

**FORMULASI DAN UJI AKTIVITAS ANTIBAKTERI
PATCH DERMAL DARI DOKSISIKLIN DENGAN
VARIASI KONSENTRASI PROPILEN GLIKOL
SEBAGAI PENINGKAT PERMEASI**

**FORMULATION AND ANTIBACTERIAL ACTIVITY
TEST OF DERMAL PATCH FROM DOXYCYCLINE
WITH VARIATION OF PROPYLEN GLYCOL
CONCENTRATION AS PERMEATION ENHANCER**

**SUCI ANANDA PUTRI
N011 17 1504**



**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2020**

**FORMULASI DAN UJI AKTIVITAS ANTIBAKTERI PATCH DERMAL
DARI DOKSISIKLIN DENGAN VARIASI KONSENTRASI PROPYLEN
GLIKOL SEBAGAI PENINGKAT PERMEASI**

**FORMULATION AND ANTIBACTERIAL ACTIVITY TEST OF DERMAL
PATCH FROM DOXYCYCLINE WITH VARIATION OF PROPYLEN
GLYCOL CONCENTRATION AS PERMEATION ENHANCER**

SKRIPSI

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

**SUCI ANANDA PUTRI
N011 17 1504**

**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2020**

**FORMULASI DAN UJI AKTIVITAS ANTIBAKTERI PATCH DERMAL
DARI DOKSISIKLIN DENGAN VARIASI KONSENTRASI PROPILEN
GLIKOL SEBAGAI PENINGKAT PER MEASI**

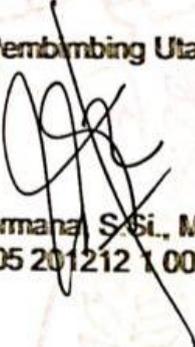
SUCI ANANDA PUTRI

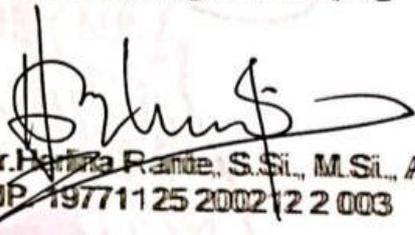
N011 17 1504

Disetujui oleh :

Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping


Andi Dian Permana, S.Si., M.Si., Ph.D., Apt.
NIP. 19890205 201212 1 002


Dr. Herina Rande, S.Si., M.Si., Apt.
NIP. 19771125 200212 2 003

Pada tanggal 24 November 2020

SKRIPSI

**FORMULASI DAN UJI AKTIVITAS ANTIBAKTERI PATCH DERMAL
DARI DOKSISIKLIN DENGAN VARIASI KONSENTRASI PROPILEN
GLIKOL SEBAGAI PENINGKAT PERMEASI**

**FORMULATION AND ANTIBACTERIAL ACTIVITY TEST OF DERMAL
PATCH FROM DOXYCYCLINE WITH VARIATION OF PROPYLEN
GLYCOL CONCENTRATION AS PERMEATION ENHANCER**

Disusun dan diajukan oleh :

**SUCI ANANDA PUTRI
N011 17 1504**

telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian Skripsi
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin
pada Tanggal 24 November 2020
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Panitia Penguji Skripsi

1. Ketua : Andi Dian Permana, S.Si., M.Si., Ph.D., Apt.
2. Sekretaris : Dr.Herlina Rante, S.Si., M.Si., Apt.
3. Anggota : Dr.Latifah Rahman, DESS., Apt.
4. Anggota : Dr.Sartini, M.Si., Apt.



Mengetahui,
Ketua Program Studi S1 Farmasi,
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin



Firza Nainu, S.Si., M.Biomed.Sc., Ph.D., Apt.
NIP. 19820610 200801 1 012

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, 24 November 2020



Suci Ananda Putri
N011 17 1504

UCAPAN TERIMA KASIH

Alhamdulillah, puji syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT atas berkat, rahmat, dan petunjuk-Nya maka skripsi ini dapat diselesaikan. Berkat bantuan dan dorongan dari berbagai pihak penulis dapat melewati berbagai macam hambatan untuk menyelesaikan skripsi ini. Untuk itu, penulis ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

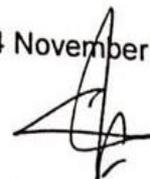
1. Bapak Andi Dian Permana, S.Si., M.Si., Ph.D., Apt. selaku pembimbing utama yang telah meluangkan waktu, memberikan ilmu, arahan dan membimbing penulis dalam pembuatan skripsi ini dan membantu penulis menyelesaikan skripsi tepat waktu dan Ibu Dr. Herlina Rante, S.Si., M.Si., Apt. selaku pembimbing pendamping atas segala bimbingan dan arahan yang telah diberikan kepada penulis dalam proses penyelesaian skripsi ini.
2. Kedua Orang tua penulis Bapak H. Maknun Kambolong dan Ibu Tuty Rosnida, serta Saudari - saudari penulis Sandra Aulia Mardikasari, Serly Astrini, dan Siska Armalivia, atas segala doa, dukungan moril, materil, dan selalu memberikan semangat kepada penulis.
3. Ibu Dr.Latifah Rahman, DESS., Apt. dan Ibu Dr.Sartini, M.Si., Apt. selaku tim penguji yang telah meluangkan waktu untuk memberikan banyak saran dan masukan yang membangun dalam penyelesaian skripsi ini.

4. Dekan dan para Wakil Dekan Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin, serta seluruh staf dosen dan pegawai Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin atas ilmu, motivasi, bantuan, dan segala fasilitas yang diberikan selama penulis menempuh studi hingga menyelesaikan penelitian ini.
5. Ibu Sumarheni, S.Si., M.Sc., Apt. selaku penasehat akademik yang telah memberikan banyak nasehat dan arahan selama penulis menempuh studi di Fakultas Farmasi.
6. Seluruh Asisten Laboratorium Farmasetika dan Laboratorium Mikrobiologi Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin atas segala ilmu dan diskusi-diskusi yang telah banyak diberikan kepada penulis.
7. Syarif Hidayatullah Marjuna selaku teman dekat penulis yang telah membantu, memberikan dukungan, doa dan semangat kepada penulis selama menyelesaikan skripsi.
8. Teman-teman Kendari Squad, Arfian Junior Amir, Nurul Syamsiyah Al-Kautsar, Nurul Inaya Muhtar, dan Achmad Luthfi, yang telah membantu penulis, memberikan semangat, serta dukungan dalam menyusun skripsi ini.
9. Teman-teman Anak Basket, yang selalu memberikan semangat dan dukungan kepada penulis, terima kasih telah memberikan banyak kesan, kebersamaan, canda, dan tawa terutama selama proses perkuliahan dan juga selama praktikum.

10. Teman-teman *DDS Research Group*, yang selalu memberikan semangat, dukungan, ilmu dan bantuan kepada penulis dalam menyusun skripsi.
11. Teman-teman seperjuangan angkatan 2017 Farmasi (CLOSTRIDIUM), terima kasih telah memberikan banyak dukungan, semangat, dan pengalaman berharga yang tidak terlupakan terutama dalam kepanitiaan, serta membantu dalam mengukir kisah selama kuliah baik di dalam kelas maupun di laboratorium.
12. Teman-teman dari HFS dan FORBES yang selalu memberikan dukungan dan semangat kepada penulis dalam menyusun skripsi.
13. Teman-teman *Chairmate AKZ14*, Khansa Rafida Triqilah, Icha Pelenkahu, dan Siti Nur Anisa, yang selalu memberikan semangat dalam menyusun skripsi, terima kasih atas bantuan yang diberikan kepada penulis.
14. Semua pihak yang telah membantu yang tidak sempat disebutkan namanya satu persatu

Penulis menyadari bahwa penyusunan skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan. Oleh karena itu, penulis sangat mengharapkan tanggapan dan saran yang membangun dari berbagai pihak. Semoga karya ini dapat bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan. Aamiin.

Makassar, 24 November 2020



Suci Ananda Putri

ABSTRAK

SUCI ANANDA PUTRI. Formulasi dan Uji Aktivitas Antibakteri Patch Dermal dari Doksisisiklin dengan Variasi Konsentrasi Propilen Glikol Sebagai Peningkat Permeasi (dibimbing oleh Andi Dian Permana dan Herlina Rante).

Penyakit infeksi kulit merupakan salah satu infeksi bakteri yang dapat menembus lapisan kulit. Doksisisiklin (DOX) merupakan antimikroba yang aktif terhadap *S. aureus* dan *P. aeruginosa* yang merupakan bakteri utama penyebab infeksi kulit. Namun, Ketika diaplikasikan secara topikal DOX tidak memiliki waktu retensi yang tinggi di kulit dan langsung mencapai sirkulasi sistemik. Oleh karena itu, DOX diformulasikan dalam bentuk mikropartikel agar dapat mengontrol pelepasan doksisisiklin ketika digunakan. Untuk meningkatkan efektivitas antimikroba dalam mengobati infeksi kulit perlu dikembangkan formula yang dapat meningkatkan penetrasi obat terhadap kulit, salah satu sistem yang dapat digunakan adalah patch dermal. Patch dermal dapat meningkatkan permeabilitas stratum korneum agar dapat mencapai efek terapi yang lebih tinggi. Salah satu komposisi patch dermal yaitu peningkat permeasi yang merupakan faktor penentu laju penetrasi dalam sistem penghantaran obat. Peningkat permeasi yang biasa digunakan dalam formulasi patch adalah propilen glikol (PG). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh variasi konsentrasi propilen glikol sebagai peningkat permeasi terhadap sediaan patch dermal dan aktivitas antibakteri mikropartikel DOX terhadap bakteri infeksi kulit. Formula patch dibuat dengan menggunakan PG yang dibuat dengan 4 perbandingan konsentrasi yaitu F1 (0%), F2 (0,5%), F3 (1%), dan F4 (1,5%). Evaluasi yang dilakukan meliputi organoleptis, evaluasi fisik patch, uji permeasi, uji retensi, uji aktivitas antibakteri *S.aureus* dan *P.aeruginosa*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa variasi konsentrasi propilen glikol sebagai peningkat permeasi mempengaruhi karakter fisik, kemampuan daya penetrasi, serta waktu retensi sediaan *patch* dermal dan meningkatkan aktivitas antibakteri dari DOX. Dari hasil uji karakter fisik dihasilkan patch yang berwarna kuning, permukaan yang halus, kering dan tidak retak, jumlah terpermeasi tertinggi pada F4 dengan jumlah PG tertinggi yaitu 1,5%, jumlah retensi tertinggi F3 dengan jumlah PG 1%, serta persen aktivitas antibakteri tertinggi yaitu F3. Berdasarkan analisis statistika, perbandingan konsentrasi PG menunjukkan pengaruh yang signifikan terhadap permeasi, retensi, dan persensi aktivitas antibakteri *S.aureus* dan *P.aeruginosa*. Selanjutnya diperoleh hasil bahwa F3 adalah formula terbaik yang memiliki jumlah retensi dan aktivitas antibakteri yang paling optimal.

Kata Kunci : patch dermal, mikropartikel DOX, permeation enhancer, propilen glikol

ABSTRACT

SUCI ANANDA PUTRI. Formulation and Antibacterial Activity Test of Dermal Patch From Doxycycline with Variation of Propylene Glycol Concentration as Permeation Enhancer (supervised by Andi Dian Permana and Herlina Rante).

Skin infection is a bacterial infection that can penetrate skin layers. Treatment of skin infection is by giving doxycycline antibiotics (DOX). DOX is effective against *S. aureus* and *P. aeruginosa* which are the main bacteria that cause skin infections. However, when applied topically DOX does not have a high retention time in the skin and reaches the systemic circulation directly. Therefore, DOX formulated into microparticles form to control the release of doxycycline when used. To increase the effectiveness of antimicrobials in treating skin infections, it is necessary to develop a formula that can increase the penetration of the drug against the skin, one of the systems is the dermal patch. Dermal patches can increase the permeability of the stratum corneum in order to achieve a higher therapeutic effect. One of the dermal patch compositions is permeation enhancer which is a determining factor for the rate of penetration in the drug delivery system. The permeation enhancer commonly used in patch formulations is propylene glycol (PG). This study aims to determine the effect of permeation enhancer (PG) on physical characteristics, penetration and retention time of dermal patch preparations and to determine the antibacterial activity of DOX microparticles against skin infection bacteria. . The patch formula was prepared using PG made with 4 concentration ratios, that is F1 (0%), F2 (0.5%), F3 (1%), and F4 (1.5%). The evaluation included organoleptic, patch physical evaluation, permeation test, retention test, *S.aureus* and *P.aeruginosa* antibacterial activity test. The results showed that variation propylene glycol concentration as permeation enhancer affected the physical characteristics, the ability to penetrate, and the retention time of the dermal patch preparation and increased the antibacterial activity of DOX. From the results of the physical character test, a yellow patch was produced, the surface was smooth, dry and not cracked, the highest permeation was in F4 with the highest amount of PG, that is 1.5%, the highest retention amount was F3 with the amount of PG 1%, and the highest percentage of antibacterial activity was F3. Based on statistical analysis, the comparison of PG concentrations showed a significant effect on the permeation, retention, and percentage of *S.aureus* and *P. aeruginosa* antibacterial activity. Furthermore, the results showed that F3 is the best formula that has the most optimal amount of retention and antibacterial activity.

Keywords: dermal patches, DOX microparticles, permeation enhancer, propylene glycol

DAFTAR ISI

	halaman
UCAPAN TERIMA KASIH	vi
ABSTRAK	ix
ABSTRACT	x
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xv
BAB I PENDAHULUAN	1
I.1. Latar Belakang	1
I.2. Rumusan Masalah	5
I.3. Tujuan Penelitian	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	7
II.1. Kulit	7
II.2. Infeksi Kulit	8
II.3. Luka Kronis	10
II.4. Patch Dermal	12
II.5. Mikropartikel	14
II.6. Uraian Bahan	15
BAB III METODE PENELITIAN	18
III.1. Alat dan Bahan	18

	halaman
III.2. Metode Kerja	18
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	27
IV.1. Karakteristik Patch	27
IV.2. Keseragaman Bobot Patch	28
IV.3. Ketebalan Patch	30
IV.4. Kelembaban Patch	31
IV.5. Pelipatan Patch	33
IV.6. Kandungan Patch	34
IV.7. Kemampuan Permeasi Patch	35
IV.8. Kemampuan Retensi Patch	38
IV.9. Aktivitas Antibakteri	40
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	43
V.1. Kesimpulan	43
V.2. Saran	43
DAFTAR PUSTAKA	45
LAMPIRAN	50

DAFTAR TABEL

Tabel	halaman
1. Rancangan formula patch dermal mikropartikel DOX	19
2. Rancangan formula patch dermal DOX murni	19
3. Uji ketahanan lipat patch	33

DAFTAR GAMBAR

Gambar	halaman
1. Anatomi kulit	7
2. Lapisan epidermis kulit	8
3. Infeksi kulit selulitis	9
4. Infeksi kulit impetigo	9
5. Infeksi kulit folikulitis	10
6. Rumus struktur DOX	15
7. Rumus struktur HPMC	15
8. Rumus struktur PVP	16
9. Rumus struktur PEG	16
10. Rumus struktur PG	17
11. Sediaan patch dermal mikropartikel DOX	27
12. Sediaan patch dermal DOX murni	28
13. Histogram keseragaman bobot patch mikropartikel DOX	28
14. Histogram keseragaman bobot patch DOX murni	29
15. Histogram ketebalan patch mikropartikel DOX	30
16. Histogram ketebalan patch DOX murni	30
17. Histogram kelembaban patch mikropartikel DOX	31
18. Histogram kelembaban patch DOX murni	32
19. Histogram kandungan mikropartikel DOX dalam patch	34
20. Histogram kandungan DOX murni dalam patch	34

	halaman
21. Grafik jumlah terpermeasi patch mikropartikel DOX	35
22. Grafik jumlah terpermeasi patch DOX murni	35
23. Histrogram jumlah retensi patch mikropartikel DOX	38
24. Histrogram jumlah retensi patch DOX murni	38
25. Aktivitas antimikroba <i>S.aureus</i>	40
26. Aktivitas antimikroba <i>P.aeruginosa</i>	41
27. Persamaan kurva baku	50
28. Kulit (a) sebelum terinfeksi, (b) terinfeksi <i>S.aureus</i> , (c) terinfeksi <i>P.aeruginosa</i>	51
29. Aparatus difusi sel Franz	51

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	halaman
1. Skema Kerja Penelitian	50
2. Panjang Gelombang Maksimum dan Kurva Baku	51
3. Gambar Penelitian	52
4. Perhitungan	53
5. Tabel Hasil Evaluasi	55
6. Data Hasil Analisis Statistika	85

BAB I

PENDAHULUAN

I.1. Latar Belakang

Penyakit infeksi kulit merupakan salah satu infeksi bakteri yang paling umum terjadi, dengan berbagai kemungkinan patogen dan beragam tingkat keparahan, dari infeksi ringan hingga infeksi berat (Esposito et al., 2019). Infeksi ini awalnya disebabkan oleh sejumlah kecil bakteri yang menembus sel kulit dan kemudian jumlah bakteri berkembang sehingga terjadi infeksi kulit. Bentuk kerusakan kondisi kulit seperti luka, goresan dan pasca-operasi memungkinkan masuknya air ke dalam pori-pori kulit dan penetrasi flora normal pada kulit. Infeksi kulit biasanya disebabkan oleh beberapa bakteri diantaranya yaitu *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus epidermidis*, spesies *Corynebacterium*, *Staphylococcus aureus*, dan *Streptococcus pyogenes*. Namun, yang paling umum menyebabkan infeksi kulit ialah spesies *S. aureus* dan *P. aeruginosa* (Ki and Rotstein, 2008). Menurut penelitian (Smith et al., 2020), bakteri *S. aureus*, merupakan penyebab sebagian besar infeksi kulit dan jaringan lunak yang menghasilkan hemolisin, leukocidin, dan superantigen, yang memungkinkan mikroba untuk melekat dan menghancurkan sel dan jaringan, dan *P.aeruginosa* akan menghasilkan adhesin, exotoxin A, hemolisin, dan protease yang memungkinkannya melekat pada jaringan, menyerap nutrisi, membunuh sel-sel imun, dan menghancurkan jaringan.

Selain itu diketahui bahwa infeksi kulit dapat menembus lapisan kulit bagian epidermis, dermis, jaringan subkutan dan adiposa (Ki and Rotstein, 2008)

Saat ini, berbagai jenis pengobatan telah banyak digunakan untuk mengatasi infeksi kulit yaitu dengan pemberian oral maupun topikal. Namun, terdapat kekurangan dan efek samping yang ditemui. Menurut penelitian (Agwuh and MacGowan, 2006), doksisisiklin secara oral terdistribusi secara luas ke berbagai jaringan termasuk kulit, namun doksisisiklin yang mampu mencapai kulit hanya sebagian kecil. Oleh karena itu, pemberian doksisisiklin secara topikal menjadi pilihan utama pada terapi infeksi luka. Namun, pemberian obat secara topikal seperti *cream*, memiliki waktu kontak dengan kulit yang cepat karena dapat dengan mudah dibersihkan dengan air dari permukaan kulit misalnya pada saat berkeringat (Shamsuddin et al., 2018). Menurut penelitian (Thiocolchicoside, 2016), sediaan topikal seperti *cream*, salep dan gel membutuhkan waktu pelepasan obat 3 – 10 jam, hal ini menunjukkan bahwa sediaan topikal memiliki waktu yang lama untuk bisa memberikan efek. Untuk meningkatkan efektivitas antimikroba dalam mengobati infeksi kulit maka perlu dikembangkan formula yang dapat meningkatkan penetrasi obat terhadap kulit. Salah satu sistem yang dapat digunakan dalam pengobatan ini adalah patch dermal.

Patch dermal merupakan sistem pembawa yang mengandung lapisan adesif dan memberikan penghantaran senyawa obat yang maksimal pada

lapisan kulit dengan pelepasan terkontrol. Selain itu dapat meningkatkan waktu retensi obat di kulit karena mengandung lapisan adesif yang mampu memberikan kontak *patch* yang kuat pada lapisan kulit, sehingga memastikan penghantaran senyawa aktif dengan baik (Cherukuri et al., 2017; Iqbal et al., 2018). Patch dapat meningkatkan permeabilitas stratum korneum agar dapat mencapai efek terapi yang lebih tinggi, dengan cara memodifikasi fungsi penghalang yang mengarah ke peningkatan permeabilitas agar memiliki waktu yang cepat untuk berpenetrasi ke dalam kulit (Iqbal et al., 2018; Sheth and Mistry, 2011).

Komposisi patch yang sangat berpengaruh terhadap karakter fisik dan permeasi dari sediaan adalah polimer matriks. Polimer yang sering digunakan adalah kombinasi *Hydroxypropyl methylcellulose* K100 (HPMC K100) dan *Polyvinyl Pyrrolidone* K30 (PVP K30). Menurut Penelitian (Kumar et al., 2018), kombinasi HPMC K100 dan PVP K30 memiliki nilai kandungan lembab yang lebih tinggi serta memiliki kemampuan dalam mengontrol pelepasan obat dengan baik. Selain polimer, komposisi yang penting dari sediaan patch adalah *plasticizer*. *Plasticizer* digunakan untuk memberikan sifat yang elastis terhadap patch sekaligus meningkatkan fleksibilitas polimer (Modi, 2012). Salah satu *plasticizer* yang digunakan adalah Polietilen Glikol 400 (PEG 400). Menurut (Singh and Bali, 2016), patch yang diformulasikan dengan PEG 400 memiliki kandungan lembab yang tinggi sehingga dapat meningkatkan fleksibilitas polimer. Komposisi lain dari patch adalah peningkat permeasi yang merupakan faktor penentu laju

penetrasi dalam sistem penghantaran obat (Prakash et al., 2016). Salah satu peningkat permeasi yang digunakan adalah Propilen Glikol (PG). Menurut penelitian (Shinde et al., 2010), PG secara umum digunakan sebagai peningkat permeasi dalam sistem penghantaran obat karena memiliki toksisitas yang rendah terhadap sel kulit. PG dapat memberikan efek hidrasi pada kulit yaitu melunakkan lapisan keratin pada stratum korneum sehingga meningkatkan jumlah obat yang berpenetrasi melewati kulit (William dan Barry, 2004).

Salah satu obat yang dapat mengobati infeksi kulit akibat bakteri yaitu doksisisiklin. Doksisisiklin merupakan antibiotik bakteristatik yang dapat berikatan dengan ribosom unit 30S sehingga menghambat sintesis protein dari bakteri. Doksisisiklin memiliki aktivitas melawan berbagai bakteri Gram-positif yang sangat luas, serta bakteri Gram-negatif (Holmes and Charles, 2009). Doksisisiklin juga efektif terhadap *S. aureus* dan *P. aeruginosa* yang merupakan bakteri utama penyebab infeksi kulit, hal ini terbukti pada penelitian (Fabry and Kock, 2014) doksisisiklin menunjukkan nilai kadar hambat minimum (KHM) 8 µg/ml pada *S.aureus* dan menurut penelitian (Schaible et al., 2020) menunjukkan nilai KHM 16 µg/ml pada *P.aeruginosa*. Menurut penelitian (Nnamani, 2013), antibiotik gentamisin yang diformulasikan ke dalam sediaan *patch* transdermal menunjukkan stabilitas fisik yang baik serta memberikan pengobatan infeksi topikal yang dapat mempertahankan sifat antibakteri dari obat dibandingkan dengan sediaan krim yang tersedia secara komersial.

Namun penelitian (Dian Permana et al., 2020), menunjukkan bahwa ketika doksisisiklin mencapai lapisan dermis kulit, obat tersebut tidak memiliki waktu retensi yang tinggi sehingga langsung mencapai sirkulasi sistemik. Oleh karena itu perlu dikembangkan sebuah formulasi untuk mengontrol pelepasan doksisisiklin di kulit. Salah satunya adalah dengan menggunakan mikropartikel. Mikropartikel doksisisiklin diharapkan mampu mencapai target utama dalam penelitian ini yaitu kulit. Studi pendahuluan menunjukkan bahwa mikropartikel doksisisiklin dengan menggunakan polimer PLGA mampu mengontrol pelepasan doksisisiklin sehingga sistem ini memiliki potensi untuk dikembangkan menjadi sediaan *patch* dermal.

Oleh karena itu pada penelitian ini, mikropartikel doksisisiklin akan diformulasikan ke dalam bentuk sediaan *patch* dermal menggunakan kombinasi HPMC K100 dan PVP K30 sebagai polimer, PEG 400 sebagai *plasticizer*, dan propilen glikol sebagai peningkat permeasi. Penelitian ini secara spesifik bertujuan untuk melihat pengaruh variasi konsentrasi propilen glikol sebagai peningkat permeasi terhadap karakter fisik, kemampuan daya penetrasi, serta waktu retensi, dan aktivitas antibakteri dari mikropartikel doksisisiklin yang diformulasikan ke dalam sediaan *patch* dermal.

I.2. Rumusan Masalah

Bagaimana pengaruh variasi konsentrasi propilen glikol sebagai peningkat permeasi terhadap karakter fisik, kemampuan daya penetrasi,

serta waktu retensi sediaan patch dermal dan aktivitas antibakteri mikropartikel doksisisiklin terhadap bakteri infeksi kulit?

I.3. Tujuan Penelitian

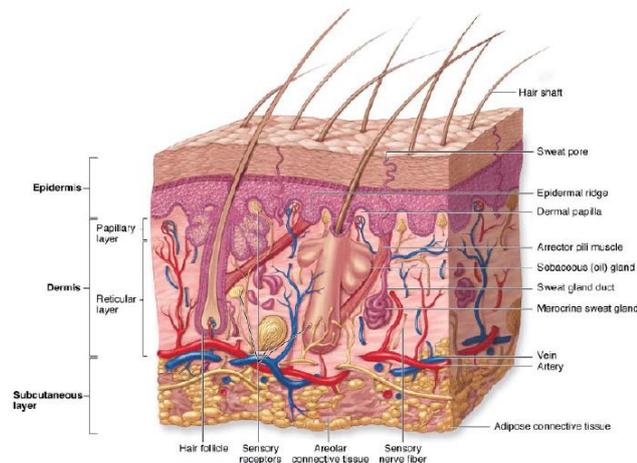
Untuk mengetahui pengaruh variasi konsentrasi propilen glikol sebagai peningkat permeasi terhadap karakter fisik, kemampuan daya penetrasi, serta waktu retensi sediaan patch dermal dan aktivitas antibakteri mikropartikel doksisisiklin terhadap bakteri infeksi kulit.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Kulit

Kulit terdiri atas 3 lapisan utama yaitu epidermis, dermis, dan subkutan. Epidermis merupakan jaringan epitel yang berasal dari ektoderm, sedangkan dermis berupa jaringan ikat agak padat yang berasal dari mesoderm. Subkutan atau hipodermis merupakan lapisan dibawah dermis yang terdiri dari lapisan lemak (Kalangi, 2013; Kesarwani *et al*, 2013)

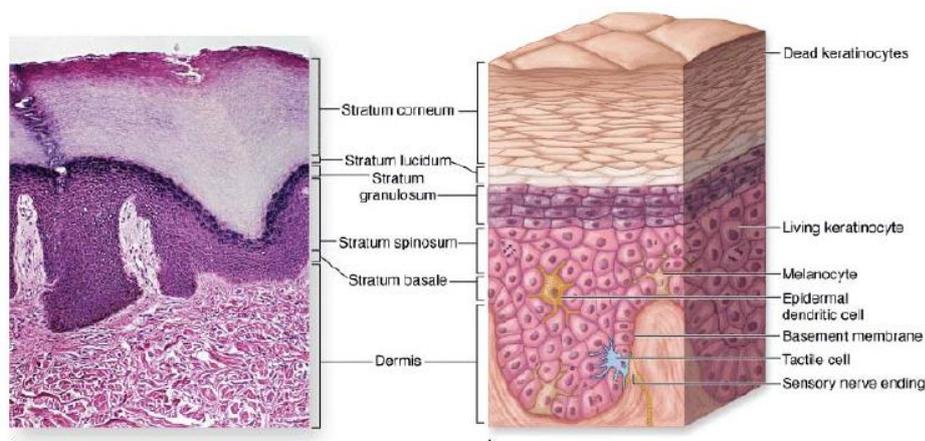


Gambar 1. Anatomi kulit (Mescher, 2010).

II.1.1 Epidermis

Epidermis merupakan lapisan paling luar kulit dan terdiri atas epitel berlapis gepeng dengan lapisan tanduk. Epidermis hanya terdiri dari jaringan epitel, tidak mempunyai pembuluh darah maupun limfa, oleh karena itu semua nutrien dan oksigen diperoleh dari kapiler pada lapisan dermis (Kesarwani *et al*, 2013). Epidermis terdiri atas 5 lapisan yaitu, dari

dalam ke luar, stratum basal, stratum spinosum, stratum granulosum, stratum lusidum, dan stratum korneum (Kesarwani *et al*, 2013).



Gambar 2. Lapisan epidermis kulit (Mescher, 2010).

II.1.2 Dermis

Dermis terdiri atas *stratum papilaris* dan *stratum retikularis*, batas antara kedua lapisan tidak tegas, serat antaranya saling menjalin. Dermis berfungsi melindungi tubuh dari cedera, memberi fleksibilitas, sebagai *barrier* terhadap infeksi dan tempat penyimpanan air (Reddy, Y. K., 2014).

II.1.3 Subkutan

Lapisan subkutan atau hipodermis merupakan lapisan di bawah dermis yang terdiri dari lapisan lemak. Lapisan ini mengandung jumlah sel lemak yang beragam, bergantung pada area tubuh dan nutrisi individu, serta berisi banyak pembuluh darah dan saraf. Sel lemak berbentuk bulat dan besar (Kesarwani *et al*, 2013).

II.2 Infeksi Kulit

Infeksi bakteri pada kulit dan jaringan lunak akibat dari ketidakseimbangan antara kemampuan mikroorganisme patogen dan

mekanisme pertahanan tubuh manusia. Perkembangan dan evolusi infeksi bakteri meliputi 3 faktor utama, yaitu: lokasi masuk dan fungsi *barrier* kulit, pertahanan *host*, respons inflamasi terhadap invasi mikroba, dan sifat patogenik organisme (Craft N., 2012; Tognetti L *et al.*, 2012). Terdapat beberapa macam jenis penyakit kulit yang disebabkan oleh bakteri yaitu:

II.2.1 Selulitis



Gambar 3. Infeksi Kulit Selulitis (Lipworth AD *et al.*, 2012).

Selulitis adalah infeksi pada kulit yang meliputi dermis dan jaringan subkutan. Hal ini terjadi ketika bakteri menyerang kulit yang rusak atau normal dan mulai menyebar di bawah kulit dan masuk ke dalam jaringan lunak sehingga menyebabkan infeksi dan peradangan (Lipworth AD *et al.*, 2012).

II.2.2 Impetigo



Gambar 4. Infeksi Kulit Impetigo (Craft N., 2012).

Impetigo adalah penyakit infeksi kulit yang sangat menular yang umumnya terjadi pada bayi dan anak-anak. Impetigo biasanya berupa luka merah pada wajah, khususnya disekitar hidung dan mulut. Meskipun ini biasa terjadi ketika bakteri masuk ke dalam tubuh melalui kulit yang rusak atau terluka, ini juga dapat terjadi pada kulit yang sehat (Craft N., 2012).

II.2.3 Folikulitis

1. Pengertian



Gambar 5. Infeksi Kulit Folikulitis (James et al., 2016).

Folikulitis merupakan pioderma di folikel rambut terutama disebabkan oleh *Staphylococcus aureus*. Folikulitis diklasifikasikan menurut kedalamam invasi *Staphylococcus aureus* (folikulitis superfisial dan *deep folliculitis*), dan menurut etiologi. Biasanya mengenai folikel rambut pada kelopak mata, aksila, pubis, dan paha (Craft N., 2012).

II.3 Luka Kronis

II.3.1 Definisi Luka Kronis

Luka kronis adalah luka dengan proses pemulihan yang lambat, dengan waktu penyembuhan lebih dari 12 minggu dan terkadang dapat menyebabkan kecacatan. Ketika terjadi luka yang bersifat kronik, neutrofil

dilepaskan dan secara signifikan meningkatkan ezim kolagenase yang bertanggung jawab terhadap destruksi dari matriks penghubung jaringan (Handi et al., 2017).

II.3.2 Proses Penyembuhan Luka

1) Homeostasis

Homeostasis memiliki peran protektif yang membantu dalam penyembuhan luka. Pelepasan protein ke dalam luka menyebabkan vasodilatasi dan pelepasan histamin maupun serotonin. Hal ini memungkinkan fagosit memasuki daerah yang mengalami luka dan memakan sel-sel mati (jaringan yang mengalami nekrosis) (Diegelmann et al., 2004).

2) Inflamasi

Pada tahap inflamasi akan terjadi udem, ekimosis, kemerahan, dan nyeri (Alvarenga et al., 2015). Inflamasi terjadi karena adanya mediasi oleh sitokin, kemokin, faktor pertumbuhan, dan efek terhadap reseptor (Handi et al., 2017).

3) Migrasi

Tahap migrasi merupakan pergerakan sel epitel dan fibroblas pada daerah yang mengalami cedera untuk menggantikan jaringan yang rusak atau hilang. Sel ini meregenerasi dari tepi, dan secara cepat bertumbuh di daerah luka pada bagian yang telah tertutup darah beku bersamaan dengan pengerasan epitel (Bigliardi et al., 2015).

4) Proliferasi

Tahap proliferasi terjadi secara simultan dengan tahap migrasi dan proliferasi sel basal, yang terjadi selama 2-3 hari. Tahap proliferasi terdiri dari neoangiogenesis, pembentukan jaringan yang tergranulasi, dan epitelisasi kembali (Schreml et al., 2010).

5) Maturasi

Tahap maturasi berkembang dengan pembentukan jaringan penghubung selular dan penguatan epitel baru yang ditentukan oleh besarnya luka. Jaringan granular selular berubah menjadi massa aselular dalam waktu beberapa bulan sampai 2 tahun (Zhang, J., 2015).

II.4 Patch Dermal

Patch dermal merupakan salah satu sistem penghantaran obat yang diaplikasikan pada kulit untuk memberikan efek tertentu obat pada kulit dengan pelepasan terkontrol. Tujuan dari penghantaran obat rute dermal adalah untuk memaksimalkan jumlah obat yang masuk pada lapisan kulit yang diinginkan dan meminimalisir transportasi obat yang masuk ke dalam darah atau dengan kata lain untuk meminimalkan efek sistemik dari obat (Hazel Garvie-Cook, 2015; Khandavilli and Panchagnula, 2008). Beberapa keuntungan dari patch dermal yaitu nyaman dan tidak memberikan rasa sakit, menghindari pemberian dosis berulang, konsentrasi obat dalam plasma konstan, meningkatkan kepatuhan pasien, meningkatkan bioavailabilitas obat oral yang buruk, dan pemberian dosis yang sesuai (Iqbal et al., 2018).

Namun, penghantaran obat melalui rute dermal tidak dapat digunakan untuk semua jenis obat. Hal ini tergantung pada sifat fisikokimia dan biologis obat. Sifat fisika kimia obat meliputi: obat harus memiliki berat molekul kurang dari sekitar 500 Dalton, memiliki nilai lipofilisitas (Log P) 1 – 3, memiliki titik lebur < 200°C, dan memiliki dosis harian beberapa 10 – 40 mg/hari (Iqbal et al., 2018).

Secara terapeutik, sistem penghantaran dermal dapat mencapai dua tujuan penghantaran ke superfisial lapisan kulit, yaitu subkutan dan epidermis, dan penghantaran ke lapisan yang lebih dalam seperti dermis, jaringan subkutan, dan akhirnya menjadi otot tepat di bawah area aplikasi (Khandavilli and Panchagnula, 2008).

Penghantaran topikal mengacu pada penerapan formulasi ke permukaan kulit untuk penghantaran zat terapeutik menuju ke sistem patologis di dalam kulit (penghantaran dermal) atau melalui kulit ke dalam aliran darah dan sirkulasi sistemik (penghantaran transdermal). Rute penghantaran secara dermal memiliki keuntungan lain dalam beberapa aspek seperti dosis yang lebih rendah untuk formulasi yang diaplikasikan langsung ke bagian kulit, sehingga dapat mengurangi atau menghilangkan efek samping obat (Hazel Garvie-Cook, 2015).

Dalam sistem penghantaran dermal, meningkatnya jumlah obat yang berpenetrasi ke dalam kulit lebih diharapkan daripada jumlah obat yang berpermeasi, karena dengan demikian obat tersebut akan memberikan efek lokal pada kulit. Dalam literatur penghantaran transdermal, istilah

"penetrasi" dan "permeasi" sering digunakan secara bergantian. Namun, keduanya memiliki konsep yang berbeda.. "Penetrasi" secara khusus menggambarkan masuknya molekul ke dalam kulit bagian stratum korneum, dan "permeasi" menggambarkan perpindahan molekul dari stratum korneum melintasi berbagai lapisan kulit menuju ke sirkulasi sistemik. Penghantaran secara dermal dan transdermal dapat digambarkan sebagai keseimbangan penetrasi dan permeasi, karena keduanya berpengaruh terhadap berat molekul dan lipofilisitas obat dan juga dipengaruhi oleh zat tambahan lain dalam formulasi seperti peningkat permeasi maupun peningkat penetrasi (Hazel Garvie-Cook, 2015; Khandavilli and Panchagnula, 2008).

II.5 Mikropartikel

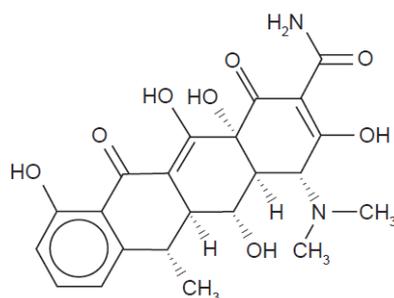
Mikropartikel adalah sediaan dengan ukuran partikel antara 1-1000 μm . Mikropartikel merupakan sistem penghantaran yang dapat digunakan untuk lepas lambat (Parida et al., 2013). Mikropartikel juga dideskripsikan sebagai sediaan yang terdiri dari campuran homogen dari polimer dan zat aktif (Tiwari, S., P, Verma., 2012).

Mikropartikel dibuat dari polimer biocompatible dan biodegradable misalnya Polylactic acid (PLA), dan Polylactid-co-glycolic (PLGA). Polimer alam seperti gelatin dan albumin juga digunakan dalam pembuatan mikrosfer. Polimer dapat digunakan untuk mengontrol kecepatan pelepasan obat dari formulasi. Mikropartikel memberikan penghantaran akurat untuk obat poten, mengurangi konsentrasi obat pada target dan menjadi sistem

penghantaran yang efektif untuk zat aktif yang sedikit larut dalam air. Selain itu mikropartikel dapat memperlihatkan karakteristik pelepasan dipercepat (immediate release) dan menghantarkan lebih dari 80% zat aktif dalam 10 menit (Parida et al., 2013).

II.6 Uraian Bahan

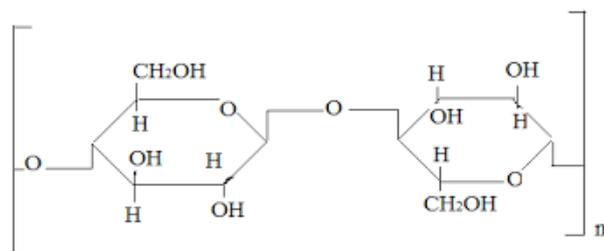
II.6.1 Doksisisiklin



Gambar 6. Rumus Struktur Doksisisiklin (Holmes and Charles, 2009).

Doksisisiklin merupakan semisintetik antibiotik tetrasiklin derivat dari oksitetrasiklin. Obat ini biasanya mempunyai aksi bakteristatik, doksisisiklin dapat berikatan dengan ribosom subunit 30S sehingga menghambat sintesisprotein. Aktifitasnya dapat membunuh bakteri Gram-positif, Gram-negatif, aerob dan anaerob seperti spirochetes, mycoplasma, rickettsia, chlamydia, dan beberapa protozoa (Sweetman, 2009).

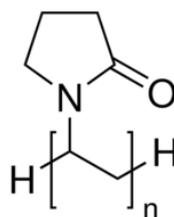
II.6.2 Hidroksipropil Metilselulosa (HPMC)



Gambar 7. Rumus Struktur HPMC (Rowe et al., 2009)

HPMC atau Hypromellose tidak berbau dan tidak berasa, serbuk granul putih. Larut dalam air dingin, membentuk larutan koloidal, biasa digunakan sebagai penyalut, agen lepas lambat, pendispersi, peningkat disolusi, emulgator, dan penstabil emulsi, pembusa agen mukoadhesive. Inkompatibel dengan oksidator (Rowe et al., 2009).

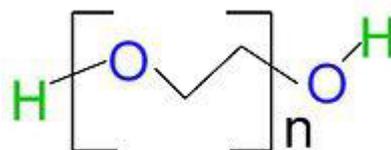
II.6.3 Polivinilpirolidon (PVP)



Gambar 8. Rumus Struktur PVP (Rowe et al., 2009)

Polivinilpirolidon (PVP) memiliki rumus molekul C₆H₉NO dengan nama kimia yaitu 1-etenil-2-pirrolidon homopolimer. Nama lain PVP adalah polividon, povidonum, kolidon dan plasdon. PVP berupa serbuk halus, putih sampai putih kekuningan, tidak berbau serta bersifat higroskopis. PVP digunakan sebagai polimer hidrofilik dalam sediaan patch.

II.6.4 Polietilenglikol (PEG)

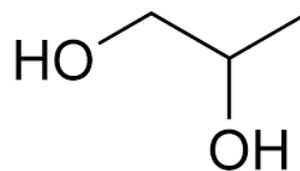


Gambar 9. Rumus Struktur PEG (Rowe et al., 2009)

PEG merupakan zat hidrofilik yang dasarnya tidak mengiritasi kulit dan tidak mudah menembus kulit meskipun PEG larut dalam air. Dalam penelitian ini digunakan PEG 400 sebagai plasticizer dalam formula yang

memiliki karakteristik jernih, tidak berwarna atau sedikit kuning dan kental (Rowe et al., 2009). Plasticizer sangat penting karena dapat menjamin sifat mekanik dan sifat permukaan sediaan, fleksibilitas, dan mengurangi kerapuhan polimer (Guingor et al., 2012), meningkatkan kontak antara patch dan kulit sehingga akan meningkatkan permeabilitas obat (Prabu et al., 2012). PEG sebagai plasticizer dapat meningkat dibandingkan dengan dibutyl phthalate (Snejdrova dan Dittrich, 2012).

II.6.5 Propilen Glikol (PG)



Gambar 10. Rumus Struktur PG (Rowe et al., 2009)

Propilen glikol merupakan salah satu jenis zat penetration enhancer. Mekanismenya yaitu meningkatkan kelarutan bahan obat sehingga dapat meningkatkan difusi obat menembus membran sel dan memberikan efek hidrasi pada kulit yaitu melunakkan lapisan keratin pada stratum korneum sehingga meningkatkan jumlah obat yang berpenetrasi melewati kulit (William dan Barry, 2004). Propilen glikol dalam sediaan farmasi dapat digunakan sebagai penetration enhancer pada sediaan topikal sebanyak 5-50% (Trottet et al., 2004). Propilen glikol lebih nyaman digunakan karena propilen glikol lebih tidak toksik dibandingkan dengan glikol yang lain dan hanya mengiritasi ringan serta memiliki viskositas yang lebih rendah jika dibandingkan dengan gliserin (Rowe et al., 2009).