamisin fosfat dalam sediaan <i>self-healing hydrogel</i> klindamisin fosfat	59
8. Dokumentasi	60

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang

Luka merupakan cedera atau gangguan pada struktur normal kulit, yang selanjutnya akan mengganggu fungsi fisiologis kulit. Proses penyembuhan luka yang terganggu dan tertunda dapat menyebabkan terjadinya infeksi bakteri pada luka (Fatease dkk., 2022). Penyebab paling sering terjadinya infeksi bakteri pada luka adalah akibat bakteri Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) yang sangat sulit diobati karena telah resistensi terhadap beberapa antibiotik seperti golongan penisilin, sefalosporin, karbapenem dan tetrasiklin (Hasan dkk., 2021; Afifurrahman dkk., 2014). Diantara antibiotik yang telah resisten terhadap MRSA, klindamisin merupakan antibiotik yang efektif untuk mengatasi infeksi bakteri pada luka di permukaan kulit dan jaringan lunak karena kemampuannya dalam melawan bakteri MRSA (Chaiwarit dkk., 2020).

Klindamisin juga merupakan obat yang disetujui oleh *Food and Drug Administration* (FDA) untuk mengatasi infeksi bakteri MRSA. Klindamisin sebagai antibiotik semisintetik turunan linkomisin bekerja dengan cara mengikat subunit 50S dari ribosom bakteri, sehingga menghambat proses sintesis protein. Namun, pemberian klindamisin secara oral dapat menyebabkan terjadinya ketidakpatuhan pada pasien. Selain itu, telah dilaporkan terjadinya metabolisme lintas pertama di hati yang menjadi permasalahan dalam penggunaan klindamisin secara

oral (Hasan dkk., 2019).

Salah satu cara untuk meningkatkan efektifitas klindamisin dalam mengatasi infeksi bakteri pada luka adalah dengan dibuat dalam bentuk sediaan pembalut luka yang dapat melindungi dan mempercepat terjadinya proses penyembuhan luka. Beberapa bentuk sediaan pembalut luka klindamisin yang sudah pernah dibuat adalah *patch*, film, dan hidrogel. Namun, beberapa bentuk sediaan tersebut masih memiliki kekurangan, seperti dapat menimbulkan rasa sakit ketika dilakukan penggantian *patch* atau film pada luka, dan tidak dapat diaplikasikan pada lokasi luka tertentu seperti pada siku dan pergelangan tangan/kaki karena dapat menyebabkan terjadinya kerusakan/retakan pada *patch* atau film hidrogel (Hasan dkk., 2019; Raju dkk., 2022).

Untuk mengatasi kekurangan tersebut dibuatlah sediaan dalam bentuk *self-healing hydrogel*. *Self-healing hydrogel* merupakan sediaan hidrogel yang memiliki kemampuan untuk menyatu kembali seperti bentuk awalnya setelah terjadi kerusakan mekanik. Keunggulan tersebut membuat *self-healing hydrogel* dapat memperpanjang masa pakai bahan pembalut luka, dan dapat diaplikasikan pada lokasi luka tertentu seperti lutut, siku, dan pergelangan tangan/kaki (Devi dkk., 2021). Sampai saat ini belum ada antibiotik yang diformulasikan ke dalam bentuk sediaan pembalut luka *self-healing hydrogel*.

Mekanisme terjadinya *self-healing* pada hidrogel didasarkan pada salah satunya adalah reversibilitas struktur ikatan silangnya berupa ikatan

kovalen dinamis dan ikatan non-kovalen dinamis yang secara spontan akan beregenerasi setelah terjadi kerusakan (Devi dkk., 2021). Polivinil alkohol (PVA) merupakan polimer yang paling sering digunakan dalam pembuatan *self-healing hydrogel* karena banyaknya gugus fungsi hidroksil pada kerangka rantai molekulnya. Hal inilah yang menyebabkan hidrogel PVA dapat melakukan *self-healing* secara spontan dengan ikatan hidrogen antara rantai molekulnya tersebut. Namun, hidrogel PVA memerlukan waktu yang lama untuk melakukan *self-healing* dan memiliki sifat mekanik yang buruk. Oleh karena itu, diperlukan adanya penambahan agen pengikat silang (Wang dkk., 2021).

Hidrogel PVA-boraks telah menarik banyak perhatian karena PVA merupakan polimer sintetik yang bersifat larut air, biokompatibel, tidak beracun, dan tidak karsinogenik (Riedo dkk., 2015). Sedangkan boraks atau natrium tetraborat merupakan agen pengikat silang yang telah banyak digunakan untuk polimer yang larut dalam air. Boraks digunakan sebagai agen pengikat silang untuk PVA karena ikatan silang yang terbentuk antara dua unit diol dari PVA dan satu unit ion borat dari boraks dapat meningkatkan kemampuan *self-healing* dari hidrogel (Dave dan Nath, 2018).

Kemampuan *self-healing* yang baik merupakan karakteristik utama yang harus dipenuhi dalam pembuatan *self-healing hydrogel*. Hidrogel dengan kemampuan *self-healing* yang baik akan memudahkan ketika diaplikasikan pada lokasi luka tertentu yang banyak terjadi pergerakan atau

gesekan seperti pada lutut, dan siku (Rumon dkk., 2022).

Berdasarkan uraian di atas, maka penelitian ini bertujuan untuk memformulasikan klindamisin sebagai kandidat untuk mengatasi infeksi bakteri pada luka melalui pengembangan sediaan topikal *self-healing hydrogel* dengan memvariasikan perbandingan konsentrasi antara PVA dan boraks.

I.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, maka masalah yang dapat dirumuskan adalah bagaimana pengaruh perbandingan konsentrasi PVA dan boraks terhadap karakteristik fisika-kimia sediaan *self-healing hydrogel* klindamisin fosfat?

I.3 Tujuan Penelitian

Adapun tujuan dilakukannya penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh perbandingan konsentrasi PVA dan boraks terhadap karakteristik fisika-kimia sediaan *self-healing hydrogel* klindamisin fosfat

BAB II

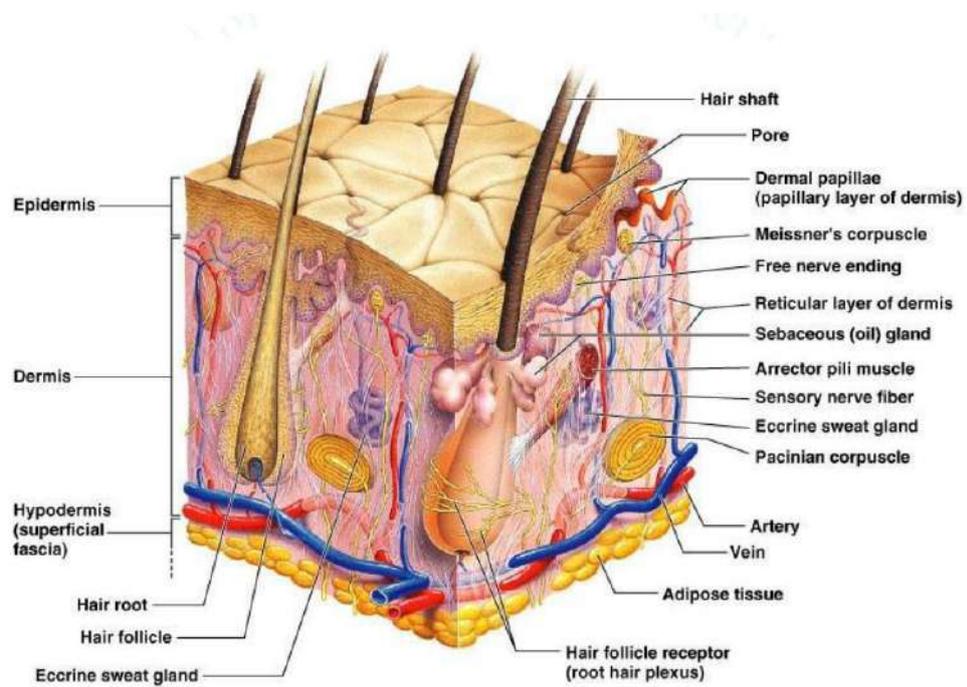
TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Kulit

Kulit merupakan organ tubuh yang terletak paling luar yang menutupi dan melindungi permukaan tubuh. Kulit berperan sebagai *barrier* fisik, termoregulasi, proteksi terhadap sinar ultraviolet (UV), melindungi tubuh dari patogen, dan berperan dalam proses regenerasi serta penyembuhan luka (Murlistyarini, 2018).

II.1.1 Anatomi dan Fisiologi Kulit

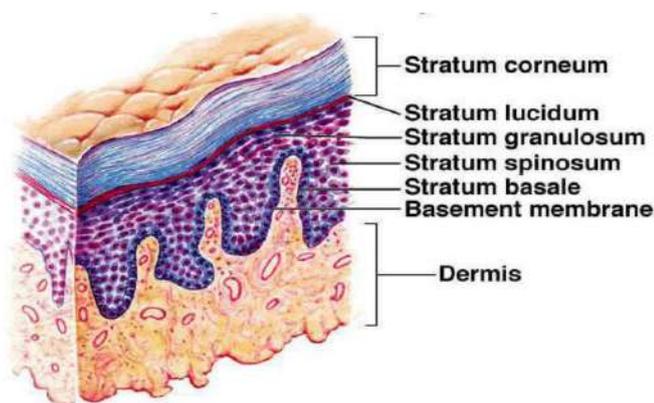
Kulit memiliki 3 lapisan utama, yaitu lapisan epidermis, dermis, dan hipodermis.



Gambar 1. Anatomi kulit (Patil dkk., 2019)

II.1.1.1 Epidermis

Epidermis adalah lapisan terluar kulit yang tersusun dari jaringan epitel gepeng dan lapisan tanduk yang tidak mengandung pembuluh darah, semua oksigen, dan nutrisi didapatkan dari kapiler yang terdapat pada lapisan dermis. Keratinosit merupakan jaringan epitel berlapis gepeng yang terdapat pada lapisan epidermis. Sel-sel epidermis ini akan diperbarui secara bertahap melalui proses mitosis sel yang terjadi di dalam lapisan basal dan bergerak secara bertahap menuju permukaan epitel. Sel-sel ini selanjutnya akan berdiferensiasi, dan mengumpulkan filamen keratin yang ada di dalam sitoplasmanya. Sel-sel ini membutuhkan waktu 20-30 hari untuk mencapai permukaan kulit, dan ketika mendekati permukaan kulit, sel-sel ini akan mati dan selanjutnya terkelupas (Kalangi, 2014; Patil dkk., 2019).



Gambar 2. Lapisan epidermis kulit (Patil dkk., 2019)

Epidermis terdiri atas 5 lapisan yaitu: (Kalangi, 2014; Patil dkk., 2019)

- a. Stratum korneum (lapisan tanduk) adalah lapisan yang tersusun dari sel-sel mati yang berbentuk pipih, tidak berintidan memiliki sitoplasma yang tergantikan oleh keratin.

- b. Stratum lusidum (lapisan bening) adalah lapisan yang tersusun dari 2-3 lapis sel gepeng yang tidak memiliki inti dan organel, berbentuk eosinofilik, dan dapat ditembus cahaya.
- c. Stratum granulosum (lapisan berbutir) adalah lapisan yang tersusun dari 2-4 lapis sel gepeng yang berbentuk basofilik, tidak memiliki membran dan dikelilingi ribosom.
- d. Stratum spinosum (lapisan taju) adalah lapisan yang tersusun dari lapisan sel yang berukuran besar berbentuk poligonal, memiliki inti berbentuk lonjong, dan sitoplasma yang berwarna kebiruan.
- e. Stratum basal (lapisan basal) adalah lapisan yang tersusun dari satu lapisan sel yang tersusun rapi di atas membran basal dan menempel pada lapisan dermis yang berada di bawahnya. Inti selnya berukuran besar, dengan sitoplasma berbentuk basofilik. Proliferasi selnya berfungsi untuk regenerasi epitel, dan berlangsung cepat terutama ketika terjadi luka.

II.1.1.2 Dermis

Dermis merupakan lapisan yang berada di bawah epidermis yang terdiri atas jaringan ikat fibrosa berisi pembuluh darah, ujung saraf, folikel rambut, kelenjar keringat, kelenjar sebaceous, sel lemak, sedikit makrofag dan sel mast. Lapisan dermis berfungsi untuk menyokong dan melindungi lapisan kulit yang berada di bawahnya, sebagai indra peraba, dan berperan dalam termoregulasi. Lapisan ini didominasi oleh fibroblas yang berperan

dalam proses regenerasi jaringan ikat dermis sehingga memberi kekuatan mekanik dan elastisitas pada kulit (Kalangi, 2014; Patil dkk., 2019).

II.1.1.3 Hipodermis

Hipodermis adalah lapisan yang tersusun dari jaringan ikat longgar berserat kolagen halus tersusun sejajar pada permukaan kulit, dan sebagian menyatu dengan lapisan dermis. Pada lapisan ini sel-sel lemak lebih banyak dibandingkan dengan dalam lapisan dermis. Lapisan ini berfungsi sebagai pembatas antara kulit dan struktur rangka serta sebagai tempat penyimpanan energi (Kalangi, 2014; Patil dkk., 2019).

II.1.2 Penyerapan Obat Melalui Kulit

Penyerapan obat melalui kulit terbagi menjadi dua, yaitu dapat terjadi secara difusi pasif maupun difusi aktif. Difusi pasif merupakan penyerapan obat melalui jalur kompleks di sekitar korneosit, dimana molekul obat melintasi lapisan lipid interseluler. Molekul hidrofilik berpindah melalui bagian kepala dari lipid sedangkan molekul lipofilik melintasi bagian ekor lipid atau rantai nonpolar. Ketika obat telah menembus stratum korneum maka obat dapat dengan mudah mencapai dermis dan memasuki aliran darah melalui jaringan kapiler yang terdapat pada lapisan dermis. Proses difusi pasif dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti sifat fisikokimia obat, ukuran molekul obat, ketebalan stratum korneum, dan sifat pembawa (Couto dkk., 2014). Sedangkan difusi aktif merupakan penyerapan obat melalui stratum korneum dengan adanya bantuan energi agar obat dalam bentuk molekul besar dan hidrofilik dapat bergerak melintasi stratum

korneum. Penggunaan energi juga penting dalam difusi aktif karena diperlukan untuk mentransfer molekul dari konsentrasi rendah ke konsentrasi yang lebih tinggi. Penambahan *enhancer* biasanya dilakukan untuk mempengaruhi struktur stratum korneum, berinteraksi dengan protein intraseluler atau memperbaiki partisi obat, sehingga dapat meningkatkan penyerapan obat (Walicka dan Chomiak, 2018).

II.2 Luka

Luka adalah suatu keadaan terjadinya gangguan atau kerusakan pada struktur kulit atau jaringan tubuh yang terjadi karena terkena benda tajam atau tumpul, akibat paparan zat kimia, ledakan, atau terkena gigitan hewan. Ketika terjadi luka maka fungsi perlindungan kulit akan terganggu karena hilangnya jaringan epitel yang menyusun bagian terluar dari kulit, yang selanjutnya dapat menyebabkan terjadinya kerusakan pada jaringan lain, baik itu kerusakan pada otot, tulang, maupun saraf. Penyebab luka bermacam-macam, yaitu pembedahan, cedera, faktor ekstrinsik (misalnya tekanan, dan luka bakar), atau kondisi patologis seperti diabetes atau penyakit pembuluh darah (Wintoko dan Yadika, 2020).

II.2.1 Jenis dan Faktor yang Mempengaruhi Penyembuhan Luka

Luka dapat menyebabkan terjadinya cacat pada kulit, tergantung dari ukuran, kedalaman, dan bentuk lukanya. Luka dapat dibagi menjadi luka akut dan luka kronis sesuai dengan lama waktu terjadinya cedera. Luka akut merupakan luka yang terjadi secara tiba-tiba dan sembuh dengan cepat. Luka akut biasanya sembuh dengan penyembuhan primer, seperti

luka sayatan bedah elektif, trauma epidermal superfisial, dan luka bakar tingkat dua. Sedangkan luka kronis merupakan luka yang terjadi pada jaringan kulit yang disebabkan oleh berbagai sebab dan proses penyembuhannya memakan waktu lama, seperti luka ulseratif, luka bakar dalam, ulkus tekan stadium III-IV, ulkus kaki diabetik, ulkus akibat radioterapi dan kemoterapi, yang mana umumnya lebih dari delapan minggu (Su dkk., 2021).

Beberapa faktor-faktor yang mempengaruhi penyembuhan luka dan potensi terjadinya infeksi, yaitu faktor pasien, faktor luka dan faktor lokal. Faktor pasien dapat berupa akibat pengaruh usia, penyakit pada pasien seperti anemia, ataupun diabetes mellitus, dimana semua ini dapat mempengaruhi proses terjadinya penyembuhan luka. Faktor luka dapat dipengaruhi oleh organ atau jaringan yang mengalami luka, tingkat keparahan luka, adanya kontaminasi atau infeksi bakteri ketika terjadi luka ataupun ketika dilakukan pengobatan. Faktor lokal dapat disebabkan oleh hemostasis, *debridement* atau pengangkatan jaringan yang mati atau rusak pada daerah luka, dan waktu yang diperlukan untuk melakukan penutupan luka (Wintoko dan Yadika, 2020).

II.2.2 Pembalut Luka

Pembalut luka biasanya digunakan untuk menutupi, melindungi, dan mencegah terjadinya infeksi bakteri pada luka, serta menciptakan lingkungan yang sesuai untuk mempercepat terjadinya proses penyembuhan pada luka. Penggunaan pembalut luka konvensional seperti

kasa pada luka memiliki beberapa kekurangan seperti bersifat kering dan tidak mampu menjaga kelembapan pada daerah luka, sehingga akan mengganggu proses penyembuhan pada luka. Oleh karena itu, pemilihan pembalut luka yang tepat merupakan faktor penting yang harus diperhatikan untuk meningkatkan terjadinya proses penyembuhan pada luka. Selain itu, pada beberapa kasus infeksi bakteri pada luka juga memerlukan penambahan antibiotik pada pembalut luka untuk mengatasi infeksi bakteri yang terjadi pada luka. Beberapa bentuk sediaan pembalut luka modern yang dirancang untuk dapat mengandung antibiotik di dalamnya seperti *patch*, film, dan hidrogel. Namun, penggunaan *patch* dan film sebagai pembalut luka memiliki kekurangan seperti dapat menyebabkan ketidaknyaman pada pasien dan terjadinya kerusakan epidermal pada daerah di sekitar luka ketika dilakukan penggantian *patch* atau film (Hasan dkk., 2021; Raju dkk., 2022).

II.3 Hidrogel

Hidrogel merupakan suatu sediaan yang memiliki struktur tiga dimensi yang terbentuk dari ikatan polimer hidrofilik yang dibentuk oleh ikatan silang mekanis atau kovalen menggunakan proses fisik atau kimia. Penggunaan hidrogel sebagai pembalut luka akan memberikan efek mendinginkan dan menyejukkan pada kulit. Hidrogel berperan untuk menghidrasi luka, merehidrasi jaringan mati yang kering pada luka, dan membantu proses debridemen autolitik atau pengangkatan jaringan mati atau rusak pada daerah sekitar luka. Hidrogel akan menambah kelembapan

pada dasar luka namun tidak melekat pada luka, dan memberikan lingkungan lembab untuk migrasi sel dan menyerap beberapa eksudat luka yang berlebihan (Rizani, 2015). Penggunaan hidrogel sebagai pembalut luka memiliki kelemahan yaitu hidrogel memiliki kekuatan mekanik yang rendah, sehingga tidak dapat diaplikasikan pada lokasi luka yang banyak mengalami pergerakan atau gesekan (Raju dkk., 2022).

II.3.1 Self-Healing Hydrogel

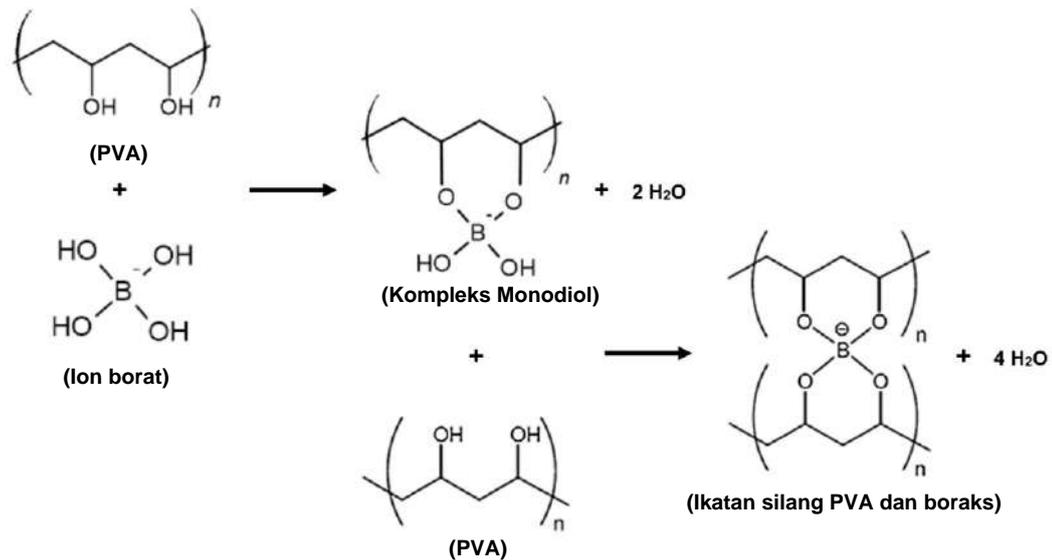
Self-healing hydrogel merupakan sediaan hidrogel yang memiliki kemampuan untuk menyatu kembali seperti bentuk awalnya setelah terjadi kerusakan mekanik. *Self-healing hydrogel* menjadi solusi untuk mengatasi kerusakan internal atau eksternal yang mungkin terjadi pada pembalut luka konvensional yang menyebabkan penggunaannya sebagai pembalut luka menjadi kurang efektif karena kurang maksimal dalam melindungi area luka. Selain itu kelebihan dari *self-healing hydrogel* yaitu dapat memperpanjang masa pakai bahan pembalut luka, dan dapat diaplikasikan pada lokasi luka tertentu seperti lutut, siku, dan pergelangan tangan/kaki, serta tidak menimbulkan rasa sakit ketika dilakukan penggantian pembalut luka. Mekanisme terjadinya *self-healing* pada *self-healing hydrogel* didasarkan pada salah satunya adalah reversibilitas struktur ikatan silangnya berupa ikatan kovalen dinamis dan ikatan non-kovalen dinamis yang secara spontan akan beregenerasi setelah terjadi kerusakan (Devi dkk., 2021; Wang dkk., 2021).

PVA merupakan polimer yang paling sering digunakan dalam pembuatan *self-healing hydrogel* karena memiliki banyak gugus fungsi hidroksil pada kerangka rantai molekulnya. Keberadaan gugus hidroksil yang berulang pada struktur PVA membuatnya ideal baik untuk ikatan silang fisik maupun kimia. Namun, penggunaan PVA tunggal dalam pembuatan *self-healing hydrogel* memiliki beberapa kekurangan seperti memerlukan waktu yang lama untuk melakukan *self healing* dan memiliki sifat mekanik yang buruk. Oleh karena itu, diperlukan adanya penambahan agen pengikat silang (Riedo dkk., 2015; Wang dkk., 2021). Boraks merupakan agen pengikat silang yang paling sering digunakan untuk polimer yang bersifat mudah larut dalam air seperti PVA. Boraks sebagai agen pengikat silang akan mengikat rantai PVA bersama-sama, sehingga menghasilkan pepadatan PVA dan membentuk hidrogel yang bersifat fleksibel dengan kemampuan *self-healing* yang baik (Dave dan Nath, 2018; Wang dkk., 2021)

II.3.2 Mekanisme Ikatan Silang Antara PVA dan Boraks

Mekanisme terjadinya ikatan silang antara PVA dan boraks yaitu, ketika larutan PVA dicampur dengan boraks maka proses pengikatan silang akan terbentuk melalui dua tahap, yaitu yang pertama anion tetrahidroksi borat bereaksi dengan diol rantai PVA untuk membentuk kompleks monodiol, dan tahap selanjutnya dua gugus hidroksil lainnya, yang terikat pada atom boron dalam borat akan bereaksi dengan diol lain yang

berdekatan, sehingga terbentuklah hidrogel. Proses pengikatan silang ini disebut dengan di-diol (Al-Emam dkk., 2020)

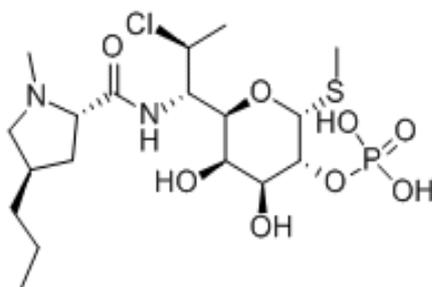


Gambar 3. Mekanisme ikatan silang antara PVA dan boraks (Spoljaric dkk., 2014)

II.4 Uraian Bahan

II.4.1 Klindamisin Fosfat

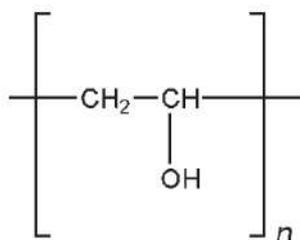
Klindamisin fosfat berupa serbuk hablur putih sampai hampir putih, higroskopis, tidak berbau, memiliki rasa pahit, mudah larut dalam air, larut dalam diklorometana, sangat sedikit larut dalam alkohol dan aseton. Klindamisin termasuk dalam *Biopharmaceutics Classification System* (BCS) kelas III, yaitu memiliki kelarutan air yang baik dan permeabilitas membran yang buruk. Pada penggunaan secara oral klindamisin mengalami metabolisme lintas pertama di hati, klindamisin diekskresikan 10% dalam urin, dan sekitar 4% dalam feses. Mekanisme kerja klindamisin yaitu mengikat subunit 50S dari ribosom bakteri, sehingga menghambat tahap awal proses sintesis protein (Sweetman, 2009).



Gambar 4. Struktur kimia klindamisin fosfat (Sweetman, 2009)

Klindamisin biasanya digunakan untuk mengatasi infeksi akibat beberapa bakteri Gram-positif, seperti *pneumokokus*, *stafilokokus*, dan *streptokokus*, dan bakteri Gram-negatif seperti *fusobacterium* spp., *prevotella* spp., dan *bacteroides* spp. (Sweetman, 2009). Linkomisin dan klindamisin digunakan untuk mengatasi peradangan akibat bakteri *staphylococcus* yang merupakan bakteri anaerob yang tidak dapat diatasi oleh antibiotik lain untuk mengatasi peradangannya. Kinerja klindamisin 2-10 kali lebih besar dibandingkan dengan intensitas kerja linkomisin (Yuanita, 2020).

II.4.2 Polivinil Alkohol

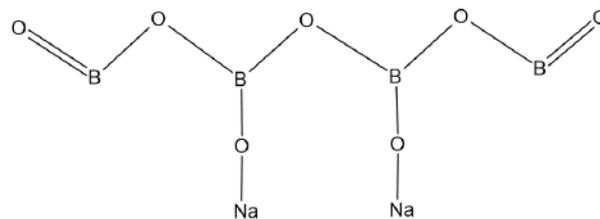


Gambar 5. Struktur kimia polivinil alkohol (Rowe dkk., 2009)

PVA berupa serbuk granul berwarna putih hingga krem, tidak berbau, dan memiliki rumus molekul $(C_2H_4O)_n$ (Rowe dkk., 2009). PVA merupakan polimer sintetik yang bersifat mudah larut dalam air,

biokompatibel, tidak beracun, dan tidak karsinogenik. PVA telah banyak digunakan dalam fabrikasi biomedis salah satunya adalah pembuatan pembalut luka (Riedo dkk., 2015; Wang dkk., 2021). PVA dapat diperoleh salah satunya melalui hidrolisis polivinil asetat yang didasarkan pada penggantian sebagian gugus ester dalam vinil asetat dengan gugus hidroksil, lalu ditambahkan larutan natrium hidroksida sebagai katalis. Setelah itu dilakukan penambahan air secara bertahap dan agen saponifikasi. PVA selanjutnya diendapkan, dicuci dan dikeringkan. Derajat hidrolisis pada PVA ditentukan oleh waktu dimana reaksi saponifikasi dihentikan (Zeynali dkk., 2017).

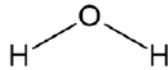
II.4.3 Boraks



Gambar 6. Struktur kimia boraks (Lawrence dkk., 2019)

Boraks atau natrium tetraborat berupa serbuk atau kristal berwarna putih, tidak berbau, dan mudah larut dalam air dengan rumus molekul $B_4Na_2O_7 \cdot 10H_2O$, dan berat molekul 381,37 g/mol. Boraks merupakan agen pengikat silang yang telah banyak digunakan untuk polimer yang larut dalam air (Dave dan Nath, 2018).

II.4.4 Aquadest



Gambar 7. Struktur kimia aquadest (Rowe dkk., 2009)

Aquadest berupa cairan jernih, tidak berwarna, tidak berbau dan tidak berasa dengan rumus molekul H₂O, serta tidak bersifat toksik dan mengiritasi. Aquadest biasanya digunakan sebagai bahan baku maupun pelarut pada proses pengolahan, formulasi atau pada proses pembuatan produk-produk farmasi (Rowe dkk., 2009).