

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

A. Hasil Penelitian Terdahulu

Berikut merupakan hasil penelitian terdahulu yang menjadi dasar dalam penelitian yang akan dilakukan :

Tabel 2.1 Potensi Aktivitas Antibakteri *Kaffir Lime leaf oil*

Peneliti	Judul Penelitian	Hasil
(Rosmalawati et al., 2022)	Uji Efektivitas Minyak Atsiri Daun Jeruk Purut (<i>Citrus hystrix</i> D.C.) sebagai Antibakteri terhadap <i>Staphylococcus epidermidis</i> secara In Vitro	Minyak atsiri daun jeruk purut memiliki aktivitas antibakteri terhadap bakteri <i>S. epidermidis</i> dengan Kadar Hambat Minimum (KHM) sebesar 0,18% dan Kadar Bunuh Minimum (KBM) sebesar 0,20%
(Luangnarumitchai et al., 2007)	Antimicrobial Activity of Essential Oils Against Five Strains of <i>Propionibacterium acnes</i>	Minyak atsiri daun jeruk purut memiliki aktivitas antibakteri terhadap lima strain bakteri <i>P. acnes</i> dengan <i>Minimum Inhibitory Concentration</i> (MIC) sebesar 0,25% (v/v)
(Naibaho et al., 2024)	Chemical Composition and Antibacterial Activity of Essential Oil Kaffir Lime (<i>Citrus hystrix</i> DC) Leaves from East Borneo	Minyak atsiri daun jeruk purut memiliki aktivitas antibakteri terhadap bakteri <i>S. aureus</i> dengan <i>Minimum Inhibitory Concentration</i> (MIC) sebesar 6,25 μ L/mL

Tabel 2.2 Potensi Aktivitas Antibakteri Daun Jeruk Purut dalam Sediaan

Peneliti	Judul Penelitian	Hasil
(Kusjuriansah et al., 2024)	Composite Hydrogel of Poly(vynil alcohol) Loaded by <i>Citrus hystrix</i> Leaf Extract, Chitosan, and Sodium Alginate with In Vitro Antibacterial and Release Test	Penambahan bahan pada sediaan ekstrak daun jeruk purut berupa kitosan meningkatkan aktivitas antibakteri terhadap bakteri <i>S. aureus</i> maupun <i>P. aeruginosa</i> , sedangkan penambahan sodium alginat menurunkan aktivitas antibakteri. Pada uji pelepasan ekstrak dimana kitosan, sodium alginat, dan sodium alginat/kitosan menghambat pelepasan ekstrak sehingga pelepasan ekstrak terkendali.
(Les et al., 2020)	Aktivitas Antibakteri dan Stabilitas Sediaan Gel Minyak Atsiri Daun Jeruk Purut (<i>Citrus hystrix</i> folium)	Sediaan gel dari minyak atsiri daun jeruk purut konsentrasi 5% efektif menghambat pertumbuhan <i>S. epidermidis</i> dan <i>S. aureus</i> . Dengan diameter zona hambat pada penyimpanan selama 4 minggu, terhadap <i>S.</i>

(D. T. Utami & Sari, 2022)	Pengaruh Variasi Minyak Daun Jeruk Purut terhadap Sediaan <i>Lotion</i> Mengandung Gelatin Tulang Ayam dan Uji Aktivitas Antibakteri <i>Staphylococcus aureus</i>	<p><i>aureus</i> 17,2 mm dan pada <i>S. epidermidis</i> 16,2 mm.</p> <p>Pada sediaan lotion dengan konsentrasi minyak atsiri daun jeruk purut pada F1 0,5% ; F2 1% ; serta F3 1,5% menghasilkan diameter zona hambat yang diujikan terhadap <i>S. aureus</i> pada F1 replikasi 1,2,3 (5,71 mm, 5,94 mm, 5,91 mm); F2 replikasi 1,2,3 (5,98 mm; 5,79 mm; 5,98mm); serta F3 replikasi 1, 2, 3 (8,86 mm; 11,26 mm; 7,50 mm)</p>
(Kusumawati, 2018)	Uji Aktivitas Antijerawat dan Karakteristik Fisik Emulgel Minyak Atsiri Daun Jeruk Purut (<i>Citrus hystrix</i> DC.) dengan Basis Gel HPMC terhadap <i>Propionibacterium acnes</i>	<p>Pada sediaan emulgel dengan formula yang mengandung minyak atsiri daun jeruk purut 1%, 2%, 4%, dan 8% menghasilkan diameter zona hambat yang diujikan terhadap bakteri <i>P. acnes</i> sebesar F1 (16,44±0,121 mm); F2 (18,73±0,048 mm); F3 (21,86±0,099 mm); dan F4 (25,83±0,121 mm)</p>

B. Landasan Teori

2.1 Tanaman jeruk purut

2.1.1 Klasifikasi Tanaman Jeruk Purut

Klasifikasi dari tanaman jeruk purut (*Citrus hystrix* D.C) diklasifikasikan sebagai berikut (Wahyuni, 2023) :

Kingdom : Plantae

Divisi : Magnoliophyta

Kelas : Magnoliopsida

Ordo : Sapindales

Famili : Rutaceae

Genus : Citrus

Spesies : *Citrus hystrix* DC

2.1.2 Morfologi Tanaman Jeruk purut

Morfologi dari tanaman jeruk purut (*Citrus hystrix* D.C) memiliki daun dengan bentuk majemuk menyirip beranak daun satu. Tangkai daunnya melebar menyerupai anak daun. Helaian anak daunnya berbentuk bulat telur hingga lonjong, pangkalnya membulat atau tumpul, ujungnya

berbentuk tumpul hingga meruncing, tepi beringgit, panjangnya 8-15 cm dan lebar 2-6 cm, terdapat bintik-bintik kecil berwarna jernih dari kedua permukaan licin, berwarna hijau tua agak mengkilap pada permukaan atas, berwarna hijau muda atau hijau hampir kekuningan pada permukaan bawah, buram, dan jika diremas menimbulkan bau yang harum. Bunganya berwarna putih kemerah-merahan atau putih kekuning-kuningan dengan bentuk bidang. Serta buahnya memiliki kulit berkerut dan berbenjol-benjol dengan warna hijau, berbentuk bulat telur dengan rasa asam agak pahit (Wahyuni, 2023).

2.2 Minyak Atsiri

Minyak atsiri adalah bentuk senyawa organik yang berasal dari jaringan tumbuhan yang merupakan metabolit sekunder berupa senyawa yang bersifat *volatile* atau mudah menguap. Minyak atsiri tersusun dari beberapa komponen yang biasanya merupakan senyawa terbesar dari golongan terpena dan terpenoid (Asfiyah, 2020). Minyak atsiri tersusun dari senyawa-senyawa penyusun padat yang memiliki perbedaan dari segi komposisi, titik cairnya dan kelarutannya (dapat larut dalam pelarut organik dan tidak larut dalam air). Hampir seluruh bagian tumbuhan dapat menghasilkan minyak atsiri seperti bunga, daun, batang, biji, kulit buah, serta akar (Rusmiati & Nursa'adah, 2017). Minyak atsiri dan tumbuhan aromatik digunakan secara empiris dalam penggunaannya sebagai insektisida, antimikroba, rempah-rempah, dan agen melindungi produk yang disimpan (Mejri et al., 2018).

2.3 Minyak Atsiri Daun Jeruk Purut

Minyak atsiri daun jeruk purut diambil dari bagian daun yang menghasilkan rendemen yang lebih banyak dibandingkan pada bagian kulit buahnya (Haniati et al., 2023). Komponen dari minyak atsiri daun jeruk purut terdiri dari beberapa golongan senyawa yaitu terpenoid, monoterpenoid, monoterpen teroksigenasi, oksigenasi hidrokarbon, sesquiterpenoid, dan hidrokarbon sesquiterpen (Naibaho et al., 2024). Dalam minyak atsiri daun jeruk purut mengandung komponen penyusun paling besar yaitu *citronellal*, *citronellol*, serta *limonene* yang dapat

berperan sebagai agen antimikroba, antioksidan, antileukimia, antitusif, intektisida, ilarvasida (Wahyuni, 2023).

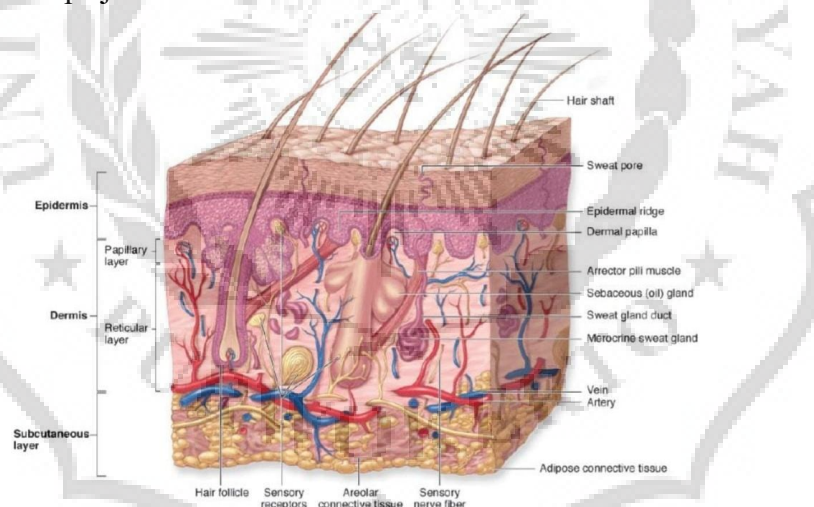
2.4 Identifikasi Kandungan Kimia Minyak Atsiri

Identifikasi kandungan minyak atsiri dianalisis dengan *Gas Chromatography Mass Spectrometry* untuk membuktikan kebenaran sampel terkait komponen penyusun dalam minyak atsiri. Metode ini merupakan sistem penggabungan dari kromatografi gas dan spektrometri massa. *Gas Chromatography* memisahkan komponen-komponen penyusun minyak atsiri pada sampel berdasarkan titik didih senyawa, hasilnya berupa kromatogram. Kemudian setelah dipisahkan menggunakan kromatografi gas selanjutnya dianalisis secara kuantitatif oleh spektrometri massa dengan penembakan ke bahan yang sedang dianalisis dengan berkas elektron, hasil dari spektrometri massa yaitu berupa spektrum fragmen ion positif. Dari spektrum fragmen ion positif diperoleh berat molekul dari komponen senyawa yang terkandung yang akan berkelompok sesuai pada massanya (Margareta & Wonorahardjo, 2023). Deteksi dari spektrofotometer massa dapat meningkatkan selektivitas pada sistem analisis dengan menyediakan tingkat selektivitas yang lebih lanjut dan ortogonal terhadap *Gas Chromatography*. Dari hal tersebut menghasilkan informasi khusus untuk setiap analit yang dipisahkan dengan bentuk berupa spektrum (Picó, 2012). Kelebihan GCMS yaitu memiliki efisiensi tinggi terhadap pemisahannya yang dapat dicapai dengan sejumlah kolom kapiler komersial dan spesifisitas yang lebih tinggi jika dibandingkan dengan teknik ionisasi lunak dari LCMS (Rifai et al., 2018). Kelemahan dari GCMS yaitu memerlukan derivatisasi yang dalam proses ini dilakukan pemrosesan sampel tambahan yang dapat menyebabkan hilangnya analit, selain itu GCMS memiliki rentang massa yang terbatas sehingga tidak cocok untuk senyawa dengan berat molekul yang besar (Conn, 2011).

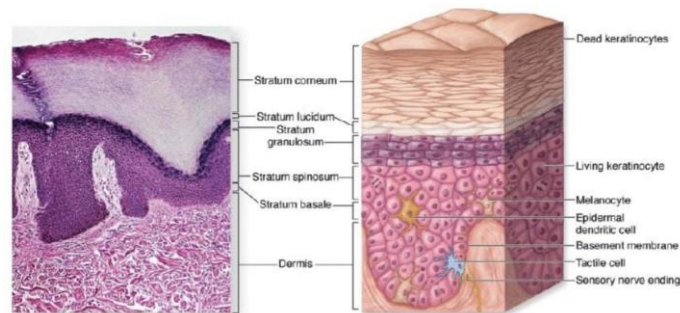
2.5 Kulit

Kulit merupakan sistem penghalang sebagai upaya perlindungan dari patogen dan terhadap reaksi kehilangan air (Abdo et al., 2020). Lokasi

kulit manusia dapat diklasifikasikan berdasarkan karakter fisiologisnya berupa kulit lembap, kering, maupun berminyak (Byrd et al., 2018). Dalam kulit memiliki beberapa lapisan kulit utama di antaranya bagian epidermis, dermis, dan hipodermis. Pada kulit terdapat 4 jaringan dasar penyusunnya berupa epitel yang memiliki lapisan gepeng dengan lapisan stratum korneum, beberapa jenis jaringan ikat, pada dermis terdapat jaringan otot, dan jaringan saraf yang digunakan sebagai reseptor sensoris. Pada epidermis tidak memiliki pembuluh darah ataupun limf. Namun epidermis tersusun dari 5 lapisan yaitu berupa lapisan teratas stratum korneum (lapisan tanduk), stratum lusidum (lapisan bening), stratum granulosum (lapisan berbutir), stratum spinosum (lapisan taju), dan stratum basal (lapis benih atau basal) (Kalangi, 2013). Pada kulit juga terdapat kelenjar sebacea, dimana bagian tersebut dapat menghasilkan sebum. Ketika sebum diproduksi secara berlebih dapat menyebabkan penumpukan minyak dan menyumbat pori, sehingga akan menimbulkan masalah pada kulit yang berupa jerawat.



Gambar 2.1 Struktur Utama Kulit (Kalangi, 2013)



Gambar 2.2 Lapisan pada Epidermis (Kalangi, 2013)

2.6 Kulit Wajah

Kulit wajah merupakan bagian kulit yang melindungi bagian tubuh terdiri dari bagian mata, hidung, mulut dan lainnya (Farhan et al., 2019). Berdasarkan cirinya umumnya kulit wajah dibedakan menjadi lima kategori di antaranya (Kusumaningrum & Muhimmah, 2023):

a. Kulit Wajah Normal

Kulit wajah normal merupakan kulit dengan karakteristik tidak berminyak, halus dan segar, terlihat sehat, pori-pori halus, serta tidak berjerawat. Umumnya pada tipe ini jarang memiliki permasalahan kulit ringan maupun berat.

b. Kulit Wajah Berminyak

Kulit wajah berminyak merupakan kulit dengan karakteristik pori-pori kulit besar umumnya pada bagian *T-zone* dan kadang berjerawat. Kondisi ini sangat rentan terhadap adanya jerawat karena kulit cenderung mudah dihinggapi debu dan minyak dapat mengalami penumpukan sehingga terjadi penyumbatan pori yang dapat menimbulkan mikrokomedo, yang selanjutnya jika terdapat peran bakteri akan menyebabkan jerawat dengan inflamasi maupun non inflamasi.

c. Kulit Wajah Kering

★ Kulit wajah kering merupakan kulit dengan karakteristik kulit terlihat kering, pori-pori halus, tidak berminyak, dan umumnya tidak berjerawat. Kulit wajah kering umumnya memiliki sifat yang mudah iritasi.

d. Kulit wajah kombinasi

Kulit wajah kombinasi merupakan kulit dengan karakteristik pori-pori kulit besar pada *T-zone*, kulit relatif pada kondisi di antara kering dan berminyak, dan kadang berjerawat.

e. Kulit Wajah Sensitif

Kulit Wajah sensitif merupakan kulit dengan karakteristik kulit yang tipis, dapat dengan mudah terpapar alergen, dan mudah terluka. Pada

tipe ini lebih rentan terhadap iritasi dibandingkan dengan adanya permasalahan jerawat.

2.7 Jerawat

Jerawat atau yang biasa disebut sebagai *acne vulgaris* merupakan bentuk ketidaknormalan yang terjadi pada pilosebacea berupa lesi pleomorfik yang terdiri dari komedo, papula, pustula, dan nodus hingga terjadinya peradangan (Wiraputranto et al., 2023). Jerawat umumnya muncul terkait faktor internal yaitu dari peningkatan sebum akibat stimulasi pada kelenjar sebacea. Pada umumnya jerawat diperburuk oleh aktivitas bakteri sehingga jerawat menjadi meradang. Menurut Karim, aktivitas dari bakteri *P. acnes* menjadikan pembentukan nanah serta infeksi kulit, diikuti pula aktivitas dari bakteri *S. aureus* dan *S. epidermidis* (Sifatullah & Zulkarnain, 2021).

2.8 Bakteri

Bakteri merupakan suatu mikroorganisme yang dapat membelah secara biner dan memiliki sel tunggal tanpa adanya membran nukleus yang aktif secara metabolik (Artati & Oman, 2019). Terdapat beberapa dasar dalam mengategorikan bakteri, dapat dibedakan berdasarkan bentuk, jumlah dan letak flagela, kebutuhan terhadap oksigen, cara mendapatkan nutrisi, serta karakteristik dinding sel. Struktur dinding sel merupakan target utama dalam peranan sebagai agen antimikroba atau antibakteri. Bakteri dapat dibedakan menjadi dua berdasarkan perbedaan dari komposisi dan struktur dinding selnya yaitu bakteri gram-positif dan bakteri gram negatif. Bakteri gram positif memiliki dinding sel yang tebal karena adanya lapisan peptidoglikan yang tebal dan gram negatif memiliki lapisan peptidoglikan yang tipis pada dinding selnya (Paray et al., 2023).

2.9 Bakteri penyebab Jerawat

2.9.1 *Propionibacterium acnes*

2.9.1.1 Klasifikasi

Propionibacterium acnes atau dapat disebut juga dengan *Cutibacterium acnes* merupakan bakteri gram positif yang berbentuk basilus atau basil yang lebih banyak ditemukan pada area leher, bahu, dan

dada (Horneff et al., 2014). Klasifikasi dari *P. acnes* yaitu (Pariury et al., 2021) :

Kingdom : Bacteria
Divisi : Actinobacteria
Kelas : Actinobacteridae
Bangsa : Actinomycetales
Marga : Propionibacteriaceae
Genus : *Propionibacterium*
Spesies : *Propionibacterium acnes*

2.9.1.2 Sifat dan Morfologi

Koloni *P. acnes* memiliki bentuk sirkuler, memiliki zona beta hemolisis dengan warna putih yang cukup buram. Selnya memiliki bentuk basil dan berwarna ungu (Sasebohe et al., 2023). *P. acnes* berbentuk basil dengan ukuran 0,5-1,5 x 1-10 μm . Bakteri ini bersifat anaerobik hingga anaerobik fakultatif dalam kebutuhannya terhadap udara dan menghasilkan sejumlah enzim terlarut termasuk lipase yang aktif melawan trigliserida (Willis, 1977).

2.9.1.3 Mekanisme bakteri penyebab jerawat

P. acnes yang merupakan flora normal yang hidup pada area kulit utamanya bagian wajah dan berperan dalam patogenesis jerawat dengan memecah asam lemak bebas dari lapisan lipid kulit pada saat proses penghasilan lipase. *P. acnes* bekerja dengan mempertahankan pH alami di kulit dan kelenjar sebacea dengan melepaskan asam lemak bebas dan mengeluarkan asam propionat dari proses hidrolisis trigliserida (Dreno et al., 2017). Inflamasi pada jaringan terjadi ketika berkaitan dengan sistem imun dan mendukung terjadinya jerawat akibat adanya asam lemak bebas (Zahrah et al., 2019).

Mikrokomedo yang muncul karena proliferasi keratinosit pada epitel folikel rambut dan infundibulum sehingga dapat menyumbat aliran sebum. Penyebabnya dari penurunan kadar asam linoleat yang menstimulasi androgen dan terjadi peningkatan IL-1. Defisiensi asam lemak esensial dipengaruhi dari penurunan asam linoleat yang

menyebabkan hiperkeratosis folikuler dan penurunan fungsi *barrier* epitel yang menyebabkan adanya mikrokomedo. Mikrokomedo yang merupakan tahap awal terjadinya jerawat. Serta dapat berkembang menjadi lesi inflamasi maupun non-inflamasi. Ketika terjadi inflamasi melalui pengeluaran respon berupa hipersensitivitas yang lambat dan menghasilkan lipase, protease, hialuronidase, dan faktor kemotaktis. Antibodi karbohidrat dari dalam tubuh anti *P. acnes* mengaktifasi komplemen yang menginisiasi proinflamasi (Cahyani et al., 2020).

2.9.2 *Staphylococcus aureus*

2.9.2.1 Klasifikasi

Staphylococcus aureus merupakan bakteri gram positif dengan bentuk bulat, dalam koloni mengumpul berbentuk khas serupa dengan rangkaian buah anggur (Puspawati et al., 2017). Klasifikasi dari bakteri *S. aureus* sebagai berikut:

Kingdom : Bacteria
Filum : Firmicutes
Kelas : Bacilli
Ordo : Bacillales
Famili : Staphylococcaceae
Genus : *Staphylococcus*
Spesies : *Staphylococcus aureus*

2.9.2.2 Sifat dan Morfologi

S. aureus memiliki bentuk yang bulat dengan diameter antara 0,7-1,2 μm , koloni tidak teratur menyerupai rangkaian buah anggur, bersifat fakultatif anaerob, tanpa membentuk spora, warna pigmen abu-abu hingga kuning hampir keemasan, halus, menonjol, berkilau dan tidak bergerak (Rianti et al., 2022)

2.9.2.3 Mekanisme bakteri penyebab jerawat

S. aureus bekerja menginfeksi kulit membentuk jerawat dengan masuk ke dalam stratum korneum. Ketika sebum atau minyak pada wajah diproduksi secara berlebih kemudian menyumbat pori-pori oleh adanya timbunan lemak dengan campuran dari keringat maupun kondisi dari luar

lainnya, sehingga terbentuk komedo dan bercampur dengan toksin dari bakteri menimbulkan jerawat (Imasari & Emasari, 2022).

2.9.3 *Staphylococcus epidermidis*

2.9.3.1 Klasifikasi

Staphylococcus epidermidis merupakan bakteri yang termasuk dalam bakteri gram positif flora normal pada area kulit. Klasifikasi dari bakteri *S. epidermidis* antara lain (Mulyati et al., 2020):

Divisi : Protophyta
Kelas : Schizomycetes
Bangsa : Eubacteriales
Famili : Micrococcaceae
Genus : *Staphylococcus*
Spesies : *Staphylococcus epidermidis*

2.9.3.2 Sifat dan Morfologi

S. epidermidis memiliki karakteristik bakteri koagulase negatif membentuk koloni kecil berwarna putih atau cream dengan diameter 1-2 mm (Schaechter, 2009). Dinding sel *S. epidermidis* mengandung asam teikolat yang terbentuk oleh adanya polimerisasi glukosa, gliserol dan N-asetil glukosamin (Zhou & Li, 2015b).

2.9.3.3 Mekanisme bakteri penyebab jerawat

S. epidermidis berperan dalam timbulnya jerawat melalui perkembangan pada kelenjar pilosebacea yang menimbulkan penyumbatan sehingga dapat menghasilkan zat atau komponen yang dapat menyebabkan iritasi kemudian membengkak, pecah dan menyebabkan adanya inflamasi ke jaringan kulit (Kursia et al., 2016).

2.10 Antibakteri

2.10.1 Pengertian

Antibakteri merupakan zat yang dapat bersifat bakteriostatik (penghambatan pertumbuhan dan perkembangan bakteri) maupun bakteriosidal (zat yang dapat membunuh bakteri) dengan berbagai cara yaitu dapat dengan penghambatan pada sintesis dinding sel, penghambatan terkait keutuhan dari tingkat permeabilitas dinding sel, penghambatan

terhadap asam nukleat dan protein, serta penghambatan terkait kerja enzim (Nurhamidin et al., 2022).

2.10.2 Metode Pengujian Antibakteri

Aktivitas dari suatu zat antibakteri dapat diuji menggunakan beberapa metode di antaranya (Nurul et al., 2023):

a. Metode Difusi

Metode difusi merupakan metode yang bekerja dengan berdifusinya senyawa atau zat antibakteri dalam media padat yang terdapat bakteri yang telah diinokulasikan (Nurhayati et al., 2020).

- Difusi Sumuran

Difusi sumuran merupakan metode pengujian aktivitas antibakteri dengan permukaan pelat harus diinokulasi dengan inokulum mikroba. Kemudian lubang sumuran dibuat secara aseptis dengan alat sumuran berupa *cork borer* dengan diameter 6-8 mm. Umumnya sampel uji 20-100 μL dalam konsentrasi yang telah ditetapkan dimasukkan ke dalam lubang sumuran. Selanjutnya pelat diinkubasi selama 24 jam dengan suhu 37°C atau dengan kondisi yang sesuai dengan mikroorganisme yang diuji, kemudian ukur diameter zona hambat ((Nurul et al., 2023). Kelebihan difusi sumuran yaitu lebih mudah dilakukan pengukuran luas zona hambat yang terbentuk karena bakteri beraktivitas sampai ke bawah media dan tidak hanya di permukaan saja (Nurhayati et al., 2020). Difusi sumuran juga dinilai lebih efektif dibandingkan difusi cakram, hal tersebut terjadi karena sampel atau zat yang dimasukkan pada sumuran akan mengalami osmosis sehingga dapat lebih efektif dalam beraktivitas (Nurhayati et al., 2020). Kelemahan difusi sumuran yaitu tingkat reproduktifitas yang buruk, memerlukan keterampilan tinggi, sisa agar dapat mengganggu hasil pengujian (Nurul et al., 2023).

- Difusi Cakram

Difusi cakram atau *Kirby Bauer* merupakan metode pengujian aktivitas antibakteri dengan menggunakan media untuk

memuat bahan antimikroba berupa kertas cakram. Kelebihan metode ini praktis cepat dan tidak membutuhkan keterampilan tinggi (Nurhayati et al., 2020). Kelemahan metode ini yaitu memungkinkan hasil yang bervariasi, sensitivitasnya rendah, dan harga *disk* yang relatif mahal dibandingkan dengan teknik sumuran (Khusuma et al., 2019).

b. Metode Dilusi

Metode dilusi merupakan metode untuk mengukur Konsentrasi Hambat Minimum (KHM) dan Konsentrasi Bunuh Minimum (KBM) dengan sistem pengenceran tabung yang ditunjukkan adanya pertumbuhan koloni bakteri (Nurul et al., 2023). Metode dilusi dibagi menjadi dua yaitu :

- Dilusi Cair atau Serial Dilusi

Metode dilusi cair merupakan metode yang berprinsip menghasilkan beberapa konsentrasi pengenceran dari adanya pengenceran terhadap sampel uji. Kelebihannya permukaan media yang luas sehingga sampel uji kontak dengan bakteri lebih tinggi, lebih ekonomis dan praktis. Kelemahannya konsentrasi yang diperoleh rendah akibat adanya seri pengenceran dan hasil yang kemungkinan kurang akurat akibat risiko tinggi kesalahan pada pendistribusian sampel (Nurul et al., 2023).

- Dilusi Agar Solid

Metode dilusi padat atau dilusi agar solid merupakan metode yang berprinsip untuk menguji Konsentrasi Hambat Minimum (KHM) dengan menggunakan teknik pengenceran tabung yang ditujukan dengan adanya pertumbuhan koloni bakteri (Nurul et al., 2023).

c. *Broth microdilution*

Metode *broth microdilution* merupakan metode yang digunakan untuk mengukur suatu agen antimikroba yang dibutuhkan pada konsentrasi terkecil untuk menghambat pertumbuhan mikroba atau

disebut *Minimal Inhibitory Concentration* (MIC) (Efendi & Hertiani, 2013).

2.11 Antibiotik

Antibiotik merupakan suatu senyawa atau zat yang dihasilkan secara sintetik oleh mikroorganisme yang efek toksiknya pada manusia relatif kecil untuk tujuan menghambat serta mampu membunuh mikroorganisme lain. Prinsip pembelajaran antibiotik yaitu dengan memperhatikan prinsip umum terkait penggunaan, golongan-golongan, luas spektrum serta mekanisme kerja antibiotik agar dapat mengetahui efek dari antibiotik serta pemilihannya terhadap kasus tertentu (Muntasir et al., 2021). Kelemahan dari antibiotik yaitu prevalensi resistensi yang lebih tinggi dapat meningkatkan morbiditas dan mortalitas. Resistensi bakteri dapat terjadi dengan mekanisme inaktivasi agen antimikroba dengan inhibisi enzim, modifikasi *penicillin-binding protein* (PBP), modifikasi porin, perubahan dalam lokasi target antibiotik, serta pompa *efluks* (Fadrian, 2023).

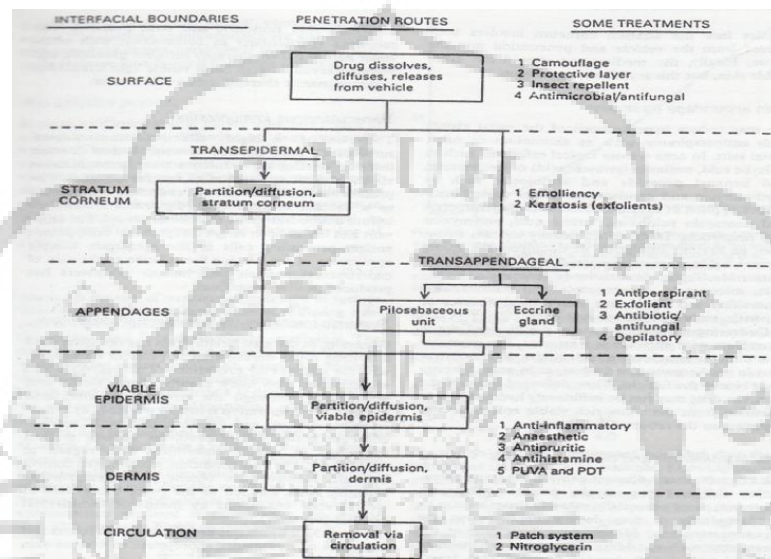
2.12 Klindamisin

Klindamisin merupakan antibiotik golongan linkosamid yang merupakan antibiotik lini pertama terhadap pengobatan jerawat yang bekerja dengan penghambatan sintesis protein dari bakteri (P. E. Sari et al., 2023). Dalam penelitian (Nipaniar et al., 2017) menunjukkan bahwa klindamisin masih dapat bekerja atau sensitif terhadap bakteri penyebab jerawat *S. aureus*, *S. epidermidis*, dan *P. acnes*. Klindamisin bekerja menghambat sintesis protein dari bakteri yang berikatan dengan subunit 50S ribosom. Sintesis protein pada bakteri berguna sebagai sumber perolehan energi untuk bakteri dapat bertahan hidup dan berkembang (Anggita et al., 2022).

2.13 Sistem Penghantaran Obat

Sistem penghantaran obat (*Drug Delivery System* atau DDS) adalah sistem untuk mengirimkan zat aktif dalam bentuk obat yang telah diaplikasikan secara klinis dan pra-klinik dalam mengobati suatu permasalahan pada penyakit agar mencapai efek terapeutik yang

diinginkan secara aman. *Drug Delivery System* mendasari terkait pendekatan formulasi, teknologi dan sistem pengangkutan obat sehingga mencapai efek terapeutik yang aman di dalam tubuh (Yuniarsih et al., 2024). Sistem penghantaran obat dapat melalui *parenteral delivery* targetnya langsung ke sirkulasi sistemik, *mucosal delivery* targetnya menembus mukosa, perkutan targetnya berada pada kulit, *oral delivery* targetnya pada hati, dan *topical delivery* targetnya permukaan kulit.



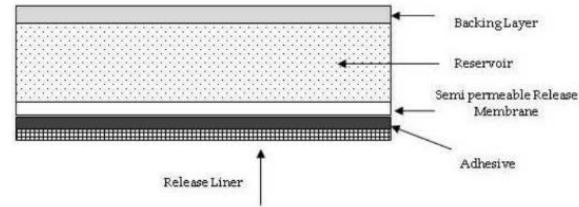
Gambar 2.3 Rute Penetrasi Perkutan (Barry, 1983)

2.14 Patch

Patch merupakan salah satu sistem penghantaran obat dengan rute transepidermal yang merupakan metode pemberian obat tidak invasif secara topikal. Sistem penghantaran obat ini harus dapat menembus lapisan *stratum corneum* atau lapisan yang berfungsi sebagai penghalang utama yang melindungi kulit dari zat-zat dari luar (Rosalina et al., 2023). *Patch* terdiri dari polimer yang dapat mengatur pelepasan obat. Kelebihan dari sediaan *patch* yaitu dengan menutupi kekurangan dari sediaan oral berupa pencegahan terjadinya *first pass* efek metabolisme, menjaga ketersediaan hayati obat, menurunkan tingkat ketidaknyamanan saat penggunaan (Setyawan et al., 2016). Serta, jika dibandingkan dengan sediaan konvensional seperti *cream* kurang cocok terhadap kondisi kulit berjerawat karena dapat memperparah kondisi jerawat dengan meningkatkan minyak pada wajah akibat *base cream* yang berupa fase

minyak (Vyas et al., 2014). *Patch* dikelompokkan dalam tiga tipe berdasarkan representasi (Gngr et al., 2012):

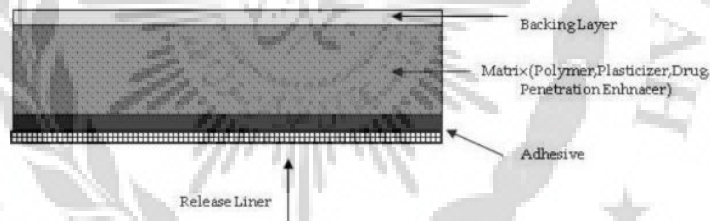
- *Reservoir Systems*



Gambar 2.4 *Reservoir Systems Patch* (Gngr et al., 2012)

Pada sistem ini tersusun dari *backing layer*, *reservoir*, *semi permeable release membrane*, *adhesive*, dan *release liner*. Obat akan termuat di bagian reservoir. Dalam sistem ini membran mengendalikan laju pelepasan obat, baik dikendalikan ketebalan membran. Perakat pada polimer memungkinkan *patch* menempel pada kulit. Dalam sistem ini membran mengendalikan laju pelepasan obat dengan dikendalikan oleh ketebalan membran serta lapisan perekat. Pada tipe ini obat dikemas secara reservoir dalam bentuk padat atau cair.

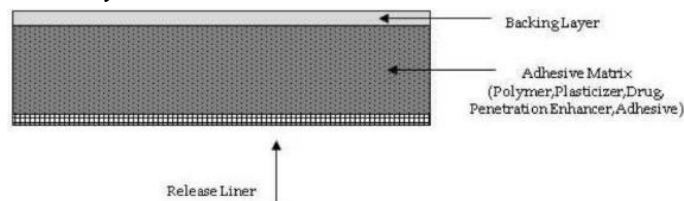
- *Matrix systems*



Gambar 2.5 *Matrix Systems Patch* (Gngr et al., 2012)

Pada sistem ini tersusun dari *backing layer*, *matrix (polymer, plasticizer, drug, penetration enhancer)*, *adhesive*, dan *release liner*. Obat akan termuat dalam matriks polimer. Dalam tipe ini obat yang terdispersi dalam polimer perekat yang sensitif terhadap tekanan langsung kemudian di beri lapisan pendukung yang kedap air. Pada tipe *matrix* umumnya obat di dispersikan dalam matriks polimer, contohnya polimer alami (natrium alginat, kitosan), polimer sintesis (PVP, PVA, Eudragit) dan semisintetik (turunan selulosa).

- *Adhesive systems*



Gambar 2.6 *Adhesive Systems Patch* (Gngr et al., 2012)

Pada sistem ini tersusun dari *backing layer*, *adhesive matrix* (Polimer, *plasticizer*, *drug*, *penetration enhancer*, *adhesive*), dan *release liner*. Obat akan termuat dalam polimer perekat. Laju pelepasan obat umumnya dikendalikan oleh matriks tempat obat didispersikan maupun oleh membran. Umumnya sistem ini dirancang dengan satu lapisan obat, namun tidak menutup kemungkinan jika dirancang berlapis-lapis.

2.15 *Hydrogel Patch*

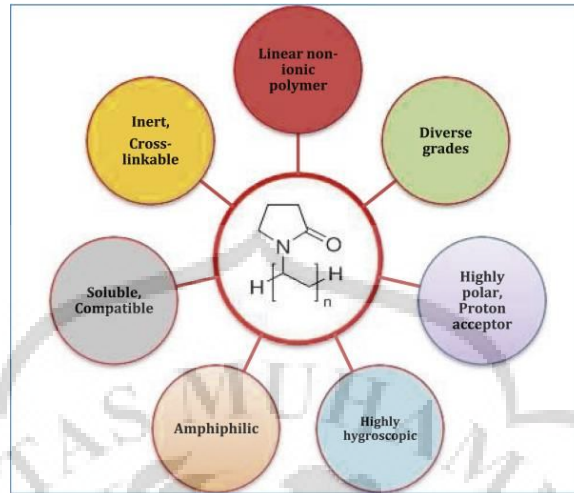
Hydrogel patch merupakan sistem penghantaran obat berbentuk *patch* yang ditujukan untuk fungsi pengobatan terhadap jerawat. Hidrogel terdiri dari ikatan silang polimer hidrofilik baik secara fisik atau kimia, selain itu struktur hidrofobik yang sifatnya tidak larut dalam air menunjukkan potensi terhadap penyerapan eksudat dan memungkinkan difusi oksigen untuk mempercepat penyembuhan. Hidrogel ini juga terdapat dalam beberapa tempat sebagai pemuat sel, pemuat agen antibakteri, serta pemuat suplemen dan biomakromolekul yang berbeda (Tavakoli & Klar, 2020). Klasifikasi *hydrogel* dibagi berdasarkan tipe basis, komposisi basis, keadaan fisik, konfigurasi, ikatan silang basis, dan *basis of charge* (Sikarwar et al., 2022). Basis dalam bahan pembuatan *hydrogel patch* dibagi menjadi beberapa jenis yaitu *hydrogel* alami, *hydrogel* sintetis, dan semi sintetis. Karakteristik dari *hydrogel patch* yaitu untuk jerawat aktif, mengandung zat aktif yang berfungsi sebagai antibakteri dan mampu meredakan inflamasi, serta dapat mengurangi ukuran lesi maupun nodul jerawat (Qothrunnadaa & Hasanah, 2021).

2.16 Uraian Bahan

2.16.1 *Polyvinylpyrrolidone*

Polyvinylpyrrolidone atau biasa juga dikenal dengan povidone, PVP, kollidon, Poly(1-vinyl-2-pyrrolidinone) (Rowe et al., 2009). Struktur kimia dari PVP berupa $(C_6H_9NO)_n$. Larut dalam air, metanol, etanol, kloroform, asam, dan amina. Polimer PVP terdiri dari gugus fungsi C O, C-N, CH₂ dengan gugus hidrofobik yang kuat (gugus alkil) dan gugus hidrofilik yang kuat (pirolidon). PVP mempunyai kelarutan yang tinggi dalam air dan pelarut lipofilik yang disebabkan karena keberadaan gugus metilena dan metina yang apolar di dalam cincin dan sepanjang tulang punggungnya dan gugus amida yang sangat polar dalam cincin pirolidon. PVP juga kompatibel dalam berbagai macam resin hidrofobik dan hidrofilik, alami dan sintetis, garam anorganik dan bahan kimia lainnya (Kurakula & Rao, 2020). Sifat fisika dan kimia yang unik dari pvp ini yaitu tahan terhadap suhu, bersifat *inert* secara kimia, tidak berwarna dan pH stabil ((Franco & De Marco, 2020), selain itu juga memiliki koeksistensi segmen hidrofilik dan hidrofobik yang memungkinkan kompleksasi dengan berbagai senyawa dengan berat molekul rendah dan beberapa polimer (Kurakula & Rao, 2020). PVP dapat berfungsi sebagai polimer yang bersifat hidrofilik pada konsentrasi 10-25% (Rowe et al., 2009). Kemudian disesuaikan dengan penelitian (G. Pratiwi et al., 2020) bahwa konsentrasi PVP dalam pembentukan polimer yaitu dengan *range* batas bawah 2% dan batas atas 6%. PVP merupakan suatu polimer yang bersifat biokompatibel dan tidak beracun serta dinyatakan aman oleh *Food and Drug Administration* (FDA) (Bothiraja et al., 2009). PVP dapat meningkatkan bioavailabilitas obat yang sulit larut dalam air, melindungi senyawa aktif obat terhadap agen eksternal (suhu, pH, dan oksigen) serta menutupi bau yang tidak sedap (Franco & De Marco, 2020). Selain itu kemampuannya dalam 100 kali menyerap cairan mendukung fungsi dari *hydrogel patch* sehingga mampu mempertahankan kelembapan kulit (Shahrousvand et al., 2023). PVP terbagi menjadi beberapa jenis berdasarkan berat molekulnya yaitu PVP K-15, PVP K-30, PVP K-90 dan

lainnya. PVP K-30 akan digunakan dalam formulasi pada penelitian ini karena memiliki berat molekul kategori sedang yang dapat membentuk *film*.



Gambar 2.7 Sifat Khusus PVP (Kurakula & Rao, 2020)

2.16.2 Etilselulosa

Etilselulosa (EC) atau biasa dikenal dengan nama lain *aquacoat*, *ECD*, *aqualon*, *ashacel*, E_{462} , *ethocel*, *ethylcellulosum*, dan *surelease* (Rowe et al., 2009). EC memiliki sifat hidrofobik yang tidak beracun, tidak mengiritasi, tidak menimbulkan alergi (Rowe et al., 2009) *inert*, stabil selama penyimpanan, dan kompatibel dengan berbagai macam eksipien dan sebagian besar *plasticizer* (Wasilewska & Winnicka, 2019). EC dalam konsentrasi 10-20% dapat membentuk film (Rowe et al., 2009). Kemudian disesuaikan dengan penelitian terdahulu range konsentrasi EC yaitu 1-2,5% (John et al., 2013). EC bersifat hidrofobik sehingga dapat dikembangkan dalam pelarut pada suhu 70°C dan didinginkan hingga 6°C, mudah larut dalam etanol dan beberapa pelarut organik lainnya, selain itu EC juga dapat larut jika dicampur dengan zat aditif yang bersifat hidrofilik untuk melarutkannya (Kapoor et al., 2020). EC menghasilkan film yang bersifat fleksibel, kuat, stabil dengan berbagai kondisi kelembapan dan pH (Novia & Noval, 2021), serta transparan (Horvat et al., 2022), selain itu memiliki potensi untuk memodulasi dan meningkatkan kinerja secara fisiologis dari bentuk sediaan obat karena sifat hidrofobik dan kapasitas pembengkakannya (Wasilewska & Winnicka, 2019).

2.16.3 Gliserin

Gliserin atau yang biasa dikenal dengan nama lain *croderol*; E422; glicerol; glycerine; glycerolum; *Glycon G-100*; *Kemstrene*; *Optim*; *Pricerine*; 1,2,3-propanetriol; trihydroxypropane glycerol. Gliserin dengan rumus kimia $C_3H_8O_3$ dengan BM 92,09 g/mol. Selain sifatnya yang baik dalam sifat mekanik *patch* sebagai *plasticizer*, gliserin juga dalam penelitian ini digunakan sebagai *double function* sebagai pengawet. Gliserin dapat berfungsi sebagai pengawet dalam konsentrasi <20% (Rowe et al., 2009) dan *plasticizer* dalam konsentrasi 20-40% (Jantrawut et al., 2017).

Gliserin sebagai *plasticizer* yang paling efisien dibandingkan polietilen glikol dengan menunjukkan sifat tarik dan tampilan film yang efisien, mencegah retaknya film, dan meningkatkan fleksibilitas film (Jantrawut et al., 2017). Peningkatan elastisitas dan fleksibilitas film dipengaruhi molekul *plasticizer* dalam menurunkan daya ikatan antar rantai protein (Ismaya et al., 2021). Gliserin dinilai lebih aman dibandingkan jenis *plasticizer* lainnya. Jenis lainnya berupa golongan *phthalic acid esters* (dibutyl phthalate, diethyl phthalate), *sebacic acid esters* (dibutyl sebacate, diethyl sebacate), *oleic acid esters* (oleil oleate), *tartaric acid esters* (*Diethyl tartarate*), dan lainnya (Wypych, 2013).

Gliserin juga dapat digunakan sebagai pengawet memiliki kelebihan gliserin memiliki sifat yang cenderung tidak iritatif dibandingkan dengan pengawet lain seperti kategori yang melepaskan formaldehid (*diazolidinyl urea*, *imidazolidinyl urea*, DMDM hyndantoin, dan lainnya) yang dapat menyebabkan efek karsinogenik, dermatitis, dan iritasi; kategori paraben (metilparaben, etilparaben, isobutylparaben, propilparaben dan butylparaben) dapat menyebabkan efek esterogenik dan dapat mengganggu reproduksi pria, dan lainnya; kategori *antimicrobial agent* (triclosan dan *triclocarbans*) dapat menyebabkan bakteri resisten terhadap antibiotik, neurotoksisitas, sensitivitas kulit, genotoksisitas dan lainnya; kategori *isothiazolinones* (*methylisothiazolinone* dan

methylchloroisothiazolinones) dapat menyebabkan iritasi kulit; dan lain-lain (Rathee et al., 2023).

2.16.4 Propilen glikol

Propilen glikol atau biasa dikenal dengan nama lain 1,2-*Dihydroxypropane*; E1520; *2-hydroxypropanol*; *methyl ethylene glycol*; *propane-1,2-diol*; *propylenglycolum* (Rowe et al., 2009). Propilen glikol dalam konsentrasi 1-10% sebagai *enhancer penetration* (Williams & Barry, 2004). Menurut Priani et al. (2023) propilen glikol meningkatkan penetrasi lebih baik dibandingkan dengan kombinasi transcutol dan propilen glikol maupun transcutol tunggal. Propilen glikol meningkatkan penetrasi melalui kulit dengan menembus *stratum korneum* dari peningkatan partisi obat serta menurunkan ikatan obat dengan jaringan (Priani et al., 2023). Dalam penelitian Tasman (2023) menyatakan bahwa propilen glikol sebagai *penetration enhancer* digunakan sebanyak 10% dapat meningkatkan nilai fluks, parameter tersebut yang merepresentasikan kecepatan serta jumlah obat yang dapat menembus *barrier* (Tasman, 2023).

Propilen glikol memiliki sifat non iritatif dibandingkan dengan *penetration enhancer* lain seperti alkohol (etanol), surfaktan (*sodium tauroglycocholate*), asam lemak (asam oleat), terpen (*sineol*), asam organik (asam maleat, asam sitrat, asam suksinat), *pyrrolidones* (*N-methyl-2-pyrrolidone*), sulfoksida (DMSO) (Christinne & Amalia, 2023). Golongan terpen yaitu *cineol* 5% yang memiliki tingkat iritatif lebih minimal dan memiliki tingkat *flux* paling tinggi dibandingkan dari golongan lain (Virani et al., 2023). Namun pada penelitian ini ditunjukkan untuk melihat profil potensi aktivitas antibakteri dalam sediaan *patch* sehingga *cineol* 5% ini mampu untuk mempengaruhi profil aktivitas antibakteri dari minyak atsiri daun jeruk purut. Senyawa golongan terpen ini merupakan senyawa yang mampu berperan sebagai agen antibakteri mampu menurunkan permeabilitas dinding sel dengan merusak protein transmembran dan membentuk ikatan polimer yang kuat sehingga mengganggu metabolisme sel bakteri yang menyebabkan kekurangan

nutrisi sehingga dapat mematikan bakteri (Wulansari et al., 2020). Dalam penelitian (Virani et al., 2023) menyebutkan bahwa kombinasi asam oleat dan transcutool menempati urutan kedua nilai *flux* tinggi, 5% N-methyl-2-pyrrolidone urutan ke 3, 5% transcutool urutan ke 4 dan 5% asam oleat menempati urutan terakhir, dari beberapa bahan tersebut memiliki profil iritasi pada kulit yang cukup tinggi. Maka propilen glikol dipilih sebagai *penetration enhancer* yang relatif tidak mengiritasi dan efeknya yang mampu meningkatkan *flux* dibandingkan transcutool maupun penggunaan kombinasi propilen glikol dengan transcutool tunggal (Priani et al., 2023), hal ini juga relevan dengan penelitian (Nair et al., 2019) yang menyatakan bahwa propilen glikol memiliki tingkat penetrasi yang lebih tinggi dibanding *N-methyl-2-pyrrolidone*, asam oleat, transcutool, dan tween 80.

2.16.5 Etanol

Etanol merupakan suatu cairan kimia C_2H_6O dengan nama lain etil alkohol, etil hidroksida. Etanol memiliki sifat mudah menguap atau volatile, tidak berwarna, dan cenderung mudah terbakar. Umumnya digunakan sebagai pelarut, pengawet, dan disinfektan (Rowe et al., 2009).

2.16.6 Aquadest

Aquadest merupakan air hasil penyulingan sehingga didapatkan air tanpa pengotor yang berupa cairan murni. Aquadest dikenal sebagai pelarut yang bersifat polar, kecenderungan dari molekul pada aquadest menyebabkan pembentukan ikatan hidrogen dengan gugus hidroksil glukosa dan alkohol atau gugus karbonil aldehida dan keton. Karakteristik aquadest berupa larutan tidak berwarna atau bening, tidak memiliki rasa, dan tidak berbau (Khotimah et al., 2018)

2.17 Design Expert

Design Expert merupakan suatu *software* statistik yang digunakan untuk membantu melaksanakan desain penelitian sebagai penentu formula optimum untuk suatu sediaan. Istilah *run* pada *design expert* merujuk pada jumlah eksperimen yang harus dilakukan sesuai dengan desain penelitian yang dipilih. Pilihan dalam *software* berupa *screening* memerlukan jumlah operasi lebih sedikit dan menghasilkan informasi yang paling sedikit;

characterization memerlukan lebih banyak pengujian per faktor tetapi memberikan lebih banyak informasi dengan menentukan faktor mana yang memiliki pengaruh signifikan terhadap respon; dan *optimization* memerlukan jumlah operasi terbanyak per faktor, namun memberikan informasi lebih banyak dan lengkap (Sopyan et al., 2022). Dari tiga pilihan *design* penelitian tersebut, metode yang dapat digunakan berupa:

1. Faktorial

Faktorial merupakan metode untuk memodelkan terkait hubungan antara variabel respon dengan satu atau lebih variabel independen melalui penerapan persamaan regresi. Metode ini digunakan dalam mencari pengaruh dari semua kondisi yang ada terhadap hasil penelitian dengan melihat interaksi di dalamnya (Sopyan et al., 2022).

2. *Respon Surface Methodology* (RSM)

Respon Surface Methodology (RSM) merupakan metode yang menghubungkan antara variabel respon berupa data output dengan data input (Sopyan et al., 2022). Dua desain dari *Respon Surface Methodology* yaitu :

- a. *Central Composite Design* (CCD)

Central Composite Design (CCD) merupakan metode yang titik ujinya diambil atas dasar nilai batas uji yang telah ditetapkan pada setiap faktor penelitian. Model pada CCD berupa *mean, linear, kuadrat, 2FI, dan kubik* (Sopyan et al., 2022).

- b. *Box-Bhenken Design* (BBD)

Box-Bhenken Design merupakan salah satu metode RSM yang menggunakan tiga variabel bebas dalam proses optimasi, dalam prosesnya desain ini lebih efisien karena memiliki unit percobaan yang lebih sederhana dan jumlahnya lebih sedikit dibanding pada *Central Composite Design* (CCD) (Sopyan et al., 2022).

3. *Mixture*

Mixture merupakan metode yang menggunakan komponen variabel yang sangat sedikit namun menunjukkan respon yang sangat

sensitif dan penting dalam suatu formulasi. Faktor nilai dalam metode ini memiliki proporsi antara 0 dan 1. *Simplex Lattice Design* merupakan salah satu dari metode *mixture* (Sopyan et al., 2022).

4. *Combined*

Combined merupakan metode gabungan yang berisi terkait suatu rancangan percobaan kombinasi antara *factorial design* /RSM dengan metode *mixture* (Sopyan et al., 2022).

2.18 Optimasi

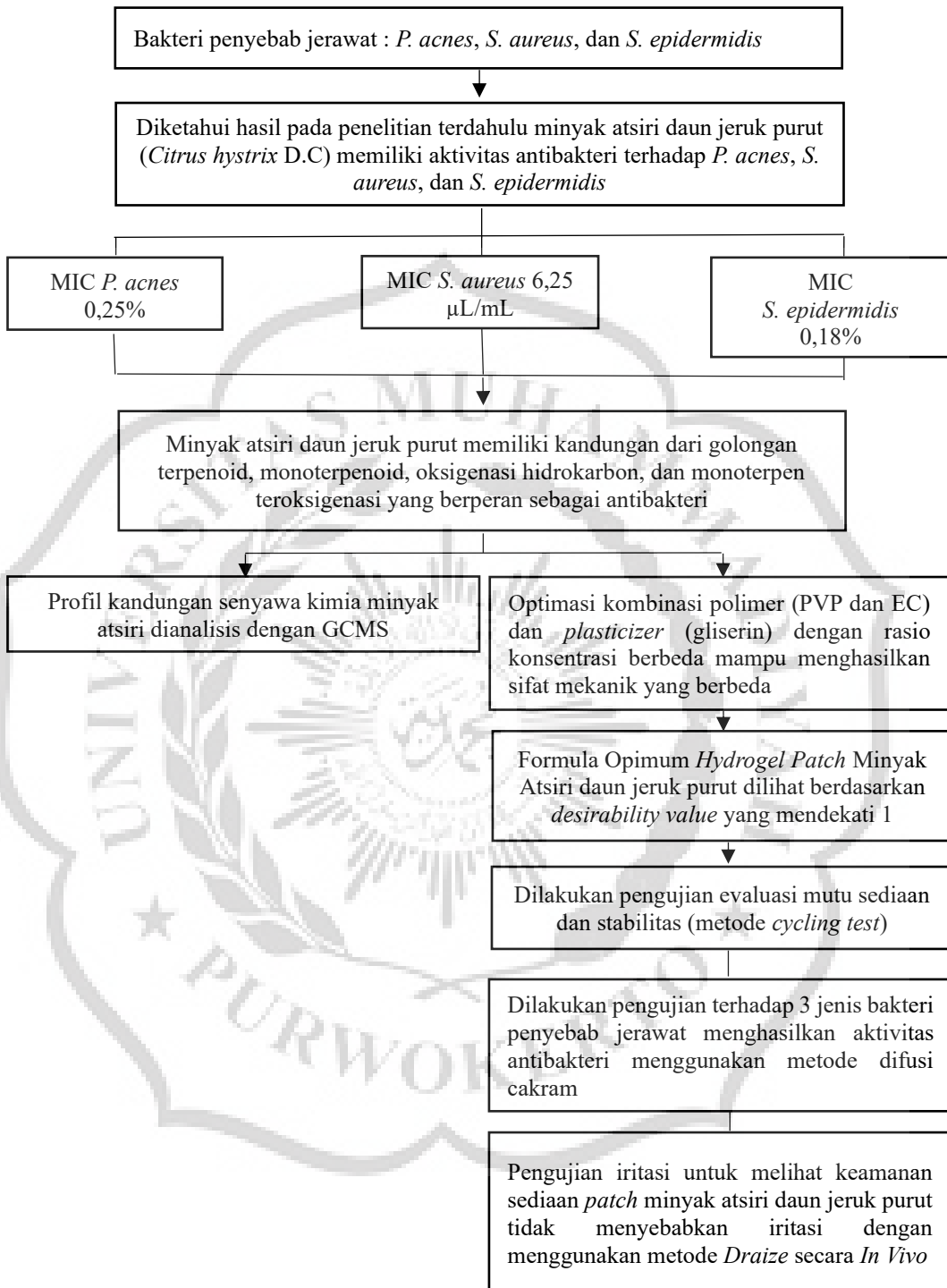
Optimasi atau *Optimization* merupakan suatu proses menyempurnakan yang dapat menggunakan dengan berbagai proses dan teknik. Keterkaitan antara optimasi dengan formulasi merupakan penyempurnaan dari suatu formulasi agar mendapatkan suatu produk dengan formula yang baik. Optimasi dapat digunakan dalam memecahkan masalah atau sebagai solusi dari serangkaian permasalahan yang berkaitan dari awal mula proses sampai menjadi produk farmasi (Vishwakarma et al., 2022).

2.19 *Simplex Lattice Design*

Simplex Lattice Design merupakan suatu desain berupa *mixture design* dengan syarat jumlah total bahan-bahan yang digunakan dalam formulasi selalu konstan untuk memperoleh formula yang optimum dengan proporsi jumlah total bahan yang berbeda sebesar 1 (100%). Dalam metode ini menggunakan rentang batas bawah hingga batas atas dari konsentrasi variabel bebas untuk menghasilkan variasi formulasi. Variasi formulasi yang ditampilkan melalui *Desain Expert* kemudian akan diuji coba sehingga memberikan hasil data respon dari parameter agar formula optimum dapat ditentukan (Akbar et al., 2022). Formula optimum dapat dilihat dari nilai *desirability*. Nilai *desirability* merupakan nilai fungsi yang menunjukkan kemampuan suatu program dapat memenuhi kriteria yang telah ditetapkan pada suatu kondisi atau produk akhir sebagai tujuan optimasi (Ramadhani et al., 2017). Nilai yang mendekati 1 menunjukkan formula yang optimum atau semakin sempurna (Sopyan et al., 2022).

C. Kerangka Konsep

Kerangka konsep dalam penelitian sebagai berikut :



Gambar 2.8 Bagan Alir Kerangka Konsep

D. Hipotesis

1. Optimasi kombinasi polimer (PVP dan EC) dan *Plasticizer* (gliserin) menghasilkan formula optimum dengan sifat mekanik (*tensile strength*, *Modulus Young*, dan *Elongation at break*) yang baik.
2. *Hydrogel patch* minyak atsiri daun jeruk purut memiliki stabilitas yang baik.
3. *Hydrogel patch* minyak atsiri daun jeruk purut memiliki aktivitas antibakteri terhadap bakteri penyebab jerawat (*S. aureus*, *S. epidermidis*, dan *P. acnes*)
4. Sediaan *hydrogel patch* minyak atsiri daun jeruk purut memiliki profil tidak mengiritasi terhadap kulit.

