

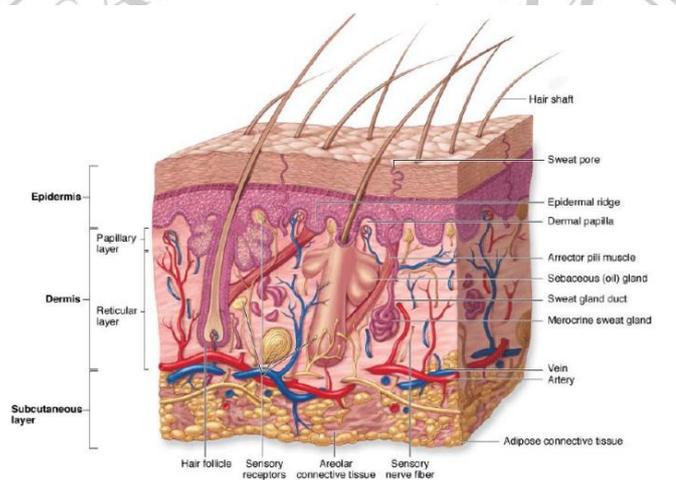
## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Tinjauan Tentang Kulit

##### 2.1.1 Definisi Kulit

Kulit adalah bagian luar tubuh yang membatasi lingkungan hidup dan manusia, Kulit merupakan organ tubuh yang penting dan vital, yang mencerminkan kesehatan dan kehidupan manusia itu sendiri, dan menyumbang sekitar 15% dari berat badan. Fungsi spesifik kulit ditentukan oleh sifat epidermis. Contoh kulit dan turunannya termasuk rambut, kuku, kelenjar sebaceous, kelenjar keringat, dan kelenjar susu (Kalangi *et al.*, 2013).



**Gambar 2. 1** Struktur Kulit (L. Mescher, 2013)

##### 2.1.2 Struktur Kulit

Kulit memiliki dua lapisan utama :

###### 1. Lapisan Epidermis

Lapisan kulit yang terdiri dari lapisan tanduk dan epitel berlapis yang datar. Karena tidak ada arteri darah atau getah bening pada lapisan epidermis, maka lapisan ini sepenuhnya bergantung pada kapiler lapisan kulit untuk mengangkut nutrisi dan oksigen. Terdapat lima lapisan dalam epidermis yaitu :

a. Stratum Korneum

Lapisan ini banyak mengandung lapisan sel mati. Sel-sel ini berbentuk pipih tanpa nukleus, dengan keratin yang menggantikan sitoplasma. Sel permukaan adalah zat tanduk yang mengalami dehidrasi terus-menerus dan mengelupas.

b. Stratum Lusidum

Ini adalah lapisan transparan tanpa organel atau nukleus yang terdiri dari dua hingga tiga lapisan sel datar tembus pandang. Lapisan ini tidak memiliki daya rekat, meskipun memiliki sedikit demosom, sehingga garis celah yang memisahkan stratum korneum dapat terlihat.

c. Stratum Granulosum

Lapisan ini terdiri dari dua hingga empat lapisan sel yang tersebar yang dikemas dengan butiran. Butiran keratohialin adalah basofil yang terlihat di bawah mikroskop elektron. Ternyata menjadi partikel amorf dengan ribosom di sekitarnya tetapi tidak ada membran. Ditempelkan pada permukaan butiran adalah mikrofiliamen.

d. Stratum Spinosum

Lapisan yang terbuat dari banyak lapisan sel poligonal berinti lonjong yang besar. Apabila dilihat pada perbesaran objektif 45x, sitoplasma berwarna kebiruan, dan dinding sel di sebelahnya menyerupai taju yang menghubungkan satu sel dengan sel lainnya.

e. Stratum Basal

Lapisan paling bawah, juga dikenal sebagai lapisan benih atau lapisan basal, terdiri dari satu lapisan sel yang tersusun berjajar di atas membran basal dan melekat pada dermis di bawahnya. Sel-sel memiliki inti yang besar dan sitoplasma basofilik, dan berbentuk kubus atau silinder sesuai dengan ukurannya (Kalangi *et al.*, 2013).

2. Lapisan Dermis

Lapisan ini adalah lapisan yang dimana terdapat papila kulit, yang terdiri dari beberapa bagian lapisan :

a. Stratum Papilaris

Lapisan ini merupakan lapisan yang tersusun lebih longgar, dimana terdapat papila kulit yang jumlahnya antara 50 hingga 250/mm<sup>2</sup>. Pada tempat-tempat yang memiliki tekanan paling tinggi, seperti telapak kaki jumlah papila paling banyak dan lebih dalam. Pembuluh kapiler yang terlihat pada beberapa papila memberikan nutrisi pada epitel yang menutupinya

b. Stratum Retikularis

Lapisan ini merupakan lapisan yang lebih dalam dan lebih tebal. Jaringan yang padat dibentuk oleh sejumlah serat elastin dan kumpulan kolagen kasar. Jaringan ini lebih terbuka dibagian yang lebih dalam, dimana folikel rambut, keringat dan kelenjar sebacea, dan jaringan lemak dikemas ke dalam ruang diantaranya. Fasia superfisial atau hipodermis merupakan jaringan kulit ikat longgar yang kaya akan sel-sel lemak dan bergabung dengan lapisan retikuler dibawahnya (Kalangi *et al.*, 2013).

## 2.2 Tinjauan Tentang Jerawat

### 2.2.1 Definisi Jerawat

Unit pilosebacea yang mencakup folikel rambut yang melekat pada kelenjar minyak kulit dipengaruhi oleh jerawat. Lesi non-inflamasi seperti komedo terbuka dan tertutup serta lesi inflamasi seperti papula dan pustula juga terpengaruh, dan jaringan parut dengan derajat yang bervariasi. Daerah wajah, leher, dada bagian atas, bahu, dan punggung dengan kepadatan unit pilosebaceous tertinggi adalah tempat paling umum timbulnya jerawat. Nodul dan kista adalah ciri khas jerawat nodulistik yang parah (Williams *et al.*, 2012).

### 2.2.2 Faktor Penyebab Jerawat

Banyaknya penyebab seperti hormonal, psikologis, musiman, pola makan, pemicu stres, kelenjar sebaceous aktif, bakteri, infeksi, kosmetik, dan zat lainnya, yang dapat menyebabkan jerawat. Infeksi bakteri memperburuk jerawat, yang terutama disebabkan oleh kelenjar minyak yang berlebihan. Mikroorganisme tersebut adalah *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, dan *P. acne* (Meilina & Hasanah, 2018).

### 2.2.3 Tingkatan Jerawat

Dilihat dari jenisnya, jenis-jenis jerawat meliputi:

1. *Acne punctate*: Komedo putih atau hitam yang menyebabkan munculnya jerawat.
2. *Acne papulose*: Jerawat kecil yang meradang dan berbentuk seperti papula.
3. *Acne pustulosa*: jerawat yang muncul sebagai bintil yang mengeluarkan nanah.
4. *Acne indurate*: jerawat yang menyerupai abses dan biasanya disebabkan oleh infeksi bakteri *Staphylococcus epidermidis*.
5. *Cystic acne* (jerawat batu): kondisi di mana wajah dipenuhi dengan jerawat yang sangat besar dan banyak. cukup banyak hingga memenuhi wajah.
6. Tergantung pada seberapa parahnya, jerawat dapat dibagi menjadi:
7. Jerawat tingkat 1 adalah komedo yang biasanya ditemukan pada remaja.
8. Jerawat tingkat 2 ditandai dengan jumlah komedo yang banyak disertai dengan beberapa pustula dan papula kecil.
9. Jenis jerawat yang paling umum, yang dikenal sebagai jerawat tingkat tiga, ditandai dengan papula dan pustula yang meradang.
10. Adanya kista dan nodul berwarna keunguan hingga kehitaman mengindikasikan jerawat tingkat empat. Ini adalah kasus jerawat yang paling parah (Gunawan dkk., 2017).

### 2.2.4 Pengobatan Jerawat

Meskipun jerawat merupakan penyakit yang dapat disembuhkan dengan sendirinya, masih banyak orang yang mengalaminya, terutama mereka yang tidak percaya diri dengan penampilan mereka. Jerawat merupakan kelainan dengan insiden tinggi dan asal usulnya tidak pasti, oleh karena itu pilihan pengobatan dapat bervariasi. Berdasarkan penelitian Fitzpatrick yang dilakukan pada tahun 2008. Jerawat diobati dengan menghilangkan penyumbatan pada saluran yang menyebabkan kondisi tersebut, mengurangi produksi minyak berlebihan, dan menyembuhkan koloni bakteri yang menyebabkan kondisi tersebut (Sirajudin *et al.*, 2019).

Salah satu cara untuk mengobati jerawat adalah penggunaan antibiotik. Selain obat sintetik dan kontrasepsi oral, pilihan pengobatan antibiotik termasuk

eritromisin, klindamisin, dan tetrasiklin. Namun, penggunaan antibiotik dan obat lain secara tidak tepat dapat menimbulkan dampak buruk tertentu, termasuk efek samping dan resistensi. dampak buruk. Oleh karena itu, sangat penting untuk memilih terapi alternatif dengan sifat antibakteri yang menjanjikan dan efek samping yang minimal dan aman digunakan sebagai agen antibakteri (Meilina & Hasanah, 2018).

Penelitian telah menunjukkan bahwa memanfaatkan bahan-bahan alami, seperti tanaman, sebagai pengganti obat-obatan dapat membantu menyembuhkan jerawat tanpa menimbulkan efek samping negatif. Banyak tanaman telah terbukti memiliki kualitas anti-jerawat; namun, kualitas antibakteri setiap tanaman herbal itu unik, begitu pula bahan dan cara kerjanya memiliki beberapa mode operasi (Mardhika dkk., 2018).

#### **2.2.5 Prevalensi Jerawat**

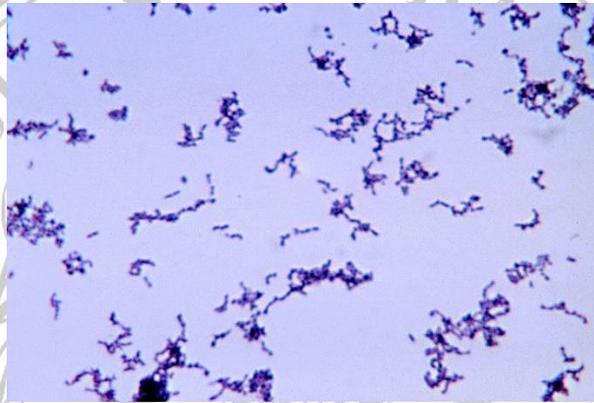
Sebanyak 9,4% orang di seluruh dunia menderita jerawat, menjadikannya penyakit kedelapan yang paling sering terjadi di seluruh dunia. Insiden jerawat pada remaja terjadi pada rentang usia 14-17 tahun untuk wanita dan 16-19 tahun untuk pria. Di Amerika Serikat, 40-50 juta orang, atau 85% dari populasi, memiliki jerawat. Usia 12 hingga 24 tahun. Hampir semua remaja di Indonesia berjuang melawan jerawat; 85% di antaranya memiliki jerawat ringan, dan 15% memiliki jerawat parah. Menurut laporan penelitian Dermatologi Kosmetik Indonesia, jumlah penderita jerawat meningkat 10% setiap tahunnya, mencapai 60% pada tahun 2006, 80% pada tahun 2007, dan 90% pada tahun 2009 (Imasari & Emasari, 2022).

Di antara bakteri yang dapat menyebabkan jerawat antara lain *Propionibacterium acnes*, *Stapylococcus aureus*, dan *Stapylococcus epidermis*. *Propionibacterium acnes* yang berbentuk batang dan bersifat gram positif adalah flora umum yang berperan dalam perkembangan jerawat. *Propionibacterium acnes* mengeluarkan enzim hidrolitik yang menyebabkan kerusakan pada folikel polisebasea dan juga membuat lipase, protease, lesitinase, dan neurimidase, yang semuanya sangat penting dalam proses inflamasi (Handayani *et al.*, 2013).

### 2.3 Tinjauan Tentang Bakteri *P. acne*

*P. acne* merupakan salah satu jenis bakteri gram positif anaerob yang menyebabkan iritasi kulit. Perkembangan jerawat dapat dipengaruhi oleh bakteri *P. acne*. *P. acne* melepaskan enzim yang disebut hidrolase yang memecah beberapa unit kelenjar polisebasea dan melepaskan protease, lesitinase, lipase, hialuronidase, dan cereamidase/neuramidase. Asam lemak tak jenuh diubah menjadi asam lemak jenuh oleh *P. acne*, yang mengeraskan sebum dan mengiritasi kulit. Bakteri *P. acne* akan berkembang biak sebagai respons terhadap peningkatan produksi sebum (Meilina & Hasanah, 2018).

#### 2.3.1 Klasifikasi Bakteri *P. acne*



**Gambar 2. 2** *Propionibacterium acne* (Howse *et al.*, 2007)

*P. acne* adalah salah satu bakteri yang dapat mengkolonisasi suatu area dan menghasilkan jerawat. Bakteri ini termasuk dalam kategori berikut :

Kingdom	: Bacteria
Phylum	: Actinobacteria
Class	: Actinobacteria
Order	: Actinomycetales
Family	: Propionibacteriaceae
Genus	: <i>Propionibacterium</i>
Spesies	: <i>P. acne</i>

#### a. Sifat Biakan

Suhu optimal untuk pertumbuhan *Propionibacterium acne* adalah sekitar 30-37 derajat Celsius, yang mencerminkan suhu tubuh manusia. Mereka dapat tumbuh

pada suhu yang lebih rendah tetapi memerlukan kondisi yang lebih hangat untuk pertumbuhan yang optimal.

#### **b. Sifat Pertumbuhan**

*P. acne* adalah bakteri anaerob obligat, yang berarti mereka tumbuh paling baik dalam lingkungan dengan sedikit atau tanpa oksigen. Mereka juga dapat tumbuh dalam kondisi mikroaerofilik, di mana oksigen hadir dalam konsentrasi rendah (Jawetz, 2007).

#### **c. Sifat Biokimia**

*Propionibacterium acne* memiliki beberapa sifat biokimia yang membedakannya dari bakteri lain. Berikut adalah beberapa sifat biokimia utama dari *Propionibacterium acne* yaitu katalase negatif, oksidase negatif, fermentasi glukosa, penggunaan asam laktat, pigmen, penggunaan propionat, anaerob obligat. Untuk identifikasi yang lebih lanjut, *Propionibacterium acne* dapat diuji menggunakan tes biokimia seperti uji katalase negatif, tes oksidase negatif, dan kemampuan untuk menghasilkan asam dari glukosa (fermentasi glukosa) (Jawetz, 2007).

#### **d. Daya Tahan**

*Propionibacterium acne* memiliki kemampuan untuk bertahan hidup dalam kondisi yang ekstrem dan dapat dikriopreservasi dengan baik untuk penyimpanan jangka panjang dengan bantuan krioprotektan seperti gliserol (Jawetz, 2007).

### **2.3.2 Morfologi dan Identitas Bakteri *P. acne***

Spesimen klinis termasuk bakteri anaerob berbentuk batang, gram positif, non-motil yang dikenal sebagai *P. acne*. Meskipun sebagian besar strain dan tipe *P. acne* merupakan bakteri anaerob obligat yang tumbuh paling baik, strain dan tipe tertentu bersifat aerotoleran dan tetap menunjukkan pertumbuhan anaerob yang unggul. Bakteri ini memiliki kemampuan menghasilkan asam propionat, sesuai dengan namanya (Hidayah, 2016). Bakteri gram positif ditandai dengan warna ungu sedangkan bakteri gram negatif ditandai dengan warna merah muda. Pewarnaan bakteri dilakukan dengan ditambahkan satu atau dua tetes larutan kristal violet dan satu atau dua tetes larutan lugol (Dewi Safrida *et al.*, 2012).

Genus *P. acne* terdiri dari gram positif, berbentuk batang, nonmotil, tidak membentuk pori, anaerob, tetapi toleran terhadap O<sub>2</sub>, sel tunggal, berpasangan, atau

rantai pendek dalam berbagai konfigurasi. Selain itu, mereka bersifat katalase positif, yang berarti mereka dapat memfermentasi glukosa untuk menghasilkan banyak asam asetat dan propionat (Mardhika *et al.*, 2018). *Propionibacterium acne* adalah bakteri anaerob obligat, yang berarti mereka tumbuh paling baik dalam lingkungan yang memiliki sedikit atau tidak ada oksigen. Penyimpanan dalam kondisi anaerob atau dengan penggunaan perangkat yang menghilangkan oksigen dari lingkungan adalah penting. Bakteri *Propionibacterium acne* dapat disimpan dalam media kultur yang sesuai, seperti agar nutrient atau agar darah. Media ini mengandung nutrisi yang diperlukan untuk pertumbuhan bakteri. Suhu penyimpanan yang ideal untuk *Propionibacterium acne* adalah sekitar 4-8 derajat Celsius. Suhu ini mencegah pertumbuhan berlebihan atau kematian sel yang dapat terjadi pada suhu yang terlalu tinggi atau terlalu rendah (Meilina & Hasanah, 2018).

## 2.4 Tinjauan Tanaman Daun Sirih (*Piper betle* L.)

### 2.4.1 Klasifikasi Daun Sirih (*Piper betle* L.)



**Gambar 2. 3** Daun Sirih (*Piper betle* L.) (Bachman *et al.*, 2024)

Daun sirih adalah tanaman obat yang menjanjikan yang telah terbukti secara ilmiah memiliki berbagai kualitas penyembuhan untuk penyakit (Chakraborty & Shah, 2011). Daun sirih hijau Masyarakat menggunakan daun sirih hijau sebagai obat untuk menghentikan pendarahan, Gatal-gatal, sariawan, dan mengobati penyakit yang disebabkan oleh jamur atau bakteri (Qonitah & Ahwan, 2018). Daun sirih memiliki klasifikasi tanaman sebagai berikut :

Kingdom : Plantae  
 Division : Magnoliophyta  
 Class : Magnoliopsida

Ordo : Piperales  
Family : Piperaceae  
Genus : Piper  
Spesies : *Piper betle linn*

(Bustanussalam *et al.*, 2015)

#### **2.4.2 Morfologi Daun Sirih**

Sirih adalah tanaman milik keluarga *Piperaceae* yang tumbuh hingga ketinggian 5 hingga 15 meter. Ia merambat dan bertumpu pada batang tanaman lain. Sirih adalah tanaman dengan daun tunggal yang secara sporadis ditemukan dalam berbagai bentuk, termasuk bulat telur dan telur lonjong. Pangkalnya agak membulat atau berbentuk hati, dengan ujung runcing, dengan panjang sekitar 5-18 cm dan lebar 3-12 cm. memiliki ciri-ciri daun berwarna hijau yang rata, mengkilat, dan memiliki tulang daun yang agak tenggelam di permukaan atas. Permukaan bawahnya kusam dan sedikit kasar, dan rasanya pedas serta memiliki bau aromatik yang khas. Permukaan kulitnya kasar dan berserat, serta batangnya bulat dan lunak dengan warna hijau kecoklatan. (Bustanussalam dkk., 2015).

#### **2.4.3 Minyak Atsiri Daun Sirih (*Piper betle L.*)**

Daun sirih mengandung 4,2% minyak atsiri, yang sebagian besar terdiri dari betephenol yang berperan sebagai antibakteri (Dwianggraini *et al.*, 2023). Daun sirih juga mengandung alkaloid, fenol, flavonoid, tannin, saponin, glikosida, terpenoid, dan steroid. Senyawa fenol yang berperan selaku antibakteri bekerja melalui cara menghambat pertumbuhan bakteri juga membunuh mikroba. Senyawa tannin dan flavonoid yang juga berkontribusi sebagai antibakteri bekerja dengan cara mengganggu konsentrasi kalium bakteri Gram positif sehingga menyebabkan disfungsi membrane sitoplasma (Lubis *et al.*, 2020).

No	RT	Area (%)	BM	RM	Nama Senyawa
1	5.249	1.74	134	C <sub>5</sub> H <sub>10</sub> O <sub>4</sub>	Asetil 1,2,3-propanatriol
2	5.312	0.56	154	C <sub>10</sub> H <sub>18</sub> O	3,7-Dimetil-1,6-oktadien-3-ol
3	6.122	1.03	154	C <sub>10</sub> H <sub>18</sub> O	4-Metil-1-(1-metiletil)-3-sikloheksen-1-ol
4	6.280	0.50	148	C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> O	p-Alil-anisol
5	6.591	3.52	134	C <sub>5</sub> H <sub>10</sub> O <sub>4</sub>	Asetil 1,2,3-propanatriol
6	6.620	1.14	134	C <sub>5</sub> H <sub>10</sub> O <sub>4</sub>	Asetil 1,2,3-propanatriol
7	6.712	1.89	134	C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> O	4-(2-propenil)-fenol
8	7.139	0.63	196	C <sub>12</sub> H <sub>20</sub> O <sub>2</sub>	Asetil 4-Metil-1(1-metiletil)-3-siklo heksen-1-ol
9	7.494	0.67	176	C <sub>7</sub> H <sub>12</sub> O <sub>5</sub>	Di-asetil 1,2,3-propanatriol
10	7.714	25.03	164	C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> O <sub>2</sub>	Eugenol
11	7.770	0.65	196	C <sub>12</sub> H <sub>20</sub> O <sub>2</sub>	Etil krisantemat
12	7.813	1.53	204	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub>	□-Cubebena
13	7.912	0.83	204	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub>	Dekahidro-siklobuta(1,2,3,4) disiklopentena
14	8.091	0.58	204	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub>	2,6-Dimetil-6-(4-metilpentil) bisiklo[3.1.1]hep-2-ena
15	8.229	1.51	204	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub>	Kariofilena
16	8.270	0.62	204	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub>	2,6-Dimethyl-6-(4-methylpentyl) bicyclo[3.1.1]hep-2-ene
17	8.478	1.12	176	C <sub>7</sub> H <sub>12</sub> O <sub>5</sub>	Di-asetil-1,2,3-propanatriol
18	8.535	12.08	150	C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> O <sub>2</sub>	Asam 2,5-dimetilbenzoat
19	8.697	8.36	204	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub>	1,2,3,4,4a,5,6,8a-Oktahidro-7-metilnaftalena
20	8.860	7.18	204	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub>	Dekahidro-4a-metil-1-metil enil naftalena
21	8.934	13.43	204	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub>	1,2,3,4,4a,5,6,8a-Oktahidro-4a-metilnaftalena
22	9.074	1.94	206	C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> O <sub>3</sub>	Asetil-2-metoksi-4-(2-propenil)-fenol
23	9.149	1.11	204	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub>	[1S-(1.□.,4a.□.,8a.□.)]-1,2,4a,5,8, 8a-Heksahidro-4,7-dimetil-1-(1-metil etil)-naftalena
24	9.193	1.36	204	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub>	[1aR-(1a.□.,7.□.,7a.□.,7b.□.)]-1a,2,3,5,6,7,7a,7b-Oktahidro-1,1,7,7a-tetrametil-1H-siklopropa[a] naftalena
25	11.045	0.98	240	C <sub>15</sub> H <sub>28</sub> O <sub>2</sub>	Dodecyl akrilat
26	13.911	1.14	284	C <sub>18</sub> H <sub>36</sub> O <sub>2</sub>	Etil heksadekanoat
27	14.851	3.78	296	C <sub>20</sub> H <sub>40</sub> O	Phytol
28	15.239	0.60	308	C <sub>20</sub> H <sub>36</sub> O <sub>2</sub>	Etil linoleat
29	15.593	0.60	312	C <sub>20</sub> H <sub>40</sub> O <sub>2</sub>	Oktadecyl asetat
30	15.697	3.48	268	C <sub>18</sub> H <sub>36</sub> O	Heksadecyl oxiran
31	18.105	0.91	340	C <sub>23</sub> H <sub>32</sub> O <sub>2</sub>	2,2'-Metilenebis[6-(1,1-dimetiletil)-4-metil-fenol

**Gambar 2. 4** Komposisi Minyak Atsiri Daun Sirih (Nayaka *et al.*, 2021)

#### 2.4.4 Mekanisme Antibakteri Minyak Atsiri Daun Sirih

Karena minyak atsiri bekerja melawan bakteri dengan cara mengganggu pembentukan membran, yang juga dikenal sebagai dinding sel, minyak atsiri mencegah atau menyebabkan pembentukan struktur yang tidak tepat. Mayoritas minyak atsiri dengan aktivitas antibakteri memiliki gugus fungsi karbonil dan hidroksil (Dwianggraini *et al.*, 2023).

Extract/Preparation/Isolate (Unit for Activities)	Method	BACTERIA SPECIES	Activities		Recalculated (%)		MBC/MIC	Inhibition Zone (mm)
			MIC	MBC	MIC	MBC		
Ethyl acetate (µg/mL)		<i>Streptococcus gordonii</i> DMST 38731	0.50	2.00	0.00005	0.0002	4**	12.50 ± 0.70
		<i>Streptococcus mutans</i> DMST 18777	1.00	2.00	0.0001	0.0002	2*	11.00 ± 0.00
Ethanol Extract-Ag nanoparticles	Agar well diffusion Kirby-Bauer's Disc diffusion	<i>Staphylococcus aureus</i> (CI)	-	-	-	-	-	2.500–20.375
		<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	-	-	-	-	-	32.78 ± 0.64
Extract-CaO nanoparticles	Agar well diffusion	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	-	-	-	-	-	13
		<i>Streptococcus mutans</i> MTCC 890	-	-	-	-	-	12
BLEO-nanoemulsion (µL/mL)	Microdilution plate	<i>Staphylococcus aureus</i> MTCC 1144	0.5–0.75	1–1.5	0.05–0.075	0.1–0.15	2*	-
		<i>Bacillus cereus</i> MTCC 1272	0.5–0.75	0.75–1.5	0.05–0.075	0.1–0.15	2*	-
BLEO (mg/mL)	Micro-dilution broth & growth inhibitory assay	<i>Escherichia faecalis</i> (CI)	4	4	0.4	0.4	1*	-
		<i>Propionibacterium acnes</i> ATCC 6919	1	1	0.1	0.1	1*	-
		<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	0.5	0.5	0.05	0.05	1*	-
		<i>Staphylococcus epidermidis</i> ATCC 12228	0.5	0.5	0.05	0.05	1*	-
		<i>Streptococcus peroris</i> (CI)	2	2	0.2	0.2	1*	-
		MRSA (CI)	8	8	0.8	0.8	1*	-
		<i>Staphylococcus epidermidis</i> ATCC 12228	1-2	-	0.1–0.2	-	-	-
BLEO+Gentamicin (mg/mL)	Micro-dilution broth & growth inhibitory assay	<i>Staphylococcus epidermidis</i> ATCC 12228	1-2	-	0.1–0.2	-	-	
Allylpyrocatechols I (µg/mL)	Kirby–Bauer disk diffusion	<i>Streptococcus sanguinis</i> ATCC 10566	39.1	78.1	0.00391	0.00781	2*	11.85–25.15
4-allylpyrocatechol (µg/mL)	Broth microdilution	<i>Streptococcus intermedius</i> DMST 42700	200	500	0.02	0.05	2.5*	-
		<i>Streptococcus mutans</i> DMST 41283	200	500	0.02	0.05	2.5*	-

BLEO = betel leaves essential oil, CI = Clinical isolate, MRSA = Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, VRE = vancomycin-resistant *Enterococcus*, - = data not available, \* = bactericidal, \*\* = bacteri

## Gambar 2.5 Aktivitas Antibakteri Minyak Atsiri Daun Sirih Terhadap *Propionibacterium acne* (Nayaka et al., 2021)

### 2.5 Transdermal *Acne patch*

#### 2.5.1 Definisi *Transdermal Acne patch*

*Transdermal patch* merupakan sediaan topikal yang bisa menghantarkan zat aktif ke bagian daerah yang sakit. Biasanya, ketika obat disalurkan melalui kulit, kulit yang terkena mungkin mengalami efek terapeutik yang lebih terlokalisasi (Nurpriatna et al., 2024).

Sediaan *transdermal patch* dapat digunakan sebagai sediaan yang dikontrol sistem penghantaran obat. Sediaan *ttransdermal patch* mempunyai waktu kontak dengan kulit yang lebih lama dan kelengketan yang lebih besar dibandingkan salep atau krim, sehingga membantunya menghantarkan obat dengan lebih efektif dan menjamin keakuratan dosis (Patel dkk., 2012).

#### 2.5.2 Kelebihan dan Kekurangan Sediaan *Transdermal Acne patch*

##### a. Kelebihan *Acne patch* :

1. Dapat digunakan untuk alternatif pengobatan bagi pasien yang tidak bisa mengonsumsi obat secara oral
2. Dapat mengurangi efek samping penggunaan obat dan dapat dihentikan apabila terjadi efek samping

3. Dapat menghindari first pass effect
  4. Tidak memberikan rasa sakit dan mudah digunakan sendiri oleh pasien (Kesarwani dkk., 2013).
- b. Kekurangan *Acne patch* :
1. Dapat menyebabkan edema lokal, eritema, dan gatal.
  2. Tidak berlaku untuk obat yang mengandung senyawa besar.
  3. Penggunaan sediaan semacam ini dapat menyebabkan iritasi pada orang-orang tertentu (Kesarwani *et al.*, 2013).

### 2.5.3 Komponen Pembentuk *Transdermal Acne patch*

Sediaan *Patch* terdiri dari dua lapisan. Lapisan yang mengandung polimer *adhesive* dengan lapisan *backing* yang *impermeable*. Komponen pembentuk *patch* ada lima, antara lain:

1. Bahan Aktif

Bahan aktif dengan efek first pass untuk individu dengan penyakit tertentu membentuk komponen aktif. 5 hingga 25% w/w total polimer ditambahkan sebagai komponen aktif (Delvina, 2014).

2. Polimer (lapisan *adhesive*)

Penggunaan polimer memungkinkan pengiriman bahan aktif secara optimal ke tempat yang ditargetkan melalui kontak yang lama. Contoh polimer larut air adalah *Polivinil pirolidin* (PVP), dan polimer tidak larut air adalah *Hidroksy propyl methyl cellulosa* (HPMC) dan *etil sellulosa* (Zakaria *et al.*, 2021).

3. Lapisan *Backing*

Pada lapisan ini polimer bersifat tidak tembus air (*impermeable*) dan memiliki fungsi utama yaitu memberikan aliran bahan aktif secara searah terhadap lapisan mukosa. Lapisan ini memiliki ketebalan sekitar 75-100  $\mu\text{m}$ . Polimer pada lapisan ini kedap air (*impermeable*) dan berfungsi terutama untuk memasok lapisan mukosa dengan aliran bahan aktif searah. Lapisan ini memiliki ketebalan antara 75 dan 100  $\mu\text{m}$  (Delvina, 2014). Yang banyak di gunakan dalam lapisan *backing* adalah *etil selulosa* dan *Polivinil Alkohol* (Koyi & arsyad, 2013).

4. *Plasticizer*

*Plasticizer* adalah zat yang digunakan untuk membuat *patch* yang tipis, halus, dan fleksibel. Biasanya, konsentrasi 0-20% w/w dari berat kering polimer

digunakan. *Plasticizer* menjaga agar tambalan tidak mudah robek, pecah, dan terkelupas (Delvina, 2014). *Plasticizer* yang banyak digunakan adalah *diethyleneglycol*, *dibenzoate*, dan *N-butyltri-n-hexyl citrate* (Saputra *et al.*, 2024)

#### 5. Peningkat Penetrasi

Senyawa yang dapat membantu meningkatkan penetrasi bahan aktif. Penting untuk menggunakan bahan-bahan yang tidak beracun, inert, tidak menyebabkan iritasi, dan tidak menyebabkan alergi (Delvina, 2014). Peningkat penetrasi yang sering digunakan yaitu *Propilenglycol*, *Tween 20*, dan *Etilen Diamine Tetra Asetat* (EDTA) (Zakaria *et al.*, 2021).

#### 2.5.4 Karakteristik *Transdermal Acne patch*

Kriteria yang dapat dipenuhi oleh *acne patch* jika ketebalannya kurang dari 1 mm. Selain itu, memiliki aktivitas antibakteri terhadap bakteri penyebab jerawat dan fleksibilitas adalah persyaratan yang harus dimiliki *acne patch* (Yulianti *et al.*, 2021a).

#### 2.5.5 Metode Pembuatan *Transdermal Acne patch*

Dalam proses pembuatan *acne patch* terdapat berbagai macam metode yang dapat digunakan yaitu :

##### 1. *Solvent Casting*

Sediaan untuk penggunaan oral biasanya dibuat dengan menggunakan teknik ini. Larutan yang kental dan transparan dihasilkan oleh konstituen yang larut dalam pelarut. Untuk membuat larutan curah, zat aktif dan bahan lainnya dilarutkan dan dicampur bersama. Setelah menambahkan campuran ini ke dalam larutan kental, udara yang terperangkap akan tercipta yang dapat dievakuasi menggunakan vakum. Setelah larutan yang sudah jadi dicetak dan diberi waktu untuk mengering, larutan tersebut diiris dengan ukuran yang sesuai (Delvina, 2014).

##### 2. *Hot Melt Extrusion*

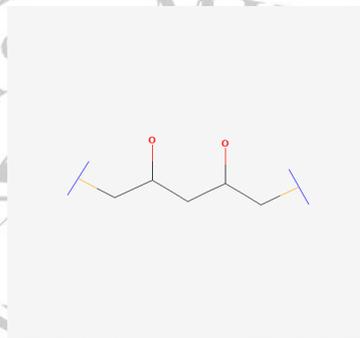
Butiran, pil pelepasan berkelanjutan, sistem penghantaran obat transdermal, dan transmukosa, semuanya sering dibuat dengan menggunakan teknik ini. Teknik dari metode ini membentuk polimer dengan proses pemanasan. HME mencakup pencampuran pembawa bahan aktif pada suhu yang lebih rendah dengan waktu tinggal lebih singkat (<2 menit), tidak adanya pelarut organik dan produk buangan lebih kecil (Delvina, 2014).

### 3. *Direct Milling*

Dalam metode ini, proses pembuatan yang dilakukan tidak menggunakan pelarut. Bahan aktif dan komponen lain dicampur menggunakan *direct milling* atau *kneading*. Setelah dilakukan pencampuran, hasil digulung menggunakan *release liner* sampai memperoleh ketebalan yang diinginkan baru dilapisan dengan lapisan *backing* (Delvina, 2014).

## 2.6 Komponen Tambahan Dalam Formula

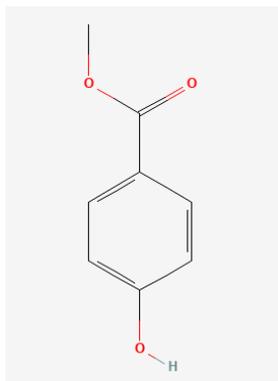
### 2.6.1 PVA (PubChem)



**Gambar 2. 6** Struktur Kimia PVA (Rowe *et al.*, 2009)

Polivinil alkohol (PVA) yang larut dalam air memiliki berbagai tujuan komersial dan industri. (Pathan *et al.*, 2015). Ketika digunakan dalam kosmetik dengan konsentrasi hingga 7%, polivinil alkohol sering kali merupakan zat tidak beracun yang tidak mengiritasi kulit atau mata pada konsentrasi hingga 10% (Tinggi *et al.*, 2022). Polivinil alcohol umumnya berfungsi sebagai agen penstabil pada emulsi (0,25-3.0% w/v). Polivinil alcohol memiliki sifat emulsifying dan adhesive yang dapat membentuk lapisan film yang mudah mengelupas (Naja, 2022). Polivil alkohol menyerupai bubuk putih, larut dalam air, dan tidak larut dalam pelarut organik. Memiliki sinonim sebagai berikut: poli (*alkohol vinylicus*); *Polivinol*; *PVA*; *poli vinil alkohol*; *Airvol*; *Alcotex*; *Celvol*; *Elvanol*; *Gelvatol*; *Gohsenol*; *Lemol*; *Mowiol*. dengan berat molekul 20.000 - 200.000 dan rumus C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O. Larut dalam air, larut dalam etanol 95% dalam jumlah kecil, tidak larut dalam pelarut organik. Untuk melarutkan padatan, pertama-tama harus dilarutkan (dibasahi) dalam air bersuhu ruangan dan kemudian dipanaskan hingga sekitar 90°C selama sekitar lima menit (Rowe *et al.*, 2009).

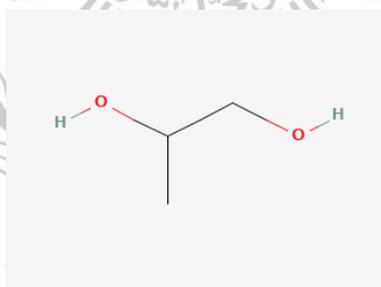
### 2.6.2 Metil Paraben (PubChem)



**Gambar 2. 7** Struktur Kimia Metil Paraben (Rowe *et al.*, 2009)

Pengawet antimikroba seperti metil paraben sering ditemukan dalam kosmetik. Metil paraben muncul sebagai kristal putih, berbentuk jarum, tidak berwarna atau bubuk kristal. Rasanya sedikit gosong dan tidak berbau. Metil paraben larut dalam asam trifluoroasetat, etanol, eter, dan aseton dengan kelarutan yang tinggi, sedangkan sangat sedikit larut dalam air. Dengan rumus kimia  $C_8H_8O_3$  dan berat molekul 152,15, ia memiliki sinonim *Aseptiform M*, *CoSept M*, *E218*; *metil ester asam 4-hidroksibenzoat*; *metagin*; *Metil Chemosept*; *methylis parahidroksibenzoas*; *metil p-hidroksibenzoat*; *Metil Parasept*; *Nipagin M*; *Solbrol M*; *Tegosept M*. Aplikasi: antimikroba; pengawet (Rowe *et al.*, 2009).

### 2.6.3 Propilenglikol (PubChem)

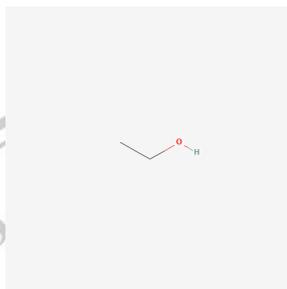


**Gambar 2. 8** Struktur Kimia Propilenglikol (Rowe *et al.*, 2009)

Nama lain dari propilen glikol termasuk *propana-1,2-diol*; *E1520*; *2-hidroksipropanol*; *metil etilena glikol*; *metil glikol*; dan *propilenglikol*. Wujudnya berupa cairan transparan, tidak berwarna, kental, dan hampir tidak berbau dengan rumus molekul  $C_3H_8O_2$  dan berat molekul 76,09. Rasanya manis dan sedikit tajam, seperti gliserin. Kelarutan: Teroksidasi pada suhu tinggi di tempat terbuka untuk menghasilkan asam laktat, asam piruvat, asam asetat, dan propionaldehida. Pada suhu rendah, produk ini stabil dalam wadah tertutup rapat. Ketika dikombinasikan

dengan air, gliserin, atau etanol 95%, propilen glikol stabil secara kimiawi; larutan berair yang dihasilkan dapat diautoklaf untuk memastikan sterilisasi. Pelarut, pengekstrak, dan pengawet yang umum dalam berbagai komposisi farmasi parenteral dan nonparenteral adalah propilen glikol. Dalam kosmetik, propilen glikol digunakan (Rowe *et al.*, 2009).

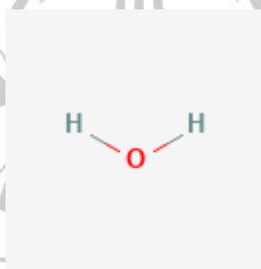
#### 2.6.4 Etanol 95% (PubChem)



**Gambar 2. 9** Struktur Kimia Etanol 95% (Rowe *et al.*, 2009)

Mempunyai Sinonim Alcohol; Ethanolum (95 per centum); *ethyl alcohol*; *ethyl hydroxide*; *grain alcohol*; *methyl carbinol*. Dengan Rumus Molekul  $C_2H_6O$  Dan Berat Molekul 46.07. Pemerian Cairan bening, tidak berwarna, mudah bergerak, dan muda menguap dengan sedikit, bau khas dan rasa terbakar. Kelarutan etanol 95% sangat mudah larut dalam air, dalam kloroform dan eter. Biasanya digunakan sebagai Antimicrobial preservative; disinfectant; skin penetrant; solvent (Rowe *et al.*, 2009).

#### 2.6.5 Aquadest (PubChem)



**Gambar 2. 10** Struktur Kimia Aquadest (Rowe *et al.*, 2009)

Aquadest adalah cairan bening yang tidak berasa, tidak berbau, dan tidak berwarna. memiliki berat molekul 18,02 dan rumus  $H_2O$ . Reverse osmosis, pertukaran ion, distilasi, dan metode lain yang sesuai digunakan untuk memurnikan air agar memenuhi standar air minum. Teknik ini juga dikenal sebagai aquadest, aqua purificata, atau hidrogen oksida. tidak termasuk bahan tambahan (Rowe *et al.*, 2009).

## 2.7 Tinjauan Umum Antibakteri

Antibakteri dapat membasmi atau menghambat pertumbuhan atau reproduksi bakteri (Aulia, 2008). Mekanisme kerja antibakteri dapat dibedakan menjadi empat kelompok utama yaitu :

1. Mencegah pembentukan dinding sel mikroba

Dinding sel bakteri memainkan peran penting dalam menjaga struktur sel bakteri. Bahan kimia yang dapat merusak dinding sel bakteri akan melisiskannya, mengubah struktur dan bentuk sel bakteri dan akhirnya menyebabkan kematian. Basitrasin, fosfomisin, vankomisin, sikloserin, penisilin, dan sefalosporin termasuk di antara antibakteri dalam keluarga ini.

2. Menghancurkan atau mengganggu membran sel

Membran sel memainkan peran utama dalam mengendalikan aliran nutrisi dan metabolit ke dalam dan ke luar sel. Sistem pernapasan dan peralatan biosintesis sel berada di dalam membran. Antibakteri yang memiliki kekuatan untuk mengganggu atau merusak membran sel bakteri akan berdampak pada kelangsungan hidup bakteri. Nistatin, polimiksin, polilida, dan poliena (seperti amfoterisin B) adalah antibakteri dalam kelas ini. Sebagai contoh, poliena-amfoterisin B.

3. Menghentikan produksi protein

Dua proses utama dalam sintesis protein adalah translasi, yang mengubah mRNA menjadi protein, dan transkripsi, yang mengubah DNA menjadi mRNA. Antibakteri yang menghalangi jalur ini akan mencegah pembuatan protein. Gentamisin, aktinomisin, rifampisin, streptomisin, tetrasiklin, kloramfenikol, eritromisin, dan klindamisin termasuk di antara antibakteri dalam kelas ini.

4. Mengganggu produkksi asam nukleat

Salah satu siklus penting bagi kehidupan sel adalah proses replikasi DNA dalam sel. Semua tahap pembelahan sel bakteri dapat dipengaruhi oleh gangguan yang dimiliki oleh beberapa antibakteri terhadap metabolisme asam nukleat. Kuinolon dan asam nalidiksat adalah dua di antara antibakteri ini. Antibakteri ini dapat menghentikan enzim DNA-gyrase untuk membengkokkan DNA untai ganda (Radji & Manurung, 2010).

## 2.8 Tinjauan Umum Uji Aktivitas Antibakteri

Respons pertumbuhan mikroorganisme terhadap senyawa antibakteri dapat diukur dengan menggunakan berbagai teknik uji antibakteri antara lain :

### 2.8.1 Metode Difusi

#### a. Difusi Cakram

Cakram agar pertama kali digunakan dalam pengujian difusi pada tahun 1940. Difusi cakram dapat digunakan untuk menguji bakteri seperti *Streptokokus*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, dan *Neisseria meningitidis*. Hal ini juga membutuhkan media kultur tertentu, kondisi inkubasi yang berbeda, dan kriteria interpretasi untuk zona penghambatan. Mikroorganisme uji diinokulasikan ke dalam lempeng agar dengan menggunakan inokulum standar. Bahan uji kemudian diaplikasikan pada konsentrasi yang ditentukan pada cakram kertas saring (diameter sekitar 6 mm) yang diletakkan di atas permukaan agar. Lingkungan inkubasi yang memadai disediakan untuk cawan petri. Obat antimikroba biasanya menghambat perkecambahan dan pertumbuhan mikroorganisme uji saat berdifusi ke dalam agar, dan lebar zona penghambatan pertumbuhan kemudian diukur (Balouiri *et al.*, 2016).

#### b. Difusi Agar Sumurann

Untuk menilai aktivitas antimikroba ekstrak tanaman atau mikroba, metode difusi sumur agar sering digunakan. Permukaan lempeng agar diinokulasi dengan cara menutupi seluruh permukaan dengan sejumlah inokulum mikroba, suatu proses yang mirip dengan metode difusi cakram. Setelah menggunakan penggerek gabus steril atau ujungnya untuk membuat lubang dengan diameter 6 sampai 8 mm secara aseptik, sejumlah volume (20-100 mL) agen antimikroba atau larutan ekstrak pada konsentrasi yang sesuai ditambahkan ke dalam sumur. Setelah itu, lempeng agar diinkubasi di lingkungan yang tepat untuk mikroorganisme uji. Bahan antimikroba mencegah strain mikroba yang diuji untuk tumbuh karena menyebar ke seluruh media agar (Balouiri *et al.*, 2016).

#### c. Agar Plugs Diffusion

Difusi agar plug adalah teknik yang menggunakan protokol serupa dengan metode difusi cakram untuk menunjukkan hubungan antagonis di antara bakteri. Dengan teknik ini, strain yang diminati ditumbuhkan di atas lempeng agar dengan

media kultur yang sesuai yang disusun secara rapi di seluruh permukaan lempeng. Di seluruh media agar, bahan kimia yang dilepaskan oleh sel mikroba selama pertumbuhan berkembang biak. Setelah diinkubasi, petak atau silinder agar dipotong secara aseptik dengan penggerek gabus steril dan diletakkan di atas permukaan agar dari pelat berbeda yang memiliki mikroorganisme uji di atasnya. Zat menyebar dari sumbat ke media agar. Perkembangan zona penghambatan di sekitar sumbat agar setelahnya menunjukkan aktivitas antibakteri dari zat yang dihasilkan mikroba (Balouiri *et al.*, 2016).

### **2.8.2 Metode Dilusi**

#### *a. Broth Dilution*

Tahapan dalam pendekatan ini adalah membuat dua pengenceran agen antimikroba dalam medium pertumbuhan cair menggunakan tabung dengan kapasitas minimum 2 mL (pengenceran makro) atau pelat mikrotitrasi 96 sumuran (pengenceran mikro). Setiap sumur atau tabung menerima inokulum mikroba yang dihasilkan dalam media yang sama setelah larutan mikroba standar yang disesuaikan dengan skala 0,5 McFarland diencerkan. Konsentrasi terendah yang terlihat dari agen antimikroba yang benar-benar menghentikan pertumbuhan organisme dalam tabung mikrodilusi dikenal sebagai konsentrasi hambat minimum, atau MIC. Untuk menentukan titik akhir MIC, perangkat layar dapat membantu dalam membaca uji pengenceran mikro dan merekam hasilnya dengan kemampuan tinggi untuk melihat peningkatan pada sumur. manual yang sulit (Balouiri *et al.*, 2016).

#### *b. Agar dilution*

Metode pengenceran agar melibatkan penambahan agen antimikroba yang diperlukan dalam berbagai konsentrasi ke dalam media agar (media agar cair) melalui serangkaian pengenceran dua kali lipat. Selanjutnya, inokulum mikroba tertentu dioleskan di atas permukaan lempeng agar. Titik akhir MIC adalah konsentrasi terendah dari agen antimikroba yang, pada kondisi inkubasi yang tepat, benar-benar menghambat pertumbuhan. Teknik ini dapat digunakan untuk menyaring kerentanan terhadap antibiotik dan antijamur. Untuk tujuan menentukan konsentrasi penghambatan minimum (MIC), pendekatan pengenceran agar sering kali lebih disukai daripada metode pengenceran kaldu ketika menguji banyak isolat

terhadap bahan kimia tunggal atau ketika obat (atau ekstrak) yang diteliti menodai media dan menyulitkan untuk mendeteksi pertumbuhan mikroba. Pengenceran agar sering direkomendasikan sebagai proses standar untuk organisme yang membutuhkan perhatian terhadap detail, seperti *Helicobacter* dan spesies anaerob. Metode ini menunjukkan hubungan yang signifikan dengan E-test ketika mengevaluasi obat antibakteri terhadap bakteri Gram positif dan Gram negatif (Balouiri ., 2016).

### **2.8.3 Metode Difusi dan Dilusi**

E-test adalah hasil dari penggabungan metode difusi dan pengenceran. E-test, dilambangkan dengan simbol epsilon ( $\epsilon$ ) adalah pendekatan kuantitatif yang digunakan dalam pengujian antimikroba. Teknik kombinasi ini menggunakan media agar yang telah diinokulasi dengan mikroorganisme dan strip plastik yang telah diberi zat antibakteri dengan konsentrasi yang bervariasi dari yang paling rendah hingga yang paling tinggi (Prayoga, 2015).

