

2. Tujuan Khusus

Untuk mengetahui luasnya diameter zona hambat formula dasar salep Oksitetrasiklin HCl yang berbeda terhadap pertumbuhan bakteri *Pseudomonas aeruginosa*

D. Manfaat Penelitian

1. Sebagai bahan informasi dalam pengembangan formulasi salep Oksitetrasiklin HCl dalam industri farmasi.
2. Data atau informasi hasil penelitian ini dapat menambah pengetahuan dan pengalaman peneliti selanjutnya dalam melakukan penelitian ilmiah.

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

A. SALEP

A.1 Pengertian Salep

Salep adalah sediaan setengah padat ditujukan untuk pemakaian topikal pada kulit atau selaput lendir (Depkes, 2014)

Salep adalah sediaan setengah padat yang mudah dioleskan dan digunakan sebagai obat luar. Bahan obatnya harus larut atau terdispersi homogen dalam dasar salep yang cocok (Depkes, 1979).

A.2 Penggolongan Dasar Salep

A.2.1 Dasar salep Hidrokarbon

Dasar salep ini dikenal dengan dasar salep berlemak antara lain vaselin putih. Hanya sejumlah kecil komponen berair dapat dicampurkan kedalamnya. Salep ini dimaksudkan untuk memperpanjang kontak bahan obat dengan kulit dan bertindak sebagai pembalut penutup. Dasar salep hidrokarbon digunakan terutama sebagai emolien, dan sukar dicuci, tidak mengering dan tidak tampak berubah dalam waktu lama (Depkes, 2014)

Dasar salep senyawa hidrokarbon

- a. Vaseline putih
- b. Vaseline kuning
- c. Campuran Vaseline dengan malam putih, malam kuning
- d. Paraffin liquid
- e. Paraffin solid
- f. Jel
- g. Minyak tumbuh-tumbuhan (Moh. Anief, 1998)

A.2.2 Dasar Salep Serap

Dasar salep ini dibagi dalam dua kelompok :

- a) Kelompok pertama terdiri atas dasar salep yang dapat bercampur dengan air membentuk emulsi air dalam minyak (parafin hidrofilik dan lanolin anhidrat).
- b) Kelompok kedua terdiri atas emulsi air dalam minyak yang dapat bercampur dengan sejumlah air tambahan (lanolin). Dasar salep serap juga bermanfaat sebagai emulien (Depkes, 2014). Dasar salep serap, yaitu dapat menyerap air antara lain :
 - a. Adepslanae, Lanoline
 - b. Unguentum simplex
Campuran 30 bagian malam kuning dan 70 bagian minyak wijen.
 - c. Hydrophilic Petrolatum (Moh. Anif, 1998)

A.2.3 Dasar salep yang dapat dicuci dengan air

Dasar salep ini adalah emulsi minyak dalam air antara lain salep hidrofilik dan lebih tepat disebut "krim". Dasar salep ini juga dikatakan "dapat dicuci dengan air" karena mudah dicuci dari kulit atau dilap basah, sehingga lebih dapat diterima untuk dasar kosmetik. Beberapa bahan obat dapat menjadi lebih efektif menggunakan dasar salep ini daripada dasar salep hidrokarbon. Keuntungan lain dari dasar salep ini adalah dapat diencerkan dengan air dan mudah menyerap cairan yang terjadi pada kelainan dermatologik (Depkes, 2014)

A.2.4 Dasar salep larut dalam air

Kelompok ini disebut juga "dasar salep tak berlemak" dan terdiri dari konstituen larut dalam air. Dasar salep jenis ini memberikan banyak keuntungan seperti dasar salep yang dapat dicuci dengan air dan tidak mengandung bahan tak larut dalam air seperti parafin, lanolin anhidrat atau malam. Dasar salep ini lebih tepat disebut "gel". Pemilihan dasar salep tergantung pada beberapa faktor seperti khasiat yang diinginkan, sifat bahan obat yang dicampurkan,

ketersediaan hayati, stabilitas dan ketahanan sediaan jadi. Dalam beberapa hal perlu menggunakan dasar salep yang kurang ideal untuk mendapatkan stabilitas yang diinginkan. Misalnya obat-obatan yang cepat terhidrolisis, lebih stabil dalam dasar salep hidrokarbon daripada dasar salep yang mengandung air, meskipun obat tersebut bekerja lebih efektif dalam dasar salep yang mengandung air (Depkes, 2014).

B. Antibiotik

Antibiotik adalah zat-zat kimia yang dihasilkan fungi dan bakteri, yang memiliki khasiat mematikan atau menghambat pertumbuhan kuman, sedangkan toksisitasnya bagi manusia relatif kecil (Drs. Tan Hoan Tjay, Obat-obatan penting 2010). Antibiotik dikatakan memiliki efek yang memuaskan jika diameter zona hambatan pertumbuhan bakteri kurang lebih 14-16 mm (Depkes, 2014) ⁸⁹⁶

B. 1 Penggolongan Antibiotik

Penggolongan antibiotik dapat dibedakan menjadi :

B. 1.1 Sifat Aktivitas Antibiotik

Berdasarkan sifat aktivitasnya antibiotik dibagi menjadi dua :

- a. Bakteriostatik, senyawa antibiotik golongan ini menghambat pertumbuhan mikroba dan kadar minimal antibiotik yang diperlukan untuk menghambat pertumbuhan mikroba dikenal dengan KHM (Kadar hambatan minimal).
- b. Bakterisidal, senyawa golongan ini dapat membunuh mikroba. Kadar minimal antibiotik diperlukan untuk membunuh mikroba disebut dengan KBM (Kadar bakterisidal minimum). (Maksum, 2016)

B.1.2. Berdasarkan Spektrum

Berdasarkan spektrumnya antibiotik dibedakan menjadi 2 :

a. Spektrum sempit

Antibiotik jenis ini hanya aktif terhadap jenis bakteri gram positif atau bakteri gram negatif saja, misalnya Benzil penisilin.

b. Spektrum Luas

Antibiotik spektrum luas aktif terhadap jenis bakteri gram positif dan gram negatif. Contoh spektrum luas antara lain tetrasiklin dan kloramfenikol.

B.1.3 Mekanisme Aksi

Berdasarkan mekanisme aksinya antibiotik dibagi menjadi lima golongan, yaitu:

a. Penghambat Sintesis atau Perusak Dinding Sel

Antibiotik jenis ini antara lain β -laktam (penisilin, sefalosporin, dll).

b. Penghambat Sintesis Protein

Senyawa yang termasuk dalam golongan ini antara lain golongan aminoglikosida, makrolida, tetrasiklin, klindamisin, kloramfenikol, dll.

c. Penghambat Sintesis Asam Nuklea

Antibiotik yang termasuk dalam golongan ini antara lain rifampisin, nitrofurantoin, dan golongan quinolon.

d. Mengganggu Keutuhan Membran Sel Mikroorganisme

Obat yang termasuk dalam golongan ini adalah polimiksin dan beberapa golongan antiseptik. Kerusakan membran sel menyebabkan keluarnya berbagai komponen penting dari dalam sel mikroorganisme yaitu protein, asam nukleat, nukleotida, dan lain-lain.

e. Penghambat Sintesis Metabolit

Sintesa metabolit yang pada umumnya dihambat adalah sintesa senyawa asam folat yang merupakan prekursor dalam biosintesis asam nukleat mikroorganisme.

B.1.4 Struktur Kimia

Berdasarkan struktur kimianya antibiotik digolongkan menjadi :

1. Beta-Laktam

Antibiotik golongan beta-laktam anatara lain penisilin, amoksisilin, ampicillin, kloksasilin, diklosasilin, sefalonium, sefazolin, dan asam klavulanat. Cincin beta-laktam merupakan inti aktivitas antibiotik golongan ini. Antibiotik beta-laktam telah banyak dikembangkan dan ditemukan turunan baru yang memiliki kemampuan menghambat pertumbuhan bakteri dengan lebih baik.

2. Aminoglikosida

Antibiotik golongan ini meliputi gentamisin, kanamisin, streptomisin, neomisin, amikasin, kanamisin sulfat, tobramisin, dll. Golongan ini efektif terhadap bakteri gram negatif ataupun bakteri gram positif, seperti bakteri *Eschericia coli*, *Staphylococcus aureus* dan *salmonella*.

3. Tetrasiklin

Yang termasuk antibiotik golongan adalah Klortetrasiklin, oksitetrasiklin HCl, minosiklin HCl, doksisisiklin dan tigesiklin. Tetrasiklin bersifat bakteriostatik yang memiliki kemampuan melawan sejumlah bakteri patogen,. Tetrasiklin biasanya digunakan pada infeksi saluran pernafasan dan paru-paru, saluran kemih, kulit dan mata.

4. Kloramfenikol

Yang termasuk dalam golongan ini adalah kloramfenikol dan tiamfenikol. Obat ini bersifat bakteriostatik .

5. Makrolida

Antibiotik golongan ini adalah eritromisin, mirosamisin, spiramisin dan azitromisin. Makrolida digunakan untuk mengobati infeksi yang disebabkan oleh bakteri gram positif, seperti *Streptococcus pneumoniae* dan *Hemophilus influenza*.

6. Peptida

Meliputi avoparsin, basitrasin, kolistin, tiopeptin, dan virginamisin.

7. Polietar

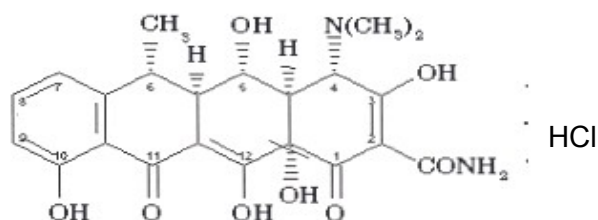
Meliputi bavofosfolipol, monensin, salinomisin, avilamisin, lasalosid.

8. Golongan Lain

Termasuk klindamisin, metronidazol, kolistin, tinidazol, fosfomisin, vankomisin, dan linezolid (Maksum, 2016).

C. Oksitetrasiklin HCl

Rumus Bangun :



Rumus Molekul : $C_{22}H_{24}N_2O_9 \cdot HCl$

Berat Molekul : 496,90

Pemerian : Serbuk hablur, kuning muda-cokelat muda, tidak berbau, rasa pahit, higroskopik. Oleh pengaruh cahaya matahari kuat atau suhu lebih dari 90° pada udara lembab, warna berubah menjadi gelap. Terurai pada suhu lebih dari 180° . Dalam larutan dengan pH kurang dari 2, potensi turun, cepat rusak oleh pengaruh larutan alkali hidroksida.

Kelarutan : Sangat sukar larut dalam air, agak sukar larut dalam etanol, mudah larut dalam as. Klorida 3N dan

dalam larutan alkali (Depkes, 2014).

C.1 Mekanisme Kerja Obat

Mekanisme kerja Oksitetrasiklin HCl adalah dengan menghambat sintesis protein bakteri pada ribosomnya. Paling sedikit terjadi dua proses dalam masuknya antibiotik ke dalam ribosom bakteri gram negatif, pertama secara difusi pasif melalui kanal hidrofilik, kedua melalui sistem transpor aktif. Setelah masuk antibiotik berikatan secara reversibel dengan ribosom 30S dan mencegah ikatan tRNA-amino asil pada kompleks mRNA-ribosom. Hal tersebut mencegah perpanjangan rantai peptida yang sedang tumbuh dan berakibat terhentinya sintesis protein. Oksitetrasiklin HCl termasuk antibiotik yang terutama bersifat bakteriostatik. Hanya mikroba yang cepat membelah yang dipengaruhi obat ini. (FK UI, 2007)

D. Bakteri

Nama bakteri berasal dari kata "bakterion" (bahasa Yunani) yang berarti tongkat atau batang. Sekarang nama tersebut dipakai untuk mikroorganisme bersel satu, prokariotik, tidak mengandung struktur yang dibatasi oleh membran di dalam sitoplasma, berkembang biak dengan ukuran diameter 0,5-1,0 μm sehingga hanya dapat dilihat dengan mikroskop (Jawetz, 2001)

Bakteri dibagi atas bakteri yang positif Gram dan negative Gram tergantung pada responnya bila diwarnai dengan pewarnaan kuman menurut GRAM (FK-UI, 1994)

D.1 Bentuk Bakteri

Secara umum terdapat tiga bentuk bakteri yaitu bentuk kokus atau bulat, bentuk basil atau berupa silinder/batang, dan berbentuk spiral seperti batang melengkung atau berlingkar-lingkar. (Pelczar, 1986).

D.1.1 Bentuk Basil

Sel bakteri berbentuk silindris seperti batang, dengan berbagai ukuran. Bentuk lain basil yang berbentuk gelondong dengan ujung-ujung yang meruncing lebih menyerupai cerutu.

D.1.2 Bentuk Kokus

Sel bakteri kokus berbentuk seperti buah beri kecil di bawah mikroskop. Bakteri ini terdapat dalam beberapa pola dan pengelompokan yang berbeda, dan karena pengelompokan sel yang khusus ini mungkin merupakan ciri marga tertentu, maka pengetahuan tentang pengelompokan ini akan membantu dalam mengidentifikasi organisme yang tak dikenal.

D.1.3 Bentuk Spiral

Kelompok bakteri ini terdiri atas keanekaragaman tinggi bakteri berbentuk silinder, yang bukannya lurus seperti basil, tetapi melingkar dengan derajat. Bentuk spiral dibagi menjadi :

1. Vibrio, yaitu batang melengkung menyerupai koma
2. Spiral dari kata spirillum yang artinya spiral / lilitan
 3. Spirocheta juga bakteri berbentuk spiral, tetapi bedanya dengan spiral dalam hal kemampuannya melenturkan dan melekuukkan tubuhnya sambil bergerak. (Volk @ Wheeler, 1993).

D.2 Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Pertumbuhan Bakteri

a. Pengaruh suhu

Pola pertumbuhan bakteri sangat dipengaruhi oleh suhu. Setiap spesies bakteri tumbuh pada kisaran suhu tertentu. Pada suhu optimum pertumbuhan bakteri berlangsung dengan cepat. Diluar kisaran suhu optimum, pertumbuhan bakteri menjadi lambat atau tidak ada pertumbuhan.

b. Pengaruh tekanan osmotik

Pengaruh tekanan osmotik pada pertumbuhan bakteri dapat diketahui dengan menempatkan bakteri dalam larutan garam pada berbagai konsentrasi.

c. Pengaruh pH

Pada umumnya pH optimum pertumbuhan bakteri terletak antara 6,5-7,5. Namun, beberapa spesies dapat tumbuh dalam keadaan sangat asam, pH minimum dan maksimum ialah antara 4 dan 9.

d. Atmosfer Gas

Gas-gas utama yang mempengaruhi pertumbuhan bakteri ialah oksigen dan karbondioksida. Bakteri memperlihatkan keragaman yang luas dalam merespon oksigen bebas. Berdasarkan hal ini maka bakteri dibedakan atas :

1. Bakteri aerobik, yaitu bakteri yang membutuhkan oksigen.
2. Bakteri anaerobik, yaitu bakteri yang dapat tumbuh tanpa oksigen.
3. Bakteri anaerobik fakultatif, yaitu bakteri yang dapat tumbuh pada keadaan aerobik dan anaerobik
4. Bakteri mikroaerobik, yaitu bakteri yang tumbuh baik bila ada sedikit oksigen atmosfer. (Pelczar, 1986)

D.3 Media Pertumbuhan Bakteri

Media adalah suatu bahan yang terdiri dari campuran nutrisi/zat makanan yang dipakai untuk menumbuhkan mikroba. Selain itu media juga digunakan untuk uji fisiologi bakteri dan menghitung jumlah bakteri. (Pelczar, 1986) Komposisi media disesuaikan dengan kebutuhan bakteri, karena beberapa senyawa akan menjadi penghambat/racun bagi mikroba, jika kadarnya terlalu tinggi misalnya garam, gula dan lain-lain.

Syarat-syarat suatu medium yaitu :

- a. Media harus mengandung semua nutrisi yang mudah digunakan oleh mikroba.
- b. Media harus mempunyai tekanan osmosa dan pH yang sesuai.
- c. Media tidak mengandung zat-zat penghambat.
- d. Media harus steril.

E. *Pseudomonas aeruginosa*

Pseudomonas aeruginosa dapat merupakan penyebab 10-20% infeksi nosokomial. Sering diisolasi dari penderita dengan neoplastik, luka dan luka bakar yang berat. Kuman ini juga dapat menyebabkan infeksi pada saluran pernapasan bagian bawah, saluran kemih, mata dan lain-lainnya. *Pseudomonas*

aeruginosa merupakan organisme yang sangat mudah beradaptasi dan dapat memakai 80 gugus organik yang berbeda untuk pertumbuhannya dan amonia untuk sumber nitrogen. Suhu pertumbuhan optimum ialah 35°C, tetapi dapat juga tumbuh pada suhu 42°C. *Pseudomonas aeruginosa* adalah satu-satunya spesies yang menghasilkan :

1. Piosianin, suatu pigmen yang larut dalam kloroform.
2. Fluoresen, suatu pigmen yang larut dalam air

Kebanyakan antibiotika dan antimikroba tidak efektif terhadap kuman ini. Air mendidih dapat membunuh kuman ini (FK-UI 1994).

E.1 Sistematika *Pseudomonas aeruginosa*

Divisio	: Protophyta
Kelas	: Schizomycetes
Ordo	: Pseudomonadales
Famila	: Pseudomonadaceae
Genus	: <i>Pseudomonas</i>
Spesies	: <i>Pseudomonas aeruginosa</i>

E.2 Morfologi

Morfologi *Pseudomonas aeruginosa* yaitu :

1. Merupakan bakteri gram-negatif,berbentuk batang
2. Mempunyai ukuran 0,5 – 1,0 x 3,0 – 4,0 um
3. Bergerak dengan 2-3 flagel
4. Tidak berspora
5. Terlihat sebagai bentuk tunggal, ganda dan kadang2 dalam rantai pendek

E.3 Reaksi biokimia dan sifat biakan

1. Organisme ini adalah aerob mutlak dan tumbuh dengan mudah pada media biakan biasa
2. Tumbuh baik pada suhu 37°C-42°C
3. Menghasilkan piosianin dan fluoresen, kedua senyawa ini memberi biakan warna hijau
4. Tidak meragi karbohidrat, tetapi berbagai galur mengoksidasi (Jawetz, 2001)

E.4 Penyakit yang disebabkan oleh *Pseudomonas aeruginosa*

1. Infeksi saluran pernapasan bagian bawah
2. Infeksi saluran kemih
3. Infeksi pada luka dan luka bakar, menghasilkan nanah warna hijau biru

4. Infeksi konjungtivis.
5. Meningitis jika masuk melalui fungsi lumbal (FK-UI, 1994)

F. Resistensi

Resistensi bakteri terhadap antibiotik adalah kemampuan alamiah bakteri untuk mempertahankan diri terhadap efek antibiotik. Antibiotik menjadi kurang efektif dalam mengontrol atau menghentikan pertumbuhan bakteri. Bakteri yang menjadi target operasi antibiotik beradaptasi secara alami untuk menjadi "resisten" dan tetap melanjutkan pertumbuhan demi kelangsungan hidup meski dengan kehadiran antibiotik.

Ada beberapa perbedaan mekanisme resistensi pada mikroorganisme terhadap obat :

- 1) Mikroorganisme memproduksi enzim yang merusak obat yang aktif.
- 2) Mikroorganisme merubah permeabilitasnya terhadap obat
- 3) Mikroorganisme mengubah struktur target untuk obat
- 4) Mikroorganisme mengembangkan jalur metabolisme baru yang menghindari jalur yang biasa dihambat oleh obat.
- 5) Mikroorganisme mengembangkan enzim baru yang masih dapat melakukan fungsi metabolisme tapi sedikit dipengaruhi oleh obat (Jawetz, 2001)

G. Pengujian Aktivitas Antibakteri Secara Invitro

Ada dua macam metode yang dapat dilakukan untuk pengujian bakteri secara invitro, yaitu :

- 1) Metode Difusi

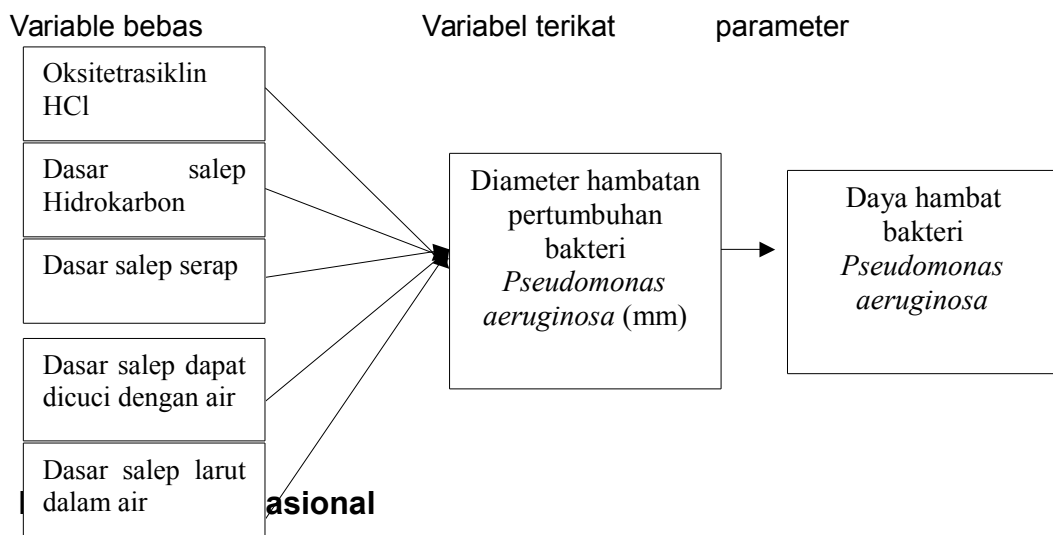
Metode yang paling sering digunakan adalah metode difusi agar. Cakram kertas saring berisi sejumlah tertentu obat ditempatkan pada permukaan medium padat yang sebelumnya telah diinokulasi bakteri uji pada permukaannya. Setelah diinkubasi, diameter zona hambatan sekitar cakram digunakan mengukur kekuatan hambatan obat terhadap organisme uji. Metode ini dipengaruhi beberapa faktor fisik dan kimia, selain faktor antara obat dan organisme. Meskipun demikian, standarisasi faktor-faktor tersebut memungkinkan melakukan uji kepekaan dengan baik. Interpretasi terhadap hasil ujia difusi baru didasarkan pada perbandingan terhadap metode dilusi. Beberapa data perbandingan bisa digunakan sebagai standart referensi. Grafik regresi linier dapat menunjukkan hubungan antara log khm pada cara dilusi dan diameter zona hambatan pada cara difusi cakram. Penggunaan cakram tunggal pada setiap antibiotik dengan standarisasi yang

baik, bisa menentukan apakah bakteri peka atau resisten dengan cara membandingkan zona hambatan standart bagi obat yang sama. Daerah hambatan sekitar cakram yang berisi sejumlah tertentu antimikroba tidak mencerminkan kepekaan pada obat dengan konsentrasi yang sama per mililiter media, darah dan urin. (Jawetz, 2001)

2) Metode Dilusi

Metode ini menggunakan antimikroba dengan kadar yang menurun secara bertahap, baik dengan media cair atau padat. Kemudian media diinokulasikan bakteri uji dan dieramkan. Tahap akhir dilarutkan antimikroba dengan kadar yang menghambat atau mematikan. Uji kepekaan cara dilusi agar memakan waktu dan penggunaannya dibatasi pada keadaan tertentu saja. Uji kepekaan cara dilusi cair dengan menggunakan tabung reaksi, tidak praktis dan jarang dipakai, namun kini ada cara yang lebih sederhana dan sering dipakai, yakni menggunakan microdilution plate. Keuntungan uji mikrodilusi cair adalah bahwa uji ini memberikan hasil kuantitatif yang menunjukkan jumlah antimikroba yang dibutuhkan untuk mematikan bakteri. (Jawetz, 2001)

H. Kerangka Konsep



1. Oksitetrasiklin HCl adalah antibiotik golongan tetrasiklin dengan tambahan gugus OH pada struktur cincinnya. Oksitetrasiklin HCl dihasilkan oleh *Streptomyces rimosus* dengan spektrum antimikroba yang luas.
2. Salep adalah sediaan setengah padat ditujukan untuk pemakaian topikal

pada kulit atau selaput lendir.

3. Dasar salep hidrokarbon dikenal sebagai dasar salep berlemak antara lain vaselin putih dan salep putih.
4. Dasar salep yang dapat dicuci dengan air adalah emulsi minyak dalam air antara lain salep hidrofilik dan lebih tepatnya disebut "krim".
5. Dasar salep larut dalam air disebut juga "dasar salep tak berlemak" dan terdiri dari konstituen larut dalam air.
6. Diameter daya hambat adalah suatu area yang tidak ditumbuhi bakteri dengan daya hambat yang diujikan dan biasanya ditandai dengan daerah yang bewarna bening. Berpengaruh atau tidaknya bahan antibiotik dapat dilihat dari besar zona hambat menggunakan jangka serong dengan satuan milimeter.
7. *Pseudomonas aeruginosa* merupakan organisme yang sangat mudah beradaptasi dan dapat memakai 80 gugus organik yang berbeda untuk pertumbuhannya dan ammonia untuk sumber nitrogen. Suhu pertumbuhan optimum ialah 35°C, tetapi dapat juga tumbuh pada suhu 42°C.

J. HIPOTESIS

Formula dasar salep Oksitetrasiklin HCl yang berbeda-beda dapat mempengaruhi daya hamba bakteri *Pseudomonas aeruginosa* secara difusi agar.

BAB III

METODE PENELITIAN

A. Jenis Penelitian

Jenis penelitian yang digunakan adalah penelitian eksperimental. Penelitian ini dimaksud untuk mengetahui pengaruh dari variable bebas dan variable terikat, dimana variable bebas adalah dasar salep dan variable terikatnya adalah daya hambat bakteri *Pseudomonas aeruginosa*.

B. Lokasi dan waktu penelitian

B.1 Lokasi : Penelitian dilakukan di laboratorium Mikrobiologi dasar dan Laboratorium Farmasetika dasar Politeknik Kesehatan