

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Stomatitis Aftosa Rekuren (SAR)

Stomatitis Aftosa Rekuren (SAR) disebut juga dengan *aphtae* atau *canker sores* adalah penyakit mulut yang paling sering terjadi. Penyakit ini ditandai dengan adanya ulser berulang di rongga mulut berbentuk bulat atau oval dan dikelilingi oleh inflamasi (Scully, 2003). Ulser yang terjadi biasanya muncul pertama kali pada anak-anak dan cenderung mereda setelah dekade ketiga (Scully, 2003; Akintoye dan Greenberg, 2005). Prevalensi dari SAR sendiri mencapai 2% - 50% pada populasi umum (Jonathan *et al.*, 2000).

Agen-agen etiopatologi SAR menurut *Quintessence International Guideline* tahun 2000 diantaranya adalah faktor genetik, alergi, imunologi, infeksi mikroba, defisiensi nutrisi, dan beberapa penyakit sistemik. Ulser pada penyakit SAR dapat muncul tanpa adanya pengaruh sistemik. Meskipun ada juga ulser yang menyerupai SAR pada beberapa penyakit sistemik seperti Bechet's sindrom, penyakit gastrointestinal seperti *gluten-sensitive enteropathy* atau *inflammatory bowel disease*, dan penyakit defisiensi imun seperti pada *human immunodeficiency virus* (HIV) (Scully, 2003).

Menurut manifestasi klinisnya, SAR dibagi menjadi 3 kategori yakni minor, mayor, dan herpetiform (Jonathan *et al.*, 2000). Kategori pertama, adalah jenis SAR yang banyak terjadi, ditandai dengan ukuran diameter ulser yang tidak lebih dari 10 mm dan mempunyai warna abu-keputihan. Ulser pada SAR minor sering mengenai mukosa rongga mulut yang tidak mengalami keratinisasi seperti

pada mukosa bibir, bukal, dan dasar mulut. Umumnya sembuh dalam 10-14 hari tanpa meninggalkan jaringan parut (Jonathan *et al.*, 2000). Kategori kedua, SAR mayor (angka kejadiannya 10% - 15% dari keseluruhan SAR) adalah jenis SAR yang lebih berat dari pada SAR minor. Ukuran diameter ulser lebih dari 10 mm, lebih dalam, terkadang timbul jaringan parut, dan memerlukan waktu sembuh yang lebih lama dalam hitungan minggu sampai bulan. Ulser dapat mengenai bagian lidah, bibir, dan langit-langit mulut yang dapat menimbulkan rasa nyeri bahkan disfagia. SAR mayor ini biasanya ditemukan pada pasien yang terinfeksi HIV (MacPhai *et al.*, 1991). Kategori ketiga, disebut dengan SAR herpetiform, ditandai dengan adanya ulser berukuran kecil 2 - 3 mm dan dalam jumlah yang banyak, antara 10 - 100 ulser sehingga mirip dengan gingivostomatitis herpetik primer, tetapi virus herpes tidak mempunyai peran etiologi pada SAR herpetiform. SAR jenis ini jarang terjadi yaitu sekitar 5% - 10% dari keseluruhan SAR (Pedersen, 1993).

Walaupun morbiditas penyakit SAR ini cukup tinggi, namun penyakit ini relatif ringan dan tidak membahayakan jiwa. Seringkali pasien yang mengalami SAR mengalami gangguan dalam fungsi pengunyahan, penelanan, dan berbicara sehingga memerlukan terapi yang tepat (Field dan Logman, 2009). Obat-obat yang biasa digunakan sebagai terapi SAR antara lain: antiseptik untuk mengatasi infeksi sekunder, analgesik topikal untuk mengurangi rasa sakit, kortikosteroid topikal sebagai antiinflamasi, dan antibiotik untuk mengatasi infeksi bakteri (Pramod, 2013). Sementara di Indonesia produk antiseptik yang beredar untuk mengatasi SAR adalah sebagai berikut: dequalinium klorida, kombinasi

fradiomisin sulfat dengan gramisidin, klorheksidin diglukonat, povidon iodine, hexetidin serta agen analgesik-kortikosteroid triamsinolon asetonida dan benzydamin hidroklorida (MIMS, 2011).

B. Amoksisilin

Menurut Ditjen POM (1995), sifat fisika dan kimia amoksisilin adalah sebagai berikut:

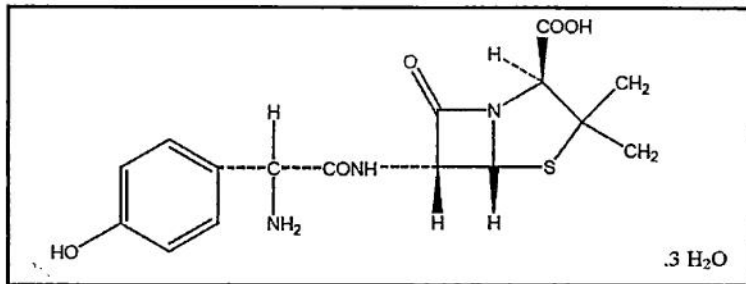
Rumus molekul : $C_{16}H_{19}N_3O_5S \cdot 3H_2O$.

Berat molekul : 419,45 g/mol.

365,9 g/mol dalam bentuk anhidrat.

Pemerian : serbuk hablur, putih, dan praktis tidak berbau.

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



Gambar 1. Struktur kimia amoksisilin

Amoksisilin pada Gambar 1 adalah salah satu antibiotik golongan turunan penisilin yang memiliki spektrum luas terhadap bakteri gram positif dan gram negatif (Tjay dan Raharja, 2002). Bakteri gram negatif yang dapat dihambat pertumbuhannya adalah *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, dan *Salmonella*. Sedangkan daya hambat amoksisilin terhadap bakteri

gram positif seperti *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococci*, *penicilinase-producing Staphylococci*, dan *Listeria*. Amoksisilin diindikasikan untuk infeksi saluran pernafasan, infeksi saluran kemih, infeksi klamidia, sinusitis, bronkitis, pneumonia, abses gigi, dan infeksi rongga mulut lainnya (Siswandono, 2002).

Mekanisme kerja dari amoksisilin adalah menghambat sintesis dinding sel. Golongan turunan penisilin ini mempunyai struktur yang mirip dengan bagian terminal strand peptidoglikan, sehingga dapat berkompetisi untuk berikatan dengan enzim pengkatalis proses transpeptidasi. Enzim tersebut dinamakan *Penicillin-Binding Protein (PBPs)*. Hal tersebut menghasilkan formasi dinding sel yang salah sehingga mengakibatkan sel bakteri mati (Nugroho, 2012).

Amoksisilin merupakan antibiotika golongan penisilin semisintetik yang stabil dalam suasana asam, bersifat bakterisid sama seperti ampisilin. Beberapa keuntungan penggunaan amoksisilin dibandingkan dengan ampisilin adalah penyerapan obat dalam saluran cerna lebih sempurna, sehingga kadar dalam darah dan saluran seni lebih tinggi, serta adanya makanan tidak mempengaruhi penyerapan obat. Waktu paruhnya dalam peredaran sistemik berkisar 1 - 2 jam. Persentasi pengikatan pada protein jauh lebih ringan daripada pen-G dan pen-V. Sementara efek samping gangguan lambung, usus, dan *rash* lebih jarang terjadi (Tjay dan Kirana, 2002).

Sementara mengacu pada persyaratan desain sediaan topikal, salah satunya zat aktif harus mempunyai kualitas yang baik. Sifat fisika dari zat aktif juga harus diketahui sebelumnya seperti ukuran partikel, titik lebur, bentuk polimorfi, jalur degradasi, kestabilan terhadap cahaya, dan kelarutan zat aktif dalam pembawa

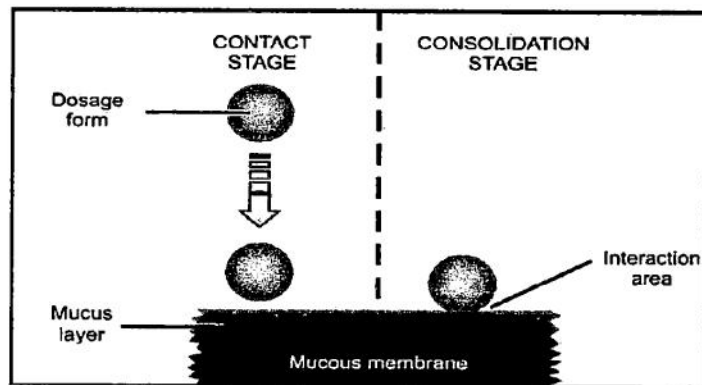
hidrofobik dan hidrofilik. Karena sediaan topikal bertujuan dengan aksi lokal maka selain sifat fisika yang telah disebutkan, perlu diketahui juga tingkat kejenuhan atau saturasi dari zat aktif, karena hanya zat aktif dengan kejenuhan yang tinggi yang dapat menembus lapisan kulit (Chang *et al.*, 2013).

C. Patch Bukal

Patch bukal adalah bentuk sediaan obat yang berdasar pada sistem mukoadhesif. Patch yang bersifat mukoadhesif tersusun dari polimer sintetik atau alam yang berinteraksi dengan lapisan mukus yang menutupi permukaan epithelial dan molekul *mucin* yang merupakan konstituen utama dari mukus (Agoes, 2008). Mukoadhesif didefinisikan sebagai suatu keadaan dimana dua material yang salah satunya bersifat biologis menjadi bersatu untuk periode waktu yang cukup lama karena adanya forsa antar muka. Dapat juga berarti kemampuan suatu bahan sintesis atau biologis untuk melekat pada suatu jaringan biologi pada periode waktu yang lama (Ahuja *etal.*, 1997).

Patch mempunyai tiga lapisan, lapisan pertama berupa permukaan dasar mukoadhesif terdiri dari polimer bioadhesif polikarbopil. Lapisan kedua adalah permukaan membran yang merupakan tempat terlepasnya obat. Lapisan terakhir merupakan permukaan *impermeable*, yang merupakan lapisan pelindung supaya obat hanya lepas dari satu sisi patch yang melekat pada mukosa. Sementara itu, terdapat lima teori yang menjelaskan mekanisme penempelan polimer patch pada mukosa diantaranya adalah teori adsorpsi, difusi, elektronik, fraktur, dan pembasahan (Salamat-Miller *et al.*, 2005). Walaupun 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).



Gambar 1. Mekanisme sistem mukoadhesif (Kaul *et al.*, 2011).

Menurut Kaul *et al.* (2011) mekanisme pelekatan sediaan mukoadhesif pada musin diawali dengan adanya kontak antara sediaan dan mukus, dilanjutkan dengan adanya interpenetrasi polimer ke dalam mukus seperti yang dapat dilihat pada Gambar 2. Sehingga mekanisme mukoadhesif umumnya dibagi dalam dua langkah:

- 1) Tahap kontak
- 2) Tahap konsolidasi

A. Polimer Mukoadhesif

Kaul *et al.* (2011) menyatakan sistem mukoadhesif yang ideal seharusnya memiliki karakteristik sebagai berikut:

- a. Memiliki kekuatan adhesif yang cukup kuat pada permukaan mukosa.

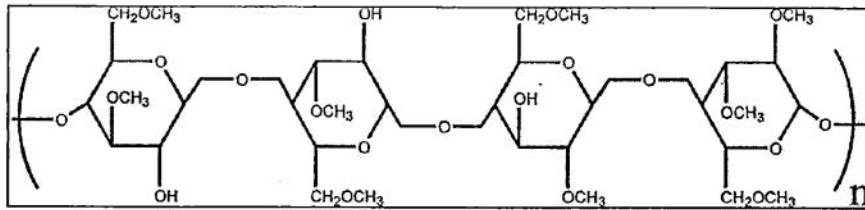
- b. Pelepasan obat dapat terkendali.
- c. Absorpsi obat secara luas dan cepat.
- d. Mudah digunakan oleh pasien (*patient compliance*).
- e. Sebaiknya tidak menghalangi fungsi-fungsi normal seperti berbicara, makan, dan minum.
- f. Aman digunakan baik secara lokal ataupun sistemik.
- g. Memiliki ketahanan yang baik terhadap air liur.

Guna mendukung sistem mukoadhesif dan mendapatkan sediaan mukoadhesif yang ideal, dibutuhkan eksipien yang berfungsi sebagai polimer mukoadhesif. Secara umum, polimer yang bersifat mukoadhesif dapat diklasifikasikan berdasarkan sumber mendapatkannya (*source*), kelarutan dalam air (*aqueous solubility*), ada atau tidaknya muatan (*charge*), dan berdasarkan tekanan potensial bioadhesifnya (*potential bioadhesive forces*). Polimer berdasarkan sumber mendapatkannya (*source*) dapat dibagi lagi menjadi polimer alami (*natural*) dan polimer sintetik (*synthetic*), contoh polimer alami seperti agarose, *chitosan*, gelatin, asam hialuronat, gum, dan turunan selulosa. Sedangkan contoh polimer sintetik seperti, poli(asam akrilat), *Poly Vinyl Alcohol* (PVA), PVP, poli(N-2-hidroksipropil metakrilamida). Berdasarkan kelarutan dalam air (*aqueous solubility*) polimer dibagi menjadi polimer yang larut dalam air (*water soluble*) seperti *Hydroxyl Propyl Cellulose* (HPC) dalam air dengan suhu $<38^{\circ}\text{C}$, HPMC dalam air dingin dan CMC-Na. Polimer yang tidak larut dalam air (*water insoluble*) antara lain, *chitosan* dan *Ethyl Cellulose* (EC). Sedangkan polimer berdasarkan muatannya (*charge*) dibagi menjadi polimer yang bermuatan kationik

seperti aminodekstran dan *chitosan*, polimer anionik seperti *Carboxyl Methyl Cellulosa* (CMC), natrium alginat, xantan gum, dan polimer non-ionik seperti HPC, poli(etilen oksida), PVA, dan PVP. Klasifikasi terakhir yaitu berdasarkan potensial ikatan kimia yang dihasilkan dalam sistem bioadhesif (*potential bioadhesive forces*) adalah polimer yang dapat menghasilkan ikatan kovalen seperti *cyanoacrylate*, polimer yang menghasilkan ikatan hidrogen seperti turunan akrilat (*hydroxlated methacrylate*), *poly(methacrylic acid)*, dan PVA, serta polimer yang menghasilkan interaksi elektrostatik seperti pada *chitosan* (Kaul *et al.*, 2011).

1. *Hydroxy Propyl Methyl Cellulose* (HPMC)

Berbagai macam produk farmasetika dibuat dari turunan eter selulosa. Contoh dari turunan eter selulosa adalah: *Hydroxy Propyl Methyl Cellulose* (HPMC), *Hydroxy Propyl Cellulose* (HPC), *Hydroxy Ethyl Cellulose* (HEC), dan *sodium Carboxy Methyl Cellulose* (Na-CMC). Macam-macam turunan eter selulosa tersebut dibedakan berdasarkan jenis substituen, tingkat substitusi, berat molekul (viskositas), dan ukuran partikel. Keuntungan dari eter selulosa adalah memiliki biokompatibilitas yang baik sehingga dapat digunakan dalam berbagai produk farmasetik, termasuk kosmetik dan makanan. Eter selulosa dan turunannya terutama digunakan sebagai agen pengikat, pelapis (*coating*), pengemulsi, penstabil, dan agen disintegrasi tablet (Betageri dan Veeran, 2011).



Gambar 3. Struktur dari HPMC

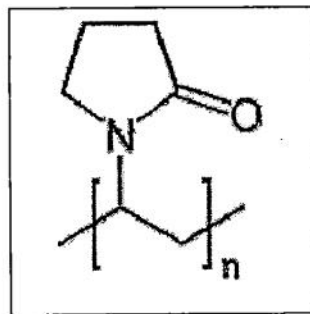
HPMC merupakan polimer hidrofil dengan struktur seperti pada Gambar 3. Pemanfaatannya dalam bidang industri farmasetis meningkat dengan pesat, khususnya untuk produksi sediaan dengan pelepasan terkontrol (Bowtellet *al.*, 1994; Rajabi-Siahboomiet *al.*, 1994; Fyfeet *al.*, 1997). Viskositas merupakan variabel utama yang bertanggung jawab untuk mengendalikan pelepasan obat (Betageri dan Veeran, 2011). 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 Kowalczuk, 2005).

Katzhendler *et al.* (2000) mempelajari pengaruh berat molekul HPMC pada mekanisme pelepasan obat dari naproxen sodium (NS) dan naproxen (N). Hasil pengukuran dari *Nuclear Magnetic Resonance* (NMR) dan *Differential Scanning Calorimetry* (DSC) menunjukkan tingginya berat molekul HPMC dikarakterisasi oleh absorpsi air dan kemampuan *swelling* yang lebih tinggi. Analisis *non-freezable water* dari HPMC(K4M)-NS menunjukkan penambahan NS meningkatkan fraksi ikatan air dengan K4M+NS dibandingkan tanpa penambahan NS. Sifat dari HPMC/NS meningkatkan hidrasi dan stabilitas serta dapat menyebabkan pelepasan obat dengan mekanisme difusi. Kemampuan

hidrasi dari HPMC dapat digunakan untuk memperpanjang pelepasan obat dari bahan aktif. HPMC akan tererosi secara perlahan dan melarut sempurna pada rentang waktu 4-5 jam (Chowdary *et al.*, 2003).

2. Poly Vinyl Pyrolidone (PVP)

Poly vinyl pirolidone (PVP) menurut Rowe (2003) mempunyai nama kimia *1-ethenyl-2 pyrrolidone homopolymer*. Dijelaskan pula, PVP mempunyai beberapa sinonim antara lain *kollidon*, *plasdone*, *poly(1-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)ethy-lene)*, *polyvidone*, *povidone*, *1-vynil-2-pyrolidine polymer*. Menurut pengertian dari Depkes RI (1995), PVP adalah hasil polimerasi 1-vinilpirolid-2-on dalam berbagai bentuk polimer dengan rumus molekul $(C_6H_9NO)_n$. Rumus struktur PVP terlihat pada Gambar 4. PVP memiliki pemerian berupa serbuk putih atau putih kekuningan, berbau lemah atau tidak berbau, dan bersifat higroskopis. Sifat dari PVP adalah larut dalam air dan juga mempunyai berat molekul antara 40.000 sampai 360.000 yang disintesis dari polimerisasi vinil pirolidon dalam air atau dalam isopropanolol.



Gambar 4. Struktur dari PVP (Betageri dan Veeran, 2011).

PVP digunakan sebagai zat pengembang sehingga bermanfaat untuk meningkatkan pelepasan obat setiap batchnya secara linear, meningkatkan elastisitas dan pembentuk lapisan film pada patch (Patel *et al.*, 2007). PVP mempunyai kemampuan untuk menyerap banyak air sehingga banyak digunakan sebagai kandidat pembuatan sediaan. Untuk meningkatkan sifat mekanik, PVP biasanya dikombinasikan dengan polimer yang lain seperti agar, selulosa, atau PEG yang juga dapat meningkatkan biokompatibilitas dan serapan air (Aji, 2005; Benamer, 2006; Wang, 2007).

Chowan *et al.* (1992) menyatakan bila dibandingkan dengan zat pengikat lain, PVP dalam pembuatan tablet dengan metode granulasi basah memberikan hasil granul yang keras sehingga menghasilkan waktu alir yang ideal. Selain itu PVP juga dapat meningkatkan disolusi atau pelepasan zat aktif obat. Tablet acetaminofen yang diformulasikan dengan 4% PVP dengan berat molekul 90.000 digunakan sebagai zat pengikat menghasilkan waktu disolusi yang lebih cepat daripada tablet yang diformulasikan dengan gelatin atau dengan HPC (Jun *et al.*, 1989). PVP juga digunakan dalam pembuatan dispersi suatu larutan karena sifat hidrofilisasi yang baik, kelarutan yang universal, dan kemampuan membentuk kompleks larut dalam air (Betageri dan Veeran, 2011).

E. Karakteristik Fisik-Mekanik Patch

1. Keseragaman Bobot

Keseragaman bobot merupakan salah satu bagian dari karakteristik patch yang sangat penting apabila patch akan digunakan dalam aplikasi biomedis, karena merupakan salah satu faktor yang berpengaruh dalam waktu pelekatan

patch mukoadhesif (Patel *et al.*, 2007). Keseragaman bobot ditentukan sebagai representasi dari keseragaman kadar obat dan keseragaman dosis yang dimuat dalam tiap lembar patch. Kriteria keseragaman bobot patch yang ideal mengikuti kriteria keseragaman bobot tablet. Menurut Departemen Kesehatan tahun 1979 syarat keseragaman tablet adalah jika sebanyak 20 tablet ditimbang satu persatu, maka bobot tablet tidak boleh lebih dari dua tablet yang menyimpang dari harga yang ditetapkan dalam kolom A, dan tidak ada satu tablet yang bobotnya menyimpang dari yang ditetapkan dalam kolom B. Syarat keseragaman bobot tablet dapat dilihat pada Tabel 2 berikut ini:

Tabel 2. Syarat keseragaman bobot tablet

Bobot rata-rata	Penyimpangan bobot rata-rata dalam %	
	A	B
25 mg atau kurang	15%	30%
26 mg sampai dengan 150 mg	10%	20%
151 mg sampai dengan 300 mg	7,5%	15%
Lebih dari 300 mg	5%	10%

2. Keseragaman Ketebalan

Keseragaman ini meliputi keseragaman ukuran dan ketebalan setiap lembar patch. Sama halnya dengan keseragaman bobot, keseragaman ketebalan juga merupakan salah satu faktor yang penting dalam keseragaman dosis yang dimuat dalam tiap lembar patch. Pengukuran ketebalan patch dapat dilakukan dengan mikrometer sekrup. Mengacu pada syarat keseragaman ukuran tablet, patch dinyatakan ideal jika diameternya tidak lebih dari 3 kali dan tidak kurang dari $1\frac{1}{3}$ tebal tablet (Depkes RI, 1979).

3. *Swelling (%)*

Salah satu karakteristik yang sangat penting apabila patch akan digunakan dalam aplikasi biomedis adalah *swelling (%)*. Persen *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. Kemampuan *swelling* dari *crosslinked* suatu polimer hidrogel merupakan hal yang penting, tidak hanya untuk mencapai muatan dosis obat, tetapi juga untuk mengatur tingkat kecepatan pelepasan obat (Dajun dan Ping, 2013). Kemampuan patch untuk mengembang diuji menggunakan NaCl fisiologis sebagai analog cairan tubuh. Besarnya persen *swelling* dapat dihitung menggunakan Persamaan 1.

$$Swelling = \frac{W_w - W_d}{W_d} \times 100\% \dots\dots\dots(1)$$

Dimana:

% S = Persen *swelling*

W_w = berat basah sampel setelah direndam di dalam NaCl fisiologis.

W_d = berat kering sebelum sampel direndam di dalam NaCl fisiologis.

4. *Weight Loss (ratio)*

Weight loss digunakan untuk mengetahui kehilangan berat terhadap waktu yang diukur pada keadaan kering setelah patch mulai mengalami degradasi. Besarnya *weight loss* dinyatakan dalam rasio dan dapat dihitung menggunakan Persamaan 2.

$$\text{Weight loss} = \frac{W_{d,t=0} - W_{d,t=n}}{W_{d,t=0}} \dots\dots\dots(2)$$

Dimana :

$W_{d,t=0}$ adalah berat kering patch pada saat $t=0$.

$W_{d,t=n}$ adalah berat kering patch pada saat $t=n$.

Dengan mengetahui besarnya *weight loss* yang diukur terhadap waktu maka dapat diketahui besarnya degradasi intermolekuler di dalam jaringan polimer ketika mulai rusak atau *disintegrated*.

5. *Folding Endurance*

Folding endurance dilakukan untuk mengetahui daya elastisitas patch. Pengujian dilakukan dengan melipat patch berulang kali pada tempat yang sama sampai patch pecah atau melipat sebanyak 200 kali di tempat yang sama tanpa pecah (Khurana *et al.*, 2000).

6. Kekuatan Tarik (*Tensile Strength*)

Kekuatan tarik (*tensile strength*) adalah tegangan maksimum yang dapat ditanggung oleh patch sebelum terjadinya perpatahan. Nilai kekuatan tarik atau tegangan maksimum (*stress*) ditentukan dari gaya atau beban maksimum dibagi luas penampang dalam satuan N/m^2 atau Pa (Pascal) yang kemudian dikonversikan ke dalam satuan MPa (MegaPascal). Berikut nilai persamaan untuk *Ultimate Tensile Strength* (Persamaan 3).

$$\sigma = \frac{F}{A} \dots\dots\dots(3)$$

Dimana:

σ = Tegangan maksimum (*stress*) (N/m^2 atau Pa)

F = Gaya atau beban maksimum (N)

A = Luas Penampang (m^2)

1 Pa = 10^{-6} MPa

E. Analisis Statistik SPSS

Statistik adalah ilmu yang mempelajari bagaimana merencanakan, mengumpulkan, menganalisis, menginterpretasi, dan mempresentasikan data. Sedangkan SPSS (*Statistical Product and Service Solutions*) adalah program komputer yang mampu mengolah/memproses data statistik secara cepat dan tepat, untuk mendapatkan berbagai hasil/keluaran yang dikehendaki para pengambil keputusan. Aplikasi statistik sendiri dibagi menjadi dua bagian, pertama adalah statistik deskriptif yakni analisis yang bertujuan untuk menjelaskan/menggambarakan berbagai karakteristik data seperti *mean*, standar deviasi, variansi, dan sebagainya. Kedua adalah statistik induktif (inferensi), tindakan inferensi tersebut seperti melakukan perkiraan, peramalan, pengambilan keputusan, dan sebagainya (Ghozali, 2009).

Analisis Varians atau ANOVA merupakan alat statistik yang digunakan untuk menguji apakah rata-rata dari dua atau lebih populasi berbeda secara signifikan ataukah tidak dan menguji apakah dua atau lebih sampel memiliki varians populasi yang sama atau tidak. Asumsi yang diperkirakan untuk analisis varians antara lain: masing-masing grup merupakan sampel random yang berasal

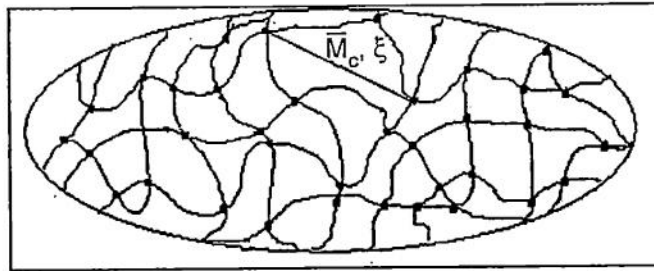
dari populasi yang sama atau sampel terdistribusi normal, varians dari grup-grup tersebut sama atau homogen, dan sampel tidak berhubungan satu dengan yang lainnya. Sedangkan analisis *one way* ANOVA adalah pengujian ANOVA yang didasarkan pada pengamatan satu kriteria (Santoso, 2002).

G. Landasan Teori

Patch bukal adalah bentuk sediaan obat yang berdasar pada sistem mukoadhesif. Patch yang bersifat mukoadhesif tersusun dari polimer sintetik atau alam yang berinteraksi dengan lapisan mukus yang menutupi permukaan epithelial dan molekul *mucin* yang merupakan konstituen utama dari mukus (Agoes, 2008). Untuk memenuhi kriteria mukoadhesif, diperlukan polimer yang dapat membentuk patch yang ideal. HPMC memiliki sifat biokompatibel yang baik sehingga dapat digunakan berbagai produk farmasetik sebagai agen pengikat dan pelapis (*coating*) (Betageri dan Veeran, 2011). HPMC banyak digunakan khususnya untuk produksi sediaan dengan pelepasan terkontrol (Bowtellet *al.*, 1994; Rajabi-Siahboomiet *al.*, 1994; Fyfeet *al.*, 1997). Sedangkan PVP digunakan sebagai zat pengembang sehingga bermanfaat untuk meningkatkan pelepasan obat setiap batchnya secara linear, meningkatkan elastisitas dan pembentuk lapisan film pada patch (Patel *et al.*, 2007). PVP biasa dikombinasikan dengan polimer lain seperti turunan agar, selulosa, dan PEG untuk meningkatkan sifat mekanik, biokompatibilitas, dan serapan air (Ajji, 2005; Benamer, 2006; Wang, 2007).

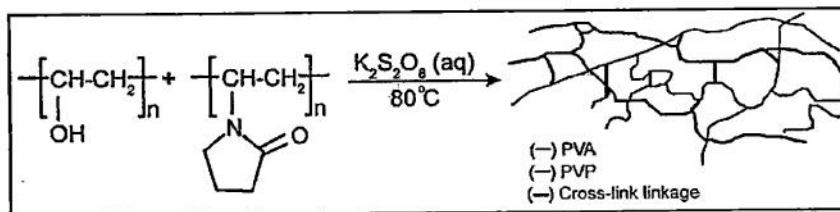
Mekanisme penggabungan polimer pada pembuatan patch menggunakan kombinasi polimer HPMC dan PVP adalah dengan terjadinya *crosslink* antara kedua polimer tersebut. Mekanisme *crosslink* dari polimer hidrogel terjadi secara

fisik seperti ikatan hidrogen dan juga secara kimia seperti ikatan kovalen, atomik, dan ionik (Gibas dan Janik, 2010). Mekanisme *crosslink* secara umum dapat digambarkan seperti pada Gambar 5 yang diterangkan oleh Ganji *et al* (2010).



Gambar 5. Skema dari *crosslink* hidrogel (Ganji *et al.*, 2010)

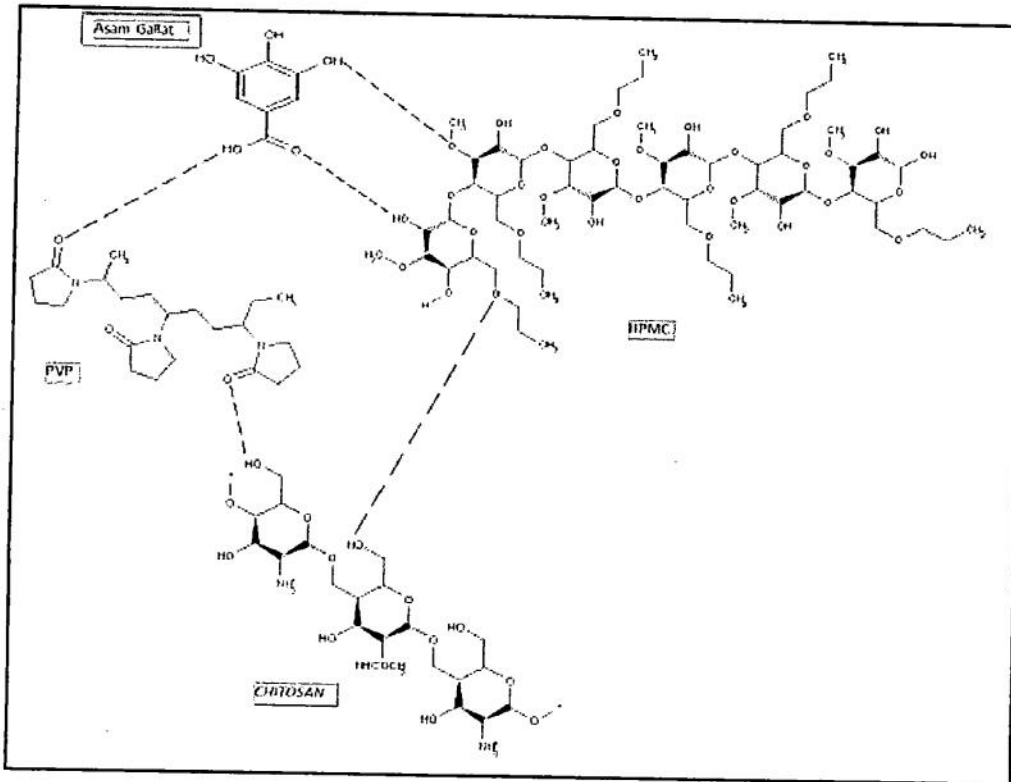
Sementara Lakouraj *et al.* (2005) meneliti mengenai sintesis dan karakterisasi dari *crosslink* yang terjadi antara PVP dan PVA. Kombinasi dari kedua polimer tersebut direaksikan menggunakan potasium peroksidisulfat dan diinkubasikan dalam vakum oven dengan suhu 80°C. Penelitian tersebut menyatakan gambaran reaksi *crosslink* yang terlihat pada Gambar 6.



Gambar 6. Ilustrasi sederhana struktur *crosslink* dari sintesis hidrogel PVP/PVA (Lakouraj *et al.*, 2005).

Reaksi *crosslink* juga dijelaskan pada penelitian Marfiana (2014) yang melakukan formulasi patch mukoadhesif ekstrak kulit buah delima yang mengandung zat aktif asam gallat untuk terapi sariawan. Patch dibentuk dengan menggunakan kombinasi polimer HPMC, PVP, dan *chitosan*. Gambar 7 adalah

ilustrasi dari reaksi *crosslink* yang terjadi antara asam gallat dan ketiga polimer tersebut.



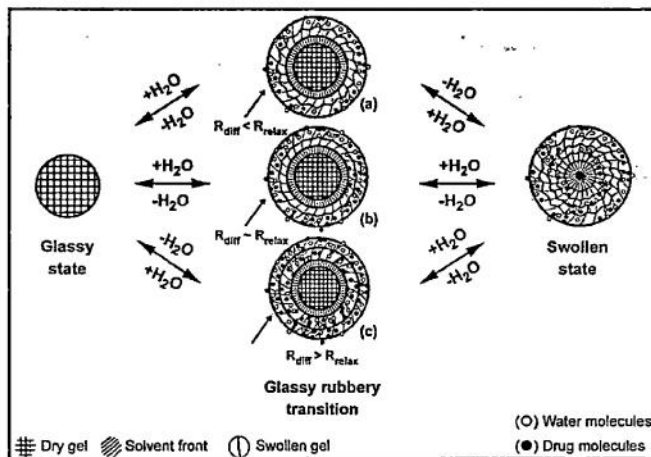
Gambar 7. Ilustrasi terjadinya *crosslink* antara asam gallat, HPMC, PVP, dan *chitosan* (Marfiana, 2014).

Gugus yang berperan dalam terjadinya reaksi *crosslink* dalam penelitian tersebut adalah gugus hidroksil (-OH) dari asam gallat, HPMC, dan *chitosan*, dengan gugus karbonil (C=O) yang dimiliki oleh asam gallat dan PVP menghasilkan ikatan hidrogen. Semakin banyak ikatan hidrogen yang terjadi, maka karakteristik patch yang dihasilkan semakin tidak rapuh (Marfiana, 2014).

Derajat *crosslink* suatu polimer dapat menentukan karakteristik fisik mekanik patch yang terbentuk. Untuk mengetahui karakteristik fisik-mekanik patch dapat dilakukan dengan beberapa uji diantaranya adalah keseragaman bobot

dan keseragaman ketebalan yang keduanya mempengaruhi keseragaman zat aktif obat, kemampuan patch menyerap air atau *swelling*, kemampuan patch untuk bertahan tidak terdegradasi atau *weight loss*, *folding endurance*, dan kekuatan tarik patch atau *tensile strength*.

Telah diungkapkan sebelumnya, HPMC dan PVP termasuk dalam polimer hidrogel, dimana kedua polimer ini mempunyai kemampuan menyerap air (*water-swollen polymer network*). 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). PVP digunakan sebagai zat pengembang sehingga bermanfaat untuk meningkatkan pelepasan obat setiap batchnya secara linear, meningkatkan elastisitas dan pembentuk lapisan film pada patch (Patel *et al.*, 2007). Karakter hidrasi yang dimiliki oleh kedua polimer ini menjadikan sifat *swelling*. Gambar 8 menggambarkan mekanisme *swelling* atau kemampuan polimer hidrogel dalam mengembang.



Gambar 8. Mekanisme *swelling* dan difusi obat dari suatu hidrogel (Rossi dan Mazich, 1991).

Patch juga harus memiliki waktu degradasi tertentu untuk dapat bertahan di mukosa mulut, oleh sebab itu patch memerlukan uji *weight loss* untuk mengukur besarnya kehilangan bobot dalam satu waktu. Uji *folding endurance* digunakan sebagai salah satu parameter elastisitas patch jika dilipat dalam tempat yang sama akan menghasilkan sejumlah lipatan sampai patch patah atau rusak. Hal tersebut dilakukan untuk memastikan patch tidak mudah rusak oleh adanya lipatan jika diaplikasikan. Selain patch harus memiliki elastisitas yang baik, patch juga harus mempunyai kekuatan tarik yang maksimal agar patch tidak mudah rusak, baik dalam proses pembuatan, penyimpanan, dan distribusi. Uji *tensile strength* dapat menghasilkan beberapa parameter, diantaranya *Ultimate Tensile Strength* (UTS) dan konstanta elastisitas (k).

H. Hipotesis

Hipotesis dalam penelitian ini adalah:

1. HPMC dan PVP dapat diformulasikan menjadi patch bukal berbahan aktif antibiotik amoksisilin.
2. Patch amoksisilin memiliki karakteristik fisik-mekanik yang baik.