BAB II
TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Dispersi Padat

Teknik dispersi padat merupakan metode yang paling banyak dilakukan pada dua dekade terakhir dalam peningkatan laju disolusi obat yang sukar larut. Peningkatan laju disolusi terjadi karena pengurangan ukuran partikel, terbentuknya polimorfi atau amorf, terjadinya kompleksasi dan terbentuknya larutan padat. Pembentukan titik eutektik melalui pengunaan sistem biner atau terner secara signifikan dapat meningkatkan kelarutan dan disolusi dari obat yang sukar larut (Chiou dan Riegelman, 1971).

Dispersi padat adalah dispersi satu atau lebih bahan zat aktif di dalam pembawa yang larut di dalam air yang dibuat dengan metode peleburan, pelarutan dan campuran peleburan-pelarutan (Chiou dan Riegelman, 1971). Klasifikasi sistem dispersi dalam famasi dilakukan berdasarkan keadaan fisik medium dispersi, fasa terdispersi, serta ukuran partikel fasa terdispersi.Klasifikasi ketiga sistem dispersi dibatasi pada medium cair berdasarkan interaksi antara fasa terdispersi dan medium dispersi. Pada sistem liofolik terdapat afnitas antara fasa terdipersi dan medium cair. Dalam sistem liofobik terdapat hanya sedikit tarik-menarik antara kedua fasa, seperti belerang dan magnesium stearat dalam air. Jika cairan adalah air, maka dipakai terminologi hidrofobik. Kelompok ketiga dari klasifikasi ini adalah molekul, yang mempunyai baik gugus hidrofolik maupun hidrofobik, yang dinamakan ampifil. Molekul ini membentuk agregat dimensi koloidal yang dalam medium dispersi dinamakan misel, seperti surfaktan dalam air (Leuner dan Dressman. 2000).

Dari bermacam bentuk sediaan farmasi, sistem dispersi cairan merupakan sistem yang paling kompleks. Faktor metode manufaktur, pendekatan formulasi , pemilihan bahan formulasi, dan efek faktor lingkungan, seperti temperatur dan waktu, sangat mempengaruhi variabilitas ketersediaan hayati produk, karakteristik, dan variabel lain. Contoh dari bentuk sediaan cair adalah suspensi yang dapat didefinisikan sebagai preparat yang mengandung partikel obat yang

terbagi secara halus disebarkan secara merata dalam pembawa dimana obat menunjukkan kelarutan yang sangat minimum (Leuner dan Dressman. 2000).

2.1.1 Metode Pembuatan Dispersi Padat

2.1.1.1 Metode Peleburan (Melting Method)

Dispersi padat yang dibuat dengan metode peleburan dilakukan dengan cara memanaskan secara langsung campuran obat dan pembawa hingga melebur, kemudian leburan ini didinginkan dengan cepat hingga memadat. Selanjutnya massa padat dihaluskan dan diayak. Keuntungan metode ini yaitu sederhana dan ekonomis sedangkan kerugiannya tidak sesuai untuk bahan yang tidak tahan pemanasan (Chiou dan Rigelman, 1971).

2.1.1.2 Metode Pelarutan (Solvent Method)

Dispersi padat yang dibuat dengan metode pelarutan dilakukan dengan cara melarutkan campuran fisika dua komponen padat didalam pelarut yang sama, kemudian diikuti dengan menguapkan karena penguapan pelarut organik dilakukan pada suhu rendah. Sedangkan kerugiannya yaitu tidak ekonomis, sukarnya menguapkan pelarut secara sempurna, adanya pengaruh pelarut pada kestabilan kimia bahan obat dan sukarnya menghasilkan bentuk kristal (Chiou dan Rigelman, 1971)

2.1.1.3 Metode Campuran (Melting-Solvent Method)

Suatu senyawa cair dapat disatukan kedalam PEG 6000 tanpa kehilangan yang berarti sifat padatnya, oleh sebab itu dispersi padat dapat dibuat dengan cara ini yaitu : mula-mula melarutkan bahan obat dalam pelarut yang cocok, kemudian larutan tersebut disatukan secara langsung kedalam leburan PEG 6000 pada suhu dibawah 70^0C tanpa diikuti penguapan pelarut. Keuntungan metode ini merupakan gabungan keuntungan metode peleburan dan metode pelarutan, tetapi metode ini secara praktis hanya dapat digunakan untuk obat yang mempunyai dosis terapeutik yang rendah, misalnya dibawah 50 mg (Chiou dan Riegelman, 1971).

Ini melibatkan persiapan dispersi padat dengan melarutkan obat dalam cairan pelarut yang sesuai dan kemudian menggabungkan dengan hasil leburan

PEG, Film ini selanjutnya dikeringkan dengan berat konstan. 5%-10% (b/b) senyawa cair dapat dimasukkan ke dalam PEG 6000 tanpa kehilangan signifikan properti padat. Ada kemungkinan bahwa obat pelarut atau dilarutkan dipilih mungkin tidak larut dengan lelehan dari PEG. Juga cairan pelarut yang digunakan dapat mempengaruhi bentuk polimorfik dari obat, yang presipitasi sebagai dispersi padat. Teknik ini memiliki keuntungan yang unik baik dari fungsi metode penguapan pelarut. Dari sudut pandang praktis, hanya terbatas pada obat-obatan dengan dosis terapi rendah misalnya dibawah 50 mg.

2.1.2 Keuntungan Dispersi Padat

Keuntungan dispersi padat dikemukakan Leuner dan Dressman yaitu:

1. Penyiapan dispersi padat dihasilkan dengan mengurangi ukuran partikel sehingga luas permukaannya meningkat dan meningkatkan laju disolusi. Akibatnya meningkatkan biovailabilitas.
2. Kemampuan terbasahi meningkat selama produksi padat sehingga meningkatkan kelarutan. Disini pembawa memainkan peranan untuk meningkatkan pembasahan dari partikel.
3. Partikel pada dispersi padat ditemukan memiliki derajat porositas yang lebih tinggi. Peningkatan porositas dari partikel dispersi padat meningkatkan profil pelepasan obat. Peningkatan porositas juga tergantung pada sifat pembawa.
4. Pada obat dispersi padat memberikan larutan supersaturasi yang dianggap menjadi bentuk polimorfik metastabil. Akibatnya dihasilkan obat dalam bentuk amorf yang kelarutan partikelnya meningkat.

2.1.3 Pembawa Dispersi Padat

Pembentukan sistem Dispersi Padat dalam pembawa yang mudah larut telah luas digunakan, diantaranya Polivinilpirolidon (PVP), Polietilen Glikol (PEG), Polivinilalkohol (PVA), derivate selulosa, Poliaksilat dan Polimetilaksilat, urea, gula, poliol dan polimernya, dan emulsifier (Leuner dan Dressman. 2000).

Polietilen Glikol (PEG) disebut juga makrogol, merupakan polimer tambahan dari etilen oksida dengan rumus struktur $H(OCH_2CH_2)_n$ OH, dimana n adalah jumlah rata-rata gugus oksieti.

PEG umumnya mempunyai bobot molekul antara 200-300.000, konsistensinya sangat dipengaruhi oleh berat molekulnya. PEG dengan bobot

molekul 200 – 600 berbentuk cair, PEG dengan bobot molekul 800 – 1500 konsistensinya seperti vaselin, PEG dengan bobot molekul 2000 – 6000 menyerupai lilin dan bobot molekul diatas 20.000 berbentuk Kristal keras dan kaku pada temperature kamar (Leuner dan Dressman. 2000).

Umumnya PEG dengan bobot molekul 1500 – 20.000 digunakan untuk pembuatan dispersi padat. PEG dengan bobot molekul 4000 – 6000 paling sering digunakan untuk pembuatan dispersi padat. Titik lebur PEG untuk setiap tipenya dibawah 65º C, misalnya PEG 1000 mempunyai titik lebur 30 - 40º C, PEG 4000 mempunyai titik lebur 50 - 55º C, PEG 6000 mempunyai titik lebur 52 -58º C, dan PEG 20.000 mempunyai titik lebur 60 – 63º C. titik lebur yang relative rendah ini menguntungkan untuk pembuatan disperse padat dengan metode peleburan.

2.2 Antibiotik

Antibiotik adalah segolongan senyawa, bak alami, semi sintesik maupun sintetik, yang mempunyai efek menekan atau menghentikan atau mematikan suatu proses biokimia di dalam organisme, khususnya dalam proses infeksi oleh bakteri (Farmakologi dan Terapi Edisi V, 2007).

Berdasarkan sifatnya (daya hancurnya) antibiotik dibagi menjadi dua:

1. Antibiotik yang bersifat bakterisidal, yaitu antibiotik yang bersifat destruktif terhadap bakteri.
2. Antibiotik yang bersifat bakteriostatik, yaitu antibiotik yang bekerja menghambat pertumbuhan atau multiplikasi bakteri.

Berdasarkan pada spektrum kerjanya :

1. Antibiotika dengan spektrum luas

   Antibiotik ini efektif terhadap bakteri gram positif dan gram negatif serta mikroba lain seperti mikoplasma. Yang termasuk kedalam golongan ini adalah Macrolide, Aminoglyciside, Tetracyline, Chloramphenicol, kanamycin, oxytetracline.
2. Antibiotika dengan spektrum sempit

   Antibiotik ini pada umumnya terbatas hanya aktif terhadap bakteri gram negatif atau hanya terhadap bakteri gram positif saja. Diantaranya ialah antibiotik golongan penisilina, sefalosporin, eritromisina, dll.

2.2.1 Eritromisin

Eritromisin adalah antibiotika makrolida yang banyak digunakan dalam dunia pengobatan.Eritromisin bekerja secara bakteriostatis terutama terhadap bakteri gram-positif dan spectrum kerjanya mirip penisilin G, oleh sebab itu dapat digunakan oleh penderita yang alergis terhadap penisilin. Mekanisme kerjanya sama seperti tetrasiklin yakni melalui pengikatan reversible pada ribosom kuman, sehingga sintesa proteinnya dirintangi. (Ibrahim dan Elin, 2000)

2.2.1.1 Sifat Fisikokimia Eritromisin

Eritromisin mengandung tidak kurang dari 850µg $C_{37}H_{67}NO_{13}$ per mg, masing-masing dihitung terhadap zat anhidrat. Pemerian Eritromisin ialah berupa serbuk hablurwarna putih agak kuning, tidak berbau atau hampir tidak berbau, rasa pahit. Eritromisin sukarlarut dalam air, larut dalam etanol (95%) P, dalam kloroform P, dalam eter P,Eritromisin memiliki titik lebur 90 - 95º C.

2.3 Bakteri

Nama bakteri berasal dari “bakterion” (bahasa Yunani) yang berarti tongkat atau batang. Sekarang nama tersebut dipakai untuk mikroorganisme yang bersel satu, prokariotik, tidak mengandung struktur yang dibatasi oleh membran di dalam sitoplasma, berkembang biak dengan membelah diri, ukuran sangat kecil dengan ukuran diameter 0,5-1,0µm dan panjang 1,5-2,0µm sehingga hanya dapat dilihat melalui mikroskop (Jawet, 2001).

2.3.1 Bentuk Bakteri

Berdasarkan bentuk morfologisnya, maka bakteri dapat dibagi atas tiga golongan, yaitu:

1. Basil

   Berbentuk seperti tongkat pendek, silinder. Bentuk ini dapat dibagi menjadi tiga, yaitu:

   - Monobasil (basil tunggal)
   - Diplobasil (basil yang bergandengan dua-dua)
   - Streptobasil (basil yang bergandengan panjang seperti rantai)

2. Coccus (bulat)

   Bentuk ini dibagi menjadi enam, yaitu:

   - Mikrococcus (bulat tunggal)
   - Diplococcus (bulat bergandengan dua-dua)

- Tetracoccus (bulat yang tersusun dari 4 sel berbentuk bujur sangkar)
- Sarcina (bulat, bergandengan seperti rantai)
- Staphylococcus (bulat, tersusun seperti buah anggur)

3. Spiral

   Bentuk ini dibagi menjadi tiga, yaitu:

   - Vibrio (batang yang melengkung menyerupai koma)
   - Spirillium (berbentuk spiral yang tebal dan kaku)
   - Spirochaeta (spiral berbentuk halus dan lembut)

2.3.2 Pengelompokan Bakteri

Bakteri dapat dikelompokkan menjadi 2 bagian, yaitu:

1. bakteri gram positif, seperti: Clostridium botulinum, Clostridum perfringens, Streptococcus aureus, Staphylococcus aureus.
2. Bakteri gram negatif, seperti: Escherichia coli, Salmonella typhimorium, Shigella flexneri.

2.3.3 Bakteri *Staphylococcus*

Staphylococcus berasal dari kata *"Staphyle"* yang berarti kelompok buah anggur dan *"Coccus"* yang berarti benih bulat. Bakteri ini sering ditemukan sebagai kuman flora normal pada kulit dan selaput lendir pada manusia. Dapat menjadi penyebab penyakit baik pada manusia maupun hewan. Atas dasar pigmen yang dihasilkan maka *Staphylococcus* dibagi menjadi tiga spesies, yaitu :

1. *Staphylococcus aureus* : Menghasilkan warna kuning emas
2. *Staphylococcus albus* : Menghasilkan warna putih
3. *Staphylococcus citereus* : Menghasilkan warna kuning

***Staphylococcus aureus*:**

Bakteri ini berbentuk bola, bila menggerombol dalam susunan yang tidak teratur isinya agak rata karena tertekan. Diameter kuman antara 0,8-1,0 mikron. Bakteri ini tidak bergerak, tidak berspora dan gram positif.

Sistematika *Staphylococcus aureus :*

Divisio : Protophyta

Klas : Schizomycetes

Ordo : Eubacteriales

Famili : Micrococcaceae

Genus : *Staphylococcus*

Spesies : *Staphylococcus aureus*

Morfologi *Staphylococcus aureus* :

- Berbentuk bulat, bergerombol seperti untaian buah anggur
- Merupakan bakteri gram positif
- Tidak mempunyai flagel dan spora
- Tumbuh dengan cepat pada temperatur 37^0C
- pH optimum untuk pertumbuhan adalah 7,4
- Koloni membentuk pigmen paling baik pada suhu 20^0C - 35^0C

Toksin yang dihasilkan *Staphylococcus aureus :*

Staphylococcus aureus dapat menyebabkan penyakit dengan kemampuannya melakukan pembelahan dan menyebar luas kedalam jaringan dan melalui produksi beberapa bahan ekstraseluler. Zat-zat ekstraseluler tersebut antara lain:

1. Eksotoksin merupakan beberapa toksin yang bersifat letal jika disuntikan pada binatang.
2. Lekosidin merupakan toksin yang dapat membunuh sel darah putih pada berbagai binatang.
3. Enterotoksin merupakan toksin penyebab keracunan makanan.
4. Hemolisin merupakan toksin yang dapat melisiskan sel darah merah.

Penyakit yang ditimbulkan bakteri *Staphylococcus aureus :*

1. Racun dikulit atau bawah kulit dan menimbulkan bisul bernanah
2. Keracunan makanan

Keracunan makanan pada manusia yang disebabkan oleh bakteri *Staphylococcus aureus* disebabkan tertelannya toksin yang dihasilkan oleh bakteri *Staphylococcus aureus* yang disebut dengan enterotoksin.

Gejala-gejala yang umum disebabkan bakteri *Staphylococcus aureus* adalah :

- Mual
- Muntah
- Diare

Staphylococcus aureus hidup sebagai safrofit di dalam saluran-saluran pengeluaran lendir dari tubuh manusia seperti hidung, mulut, dan tenggorokan yang dapat dikeluarkan pada waktu batuk dan bersin. Juga sering terdapat pada pori-pori kulit, kelenjar dan saluran usus.

2.3.4 Pertumbuhan Bakteri

Pertumbuhan bakteri dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor, yaitu:

1. Nutrisi

   Nutrisi harus mengandung seluruh elemen yang paling penting untuk sintesis biologik oraganisme baru. Nutrisi ini terdiri dari sumber karbon, nitrogen, belerang, fosfor, mineral dan faktor pertumbuhan (vitamin dan asam amino).

2. Temperatur

   Setiap spesies mikroba mempunyai suhu temperatur optimum. Berdasarkan batas-batas suhu pertumbuhan, bakteri dibagi atas tiga golongan:

   - Bakteri psikhofolik, yaitu bakteri yang dapat hidup pada temperatur -5 sampai 30^0C dengan temperatur optimum 10-20^0C.
   - Bakteri mesofilik, yaitu bakteri yang hidup pada temperatur 10-45^0C dengan temperatur optimum 20-40^0C.
   - Bakteri termofilik, yaitu bakteri yang hidup pada temperatur 25-80^0C dengan suhu optimum 50-60^0C.

3. pH

   pH akan mempengaruhi pertumbuhan bakteri. Kebanyakan organisme dapat tumbuh optimal dengan pH 6,0-8,0.

4. Oksigen

   Berdasarkan kebutuhan oksigen, bakteri dibagi lima bagian, yaitu:

   - Bakteri anaerob, yaitu bakteri yang dapat hidup tanpa oksigen.
   - Bakteri anaerob aerotoleron, yaitu bakteri yang tidak mati dengan adanya oksigen.

- Bakteri aerob obligat, yaitu bakteri yang tumbuh subur bila ada oksigen dalam jumlah besar.
- Bakteri mikroaerob, yaitu bakteri yang hanya tumbuh baik dalam tekanan oksigen yang rendah.

5. Tekanan Osmotik

   Bakteri yang memerlukan kadar garam yang tinggi disebut halofilil, sedangkan bakteri yang memerlukan tekanan osmotik tinggi disebut osmofilik.

2.4 Antibakteri

Antibakteri adalah zat-zat kimia yang memiliki khasiat mematikan atau menghambat pertumbuhan kuman, sedangkan toksisitasnya bagi manusia relatif kecil.

Zat-zat yang hanya menghambat pertumbuhan bakteri tanpa mematikan bakteri disebut bakteriostatik, sedangkan zat yang dapat membunuh bakteri disebut dengan bakterisid (anonim).

2.4.1 Pengujian aktivitas antibakteri secara invitro

Ada 2 (dua) macam metode untuk menguji aktivitas antibakteri secara invitro:

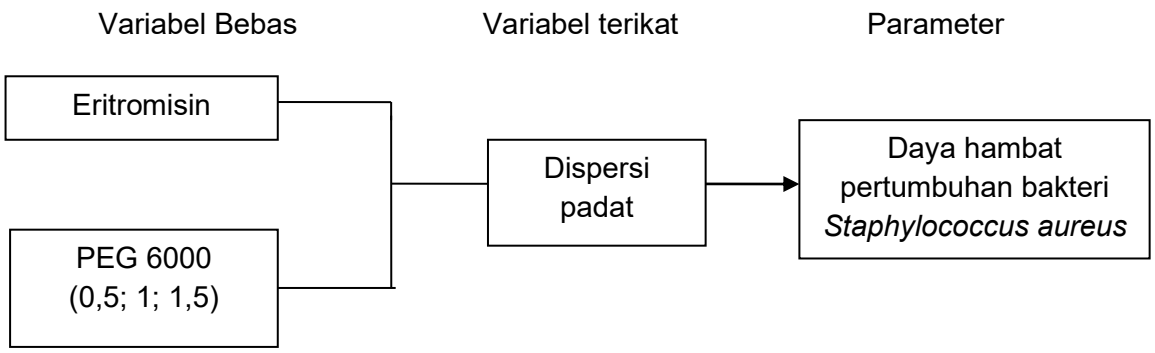
1. Metode Dilusi

   Metode ini menggunakan antimikroba dengan kadar menurun secara bertahap metode ini dilakukan dengan media cair. Media kemudian diinokulasi bakteri uji dan dieramkan. Tahap akhir dilarutkan antimikroba dengan kadar yang menghambat atau mematikan (Dasar- dasar Mikrobiologi, 1998).

2. Metode Difusi

   Alat yang digunakan berupa cakram kertas saring, silinder gelas dan punch hole. Suspensi bakteri ditumbuhkan pada medium cair lalu didinginkan hingga memadat dan pada permukaan medium tersebut diberi kertas cakram yang telah mengandung zat antibakteri. Zat antibakteri tersebut berdifusi dari kertas cakram ke medium. Setelah diinkubasi, ukuran daerah hambatan pertumbuhan yaitu daerah jernih di sekitar kertas cakram tersebut (Irianto, 2001).

2.5 Kerangka Konsep



2.6 Defenisi Operasional

- PEG 6000 adalah bahan pembawa yang sifatnya mudah larut dalam air.
- Eritromisin adalah bahan aktif (zat berkhasiat) yang sukar larut dalam air.
- Dispersi padat adalah dispersi satu atau lebih bahan aktif dalam pembawa inert atau matriks pada keadaan padat yang dilakukan dengan peleburan, pelarutan atau peleburan-pelarutan.
- Daya hambat adalah besar daerah yang tidak ditumbuhi oleh bakteri yang ditandai dengan daerah tampak jernih.

2.7 Hipotesis

Adanya pengaruh daya hambat dispersi padat Eritromisin-polietilen glikol 6000 dengan perbandingan konsentrasi yang berbeda terhadap pertumbuhan *Staphylococcus aureus* secara difusi agar.

BAB III
METODE PENELITIAN

3.1 Metode Penelitian