

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Stomatitis Aftosa Rekuren

Stomatitis Aftosa Rekuren (SAR) adalah gangguan pada mukosa mulut yang umum terjadi, ditandai dengan lesi berulang, kecil, bulat, oval, dan berwarna kuning keabu-abuan yang terjadi pertama di masa kanak-kanak atau remaja (Scully dan Poeter, 2008). Karakteristik ulser yang sakit terutama terjadi pada mukosa mulut yang tidak berkeratin yaitu mukosa bukal, labial, lateral dan ventral lidah, dasar mulut, palatum lunak dan mukosa orofaring (Harahap, 2006).

Prevalensi SAR pada populasi dunia bervariasi antara 5% sampai 66% dengan rata-rata 20%. Prevalensi tertinggi terjadi pada pelajar di Amerika Utara, sebagian besar saat ujian, dan pada kelompok sosial ekonomi menengah ke atas (Field dan Longman, 2003; Neville *et al.*, 2009). Prevalensi pada kelompok anak-anak sebesar 5 - 10% (Potter dan Scully, 2004) dan 80% terjadi pada usia kurang dari 30 tahun (Scully, 2003).

Walaupun penyebab yang pasti dari SAR belum diketahui, namun ada beberapa faktor yang diduga menyebabkan ulser. Faktor-faktor tersebut adalah trauma, stress, hormonal, genetik, merokok, alergi dan infeksi mikroorganisme atau faktor imunologi (Kilic, 2004; Scully, 2004). Infeksi mikroorganisme dapat disebabkan oleh infeksi bakteri di rongga mulut manusia. Bakteri *Streptococcus sanguis* juga ditemukan pada daerah lesi dan secara umum juga dapat menyerang sistem imun bagian rongga mulut sehingga mengakibatkan terjadinya SAR (Geo, 1996; Janne, 2009; Volk dan Wheeler 1990 *cit* Idris, 2013).

Terapi SAR ditujukan untuk mengurangi rasa sakit, memperpendek perjalanan lesi, mengurangi jumlah dan ukuran ulser atau mencegah munculnya lesi baru. Pemilihan terapi SAR dilakukan secara simtomatik. Pengobatan yang biasa digunakan yaitu: vitamin (kombinasi vitamin B1 dan vitamin B6), obat kumur (klorheksidin glukonat, *benzydamine hydrochloride* dan *carbenoxolone disodium*), kortikosteroid topikal, antimikroba dan immunomodulator (Scully, 2005).

B. *Streptococcus sanguis*

Streptococcus sanguis merupakan bakteri gram positif, memiliki dinding sel yang tebal yang terdiri dari peptidoglikan dan tidak berspora. Bentuk morfologi *Streptococcus sanguis* seperti pada Gambar 1. Bakteri ini umumnya dapat menyerang sistem imun pada rongga mulut yang dapat mengakibatkan terjadinya penyakit SAR pada rongga mulut (Geo *et al.*, 1996; Volk dan Wheeler, 1990).



Gambar 1. Bakteri *Streptococcus sanguis* (Geo *et al.*, 1996)

Klasifikasi bakteri *Streptococcus sanguis* (Brooks *et al.*, 2001) :

Kingdom : Monera

Divisio : Firmicutes

Class : Bacilli

Order : Lactobacilales

Family : Streptococcaceae

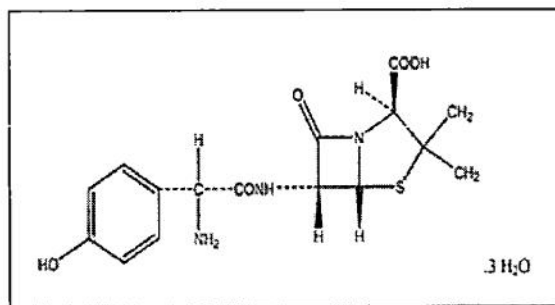
Genus : Streptococcus

Species : *Streptococcus sanguis*

Morfologi *Streptococcus sanguis* adalah berbentuk bulat sampai lonjong dengan diameter 0,6 – 1,0 μm , non motil, katalase negatif, tumbuh optimum pada suhu 37°C dengan pH antara 7,4 – 7,6. Morfologi koloni berwarna opak, berdiameter 0,5 - 1,0 mm, permukaannya kasar dan hanya 7% yang bersifat mukoid. *Streptococcus sanguis* termasuk jenis bakteri golongan *Streptococcus hemolyticus* tipe *alpha* yang secara normal dapat ditemukan dalam rongga mulut (Brooks *et al.*, 2001).

C. Amoksisilin

Menurut Ditjen POM (1995), amoksisilin memiliki rumus struktur seperti pada Gambar 2.



Gambar 2. Rumus struktur amoksisilin

Sifat kimia amoksisilin sebagai berikut:

Rumus molekul : $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5\text{S} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$

Berat molekul : 419,45 gram/mol.

365,9 gram/mol dalam bentuk anhidrat.

Pemerian : serbuk hablur, putih, praktis tidak berbau.

Kelarutan : sukar larut dalam air dan metanol, tidak larut dalam benzen, karbon tetraklorida dan kloroform.

Amoksisilin adalah antibiotik golongan β -laktam dengan spektrum luas (Siswandono, 2000). Amoksisilin aktif melawan bakteri gram positif yang tidak menghasilkan β -laktamase dan aktif melawan bakteri gram negatif karena obat tersebut dapat menembus pori-pori dalam membran fosfolipid luar (Neal, 2006). Amoksisilin digunakan untuk mengatasi infeksi yang disebabkan oleh bakteri gram negatif, seperti *Haemophilus Influenza*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* dan *Salmonella*. Amoksisilin juga dapat digunakan untuk mengatasi infeksi yang disebabkan oleh bakteri gram positif, seperti *Streptococcus pneumoniae*, *enterococci*, *nonpenicilinase-producing staphylococci* dan *Listeria*. Amoksisilin diindikasikan untuk infeksi saluran pernapasan, infeksi saluran kemih, infeksi klamidia, sinusitis, bronkitis, pneumonia, abses gigi dan infeksi rongga mulut lainnya (Siswandono, 2000).

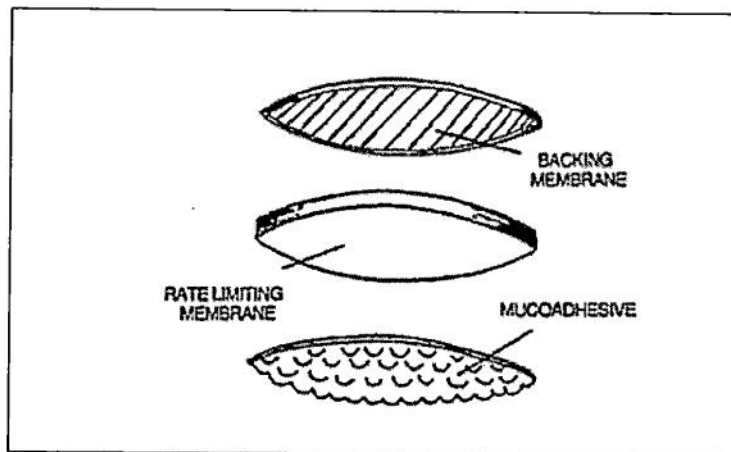
Mekanisme kerja amoksisilin adalah menghambat pembentukan mukopeptida yang diperlukan untuk sintesis dinding sel mikroba (Istiantoro dan Ganiswarna, 1995). Amoksisilin adalah derivat-hidroksi dengan aktivitas sama dengan ampisilin tetapi resorpsi amoksisilin lebih lengkap dan pesat dengan kadar dalam darah dua kali lipat. Amoksisilin memiliki waktu paruh 1 - 2 jam. Persentase pengikatan pada protein jauh lebih ringan daripada pen-G dan pen-V. Difusinya ke jaringan dan cairan tubuh lebih baik, antara lain ke dalam air liur pasien

bronkitis kronis. Kadar bentuk aktifnya dalam kemih jauh lebih tinggi daripada ampisilin (ca 70%) hingga lebih banyak digunakan pada infeksi saluran kemih. Efek samping amoksisilin yaitu dapat menyebabkan gangguan lambung dan usus, sedangkan rash lebih jarang terjadi (Tjay dan Kirana, 2002).

D. Patch Bukal

1. Deskripsi

Patch bukal adalah bentuk sediaan obat yang berdasarkan sistem mukoadhesif, ukuran ketipisan patch bukal antara 0,5 - 1,0 mm, apabila terlalu kecil akan menyulitkan dalam pemakaiannya (Mathiowitz *et al.*, 1999). *Drug release* pada suatu patch dikenal dengan metode tidak langsung. Menurut Lenaerts *et al.* (1990), patch terdiri dari 3 struktur yaitu (1) Permukaan dasar mukoadhesif terdiri dari polimer biodhesif polikarbopil, (2) Permukaan membran yang merupakan tempat terlepasnya obat, (3) Permukaan *impermeable backing membrane* untuk menghindari kehilangan obat dari bagian atas sediaan menuju rongga mulut. Desain bentuk patch dengan metode tersebut dapat dilihat pada Gambar 3.



Gambar 3. Desain Patch Bukal *unidirectional* (Lenaerts *et al.*, 1990)

2. Polimer Penyusun Patch

Polimer merupakan material yang berperan penting dalam preparasi patch. Beberapa jenis polimer menunjukkan sifat mukoadhesif. Polimer mukoadhesif adalah makromolekul alami atau sintesis yang mampu melekat pada permukaan mukosa melalui interaksi dengan molekul musin yang merupakan konstituen utama dari mukus (Grabovac *et al.*, 2005). Miller *et al.* (2005) menyatakan polimer terdiri dari polimer *semi-natural/natural* dan sintetik. Polimer *semi-natural/natural* diantaranya *agarose, chitosan, gelatin, hyaluronic acid, various gums (guar, hakea, xanthan, gellan, carrageenan, pectin, and sodium alginate)*, sedangkan polimer sintetik diantaranya turunan selulosa [*CMC, thiolated CMC, sodium CMC, HEC, HPC, HPMC, MC, methylhydroxyethylcellulose*], *poly(acrylic acid)-based polymers [CP, PC, PAA, polyacrylates, poly(2-hydroxyethyl methacrylate), poly(methacrylate), poly(alkylcyanoacrylate), poly(isohexylcyanoacrylate), poly(isobutylcyanoacrylate), copolymer of acrylic acid dan PEG]*, lainnya [*Poly(N-2-*

hydroxypropyl methacrylamide (HPMAm), polyoxyethylene, PVA, PVP, thiolated polymers].

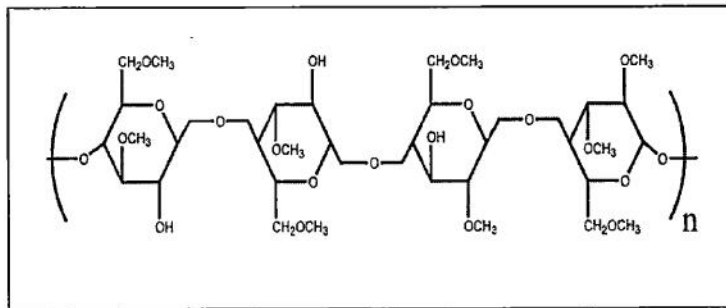
Salamat-Miller *et al.* (2005) menyatakan terdapat lima teori yang menjelaskan fenomena penempelan polimer pada mukosa yaitu adsorpsi, difusi, elektronik, fraktur dan pembasahan. Meskipun mekanisme penempelan polimer pada jaringan mukosa belum sepenuhnya dipahami, akan tetapi beberapa teori bioadhesi menyimpulkan bahwa bioadhesi terjadi melalui interaksi kimia. Interaksi kimia pada bioadhesi antara lain adalah interaksi elektrostatis, hidrofobik, Van der Waals, ikatan hidrogen ataupun pembelitan fisik (Salamat-Miller *et al.*, 2005).

E. HPMC

Hydroxy Propyl Methyl Cellulose (HPMC) merupakan suatu eter selulosa yang larut air, digunakan terutama dalam produksi sediaan dengan pelepasan terkontrol (Katzhendler *et al.*, 2000). HPMC memiliki rumus struktur seperti pada Gambar 4 dan memiliki berat molekul 10.000 - 1.500.000 Da. Karakteristik fisik HPMC berupa serbuk putih atau hampir putih, tidak berbau dan tidak berasa (Bahaudin *et al.*, 2012).

HPMC berfungsi sebagai agen pembentuk film dan *coating agent*. Terbentuknya film dan *coating agent* membuat patch terlapisi oleh film sebagai lapisan luarnya, sehingga patch yang terbentuk memiliki sifat yang tidak mudah rapuh (Rowe, 2009). Dalam hal daya lekat, Chowdary dan Rao (2003) membuktikan HPMC memiliki daya lekat yang baik.

HPMC juga berperan dalam mekanisme pelepasan obat. Salah satu mekanisme penting dalam proses pelepasan obat adalah dengan proses masuknya air, solven atau cairan tubuh ke dalam polimer hidrofil. Selama proses hidrasi HPMC, terbentuk lapisan gel di antara inti serbuk yang masih kering dan terjadi pengembangan (*swelling*) dari massa polimer (Tritt – Goc dan Kowalczyk, 2005). HPMC akan tererosi secara perlahan dan melarut sempurna pada rentang waktu 4 sampai 5 jam (Chowdary dan Rao 2003).

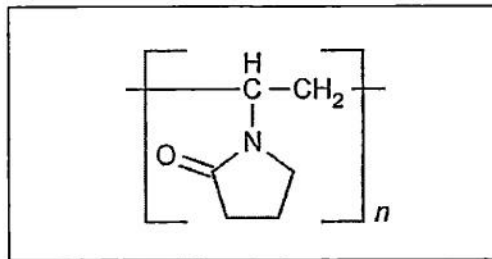


Gambar 4. Struktur HPMC

F. PVP

Polyvinylpyrrolidone (PVP) memiliki rumus struktur seperti pada Gambar 5 dan memiliki nama kimia *1-ethenyl-2 pyrrolidone homopolymer* dan juga mempunyai beberapa sinonim antara lain *kollidon*, *plasdone*, *poly(1-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)ethy-lene)*, *1-vynil-2-pyrrolidine polymer*, *polyvidone*, *polyvinylpyrrolidone* (Rowe, 2003). PVP merupakan polimer sintetik yang larut dalam air dan memiliki berat molekul 40.000 - 360.000 Da (Kadajji dan Betageri, 2011). Menurut Depkes RI (1979) PVP memiliki karakteristik fisik berupa serbuk putih atau putih kekuningan, berbau lemah atau tidak berbau dan bersifat higroskopis. PVP memiliki kelarutan yang baik dalam air, etanol (95%), kloroform dan tidak larut dalam eter.

Penggunaan PVP dalam penelitian formulasi tablet menunjukkan bahwa formula yang menggunakan PVP memiliki tingkat kerapuhan rendah dan daya ikat yang baik (Gupta dan Khar, 1992). PVP dapat berperan sebagai zat pengembang sehingga bermanfaat untuk meningkatkan pelepasan obat secara linear dan membentuk lapisan film serta dapat meningkatkan elastisitas patch (Patel *et al.*, 2007).



Gambar 5. Struktur PVP (Depkes RI, 1995)

G. Karakteristik Patch

1. Keseragaman Bobot

Keseragaman bobot ditentukan sebagai representasi dari keseragaman dosis yang dimuat dalam tiap lembar patch. Mengacu pada standar uji keseragaman bobot tablet, dari 20 patch yang ditimbang dihitung rata-rata tiap patch. Jika ditimbang satu persatu, tidak boleh lebih dari 2 patch yang masing-masing bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih dari 15%, dan tidak satu patch-pun yang bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih dari 30% (Depkes RI, 1979).

2. Keseragaman Ketebalan

Keseragaman ketebalan seperti halnya keseragaman bobot ditentukan sebagai representasi dari keseragaman dosis yang dimuat dalam tiap lembar patch. Ukuran ketebalan patch antara 0,5 - 1,0 mm, apabila terlalu tipis akan

menyulitkan dalam pemakaiannya, sedangkan apabila terlalu tebal akan menyebabkan rasa tidak nyaman (Mathiowitz *et al.*, 1999). Keseragaman ketebalan dapat diukur menggunakan *micrometer scrup* dan ditentukan dengan menghitung koefisien variansi. Mengacu syarat dari tablet, karakteristik fisik patch yang baik harus memiliki keseragaman dimensi, kecuali dinyatakan lain, diameter patch tidak lebih dari 3 kali dan tidak kurang dari 1,33 tebal patch (Depkes RI, 1979).

3. *Swelling (% swelling)*

Salah satu karakteristik yang sangat penting apabila patch akan digunakan dalam aplikasi biomedis adalah % *swelling* (%S). *Percent age swelling* menunjukkan kemampuan suatu material untuk menyerap suatu larutan di lingkungannya baik air maupun cairan tubuh hingga mencapai keadaan setimbangnya. Banyaknya cairan yang mampu diserap oleh patch mempengaruhi kemampuan difusi patch yaitu kemampuan material patch dalam mengembang sehingga dapat meningkatkan pelepasan obat secara linear. *Percent age swelling* patch diuji menggunakan NaCl fisiologis sebagai analog cairan tubuh. Besarnya %S dapat dihitung menggunakan Persamaan 1.

$$\% S = \frac{W_w - W_d}{W_d} \times 100 \quad (1)$$

Dimana:

%S : *Percent age swelling*.

Ww : berat basah sampel setelah direndam di dalam NaCl fisiologis.

Wd : berat kering sebelum sampel direndam di dalam NaCl fisiologis.

H. Uji Daya Antibakteri

Pengujian antimikroba terhadap spesies bakteri dapat dilakukan dengan beberapa cara, yaitu menggunakan metode difusi dan metode dilusi (Jutono *et al.*, 1980). Metode difusi agar merupakan metode yang paling sering digunakan untuk mengetahui kepekaan suatu bakteri terhadap antibiotik (Jawetz *et al.*, 1996). Prinsip dari metode difusi agar (*agar diffusion method*) yaitu mikrobia uji diinokulasikan pada medium agar dalam cawan petri kemudian *paperdisk* yang mengandung zat antimikrobia diletakkan di atas permukaan agar tersebut. Selama inkubasi, senyawa uji dihantarkan dari *paperdisk* ke permukaan media agar. Setelah diinkubasi, garis tengah atau diameter hambatan jernih (zona jernih) yang mengelilingi *paperdisk* merupakan ukuran kekuatan hambatan suatu senyawa terhadap bakteri yang diuji (Madigan *et al.*, 2000). Sedangkan dilusi cair yaitu salah satu metode yang digunakan untuk mengukur *Minimal Inhibitory Concentration* (MIC) (Madigan *et al.*, 2000).

I. *One Way ANOVA*

Analisi of variance atau ANOVA merupakan salah satu teknik analisis *multivariate* yang berfungsi untuk membedakan rerata lebih dari dua kelompok data dengan cara membandingkan variansinya. Analisis varian termasuk dalam kategori statistik parametrik. Sebagai alat statistik parametrik, maka untuk dapat menggunakan rumus ANOVA harus terlebih dahulu perlu dilakukan uji asumsi (Ghozali, 2009). Beberapa asumsi yang harus dipenuhi pada uji ANOVA adalah:

1. Sampel berasal dari kelompok yang independen
2. Varian antar kelompok harus sama

3. Data masing-masing kelompok terdistribusi normal

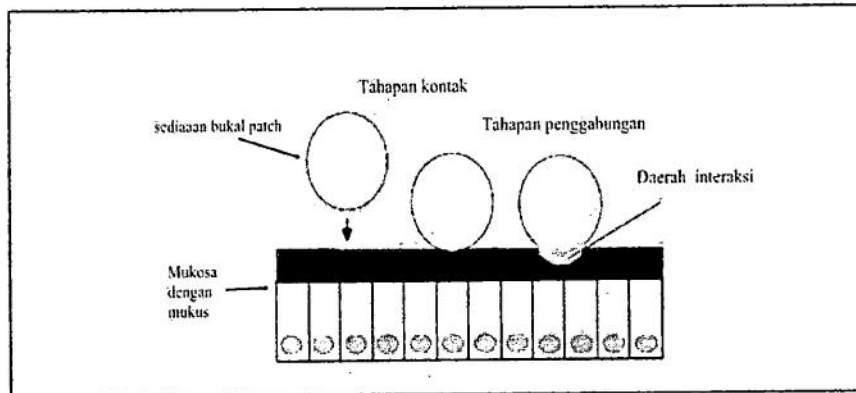
Asumsi pertama harus dipenuhi pada saat pengambilan sampel yang dilakukan secara random terhadap beberapa (>2) kelompok yang independen, yang mana nilai pada satu kelompok tidak tergantung pada nilai kelompok lain. Sedangkan pemenuhan terhadap asumsi kedua dan ketiga dapat dicek jika data telah dimasukkan ke komputer, jika asumsi ini tidak terpenuhi dapat dilakukan transformasi terhadap data. Apabila proses transformasi tidak juga dapat memenuhi asumsi ini maka uji ANOVA tidak valid untuk dilakukan, sehingga harus menggunakan uji non-parametrik misalnya Kruskal Wallis.

J. Landasan Teori

Patch bukal adalah bentuk sediaan obat yang berdasarkan sistem mukoadhesif (Mathiowitz *et al.*, 1999). Mekanisme mukoadhesif secara umum dibagi menjadi 2 tahap yaitu tahapan kontak dan tahapan penggabungan. Tahapan pertama adalah tahapan kontak dimana terjadi kontak antara polimer mukoadhesif dan membran mukus. Pada tahap ini juga terjadi proses perluasan dan pengembangan dari basis patch sehingga dapat kontak dengan lapisan mukus. Sedangkan pada tahapan kedua yaitu tahap penggabungan, basis dari mukoadhesif diaktifkan oleh adanya kelembaban. Kelembaban memungkinkan molekul mukoadhesif untuk pecah keluar dan menghubungkan antara ikatan Van Der Waals dengan ikatan hidrogen. Ikatan hidrogen adalah ikatan yang terbentuk antara atom H dengan atom-atom yang bersifat elektronegatif seperti O, F, atau N, sedangkan ikatan Van der Waals terjadi pada senyawa polar yang tidak membentuk ikatan hidrogen, seperti HCl,

HBr, atau senyawa nonpolar yang memiliki sedikit perbedaan keelektronegatifan.

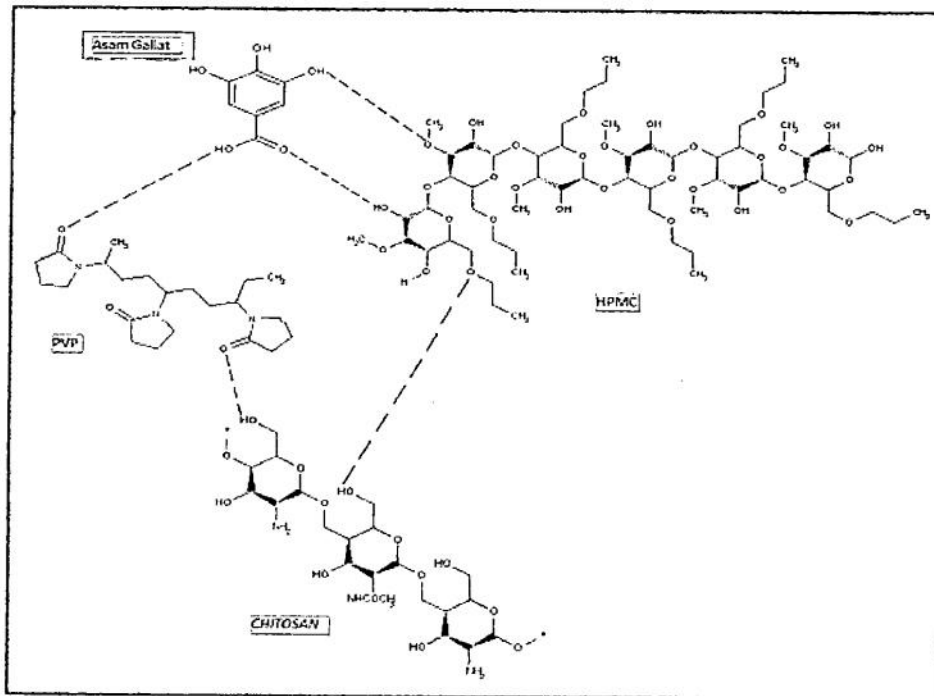
Kedua tahapan dapat dilihat pada Gambar 6.



Gambar 6. Tahapan proses mukoadhesif (Roy *et al.*, 2010)

Agar didapatkan aktifitas tersebut maka dibutuhkan suatu polimer yang sesuai. Dalam hal ini, peneliti akan menggunakan kombinasi dua polimer, yaitu HPMC dan PVP.

PVP memiliki sifat hidrofilik dan mudah larut dalam air sehingga mampu menarik air disekitarnya. Semakin cepat dan semakin banyak jumlah air yang ditarik, semakin cepat pula matriksnya terbasahi sehingga pembentukan gel akan lebih cepat, dan adanya gugus karbonil pada PVP akan membentuk ikatan hidrogen dengan gugus fungsional polimer mukoadhesif lainnya (Bahaudin *et al.*, 2012). Dalam penelitian Marfiana (2014), PVP dapat berikatan atau membentuk *crosslink* dengan polimer HPMC dan *chitosan* serta zat aktif asam galat seperti pada Gambar 7. Ikatan *crosslink* merupakan proses kimia yang menghubungkan rantai polimer yang satu dengan yang lainnya melalui ikatan kovalen dan ionik.



Gambar 7. Ilustrasi *crosslink* pembentukan patch (Marfiana, 2014)

Dalam penelitian ini PVP dikombinasikan dengan HPMC karena kemampuan mukoadhesif dari PVP kurang begitu baik, sehingga perlu dikombinasikan dengan polimer lain (Bahaudin *et al.*, 2012).

HPMC merupakan polimer semi sintesis yang bersifat hidrofilik dan *biodegradable* yang dapat terdegradasi oleh enzim selulose. Meskipun demikian HPMC telah banyak digunakan sebagai eksipien dalam formulasi sediaan farmasi oral dan topikal. HPMC umumnya tidak beracun dan non-iritan, sehingga walaupun tidak dapat dicerna dalam tubuh manusia, HPMC tetap aman apabila tertelan (Rowe *et al.*, 2006). Ketika terjadi kontak dengan air atau cairan GIT maka akan terjadi hidrasi dan peregangan rantai sehingga dapat membentuk lapisan gel kental. Pelepasan obat dapat terjadi melalui difusi dan atau erosi dari matriks (Bahaudin *et al.*, 2012).

Kombinasi HPMC dan PVP diduga akan membentuk *crosslink* seperti halnya *crosslink* yang terjadi pada Gambar 7. *Crosslink* antara HPMC dan PVP terjadi karena adanya ikatan hidrogen antara gugus -H pada HPMC dengan gugus -O yang dimiliki oleh polimer PVP. Patch akan terbentuk ketika masing-masing polimer dilarutkan dalam pelarutnya dan akan membentuk gel dimana masing-masing polimer akan saling membentuk suatu anyaman.

Patch yang efektif adalah patch yang bisa melepaskan obatnya. Pelepasan obat dari sediaan mukoadhesif dapat terjadi ketika patch melekat pada mukosa. Pelepasan obat juga dapat terjadi melalui proses difusi dan atau proses erosi dari matriks. Obat akan lepas secara difusi ketika patch mengalami *swelling*, sedangkan ketika patch larut oleh cairan mukosa, obat lepas melalui proses erosi. Dalam penelitian ini, amoksisilin diperkirakan akan lepas dari bentuk sediaan patch dengan mekanisme serupa.

Amoksisilin adalah antibiotik golongan β -laktam dengan spektrum luas (Siswandono, 2000) yang memiliki mekanisme kerja sebagai penghambat pembentukan mukopeptida yang diperlukan untuk sintesis dinding sel mikroba (Siswandono, 2000; Istiantoro dan Ganiswarna, 1995). Uji aktifitas antibakteri, patch yang mengandung zat aktif/obat amoksisilin diujikan pada media bakteri. Pertumbuhan bakteri yang dalam penelitian ini adalah *Streptococcus sanguis* dapat terhambat melalui mekanisme tersebut diatas dengan aplikasi patch amoksisilin. Selanjutnya hasil dari penelitian ini akan dianalisis secara kuantitatif menggunakan metode statistik parametrik yaitu *One Way ANOVA*.

K. Hipotesis

Hipotesis dalam penelitian ini adalah:

1. HPMC dan PVP dapat diformulasikan menjadi patch dengan bahan aktif/obat amoksisilin.
2. Patch amoksisilin yang dihasilkan efektif dalam menghambat pertumbuhan *Streptococcus sanguis*.