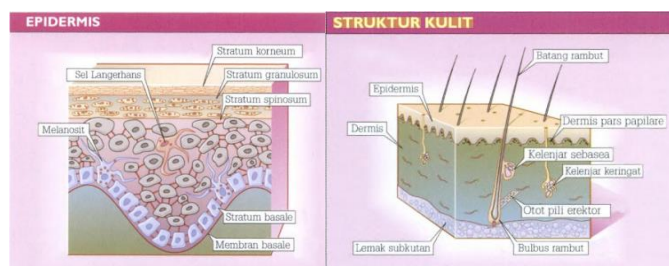


II. TINJAUAN PUSTAKA DAN HIPOTESIS

A. Tinjauan Pustaka

Penyakit infeksi merupakan penyakit yang mudah ditularkan antarindividu manusia maupun melalui hewan ke manusia. Penyakit infeksi yang sering dirasakan pada kulit wajah yaitu penyakit jerawat dan folikulitis, umumnya disebabkan oleh bakteri *Staphylococcus epidermidis* (Hasanah dkk., 2021). *Pseudomonas aeruginosa* juga merupakan salah satu penyebab pembengkakan seperti jerawat, infeksi kulit, dan infeksi lainnya (Frank, 2007).

Kulit manusia memiliki dua lapisan utama yang disebut sebagai epidermis dan dermis. Epidermis berada pada lapisan terluar dan biasanya memiliki struktur tambahan berupa rambut, kuku, kelenjar sebacea, dan kelenjar keringat yang berasal dari ektoderm embrio, sedangkan dermis merupakan perkembangan dari mesoderm. Epidermidis berbentuk skuamosa berlapis dengan jenis sel keratinosit yang akan membelah dan tumbuh ke permukaan kulit sehingga mengalami diferensiasi terminal dan membentuk lapisan sel permukaan yaitu stratum korneum (Graham-brown dan Burns, 2005). Berikut ini merupakan gambar yang dapat menjelaskan struktur epidermis dan struktur kulit (Graham-brown dan Burns, 2005).



Gambar 1. Struktur epidermis dan struktur kulit (Sumber: Graham-brown dan Burns, 2005).

Kelembapan kulit menunjukkan kadar hidrasi pada kulit, kulit yang sehat menunjukkan hidrasi yang baik. Hidrasi kulit akan menunjukkan suhu lingkungan dan kadar lembab pada daerah intertriginosa dimana kulit bersentuhan dengan kulit seperti bagian aksila dan selangkangan. Kulit yang abnormal ditunjukkan dengan adanya lembab yang berlebihan atau basah juga berskuama atau retak (Black dan Hawks, 2023).

Krim luar yang berfungsi sebagai pelembab bekerja dengan mencegah penguapan yang terjadi secara singkat dan memberikan lingkungan yang baik untuk penghalang kulit memperbaiki kelembaban secara jangka panjang. Komposisi minyak dalam krim ini akan menurunkan TEWL (*transepidermal water loss*) yang secara teknis mempengaruhi penguapan air pada kulit. Penurunan TEWL ini akan memulai proses perbaikan penghalang (Draelos, 2011). Mekanisme krim antibakteri seperti mengikuti aktivitas antibakteri komponen di dalamnya. Umumnya memiliki mekanisme dalam merusak dinding sel bakteri, mengubah permeabilitas sel bakteri atau menghambat sintesis protein juga asam nukleat bakteri (Pelealu dkk., 2021).

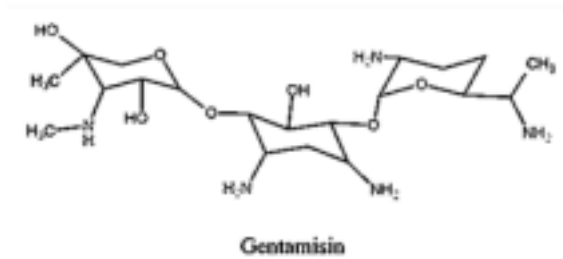
1. *Pseudomonas aeruginosa*

Pseudomonas aeruginosa mampu tumbuh di berbagai macam lingkungan, sehingga disebut bakteri patogen oportunistik yang mampu berkolonisasi dalam spektrum habitat luas. Bakteri ini juga memiliki kemampuan dalam menggunakan nutrisi dari tempat yang ditinggali dan berpotensi mudah beradaptasi atau mengubah kondisi lingkungan sekitarnya. *P. aeruginosa* termasuk ke dalam jenis bakteri Gram negatif

(Frank, 2007). Bakteri ini tidak memproduksi indol, mampu memproduksi nitrat, bersifat fakultatif aerob, serta tidak mampu melakukan fermentasi glukosa, fruktosa, dan laktosa (Breed dkk., 1957).

Infeksi *P. aeruginosa* umumnya mudah terjadi di bagian yang lembab dan akan menginfeksi ketika keadaan tubuh sedang mengekspresikan faktor virulensi atau ketika tubuh menurunkan ekspresi pertahanan imun. *P. aeruginosa* akan menginfeksi kulit dengan mudah dan akan cepat beradaptasi dengan antibiotik disebabkan oleh impermeabilitas dan adanya struktur lipopolisakarida pada bakteri tersebut yang mampu secara alami membentuk biofilm, hal tersebut yang menyebabkan *P. aeruginosa* resisten terhadap berbagai macam antibiotik (Morand dan Morand, 2017). Antibiotik topikal yang mampu diaplikasikan untuk penyakit kulit akibat infeksi *P. aeruginosa* adalah salep gentamisin dengan kandungan utamanya gentamisin sulfat dan memiliki struktur kimia seperti pada Gambar 2 (Sari, 2009). Klasifikasi *P. aeruginosa* adalah sebagai berikut (Krell dan Matilla., 2024):

Kerajaan	: Bakteria
Filum	: Proteobacteria
Kelas	: Gamma Proteobacteria
Ordo	: Pseudomonadales
Famili	: Pseudomonadaceae
Genus	: Pseudomonas
Spesies	: <i>Pseudomonas aeruginosa</i>



Gambar 2. Senyawa kimia gentamisin sulfat (Sumber: Nisfilayah dan Sukmawati, 2021).

2. *Staphylococcus epidermidis*

Staphylococcus epidermidis merupakan bakteri patogen Gram positif yang akan membentuk koloni berwarna putih, bakteri ini memiliki ciri pigmentasi ketika dilakukan pengujian identifikasi. Bakteri ini termasuk dalam kelompok fakultatif anaerob yang tumbuh dengan adanya oksigen maupun CO₂. *S. epidermidis* mampu tumbuh pada pH 4.8 – 9.4 dan suhu ekstrim hingga 60°C (Crossley dkk., 2009).

S. epidermidis adalah flora alami yang tumbuh di kulit manusia dan termasuk kedalam jenis Staphylococci Koagulase-Negatif (SKN) yang mampu tumbuh pada inang spesifik dan melakukan kolonisasi di setiap kulit sehat manusia, terutama mudah berkompetisi dengan mikroorganisme di kulit termasuk *Staphylococcus aureus* (Otto, 2012). *S. epidermidis* akan menginfeksi kulit dengan melibatkan perantara koagulase negatif (Otto, 2012). Koagulase negatif merupakan klasifikasi yang digolongkan untuk Staphylococcus menunjukkan bakteri yang kurang patogen tetapi menginfeksi dengan sifatnya yang oportunistik patogen (Ramadinianto dkk., 2021). Bakteri jenis ini sangat umum berada di kulit tetapi akan sulit

diatasi dengan antibiotik karena cenderung memiliki resistensi yang tinggi akibat adanya kemampuan melakukan transfer genetik untuk melakukan adaptasi dan berkolonisasi. Kejadian ini akan dipengaruhi oleh lingkungan yang lembab atau kondisi tubuh yang lemah (Severn dan Horswill, 2022).

S. epidermidis memiliki ciri lain berbentuk bulat ukuran 0,5-0,6 mikron dalam diameter, termasuk tidak memiliki flagela, termasuk katalase positif, serta mampu memproduksi asam dari fermentasi glukosa, fruktosa, dan laktosa (Breed dkk., 1957). Pengobatan antibiotik pada pencegahan infeksi oleh bakteri sering dilakukan dalam bentuk penggunaan di permukaan kulit. Antibiotik yang umum digunakan dalam penanganan infeksi kulit akibat bakteri jenis *Staphylococcus* umum digunakan gentamisin (Sari, 2009). Klasifikasi *S. epidermidis* dapat dilihat di bawah ini (Shimeld dan Rodgers, 1998):

Kerajaan	: Bacillati
Filum	: Bacillota
Kelas	: Bacilli
Ordo	: Caryophanales
Famili	: Staphylococcaceae
Genus	: Staphylococcus
Spesies	: <i>Staphylococcus epidermidis</i>

3. Bunga Cengkeh (*Syzygium aromaticum*)

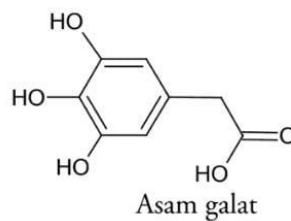
Tanaman cengkeh (*Syzygium aromaticum*) merupakan tanaman asli Indonesia yang banyak ditemukan di daerah Jawa. Klasifikasi tanaman cengkeh adalah sebagai berikut dan gambar tanaman cengkeh dapat dilihat pada Gambar 3 (Nurhayati & Yusoff, 2022):

Kerajaan : Plantae
 Divisi : Spermatophyta
 Kelas : Dicotyledon
 Ordo : Myrtales
 Famili : Myrtaceae
 Genus : Syzygium
 Jenis : *Syzygium aromaticum*



Gambar 3. Bagian bunga cengkeh (Sumber: Nurhayati & Yusoff, 2022).
 Keterangan: 1. Mahkota bunga, 2. Kelopak bunga, 3. Epidermis kutikula, 4. Benang sari.

Tanaman di Indonesia banyak memiliki potensi untuk dikembangkan, salah satunya adalah tanaman cengkeh (*Syzygium aromaticum* L.). Tanaman ini merupakan tanaman rempah yang umum digunakan dalam perusahaan industri rokok kretek, makan, minuman, dan obat-obatan. Bagian tanaman yang digunakan bunga, tangkai bunga, dan daun. Tanaman ini memiliki manfaat sebagai antikanker, antibakteri, antivirus, antifungi, antihistamin, dan antioksidan. Minyak cengkeh yang mengandung senyawa eugenol mampu dijadikan sebagai analgesik, sedangkan golongan alkaloidnya mampu menjadi stimulan (Anas dkk., 2019). Struktur tanin dapat diamati pada Gambar 4.



Gambar 4. Struktur kimia tanin (Sumber: Firdaus, 2011).

Tanin adalah senyawa yang tergolong sebagai senyawa fenolik, senyawa ini mampu membunuh pertumbuhan bakteri. Cara kerja senyawa tannin dalam membunuh bakteri yaitu dengan melakukan lisis membran sel bakteri sehingga menyebabkan dinding sel bocor dan menyebabkan kematian bakteri. Senyawa ini mampu menyebabkan denaturasi dan menghambat sintesis asam nukleat serta protein yang mengakibatkan bakteri mengalami kerusakan fungsi metabolik dan akhirnya mati. Senyawa dalam bunga cengkeh seperti flavonoid dan tannin bekerja sebagai antibakteri yang membentuk komponen kompleks yang melawan protein ekstraseluler dengan merusak integritas membran sel bakteri tanpa memberikan kesempatan membran sel bakteri diperbaiki (Dewi & Nafi'ah, 2022).

Bunga cengkeh memiliki aktivitas antibakteri yang dapat diukur dengan mengamati zona hambat yang terbentuk. Ekstrak bunga cengkeh yang diujikan aktivitas antibakterinya pada konsentrasi 15% dapat menghasilkan zona hambat sebesar 17.5 ± 0.35 mm terhadap bakteri *P. aeruginosa* (Faudjar dkk., 2020). *S. epidermidis* menghasilkan zona hambat sebesar 17,5 mm dan konsentrasi hambat minimum sebesar 2,5% (Nafi'ah dkk., 2022).

4. Ekstraksi maserasi

Ekstraksi yang digunakan dalam penelitian ini adalah ekstraksi maserasi yang bertujuan untuk mendapatkan senyawa dari bagian sampel yang dikeluarkan dengan bantuan pelarut. Kegiatan ekstraksi biasanya dilanjutkan dengan pemekatan menggunakan alat *rotary evaporator* sehingga didapatkan larutan dengan konsentrasi yang lebih tinggi (Putri dkk., 2016). Kerugian menggunakan metode maserasi adalah membutuhkan waktu yang lama, membutuhkan pelarut yang cukup banyak, dan memungkinkan terjadinya kehilangan senyawa serta beberapa senyawa akan sulit untuk diekstraksi pada suhu kamar 24°C - 27°C (Badaring dkk., 2020).

Keuntungan menggunakan metode maserasi untuk proses ekstraksi karena digunakan secara kontinyu dan tanpa menggunakan panas yang berlebihan sehingga tidak merusak senyawa aktif yang akan diekstraksi (Yulianti dkk., 2020). Pelarut yang digunakan adalah etanol, yang merupakan pelarut dengan sifat polar dan dapat digunakan sebagai larutan pengekstrak utama. Pelarut jenis ini mudah masuk ke dalam dinding sel sehingga mampu melakukan difusi sel dan dengan cepat menarik senyawa bioaktif di dalam sel tumbuhan (Yulianti dkk., 2020).

Hasil ekstraksi memiliki banyak jenisnya, yaitu ekstrak kering, ekstrak kental, dan ekstrak cair. Ekstrak kering menunjukkan sediaan padat serbuk yang dihasilkan dari penguapan pelarut dalam ekstraksi. Ekstrak kental menunjukkan ekstrak dengan tingkat kekentalan pada semisolid

antara ekstrak kering dan cair. Ekstrak cair menunjukkan sediaan cair simplisia nabati yang mengandung bahan aktif dari 1 gram simplisia (Rahim, 2024).

5. Sediaan Krim

Sediaan krim merupakan bentuk sediaan setengah padat, berupa emulsi yang dapat mengandung satu atau lebih bahan terlarut dalam bahan dasar yang sesuai serta mengandung air lebih dari 60%. Krim memiliki dua macam tipe yaitu krim minyak dalam air (M/A) dan air dalam minyak (A/M). Krim M/A umumnya dicirikan dengan mudah dicuci dengan air serta dapat digunakan untuk pemberian genital (Syamsuni, 2006).

Stabilitas krim perlu untuk diujikan sebab campuran dalam krim mudah berubah akibat pengaruh suhu dan komposisi, bahan pengemulsi disesuaikan dengan jenis dan sifat krim, umumnya menggunakan pengawet (Syamsuni, 2006). Krim memiliki kandungan banyak air yang mampu memberikan sensasi dingin, sehingga dapat menurunkan rasa panas saat mengalami inflamasi pada kulit, selain itu air dalam krim mampu meningkatkan permeabilitas dari zat yang akan dimasukkan ke dalam kulit tanpa menyebabkan iritasi atau kerusakan permanen pada permukaan struktur kulit (Sugihartini dkk., 2018). Kekurangan dari penggunaan sediaan krim pada kulit adalah jika terjadi ketidakcocokan dengan kulit akan menyebabkan iritasi kulit berupa kemerahan atau menyebabkan alergi (Purnamawati dkk., 2017).

Bahan yang digunakan dalam krim yang dibuat terbagi menjadi fase air dan fase minyak, dimana fase minyak terdiri dari vaselin, nipagin, dan alkohol stearate sedangkan fase air terdiri dari nipasol, Na-Lauril sulfat atau SLS, dan *propylene glycol*. Fungsi vaselin atau yang sering disebut petrolatum adalah sebagai pelembab kulit yang memberikan kelembaban kulit tanpa memberikan efek kemerahan pada kulit. Keuntungan menggunakan vaselin dalam formulasi krim adalah memiliki potensi alergen yang rendah, resisten dari oksidasi dan mampu mencegah kontaminasi mikroba (Kamrani dkk., 2024). Nipagin atau metil paraben sering digunakan dalam formulasi krim untuk menghambat pertumbuhan bakteri dan jamur yang mampu merusak kosmetik (Nofita dan Ulfa, 2017). Alkohol sterat berfungsi sebagai emulsifier dalam sediaan krim dengan jenis *oil in water (O/W)* atau minyak dalam air (M/A) (Rashed dkk., 2020).

Nipasol berfungsi sebagai pengawet untuk mencegah pertumbuhan mikroba dalam krim pada fase air (Ferdiansyah dkk., 2016). Na-Lauril sulfat (sulfonat) berfungsi sebagai emulgator juga surfaktan dalam fase air. Propilen glycol menjadi humektan dalam formulasi krim yang berfungsi untuk mengurangi kehilangan air dalam produk (Satuhu dan Yulianti, 2012).

6. Stabilitas Sediaan Krim

Organoleptik merupakan uji bahan sediaan yang dilakukan berdasarkan kesukaan dan keinginan pada suatu produk. Umumnya uji organoleptik disebut sebagai uji indera atau uji sensori yang dilakukan

dengan menggunakan indera manusia sebagai alat uji utama, dengan menggunakan pengukuran daya penerimaan produk didasarkan pada indera pengelihatan/mata, indera penciuman/hidung, indera pengecap/lidah, indera peraba/tangan (Gusnadi dkk., 2021). Uji homogenitas adalah uji untuk mengetahui krim yang homogen atau tercampur rata antara bahan aktif dengan basis krim. Krim harus homogen dan ditentukan dengan cara dioleskan pada selembar kaca atau bahan transparan lain yang sesuai, komposisinya harus homogen (Novita dkk., 2017). Krim harus homogen dan ditentukan dengan cara dioleskan pada selembar kaca atau bahan transparan lain yang sesuai, komposisinya harus homogen tidak nampak gelembung, bitnik-bintik, maupun serbuk (Departemen Kesehatan RI, 1985).

Hasil uji homogenitas krim yang diperoleh menunjukkan bahwa pada saat sediaan krim dioleskan pada wadah kaca, sediaan krim tercampur rata (Novita dkk., 2017). Krim yang baik merupakan krim yang homogen tanpa terdapat gumpalan ataupun butir kasar. Krim yang homogen menunjukkan bahwa zat aktif tercampur dengan merata (Sandi & Musfirah, 2018).

Uji pH adalah uji yang digunakan untuk memeriksa keasaman dan kebasaan suatu krim untuk memastikan bahwa krim tersebut tidak menyebabkan iritasi kulit. Nilai pH dari suatu krim tidak boleh terlalu asam dikarenakan dapat mengiritasi kulit, pH krim juga tidak boleh terlalu basa dikarenakan dapat membuat kulit bersisik dan kering (Desriani dkk.,

2022). Nilai pH krim yang baik berada pada rentang 4,5-6,5 atau sama dengan pH pada kulit manusia (Sandi & Musfirah, 2018).

Daya sebar merupakan kemampuan suatu krim untuk menyebar saat diaplikasikan pada permukaan kulit, semakin baik kemampuan krim untuk menyebar maka luas permukaan kontak krim dengan kulit akan meningkat sehingga absorpsi obat optimal. Daya sebar dari suatu krim dapat diketahui dengan mengukur diameter krim yang dilekatkan di antara dua kaca sebelum diberikan beban dan setelah ditambahkan beban (Lasut dkk., 2019). Pengujian daya sebar dilakukan untuk mengetahui kecepatan krim melekat dan menyerap pada kulit saat dioleskan (Saryanti dkk., 2019). Diameter daya sebar krim yang baik adalah 5-7 cm pada penambahan bebas 100 mg (Sandi & Musfirah, 2018). Hasil daya sebar yang berbeda akan menunjukkan kecepatan difusi zat aktif dalam melewati membran penghalang, semakin luas permukaan pengaplikasian semakin besar pula koefisien daya sebar yang menunjukkan difusi obat meningkat (Alfilaili dkk., 2020).

Uji daya lekat dilakukan untuk mengetahui kemampuan krim untuk melekat pada permukaan kulit. Kemampuan daya lekat merupakan salah satu syarat krim dapat diaplikasikan pada kulit. Daya lekat semakin besar maka waktu kontak antara krim dan kulit semakin lama, sehingga absorpsi obat melalui kulit semakin besar (Pujiastuti & Kristiani, 2019). Uji daya lekat bertujuan untuk mengetahui daya lekat krim terhadap kulit, uji daya lekat penting untuk mengevaluasi kelekatan krim pada kulit, sehingga efek

terapi dapat diharapkan bisa tercapai bila krim memiliki daya lekat terlalu lemah maka efek terap tidak terjadi (Azkiya dkk., 2017). Daya lekat yang baik menunjukkan waktu tidak kurang dari 4 detik atau lebih dari 4 detik, karena menunjukkan zat aktif mudah menempel pada area kulit yang diaplikasikan sediaan (Alfilaili dkk., 2020).

7. Uji Zona Hambat dan Konsentrasi Hambat Minimum (KHM)

Zona hambat merupakan zona atau daerah yang bening di sekitar sumuran dalam media pertumbuhan bakteri dan tidak ditumbuhi bakteri. Umumnya, lebar diameter zona hambat diukur dengan jangka sorong dalam satuan sentimeter (Putri dkk., 2016). Zona hambat bakteri Gram positif akan lebih besar apabila dibandingkan dengan zona hambat pada bakteri Gram negatif. Perbedaan ini dapat terjadi akibat perbedaan struktur sel bakteri pada Gram negatif yang lebih tipis dinding peptidoglikannya daripada bakteri Gram positif. Dinding sel yang lebih tipis memudahkan sampel antibakteri untuk menembus dan menghambat siklus kolonisasi bakteri (Badaring dkk., 2020).

Klasifikasi diameter zona hambat untuk menentukan aktivitas antibakteri adalah zona hambat <5 mm dianggap memiliki aktivitas antibakteri lemah, zona hambat 5-10 mm dianggap memiliki aktivitas antibakteri sedang, zona hambat 10 – 20 mm dianggap kuat, dan zona hambat >20 mm dianggap sangat kuat (Zahro dan Agustini, 2013). Metode yang digunakan dalam mengukur zona hambat adalah metode difusi sumuran. Difusi sumuran memanfaatkan pembuatan lubang dengan

perforator pada medium padat yang sudah diinokulasi bakteri. Sumuran atau lubang yang dibuat diinjeksikan dengan ekstrak atau sampel yang akan diujikan aktivitas antibakterinya. Metode ini keberhasilannya ditandai dengan terbentuknya zona bening disekitar lubang sumuran yang akan diukur sebagai diameter zona hambat (Purnamaningsih dan Supadmi, 2020).

Konsentrasi Hambat Minimum (KHM) merupakan konsentrasi minimal zat antimikroba yang dapat menghambat pertumbuhan bakteri setelah dilakukan inkubasi 24 jam. Umumnya tidak akan ditemukan pertumbuhan koloni bakteri dengan pengamatan secara kasat mata. Teknik KHM akan menunjukkan konsentrasi minimum zat antimikroba yang digunakan dalam penghambatan pertumbuhan mikroorganisme. Metode KHM yang digunakan adalah difusi agar yang memanfaatkan medium agar sebagai tempat inokulasi bakteri selama inkubasi 24 jam dan diamati keberadaan koloni bakteri yang tumbuh (Saputera dkk., 2019).

B. Hipotesis

1. Kadar tanin total ekstrak etanol bunga cengkeh yang didapatkan sebesar 200 - 300 mg TAE/g.
2. Diameter zona hambat ekstrak etanol bunga cengkeh yang terbesar dalam menghambat pertumbuhan bakteri *Pseudomonas aeruginosa* adalah tergolong kuat dan *Staphylococcus epidermidis* adalah tergolong sangat kuat.

3. Stabilitas krim ekstrak etanol bunga cengkeh berdasarkan parameter daya sebar, pH, daya lekat, homogenitas dan organoleptik menunjukkan memenuhi syarat.
4. Konsentrasi hambat minimum ekstrak etanol dan krim ekstrak etanol bunga cengkeh terhadap *Staphylococcus epidermidis* pada rentang 2,5% - 5% dan *Pseudomonas aeruginosa* berada pada rentang konsentrasi 5% - 20%.

