

SKRIPSI

STUDI DAYA PENETRASI *ADEPS LANAE* DAN *LANOLIN*
SEBAGAI BASIS SALEP MELALUI SISTEM
PEMBERIAN *TRANSDERMAL*



OLEH :

BARUNA FEBRIANTOKO WITJAKSONO

SEMARANG - JAWA TENGAH

**FAKULTAS KEDOKTERAN HEWAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
S U R A B A Y A
1 9 9 7**

STUDI DAYA PENETRASI ADEPS LANAE DAN LANOLIN
SEBAGAI BASIS SALEP MELALUI SISTEM
PEMBERIAN TRANSDERMAL


Skripsi sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar
Sarjana Kedokteran Hewan
pada
Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Airlangga

Oleh

BARUNA FEBRIANTOKO WITJAKSONO


069211908

Menyetujui,
Komisi Pembimbing



Moch. Lazuardi, M.Si.,Drh

Pembimbing Pertama

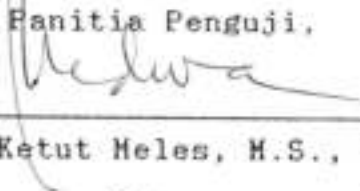


E. Djoko Poetranto, M.S.,Drh

Pembimbing Kedua

Setelah mempelajari dan menguji dengan sungguh-sungguh, kami berpendapat bahwa tulisan ini baik ruang lingkup maupun kualitasnya dapat diajukan sebagai skripsi untuk memperoleh gelar SARJANA KEDOKTERAN HEWAN.

Menyetujui,
Panitia Penguji,



Dewa Ketut Meles, M.S., Drh.

Ketua



Iwan Willyanto, PhD, M.Sc, Drh.



Sri Mumpuni S., M.Kes, Drh.

Sekretaris



Moch. Lazuardi, M.Si, Drh.

Anggota

Anggota



E. Djoko Poetranto, M.S., Drh.

Anggota

Surabaya, 19 Agustus 1997

Fakultas Kedokteran Hewan,

Universitas Airlangga,

Dekan,



Prof. Dr. H. Rochiman Sasmita, M.S., Drh.

Nip. 130 350 739

STUDI DAYA PENETRASI *ADEPS LANAЕ* DAN *LANOLIN*
SEBAGAI BASIS SALEP MELALUI SISTEM
PEMBERIAN TRANSDERMAL

Oleh :
BARUNA FEBRIANTOKO WITJAKSONO

INTISARI

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui daya tembus (penetrasi) salep dengan basis *Adeps lanae* dan *Lanolin* melewati kulit dan mencapai peredaran darah sistemik serta membandingkan antara ke-2 basis tersebut.

Sejumlah 20 ekor kelinci ras lokal, dengan berat badan 1 - 2 kilogram digunakan sebagai hewan coba. Ada 2 macam perlakuan yang diberikan pada penelitian ini, masing-masing I (pengolesan salep *sulfametazine* dosis 4g dengan basis *Adeps lanae*), II (pengolesan salep *sulfametazine* dosis 4g dengan basis *Lanolin*). Pemeriksaan sampel darah dilakukan pada 4 jam pasca pengolesan salep. Analisa yang digunakan adalah analisa kualitatif metode *Bratton-Marshall* modifikasi. Dan uji statistika yang dipakai adalah perbedaan 2 macam perlakuan uji t tidak berpasangan (*unpaired comparison*).

Hasil penelitian menunjukkan bahwa ke-2 basis salep (*adeps lanae* dan *lanolin*) mampu menembus kulit dan dapat diidentifikasi dalam peredaran darah sistemik, sedangkan perbandingan daya tembus (*penetrasi*) ke-2 basis salep tersebut ternyata tidak memberikan perbedaan yang bermakna.

UCAPAN TERIMA KASIH

Pada kesempatan ini penulis mengucapkan Puji Syukur kehadiran Allah Rabb seru sekalian alam atas karunia dan petunjuk yang telah dilimpahkan, sehingga selesai penyusunan skripsi ini.

Dengan rasa hormat, pada kesempatan ini penulis menyampaikan rasa terima kasih yang tak terhingga kepada Bapak Mochammad Lazuardi, M.Si., Drh., selaku pembimbing pertama dan Bapak E. Djoko Poetranto, M.S., Drh., selaku pembimbing kedua yang selalu memberikan bimbingan, saran dan nasehat yang berguna dalam penyusunan skripsi ini.

Demikian pula penulis menyampaikan terima kasih kepada Dekan Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Airlangga atas bantuan moral dan material serta kesempatan yang telah diberikan, sehingga penulis dapat menyelesaikan tahapan studi Sarjana Kedokteran Hewan.

Penulis juga mengucapkan terima kasih kepada :

1. Kepala Laboratorium Entomologi dan Protozoologi Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga atas ijin yang diberikan dalam menggunakan fasilitas ruang hewan coba.
2. Kepala Laboratorium Bakteriologi dan Mikologi Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga atas ijin yang diberikan dalam menggunakan fasilitas di laboratorium.

3. Seluruh karyawan Laboratorium Bakteriologi dan Mikologi Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Airlangga atas bantuannya selama di laboratorium.
4. Bapak Amin, Qadar, Hugeng dan Ghoni serta ikhwah fillah terkasih yang telah menguatkan semangat penulis untuk segera menyelesaikan skripsi ini.
5. Ayahnda (alm), ibunda dan kakak yang dengan segala kasih sayangnya memberikan doa restu selama menuntut ilmu.
6. Semua pihak yang tidak penulis sebutkan, yang telah membantu penelitian, semoga amalnya mendapat ridlo Allah SWT. Amin.

Penulis mengharapkan kritik dan saran demi kesempurnaan skripsi ini. Semoga hasilnya dapat bermanfaat.

Surabaya, April 1997

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
DAFTAR TABEL.....	vi
DAFTAR LAMPIRAN.....	vii
DAFTAR GAMBAR.....	viii
I. PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang Masalah.....	1
1.2. Perumusan Masalah.....	4
1.3. Tujuan Penelitian.....	4
1.4. Manfaat Hasil Penelitian.....	5
1.5. Hipotesa.....	5
II. TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1. Tinjauan Anatomi Fisiologis.....	6
2.2. Sediaan Di Tempat Penyerapan.....	9
2.2.1. Proses Penetrasi Dan penyerapan...	9
2.2.2. Faktor-Faktor Yang Mempengaruhi Proses Penetrasi.....	14
2.3. Basis Salep.....	16
2.3.1. Basis Salep Absorpsi.....	17
2.3.2. Adeps lanae.....	18
2.3.3. Lanolin.....	21
III. MATERI DAN METODE PENELITIAN.....	22
3.1. Tempat Dan waktu Penelitian.....	22
3.2. Materi Penelitian.....	22

3.3. Metode Penelitian.....	24
Tahap I. Pembuatan Kurva Baku Eksternal..	24
Tahap II. Mencari Harga Recovery.....	25
Tahap III. Pembuatan Salep.....	26
Tahap IV. Pengambilan Sampel.....	27
Tahap V. Analisa Kadar Sulfametazine.....	27
3.4. Parameter Penelitian.....	28
3.5. Analisa Data.....	28
IV. HASIL PENELITIAN.....	29
V. PEMBAHASAN.....	33
VI. KESIMPULAN DAN SARAN.....	39
RINGKASAN.....	40
DAFTAR PUSTAKA.....	42
LAMPIRAN.....	45

DAFTAR TABEL

Nomor	Halaman
1. Resapan Kurva Baku Sulfametazine dengan menggunakan spektrofotometer.....	29
2. Koefisien Korelasi (r) Grafik Kurva Baku Sulfametazine.....	31
3. Harga Perolehan Kembali (<i>Recovery</i>).....	31
4. Resapan Dan Kadar Sulfametazine Darah Pada Masa Percobaan.....	32

DAFTAR LAMPIRAN

Nomor	Halaman
1. Grafik Kurva Baku Sulfonamida Antara Kadar Sulfametazine vs. Resapan.....	45
2. Harga Perolehan Kembali (Recovery).....	46
3. Hasil Analisa Statistik dengan Uji t Tak Berpasangan ($p > 0,05$) Kadar Sulfametazine Darah Pada Akhir Masa Percobaan.....	47

DAFTAR GAMBAR

Nomor		Halaman
1.	Skema Susunan Anatomi Kulit.....	9
2.	Tahapan Skematik Penyerapan Obat Ke Dalam Lapisan kulit.....	12
3.	Proses Penetrasi Salep Melalui Kulit Menuju Peredaran darah Sistemik.....	13
4.	Kelinci-Kelinci Percobaan Yang Akan Dikenai Perlakuan.....	50
5.	Hewan Coba Yang Sudah Dicukur Bulunya dan Diolesi Salep Sulfametazine.....	50
6.	Penutupan Daerah Pengolesan Dengan Alumunium Foil Untuk Menghindari Jilatan dan Gesekan Hewan Coba.....	51
7.	Reagen-Reagen Yang Akan Digunakan Dalam Analisa Kualitatif Metode Bratton-Marrshall...	51

BAB I

PENDAHULUAN

I.1. Latar belakang masalah

Dalam upaya peningkatan sumber protein hewani, bidang kesehatan hewan merupakan lahan strategis yang mencakup upaya peningkatan status kesehatan hewan, kesehatan lingkungan industri peternakan dan kesehatan pangan produk hewani. Dalam kaitannya dengan peningkatan status kesehatan hewan dan lingkungan industri peternakan, obat hewan (produk biologik, premiks dan farmasetik) merupakan sarana yang penting (Tjiptarjo, 1993).

Dalam teknik pemberian obat dikenal beberapa macam rute pemberian yaitu secara *intra vascular* maupun *ekstra vascular*. Rute pemberian *intra vascular* meliputi pemberian *intra vena*, *intra cardial* dan *intra arterial* sedangkan rute pemberian *ekstra vascular* meliputi pemberian *sub kutan*, *intra muscular*, *oral*, *inhalasi*, *sublingual*, *vsginal*, *rectal*, *nasal*, *oftal* dan *transdermal*.

Perkembangan dalam dunia farmasi akhir-akhir ini menunjukkan bahwa elemen yang menentukan kemanjuran dan sekaligus efek samping obat bukan hanya jumlah total obat seperti yang kita jumpai pada bentuk sediaan konvensional, tapi tidak kalah pentingnya yaitu pengaturan lama dan kecepatan pelepasan obat atau *Advanced Drug Delivery System* (ADDS).

ADDs menimbulkan kompetisi teknologi canggih di antara perusahaan farmasi, karena ADDs menawarkan masa depan yang cerah walaupun bukan berarti tanpa risiko. Bagi dunia *Terapeutik* ADDs merupakan pembuka era baru menuju bentuk sediaan obat yang lebih efektif dan aman, karena efek farmakologi obat dapat dioptimalkan sedangkan efek sampingnya dapat diminimalkan. Bagi pasien ADDs menawarkan cara penggunaan obat yang lebih menyenangkan di samping efek samping yang diminimalkan.

Salah satu bentuk dari ADDs yaitu sistem terapi *transdermal*. Sistem terapi *transdermal* merupakan sistem penyampaian obat terkendali melalui kulit untuk pengobatan sistemik dalam jangka waktu yang lama (Purnosulianto, 1985).

Menurut Ansel (1989), sistem terapi *transdermal* dikembangkan pertama kali oleh perusahaan Alza pada tahun 1980 dan dirancang untuk mengatur penyampaian obat melalui kulit supaya terabsorpsi. Sistem ini dirancang untuk menyampaikan bahan obat, sebagai contoh *skopolamin* yang digunakan pada kulit di belakang telinga untuk diabsorpsi sistemik dalam mengatasi rasa mual dan muntah yang berhubungan dengan mabuk karena gerakan (*motion sickness*). Sistem ini menghindari jalannya obat melalui mulut yang penyerapannya tidak dapat diramalkan dan memanfaatkan dosis rendah dengan mengurangi efek samping.

Mengacu pada Rothman (1954), Penyerapan *transdermal* merupakan gabungan fenomena penembusan suatu senyawa dari lingkungan luar ke bagian kulit sebelah dalam, fenomena penyerapan kulit ke dalam peredaran darah atau getah bening. Istilah *transdermal* menunjukkan bahwa penembusan terjadi pada lapisan epidermis dan penyerapan dapat terjadi pada lapisan epidermis yang berbeda.

Terdapat dua cara pendekatan umum untuk meningkatkan penetrasi *transdermal*, yaitu ; (a) Menambahkan bahan-bahan ke dalam sediaan yang dapat mempengaruhi fungsi barrier dari epidermis. (b) mempengaruhi sifat-sifat *fisiko-kimia* sediaan (Poulsen *et al.*, 1968).

Adeps lanae dan *Lanolin* merupakan suatu bahan yang berfungsi sebagai basis (bahan dasar) sediaan salep. Selain sering digunakan para praktisi kesehatan, bahan ini juga murah dan sangat mudah didapatkan. Bahan ini sangat potensial dipakai dalam sistem terapi *transdermal* karena kemampuannya mendorong fenomena yang disebut dengan *hidrasi*, sehingga akan mempermudah penetrasi melalui kulit (Idson, 1975).

Pada umumnya sistem pemberian *transdermal* diberikan dalam bentuk *topikal*. Bentuk sediaan *topikal* yang dimaksudkan di antaranya adalah *cream*, *jelly*, *pasta* dan *unguentum* (salep). Saat ini terdapat beberapa basis salep yang mendukung mudahnya penelitian. Oleh karenanya

dibutuhkan penelitian suatu pemilihan atau pengembangan dasar yang optimal melalui biofarmasi, percobaan hewan dan teknologi farmasi untuk setiap bahan obat atau untuk suatu kombinasi basis dan pembantu (Voigh, 1994).

I.2. Perumusan masalah

Sistem terapi *transdermal* yang merupakan sistem pemberian obat melalui kulit yang berefek sistemik adalah suatu hal yang baru di bidang farmasi.

Sementara itu salep (*unguentum*) yang merupakan salah satu bentuk sediaan sistem terapi *transdermal*, memerlukan penelitian mengenai basis yang cocok dari berbagai basis yang ada terutama mengenai daya penetrasinya menembus kulit.

Permasalahannya adalah :

1. Dapatkah salep dengan basis *lanolin* maupun *adeps lanae* menembus kulit mencapai peredaran darah sistemik ?
2. Manakah lebih baik penetrasinya menembus kulit, salep dengan basis *lanolin* atautkah *adeps lanae* ?

I.3. Tujuan penelitian

1. Untuk mengetahui kemampuan salep dengan basis *lanolin* dan *adeps lanae* menembus kulit mencapai peredaran darah sistemik.

2. Membandingkan daya penetrasi di antara kedua basis salep tersebut.

I.4. Manfaat hasil penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan alternatif pemilihan bentuk sediaan obat khususnya di bidang kedokteran hewan. Diharapkan pula hasil penelitian ini dapat dijadikan data dasar berbagai kalangan di bidang *klinisi* dan farmasi.

I.5. Hipotesa

Berdasarkan permasalahan yang telah dikemukakan dapat disusun hipotesa bahwa :

1. Terdapat kemampuan penetrasi salep dengan basis *Adeps lanse* dan *Lanolin* menembus kulit mencapai peredaran darah sistemik.
2. Terdapat perbedaan yang bermakna dalam kemampuannya melakukan penetrasi antara salep dengan basis *Adeps lanse* dan salep dengan basis *Lanolin*.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1. Tinjauan anatomi fisiologis

Kulit merupakan 5% berat tubuh terdiri dari jaringan perlindungan yang lentur dan elastis. Adapun fungsinya adalah sebagai pengatur suhu tubuh, media ekskresi dan mendeteksi adanya rangsangan dari luar (Aiache *et al.*, 1993).

Kulit dibentuk dari tiga lapisan berbeda yang berturutan dari luar ke dalam yaitu lapisan epidermis, lapisan dermis yang tersusun atas pembuluh darah dan pembuluh getah bening serta lapisan lemak sub kutan (Lachman *et al.*, 1988).

Epidermis merupakan lapisan terluar dari kulit, dengan ketebalan bervariasi mulai dari lebih kurang 1 mm pada telapak tangan dan kaki sampai 0,1 mm atau kurang pada bagian tertentu dari wajah dan tubuh (Sprowls, 1970).

Berdasarkan histologinya epidermis dibedakan menjadi 5 lapisan, mulai dari yang terluar, sebagai berikut :

1. Stratum Corneum
2. Stratum Lucidum
3. Stratum Granulosum
4. Stratum Spinosum
5. Stratum Germinativum (Stratum Basale)

Menurut Lachman dkk (1986) Lapisan terluar dari epidermis adalah Stratum Corneum yang terdiri dari sel-sel keratin yang sudah mati dan kompak dengan densitas 1,55. Tebal Stratum Corneum pada permukaan tubuh berbeda-beda. Paling tebal pada telapak kaki dan tangan (0,6-0,8 mm) dan lebih tipis pada bagian wajah. Komposisi kimia Stratum Corneum dalam keadaan kering adalah 75-85% protein, 15-20% lemak dan 15% air.

Stratum Corneum dilapisi oleh lapisan tipis lemak yang mempunyai pH 4,5-6,5 dan disebut mantel asam. Mantel asam ini mempunyai fungsi yang penting dalam pertahanan terhadap pengaruh luar, misalnya serangan bakteri. Karena Stratum Corneum sebagian besar terdiri dari keratin dan protein maka lapisan ini akan mempunyai daya absorpsi yang besar terhadap air dan bahan-bahan yang bersifat polar lainnya (Dittert, 1974).

Bagian epidermis di bawah Stratum Corneum terdiri dari lapisan-lapisan yang aktif melakukan metabolisme (Lachman *et al.*, 1986). Stratum Lucidum terlihat jelas pada irisan melintang kulit tangan atau kaki dan mempunyai ketebalan yang cukup, sel-selnya tidak berinti dan fungsinya dalam proses keratinisasi belum jelas (Harry, 1973).

Stratum Granulosum terdiri dari sel-sel yang datar, sel-sel granular yang kasar, menonjol dalam lapisan

germinal sebagai sel-sel berinti dan berbentuk kolom (Zopf *et al.*, 1966). Stratum Spinosum merupakan tingkat diferensiasi pertama lapisan epidermal yang tampak secara morfologis, berupa lapisan sel-sel berduri (Rhodes *et al.*, 1979). Dengan adanya granul-granul keratohialin pada lapisan ini, menyebabkan Stratum Granulosum bersifat basofilik (Sprowls, 1970).

Lapisan terdalam dari epidermis adalah Stratum Germinativum, merupakan lapisan yang produktif. Pada lapisan ini, sel-sel mengadakan mitosis, sel-sel anak secara bertahap bergeser, terjadi perubahan bentuk dan komposisi sampai menjadi sel-sel keratin pada Stratum Corneum (Sprowls, 1970).

Lapisan dermis sebenarnya berbeda secara morfologis dengan lapisan epidermis. Dermis terdiri dari jaringan fibrus rapat yang terdapat bersama-sama pembuluh darah dan limfe, folikel rambut, kelenjar sebaceous, kelenjar keringat, serabut syaraf dan otot (Sprowls, 1970). Dermis tersusun dari lebih kurang 80% protein yang terikat pada mukopolisakarida (Lachman *et al.*, 1986).

Idson (1975) mengemukakan jaringan lemak sub kutan merupakan jaringan yang konektif dan permeabel yang terletak di bawah lapisan dermis. Lapisan ini terdiri dari jaringan penyambung yang menghubungkan kulit secara longgar dengan organ-organ yang berdekatan, sehingga

memungkinkan kulit bergeser terhadap organ tersebut. Jaringan ini merupakan suatu lapisan khusus yang bekerja sebagai penyekat dan insulator panas.



Gambar 1. Skema Susunan Anatomi Kulit

II.2. Sediaan di tempat penyerapan

II.2.1. Proses penetrasi dan penyerapan

Harry (1973) dan Zopf *et al.* (1974) menyatakan bahwa obat menembus kulit yang utuh melalui jalur-jalur sebagai berikut :

1. di antara sel-sel Stratum Corneum
2. menembus sel Stratum Corneum
3. melalui kelenjar Sebaceous
4. melalui kelenjar keringat
5. melalui dinding folikel rambut

Berbagai jalur Pengangkutan ke dalam kulit di atas dapat dikelompokkan menjadi dua jalur besar penetrasi.

(1) jalur penetrasi *trans epidermal* meliputi penetrasi melalui Stratum Corneum dan kelenjar keringat (2) jalur penetrasi *Trans folikuler* meliputi penetrasi melalui folikel rambut dan kelenjar sebaceous.

Hal ini sesuai dengan pendapat Aiache dkk (1993) yang menyatakan bahwa kulit, karena impermiabilitasnya, dapat dilewati oleh sejumlah senyawa kimia. Penembusan molekul dari luar ke dalam kulit secara nyata dapat terjadi baik secara difusi melalui lapisan tanduk (*stratum corneum*) maupun secara difusi melalui batang rambut dan kelenjar keringat.

Apabila kulit utuh, maka cara utama untuk penetrasi obat umumnya melalui jalur *Trans epidermal* lebih baik daripada melalui Jalur *trans folikuler*, karena mempunyai luas permukaan yang lebih besar. Selaput yang menutupi lapisan tanduk umumnya tidak terus-menerus dan karena proporsi lemak dan keringat yang diproduksinya maka sangat memungkinkan terjadi pemindahan obat menembus kulit selama tidak memiliki komposisi dan ketebalan tertentu (Ansel, 1989).

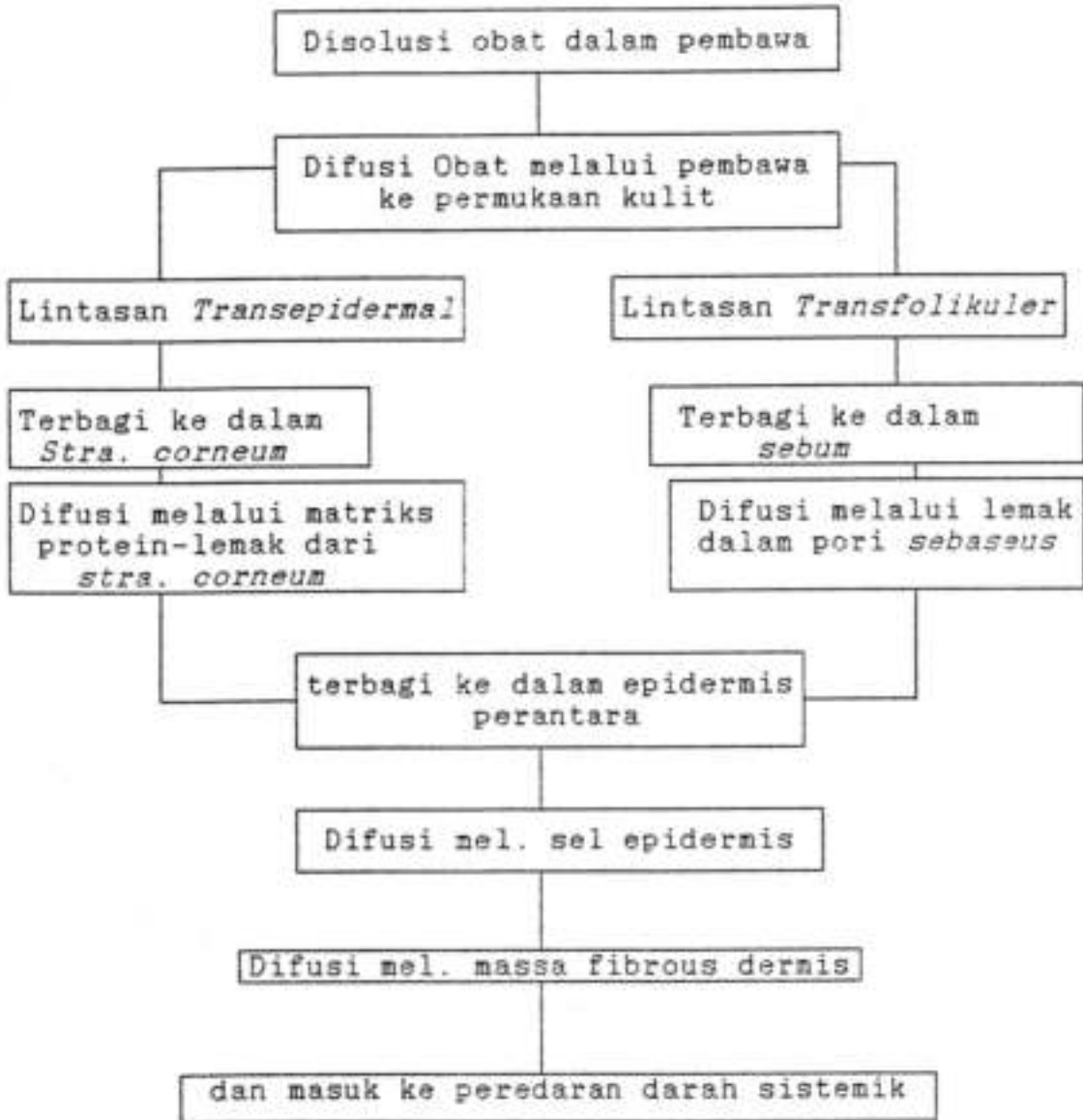
Menurut Purnosulianto (1985), obat dilepaskan dari basis salep dengan kecepatan konstan secara terus-menerus. Kemudian diabsorpsi melalui kulit paling luar (*stratum corneum*), masuk ke lapisan bawahnya (*dermis*), kemudian

masuk ke sirkulasi darah untuk menimbulkan efek terapi sistemik.

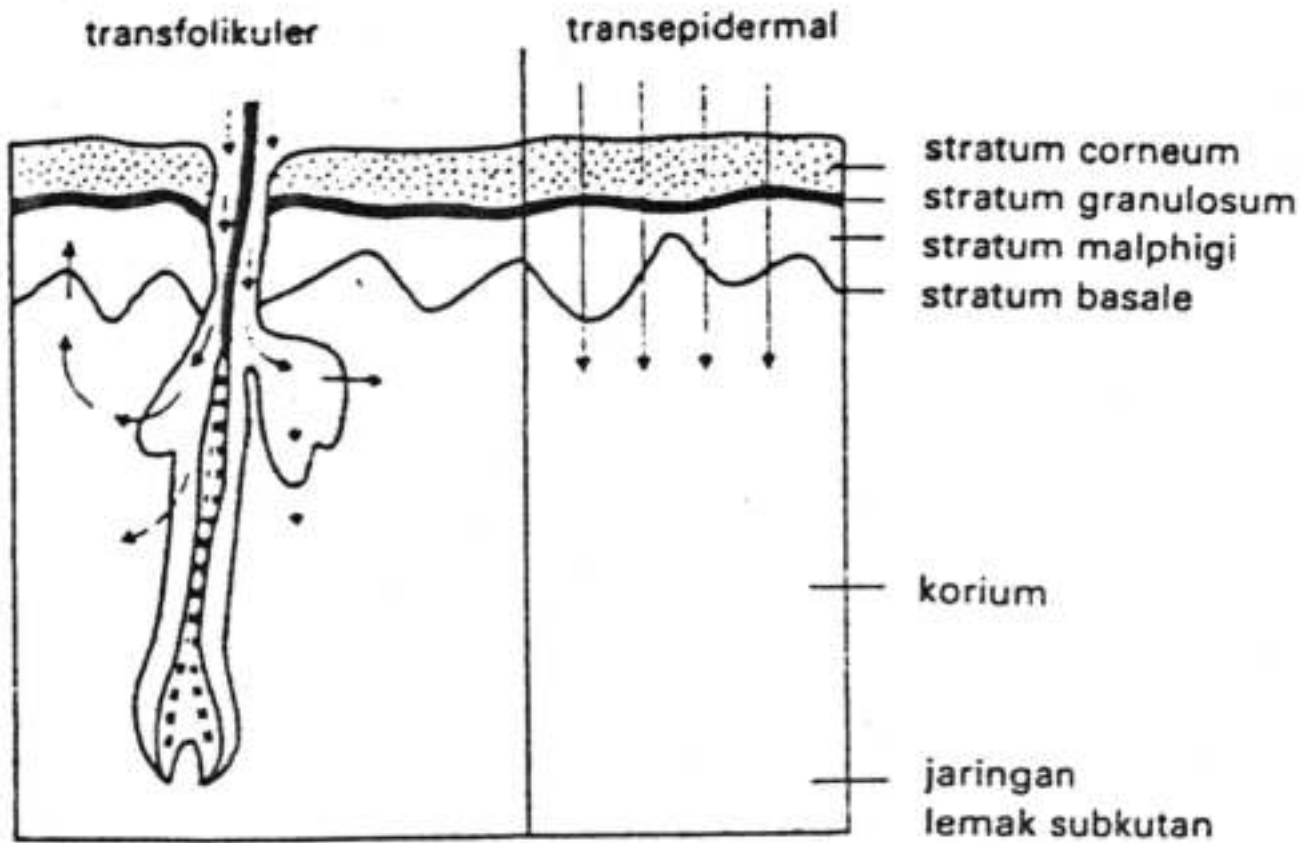
Sedangkan penetrasi melalui jalur dinding folikel rambut dan kelenjar sebaceous merupakan satu rangkaian. Dimulai dari molekul atau bahan obat yang masuk melalui sela-sela batang rambut dengan permukaan kulit kemudian terus berjalan hingga mencapai kelenjar *sebaceous*. Dari kelenjar inilah obat akan disebarkan menembus *korium* dan mencapai peredaran darah dengan banyaknya kapiler-kapiler darah.

Menurut Aiache *et al.* (1993) Kelenjar *sudoripori* (kelenjar keringat) tampaknya kurang memegang peranan dalam proses penetrasi. Kulit telapak tangan atau telapak kaki tidak lebih permeabel dibandingkan dengan tubuh lainnya.

Penembusan senyawa kimia melalui jalur folikuler lebih bergantung pada permukaannya dibandingkan dengan penembusan lewat epidermis. Pada manusia, kulit yang merupakan bagian permukaan epidermis dengan sedikit folikel rambut (40-70 folikel rambut setiap cm persegi) sangat berperan dalam proses penyerapan. Pada hewan terjadi keadaan yang sebaliknya, rambut-rambut tersebut lebih berperan dalam penyerapan.



Gambar 2. Tahapan Skematik Penyerapan obat Ke Dalam Lapisan Kulit



Gambar 3. Proses Penetrasi Salep Melalui Kulit Menuju Peredaran Darah Sistemik

II.2.2. Faktor-faktor yang mempengaruhi proses penetrasi

Faktor Fisika Kimia

1. Konsentrasi bahan yang digunakan

Kecepatan penembusan senyawa kimia ke dalam kulit secara difusi pasif berbanding lurus dengan konsentrasi senyawa kimia yang diberikan sesuai dengan hukum difusi Fick (Agoes dkk, 1988) :

$$Q = \frac{K_m \cdot D}{h} \cdot A \cdot (C_s - C_{mk})$$

Q = Jumlah Zat aktif yang menetrasi kulit

K_m = Koefisien partisi zat aktif

D = Konstanta difusi zat aktif

A = Luas pemakaian

C_s = Konsentrasi zat aktif dalam sediaan

C_{mk} = Konsentrasi zat aktif dalam membran kulit

h = Tebal membran

2. Kelarutan

Kecepatan penetrasi merupakan fungsi kelarutan senyawa kimia. Kecepatan penetrasi tergantung pada kemudahan senyawa kimia berdifusi ke dalam Stratum corneum, dimana mudah tidaknya senyawa kimia berdifusi ke dalam Stratum corneum sangat tergantung pada kelarutannya (Nugent dan Wood, 1980).

3. Berat Molekul

Absorpsi melalui kulit senyawa kimia berbanding

terbalik dengan berat molekulnya (Nugent dan Wood, 1980).

Faktor Fisiologis

Keadaan dan umur kulit

Kulit utuh merupakan penghambat yang efektif dan efektivitasnya berkurang bila terjadi perubahan dan kerusakan sel-sel tanduk. Pada keadaan patologis yang mengakibatkan perubahan sifat lapisan tanduk akan mendorong peningkatan permeabilitas dan penetrasi melalui kulit (Blank, 1964).

Aliran darah

Perubahan debit darah ke kulit secara nyata mengubah kecepatan penetrasi molekul. Pada sebagian obat-obatan, lapisan tanduk merupakan penentu pada proses penyerapan. Bila kulit luka, maka jumlah senyawa yang menembus kulit akan lebih banyak (Walberg, 1970).

Tempat dan luas pengolesan

Jumlah yang diserap kulit pada suatu molekul yang sama, akan berbeda tergantung pada anatomi tempat pengolesan (kulit dada, punggung, tangan atau lengan). Perbedaan terutama disebabkan oleh variasi ketebalan lapisan tanduk (*stratum corneum*).

Kelembaban dan suhu

Pada keadaan normal, kandungan air dalam lapisan tanduk rendah, 5-15% tetapi dapat ditingkatkan 50% dengan pengolesan pada permukaan kulit suatu bahan pembawa yang lembab. Peranan kelembaban terhadap penyerapan tak diragukan lagi. (Sceuplein, 1971).

Menurut Voigh (1994), peningkatan suhu pada kulit akan mempengaruhi penyerapan. Misalnya dengan mandi air hangat. Melaluinya berlangsung suatu proses *hidrasi* dan dijumpai adanya pelebaran pori-pori.

II.3. Basis salep

Berbagai penelitian telah dilakukan baik pada kulit hewan maupun pada kulit manusia baik secara *in vitro* maupun *invivo* dengan teknik dan zat aktif yang beragam. Dimaksudkan untuk mencari semua hubungan yang berkaitan dengan basis salep dan penetrasi.

Pada umumnya penelitian ditujukan untuk merancang suatu bentuk sediaan yang sesuai untuk diberikan melalui kulit. Tujuan pertama menyangkut hal-hal yang berhubungan dengan basis yang dapat mengubah struktur sawar kulit dan meningkatkan penetrasi senyawa yang terkait. Tujuan kedua berkaitan dengan pemilihan basis sedemikian sehingga bahan aktif dapat berdifusi dengan mudah ke dalam struktur kulit (Coldman, 1989).

Ansel (1989) mengemukakan bahwa basis salep digolongkan ke dalam 4 kelompok besar ;(a) basis salep *hidrokarbon* (b) basis salep *absorpsi* (b) basis salep yang dapat dicuci dengan air (c) basis salep yang larut dalam air.

Basis salep pada umumnya harus memenuhi beberapa persyaratan (1) stabilitas yang memuaskan (2) tidak menyatu dengan bahan aktif (3) daya sebar yang baik (4) mempunyai kemampuan menyerap air (5) tidak menyebabkan penimbunan panas (6) tidak ada hambatan pada pernafasan kulit (Voigh, 1994).

II.3.1. Basis salep absorpsi

Basis salep absorpsi berguna sebagai emolien walaupun derajat penutupannya tidak seperti yang dihasilkan basis salep berlemak. Basis salep absorpsi tidak mudah dihilangkan dari kulit oleh pencucian air. Basis-basis salep itu juga berfaedah dalam farmasi untuk pencampuran larutan berair ke dalam larutan berlemak.

Basis salep ini dapat dibagi menjadi 2 tipe :

- a. Yang memungkinkan pencampuran berair, hasil dari pembentukan emulsi air dan minyak (misalnya *adepts lanae*)

- b. Yang sudah menjadi emulsi air minyak, memungkinkan bercampurnya sedikit penambahan jumlah larutan berair. (misalnya : *Lanolin*)

II.3.2. *adeps lanæ*

Adeps lanæ disebut juga dengan *Cera lanæ*, *lanolin anhidrida*, *Refined wool fat* atau lemak bulu domba. (Anonymous, 1986).

Pembuatan

Menurut Voigh (1994), bahan asal untuk pembuatan *Adeps lanæ* adalah keringat bulu domba. Bahan ini merupakan suatu pemisah kulit dan melindungi bulu domba terhadap pengaruh luar. Pada pembersihan bulu domba diperoleh air sabun mengandung *Adeps lanæ*. Terdapat dua cara pengolahan *Adeps lanæ*, yaitu :

1. Cara Asam

Cara ini merupakan cara konvensional yang sudah lama digunakan dengan hasil berupa massa coklat kotor dengan bau yang kurang menyenangkan. Sekarang cara ini tampaknya tidak digunakan lagi.

2. Cara Pemusingan

Cara ini merupakan cara modern dan banyak dilakukan di Inggris, menghasilkan produk bernilai

tinggi dengan teknik pengolahan yang baik. Hasilnya menunjukkan konsistensi lunak dan kelembutan yang memadai.

Sifat-sifat umum

Basis salep ini merupakan *cholestolesters* yang dihasilkann dari bulu domba mentah, berwarna kuning muda, setengah bening, konsistensi menyerupai mentega yang liat dan mempunyai bau yang khas. Pada temperatur 40 °C belum mencair, tapi pada 50°C akan mencair. Selain itu *Adeps lanae* juga mempunyai sifat mudah larut dalam eter dan dalam cloroform serta dapat dicampur dengan air yang beratnya lebih berat dari *Adeps lanae*, menjadi adonan salep yang rata. (Anonimous, 1988).

Ansel (1989) mengemukakan bahwa *adeps lanae* dapat mengandung tidak lebih dari 0,25% air. Tidak larut dalam air tapi bercampur tanpa berpisah dengan air dua kali beratnya. Pencampurannya dengan air dapat menghasilkan emulsi air dalam minyak.

Adeps lanae yang telah dimurnikan secara fisiko-kimia sangat sesuai dengan kondisi kulit, kemampuan pelepasan obat yang memuaskan dan tingginya daya absorpsi terhadap air (Voigh, 1984).

Fraksi dari adeps lanae (Voigh, 1994)

Fraksi asam :

1. n. asam lemak dari panjang rantai C_{10} sampai C_{26}
2. Asam hidroksi dari panjang rantai C_{14} sampai C_{16}
3. Asam lemak *Isopropil* dari panjang rantai C_{10} sampai C_{28}
4. Asam lemak *Isobutil* dari panjang rantai C_9 sampai C_{31}

Fraksi alkohol :

I. Alkohol Alifatis

1. n. alkohol valensi satu dari panjang rantai C_{18} sampai C_{30}
2. 1,2 *diol* dari panjang rantai C_{16} sampai C_{24}
3. *Iso* alkohol dari panjang rantai C_{17} sampai C_{27}

II. Alkohol siklis

1. Turunan Cholestan

Kolesterol kira-kira 15-20% (bebas 2-2,5%)

Kolestan 3,5,6-triol kira-kira 2%

Kolestanol (dihidro kolesterol)

Kolestan -3,5-dien -7-on kira-kira 2%

7 *Oksokolesterol* kira-kira 2%

2. Turunan Lanostan

Lanosterol kira-kira 10%

Dihidrolanosterol kira-kira 10%

Dihidroagnosterol kira-kira 4%

Komponen berikutnya :

Hidrokarbon kira-kira 1-2%

II.3.3. Lanolin

Lanolin biasa disebut dengan *adepts lanae cum aqua*, *linolinum* dan *hydrous woolfat*. (Anonymous, 1986).

Lanolin dapat digunakan sebagai basis salep absorpsi. Bahan ini sangat mirip dengan *adepts lanae* karena terbuat dari 75% *Adepts lanae* dan 25% air (Anonymous, 1988).

Hal senada diungkapkan Ansel (1989) bahwa *lanolin* adalah basis salep setengah padat seperti lemak dapat diperoleh dari bulu domba (*ovies aries*), merupakan emulsi air dalam minyak yang mengandung air antara 25% dan 30%.

Basis salep ini mempunyai sifat-sifat di antaranya berwarna kuning muda, tidak bening, rata dengan sedikit yang mudah dikenal. (Anonymous, 1988).

BAB III

MATERI DAN METODE PENELITIAN

III.1. Tempat dan waktu penelitian

Penelitian dilakukan di *Tropical Disease Research Centre* Unair, Laboratorium entomologi dan protozoologi serta Laboratorium Bakteriologi dan Mikologi Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga, mulai pertengahan Desember 1996 hingga pertengahan Pebruari 1997.

III.2. Materi penelitian

Hewan Penelitian

Dalam penelitian ini digunakan 20 ekor kelinci dewasa ras lokal jantan yang mempunyai berat badan antara 1-2 Kg. Selanjutnya dilakukan pengelompokan secara acak untuk dikenakan perlakuan :

Perlakuan I : terdiri dari 10 ekor kelinci yang diolesi salep *sulfametazine* berbasis *Adeps lanae*.

Perlakuan II : terdiri dari 10 ekor kelinci yang diolesi salep *sulfametazine* dengan basis *Lanolin*.

Bahan Penelitian

Sulfametazin tingkat farmasetik dari Apotik Kimia Farma Jl. Dharmawangsa Surabaya. Plasma dari kelinci ras lokal. Asam trikloroasetat pro analisis Merck (kode katalog K 20821107-512), Natirum nitrit pro analisis Merck

(kode katalog C 299849-612), Ammonium Sulfamat pro analisis dari Merck (kode katalog L 636620-204), Natrium Hidroksida pro analisis Merck (kode katalog B 694698-505), Asam Klorida pekat pro analisis Merck (kode katalog K 2180581-519), N-(1-naftil) etilendiamin dihidroklorida pro analisis Merck (kode katalog K 22451537-546). Aquabidestilata dari PT. Ikapharmindo Putramas Pharmaceutical Laboratories. Propylenglicol dari PT. Jong Java Surabaya. Lanolin, Adeps lanae dan Vaseline Album dari Apotik Kimia Farma Jl. Dharmawangsa Surabaya.

Alat Penelitian

Sentrifus ("Hettich Zentrifugen" EBA8S), Timbangan Mikroanalitik (ohyo JP-180) dan Vibro fix (VF1 "Janke and Kunkel", Labortechnik). Alat pembaca Spektrofotometer Spectronic 20 (Bausch and Lomb 50/60 Hz), aluminium foil, pot salep, alat pencukur, stop watch, penangas air, timbangan hewan coba, plester dan disposable syringe 1 cc. Adapun peralatan lain adalah peralatan gelas yaitu pipet volum (1 ml, 2 ml, 3 ml, 4 ml, 5 ml), pipet ukur (0,1 dan 5 ml) serta labu ukur (5ml, 10 ml, 25 ml dan 100 ml). Mikro pipet glukose (0,1 dan 0,2 ml) serta Tabung reaksi pyrek ukuran 10x1 cm.

III.3. Metode penelitian

Tahap I. Pembuatan Kurva Baku Eksternal

Pengerjaan pembuatan kurva baku eksternal diawali dengan terlebih dahulu membuat pengenceran dari stok larutan Sulfametazine yaitu 503,5; 302,1; 201,4; 100,7; 75,4; 50,4; 25,2; 10,1 dan 2,5 $\mu\text{g/ml}$ dalam aquabides. Masing-masing pengenceran Sulfametazine tersebut selanjutnya dimasukkan ke dalam tabung reaksi yang telah berisi 3,9 ml air. Sebelumnya dimasukkan pula 0,1 ml air (sebagai kontrol) ke dalam tabung reaksi yang telah berisi 3,9 ml air. Selanjutnya ditambahkan larutan trikloroasetat 1 ml, segera dikocok dan dibiarkan selama 10 menit. Pelaksanaanya berikutnya adalah dengan melakukan sentrifugasi (3000 rpm) selama 10 menit. Hasil sentrifugasi dilakukan pengambilan supernatan 2 ml, segera dimasukkan ke dalam seri tabung reaksi yang baru untuk dilakukan penambahan 0,1 ml larutan natium nitrit. Selanjutnya dilakukan penggojokan dan dibiarkan selama 3 menit. Langkah berikut adalah penambahan 0,2 ml larutan ammonium sulfamat, segera gojok serta didiamkan ± 2 menit. Langkah selanjutnya adalah langkah yang paling menentukan yaitu penambahan 0,2 ml larutan N-(1-naftil)etilendiamin dihidroklorida, dimana sebelum menentukan langkah tersebut terlebih dahulu tabung reaksi dilakukan pelapisan dinding tabung dengan kertas karbon. Pengerjaan langkah tersebut

harus dilakukan di tempat gelap, dan dilanjutkan dengan penggojokan serta pendiaman 5 menit. Untuk menstabilkan larutan yang bakal disidik, dilakukan penambahan 0,2 ml HCl dan 3,8 ml aquadest. Selanjutnya dilakukan penggojokan dan siap dimasukkan ke dalam kuvet untuk disidik oleh alat penyidik (spektrofotometer) dengan panjang gelombang 545 nm. Setelah didapatkan resapannya (angka yang ditunjukkan spektrofotometer) maka segera dilakukan regresi linier dan digambarkan pada kertas grafik numerik kadar sulfametazine dengan resapan dan akan didapatkan kurva baku sulfametazine.

Tahap II. Mencari Harga Perolehan Kembali (Recovery)

Pengerjaan harga perolehan kembali dilakukan setelah terlebih dahulu melakukan pembuatan larutan Sulfametazine 10 µg/ml dan 100 µg/ml dalam cairan hayati (plasma kelinci). Langkah lebih lanjut adalah seperti yang dilakukan pada tahap I sampai didapatkan angka-angka pada alat penyidik (spektrofotometer). Kemudian dihitung harga perolehan kembali (recovery) :

$$\% \text{ Galat (error)} = \frac{hs - hp}{hs} \times 100\%$$

hs = harga sesungguhnya

hp = harga yang diperoleh

Tahap III. Pembuatan salep

a. Formula perlakuan I (bahan dasar *Adeps lanae*)

R/	<i>Sulfametazine</i>	1g
	<i>Propylenglicol</i>	10%
	<i>Adeps lanae</i>	19,45g
	<i>Vaselin album ad</i>	40g

Cara pembuatan :

Adeps lanae dan *vaselin album* dilebur menjadi satu dalam penangas air. Setelah dingin basis tersebut ditambahkan sedikit demi sedikit ke dalam campuran *sulfametazin* dan *Propylenglicol* yang telah ditetesi NaOH untuk melarutkannya.

b. Formula perlakuan II (bahan dasar Lanolin)

R/	<i>Sulfametazine</i>	1g
	<i>Propylenglicol</i>	10%
	<i>Lanolin</i>	19,45
	<i>Vaselin album ad</i>	40g

Cara pembuatan :

Lanolin dan *vaselin album* dilebur menjadi satu di dalam penangas air. Setelah dingin basis tersebut ditambahkan sedikit demi sedikit ke dalam campuran *sulfametazine* dan *Propylenglicol* yang ditetesi NaOH untuk melarutkannya.

Tahap IV. Pengambilan sampel

Pada malam hari 8 jam sebelum penelitian, kelinci dipuasakan. Pagi harinya kelinci ditimbang, bulu bagian belakang punggung sebelah kiri dan kanan dicukur seluas 10×15 cm. Bulu bagian lateral kaki belakang juga dicukur untuk pengambilan darah melalui vena *saphena*.

Salep dioleskan secara merata pada bagian yang telah dicukur tadi, kemudian ditutup dengan *Aluminium foil* dan difiksasi dengan plester, hal ini untuk menghindari gesekan dan jilatan dari kelinci tersebut. Sebelum kelinci diolesi salep, darah diambil sebagai blangko. Pengambilan sampel darah dilakukan pada waktu 4 jam setelah pengolesan salep.

Tahap V. Analisa Kadar Sulfametazine

Langkah pengerjaan tahap ini, diawali dengan melakukan "thawing" vial sampel yang sebelumnya tersimpan dalam lemari pendingin. Selanjutnya adalah pengambilan masing-masing sampel 0,1 ml yang segera ditambahkan 3,9 ml aquadest dalam tabung sentrifus. Berikutnya adalah penambahan 1 ml larutan asam trikloroasetat dan dilakukan penggojokan serta didiamkan selama 10 menit. Kemudian dilakukan sentrifusi 3000 rpm (10 menit), selanjutnya dilakukan pengambilan supernatan 2 ml. Rangkaian tabung reaksi tersebut kemudian dilakukan penambahan HCl 0,2 ml.

Langkah selanjutnya adalah menambahkan pereaksi natrium nitrit 0,1 ml dan dilakukan penggojokan dan pendiaman selama 2 menit. Berikutnya adalah tindakan melapisi dinding tabung dengan kertas gelap. Kemudian dilakukan penambahan N(1-naftil)etilendiamina dihidroklorida 0,2 ml pada masing-masing tabung reaksi. Langkah terakhir adalah penambahan aquabides 3,8 ml pada tabung reaksi. Selanjutnya dilakukan pembacaan pada spektrofotometer pada panjang gelombang 545 nm. Setelah didapatkan angka-angka resapan, maka dapat dicari kadar Sulfametazine berdasarkan kurva baku yang dikerjakan pada tahap I.

Parameter penelitian

Yang diamati pada penelitian ini adalah kadar Sulfametazine bebas yang ada dalam darah setelah pengolesan salep yang diperoleh dari hasil absorpsi salep dengan menggunakan spektrofotometer.

Analisa data

Data kadar *sulfametazine* darah setelah pemberian salep transdermal, kemudian dianalisa dengan menggunakan Uji t tak berpasangan untuk 20 sampel.

BAB IV HASIL PENELITIAN

Berdasarkan penelitian yang dilakukan tentang daya penetrasi *Adeps lanae* dan *Ianolin* sebagai basis salep melalui rute pemberian transdermal diperoleh hasil sebagai berikut.

Kurva Baku Sulfametazine

Pada tabel 1 disajikan resapan dalam pembuatan kurva baku dengan menggunakan spektrofotometer.

TABEL 1. Resapan Kurva Baku Sulfametazine

Kadar Baku Sulfametazine ($\mu\text{g/ml}$)	Resapan ($^{\circ}\text{A}$)
503,5	0,810
302,1	0,415
201,4	0,330
100,7	0,140
75,4	0,100
50,4	0,060
25,2	0,031
10,1	0,012
2,5	0,005

Kadar baku Sulfametazine dan resapan tersebut selanjutnya diolah dalam program regresi linier. Sehingga

didapatkan persamaan garis dari kurva baku Sulfametazine sebagai berikut :

$$y = a + bx$$

dengan $a = -0,01246$ dan $b = 0,00159$

Maka persamaan garisnya adalah : $y = -0,01246 + 0,00159x$.

dimana y = Resapan yang dihasilkan ($^{\circ}A$).

dan x = Kadar Sulfametazine darah ($\mu\text{g/ml}$)

Persamaan garis kurva baku Sulfametazine ini dibentuk dalam sebuah kurva pada kertas grafik numerik kadar Sulfametazine Vs. Resapan dapat dilihat pada lampiran 1.

Dari grafik kurva baku Sulfametazine pada lampiran 1. dapat diketahui bahwa garis yang terbentuk, tidak tepat melalui titik-titik koordinat. Sehingga terlihat seperti ada penyimpangan garis. Inilah yang disebut dengan *Koefisien Korelasi (r)*.

Pada tabel 2 disajikan koefisien Korelasi (r) dalam grafik kurva baku Sulfametazine.

TABEL 2. Koefisien Korelasi (r) Grafik Kurva Baku Sulfametazine

Kadar Baku Sulfametazine ($\mu\text{g/ml}$)	Resapan ($^{\circ}\text{A}$)	Koefisien Korelasi (r)
2,5	0,005	-
10,1	0,012	1
25,2	0,031	0,9974
50,4	0,060	0,9995
75,4	0,100	0,9969
100,7	0,140	0,9971
201,4	0,330	0,9949
302,1	0,415	0,9932
503,5	0,810	0,9963

Harga Perolehan Kembali (Recovery)

Pada tabel 3 disajikan resapan harga perolehan kembali (recovery) dengan menggunakan spektrofotometer.

TABEL 3. Harga Perolehan Kembali (Recovery)

Kadar Sesungguhnya ($\mu\text{g/ml}$)	Resapan ($^{\circ}\text{A}$)	Kadar Yang Diperoleh ($\mu\text{g/ml}$)	Resapan ($^{\circ}\text{A}$)	Recovery (%)
100,7	0,140	83,6	0,120	83,1
10,1	0,012	12,12	0,007	120

Perhitungan harga perolehan kembali (Recovery) selengkapnya dapat dilihat pada lampiran 2.

Analisa Kadar Sulfametazine

Pada tabel 4 disajikan Hasil Akhir Resapan dan Kadar Sulfametazine dalam Darah.

TABEL 4. Resapan dan Kadar Sulfametazine Darah Pada Akhir Masa Percobaan.

Perlakuan <i>Adeps lanae</i>	Resapan (°A)	Kadar (µg/ml)	Perlakuan <i>Lanolin</i>	Resapan (°A)	Kadar (µg/ml)
A ₁	0,020	20,5	L ₁	0,011	14,8
A ₂	0,010	14,2	L ₂	0,022	21,7
A ₃	0,024	23,0	L ₃	0,030	26,8
A ₄	0,021	21,1	L ₄	0,010	14,2
A ₅	0,018	19,2	L ₅	0,008	12,9
A ₆	0,024	23,0	L ₆	0,009	13,5
A ₇	0,031	27,4	L ₇	0,009	13,5
A ₈	0,011	14,8	L ₈	0,009	13,5
A ₉	0,011	14,8	L ₉	0,009	13,5
A ₁₀	0,010	14,2	L ₁₀	0,010	14,2

Hasil analisa statistik dengan uji t tak berpasangan diperoleh hasil tidak terdapat perbedaan yang bermakna ($p > 0,05$) kadar Sulfametazine dalam darah antara salep dengan basis *Adeps lanae* dan *Lanolin*.

BAB V

PEMBAHASAN

Dari data hasil pembuatan kurva baku eksternal sulfametazine didapatkan persamaan garis $y = -0,01248 + 0,00159x$. Dengan koefisien korelasi (r) = 0,9963. Pada tabel 2 dapat dilihat bahwa garis mula-mula lurus ($r=1$) pada kadar 10,1 $\mu\text{g/ml}$. Selanjutnya koefisien korelasi relatif konstan pada kadar 25,2 hingga 100,7 $\mu\text{g/ml}$. Pembelokan mulai terjadi pada kadar 201,4 $\mu\text{g/ml}$ dengan koefisien korelasi yang cenderung menurun. Hal ini menunjukkan bahwa alat penyidik (spektrofotometer) terpercaya untuk membaca larutan sulfametazine pada kadar 25,2 $\mu\text{g/ml}$ hingga 100,7 $\mu\text{g/ml}$ tapi kurang terpercaya pada kadar 201,4 $\mu\text{g/ml}$ sampai 503,5 $\mu\text{g/ml}$.

Berdasarkan perhitungan harga perolehan kembali (*Recovery*) didapatkan prosentase *recovery* sebesar 83,1% dan 120%. Prosen *recovery* ini sudah sesuai dengan syarat ditentukan untuk analisa yaitu 80-120% (Soemadi, 1991).

Pada tahap akhir penelitian yaitu analisa kadar sulfametazine darah kelinci, metode analisa yang dipakai adalah analisa kualitatif metode Bratton Marshall. Metode ini sangat peka, murah dan mudah dikerjakan (Seligson, 1961 dan Bausch and Lomb Analytical System, 1965).

Dari data hasil penelitian menunjukkan bahwa salep dengan basis *Lanolin* maupun *Adeps lanae* mampu menembus kulit dan mencapai peredaran darah sistemik, terbukti dengan ditemukannya *sulfametazine* bebas pada sampel darah hewan coba. Untuk salep dengan basis *Adeps lanae* kadar *sulfametazine* bebas dalam darah berkisar antara 14,2 hingga 27,4 $\mu\text{g/ml}$ sedangkan salep dengan basis *Lanolin* kadar *sulfametazine* bebas dalam darah berkisar antara 12,9 hingga 26,8 $\mu\text{g/ml}$.

Daya penetrasi *Adeps lanae* maupun *Lanolin* yang potensial banyak disinyalir oleh beberapa ilmuwan diantaranya Adamson *et al.* (1982) menyatakan bahwa kedua basis ini menyerupai sekresi zat berlemak dari kulit manusia bila dicampur dengan bahan pembawa lain bisa menimbulkan emulsi dan memudahkan penembusan melalui kulit.

Hal ini dikarenakan *Adeps lanae* dan *Lanolin* mampu mempengaruhi kondisi kulit dan mendorong fenomena yang disebut dengan *Hidrasi*. *Hidrasi* adalah terjadinya difusi air dari lapisan epidermis atau terjadinya penumpukan keringat setelah lapisan epidermis ditutupi oleh basis. Keadaan *hidrasi* akan memperbesar ukuran pori-pori dan merubah koefisien aktivasi dari bahan obat sehingga akan meningkatkan kecepatan penetrasi dari bahan obat (Idson, 1975).

Hal senada diungkapkan oleh Hoover (1975) yang menyatakan bahwa *hidrasi* mempengaruhi penetrasi, hal ini disebabkan karena *hidrasi* mempengaruhi jaringan kulit secara fisis dan juga akan merubah koefisien difusi dari zat aktif bahan obat tersebut sesuai dengan rumus Higuchi:

$$Q = \frac{As.D.A}{h.Amk}$$

Q = Jumlah zat aktif yang menetrasi kulit

As = Aktivitas termodinamik zat aktif dalam sediaan

D = Koefisien difusi zat aktif

A = Luas pemakaian

h = Tebal membran

Amk = Konstanta aktivitas zat aktif dalam membran kulit

Menurut Utama dkk (1990) pelepasan zat aktif dari basis memegang peranan penting dalam menilai aktivitas farmakologik sediaan topikal dalam proses penetrasi.

Dan ternyata *Adeps lanae* dan *Lanolin* mempunyai daya pelepasan zat aktif yang cukup baik seperti diungkapkan Adamson *et al.* (1982). Salah satu manfaat yang bisa diambil dari *Adeps lanae* dan *Lanolin* adalah membantu pelepasan zat-zat aktif dari basis salep.

Kedua basis ini yaitu *Adeps lanae* dan *Lanolin* sebenarnya identik baik kandungan maupun sifat-sifatnya.

Hanya terdapat sedikit perbedaan yaitu dalam kandungan airnya. *Lanolin* mempunyai kandungan 75% penyusun *Adeps lanae* dan 25% air. Dari perbedaan yang relatif kecil ini ingin diketahui pengaruhnya terhadap daya penetrasi salep.

Setelah dilakukan analisa statistik dengan uji t tak berpasangan ($p > 0,05$) ternyata daya penetrasi salep dengan basis *Adeps lanae* tidak memberikan perbedaan yang bermakna terhadap salep dengan basis *Lanolin*.

Kesamaan daya penetrasi ke-2 basis salep ini sesuai teori yang diungkapkan Agoes dkk (1988) bahwa karakteristik bahan dalam media air maupun lemak sangat mempengaruhi kemampuannya menembus membran biologis. Menurutnya sel membran epidermis terdiri dari molekul-molekul lemak dan protein, sehingga suatu bahan yang larut dalam lemak akan melalui membran epidermis karena kandungan lemak dari membran tersebut.

Sedangkan bahan yang larut dalam air juga akan melalui membran epidermis setelah sebelumnya terjadi proses *hidrasi*. Cooper *et al.* (1975) dan Thoma (1986) menyatakan bahwa suatu basis yang mengandung air memungkinkan terjadinya *hidrasi stratum korneum*, *hidrasi stratum corneum* ini akan meningkatkan permeabilitas kulit sehingga akan mempengaruhi konstanta difusi zat aktif yang

pada akhirnya dapat meningkatkan penetrasi. Hal ini sesuai dengan hukum Fick :

$$Q = \frac{K_m \cdot D \cdot A (C_s - C_{mk})}{h}$$

Q = Jumlah zat aktif yang menetrasi kulit

K_m = Koefisien partisi zat aktif

D = Konstanta difusi zat aktif

A = Luas pemakaian

C_s = Konsentrasi zat aktif dalam sediaan

C_{mk} = Konsentrasi zat aktif dalam membran kulit

h = Tebal membran

Adeps lanae yang dalam prakteknya tidak bisa larut dalam air (Adamson *et al.*, 1982) penetrasinya adalah sebagai berikut : (a) Membantu pelepasan zat aktif dari sediaan (b) Bersama zat aktif Menembus epidermis yang kaya akan molekul-molekul lemak dan protein (c) Membantu zat aktif menuju peredaran darah sistemik.

Sedangkan *Lanolin*, yang mengandung air 25% (Anonymous, 1988) penetrasinya adalah sebagai berikut: (a) Membantu pelepasan zat aktif dari sediaan (b) Proses *hidrasi* yang menyebabkan penumpukan keringat dan pembesaran pori-pori (c) Bersama zat aktif Menembus epidermis (d) Membantu zat aktif Menuju peredaran darah sistemik.

Pada penelitian ini dapat diketahui bahwa basis *adeps lanae* dan *lanolin* ternyata cukup potensial sebagai basis yang digunakan untuk memformulasikan obat melalui rute pemberian transdermal. Terbukti dengan daya penetrasinya yang mampu menembus kulit yang penuh dengan *barier* menuju peredaran darah sistemik.

BAB VI

KESIMPULAN DAN SARAN

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, dapat ditarik kesimpulan sebagai berikut :

1. Salep *sulfametazine* dengan basis *Adeps lanae* dan *lanolin* ternyata mampu menembus kulit dan mencapai peredaran darah sistemik.
2. Tidak terdapat perbedaan kemampuan daya tembus (penetrasi) antara basis *Adeps lanae* dibandingkan dengan basis *Lanolin* ($p > 0,05$).

SARAN

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mengurangi luas pengolesan salep misalnya dengan memanfaatkan dosis zat aktif.
2. Perlu diadakan penelitian lanjutan sejenis pada obyek penelitian yang lain untuk keperluan pengembangan medis.

RINGKASAN

BARUNA FEBRIANTOKO WITJAKSONO. Studi Daya Penetrasi *Adeps lanae* dan *Lanolin* Sebagai Basis Salep Melalui Rute Pemberian transdermal (di bawah bimbingan Mochammad Lazuardi sebagai pembimbing pertama dan E. Djoko Poetranto sebagai pembimbing kedua).

Penelitian tentang daya penetrasi *Adeps lanae* dan *Lanolin* sebagai basis salep melalui rute pemberian transdermal, telah dilaksanakan mulai tanggal 14 Desember 1996 hingga 20 Pebruari 1997, Untuk pemberian perlakuan di Ruang Hewan Coba Laboratorium Entomologi dan Protozoologi Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga, sedangkan untuk pembuatan salep dan analisisnya dilakukan di *Tropical Disease Research Center* serta Laboratorium Bakteriologi dan Mikologi Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga.

Hewan coba yang digunakan adalah 20 ekor kelinci. Sebelum dilakukan analisa hasil akhir percobaan dilakukan tahapan-tahapan berikut : pembuatan kurva baku *sulfametazine*, pencarian harga perolehan kembali (*recovery*), dan pembuatan salep (*unguentum*). Kemudian ke-20 ekor kelinci tersebut dibagi menjadi 2 kelompok. Kelompok I mendapatkan perlakuan berupa pengolesan salep *sulfametazine* berbasis *Adeps lanae* dengan dosis 4g/KgBB

pada punggungnya seluas 15×10 cm. Kelompok II mendapatkan perlakuan berupa pengolesan salep *sulfametazine* berbasis *Lanolin* dengan dosis 4g/KgBB pada punggungnya seluas 15×10 cm. Sampel darah diambil 4 jam pasca pengolesan dan selanjutnya dianalisa dengan metode Bratton-Marshall modifikasi.

Berdasarkan uji t tak berpasangan 5% ternyata daya penetrasi salep *sulfametazine* dengan basis *adeps lanae* tidak memberikan perbedaan yang bermakna dibandingkan salep *sulfametazine* berbasis *lanolin*.

Adeps lanae dan *Lanolin* relatif cukup baik digunakan sebagai basis salep dengan tujuan menembus peredaran darah sistemik pada kelinci, dengan demikian pemakaian *adeps lanae* dan *lanolin* hendaknya dapat digunakan sebagai basis pada salep-salep transdermal yang ternyata masih sangat jarang digunakan di dunia kedokteran hewan.

DAFTAR PUSTAKA

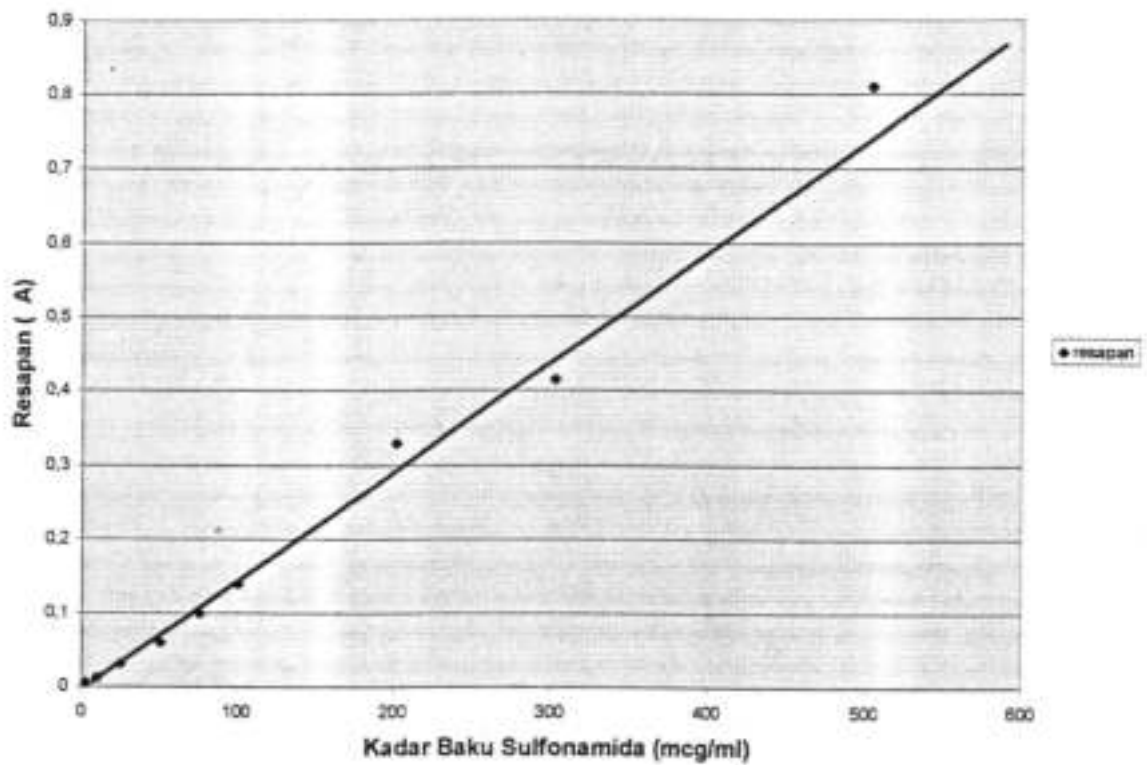
- Adamson, L., J. E. Balmford, A. H. Beckett, T. G. Booth, D. J. Dalglish, W. M. Darling, M. Gordon, P. A. Hunt, J. G. Iles, D. R. Knowles, E. J. M. Leigh, D. H. Maddock, A. G. M. Madge, J. A. Myers, T. E. Owen, C. M. Puxon, D. N. Sharpe, B. Silverman, A. J. Smith, S. E. Smith, L. J. Stone, W. H. Howarth, C. R. Hitchings, J. P. Kerr and D. F. Lewis. 1982. Martindale The Extra Pharmacopoeia. Edited by J. E. F. Reynolds and A. B. Prasad. The Pharmaceutical Press. London. 1071-1072.
- Agoes, G. dan Mar'u, U. 1988. Penelitian Difusi Hidrikortisone dari Sediaan Krim Tercuci Air Yang Tidak Mengandung Asam Stearat Dengan Penambahan Campuran Etanol Propilenglikol Dalam Konsentrasi Bervariasi Secara Invitro. Acta Pharm. Inc. VIII:64-82.
- Aiache, J. M., J. P. H. Devissaquet and A. M. Guyot-Herman. 1983. Farmasetika 2. Airlangga University Press. 443-477.
- Anonimous. 1986. Buku Pelajaran Sinonim. Yayasan Pendidikan Farmasi Theresiana. Semarang.
- Anonimous. 1988. Farmakopee Indonesia. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta. 78-79.
- Ansel, H. C. 1989. Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi. Universitas Indonesia Press. 489-538.
- Barry, B. W. 1983. Dermatological Formulation Percutaneous Absorbtion. Marcel Dekker Inc. New York. 128,234-255.
- Bausch and Lomb Analytical Systems Division. 1965. Clinical Methods Manual Spectronic 20. 2nd Ed. Bausch and Lomb Incorporated. 69.
- Bentley, J. P., W. Montagna and R. L. Dobson. 1968. The Dermis Advances in Biology of Skin. Appleton Contry Crefts.
- Blank, I. H. 1964. Factors Affecting Human Percutaneous Penetration of Methotrexate And Its Analoues Invitro. Journal Invest. Dermatology. London. 80:437.
- Coldman, M. F., B. J. Poulsen and T. Higuchi. 1969. Percutaneous Absorption of Bethametasone 17-Benzoate Measured. Journal Pharm. Science. 58:1088.

- Cooper and Gunn's. 1975. Dispersing For
Pharmaceutical Students. 12th Ed. Pitman Medical.
214-219.
- Dittert, W. L. 1974. Sprowl's American Pharmacy An
Introduction to Pharmaceutical Techniques and Dosage
Form. Lippincott Company. Philadelphia. 231-255.
- Downes, A. M., A. G. Matolsy and I. M. Sweeney. 1968.
Trans-Unsaturated Fatty Acids in Human Skin Surface
Lipids. Journal Invest. Dermatology. 50:19.
- Harry, R. G. 1973. Harry's Cosmetology. 6th Ed. Leonard
Hill Book's. London. 1-20,589-598.
- Hoover, J. E. 1975. Remington's Pharmaceutical Science
15th Ed. Mack Publishing Company. Easton Pennsylvania.
1523-1529.
- Idson, B. 1975. Percutaneous Absorption. Journal Pharm.
Science. 64:901-924.
- Lachman, L., H. A. Lieberman and J. L. Kanig. 1966. The
Theory And Practice Of Industrial Pharmacy. 3rd Ed.
Lea And Febiger. Philadelphia. 534-539.
- Matolsy, A. G. 1976. Percutaneous Penetration And
Metabolism of Topical (¹⁴C) Flutamide. Journal Invest
Dermatology. London. 67:20.
- Montagna, W. 1962. The Structure and Function of Skin.
Academic Press. London.
- Middleton, J. D. 1976. Changes in Incorporation of
Thymidine Into DNA of Rat Skin Following Cutaneous
Application of Dibutyltin, Tributyltin and 1-chloro-2:4
Dinitrobenzene and The Relationship of These Changes
to a Morphological Assessment of The Cellular Damage.
British Journal Dermatology. London. 80-437.
- Nugent, F. I. and J. A. Wood. 1980. Methods For The
Study Of Percutaneous Absorption. Canadian J. Pharm.
Sci. 15:1-7.
- Poulsen, B. J., E. Young, V. Coquilla and M. Katz. 1968.
Effect Of Topical Vehicle Composition On The In Vitro
Release Of Fluocinolonone Acetonide And Its Acetate
Ester. J. Pharm. Sci. 57:928-933.
- Purnosulianto, T. 1985. Transdermal Therapeutic Sistem.
Cermin Dunia Kedokteran. 36:57-60

- Rothman, S. 1954. *Physiology and Biochemistry of The Skin*. The University of Chicago Press, Chicago.
- Rhodes, C. T. and L. C. Zopf. 1966. *Modern Pharmaceutics*. Marcel Dekker Inc. New York. 265-270.
- Sarkany, I., J. W. Hadgraft, G. A. Caron and C. W. Barrett. 1965. The Role of Vehicles in The Percutaneous Absorption of Corticosteroids. *British Journal Dermatology*. London. 77-569.
- Sceuplein, R. J. and I. H. Blank. 1971. A Review of Major Concepts and Some New Developments. *Physiological Reviews*. 51:702.
- Seligson, D. 1961. *Standard Methods of Clinical Chemistry Volume VIII*. Academic Press. 200-205.
- Soemadi. 1991. Catatan Untuk Analisa Runut Guna Mengendalikan Cemaran Dan Kontaminan Kimia. *Majalah Kimia Indonesia*. 1:2-6.
- Sprows Jr, J. B. 1970. *Prescription Pharmacy*. 2nd Ed. J. B. Lippincott Co. Philadelphia. 231-239.
- Thoma, K. and B. Merk. 1966. *Neuere Arzneiformen in der Apotheken Rezeptur*. Deutscher Apotheker Verlag. Stuttgart. 71-72, 80.
- Tjiptarjo. 1983. *Indeks Obat Hewan Indonesia*. Kerja sama Antara Asosiasi Obat Hewan Indonesia dengan Direktorat Jenderal Peternakan Departemen Pertanian. Jakarta.
- Utama, H., Setiawati, Sari W. M. S., Mariana Y. dan Yusuf. 1990. Bioavailabilitas Komparatif Dua Sediaan Tablet Ketokorasol. *Medika*. 16-7.
- Voigh, R. 1994. *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*. Gajahmada University Press. 313-866.
- Zopf, L. C. and S. M. Blag. 1966. *American Pharmacy*. 6th Ed. College Of Pharmacy University Of Iowa. 275-278
- Zopf, L. C. and S. M. Blaug. 1974. *American Pharmacy*. 7th Ed. College Of Pharmacy University of Iowa. 236-243.
- Wahlberg, J. E. 1970. Mammalian Epidermal Protein Synthesis : Initiation Factors. *Acta Dermatovener*. 50:255.

LAMPIRAN

Lampiran 1. Grafik Kurva Baku Sulfametazine antara Kadar Sulfametazine Vs. Resapan



$$a = -0,01245682$$

$$b = 0,001585079394$$

$$r = 0,9963065$$

$$\text{Persamaan garis kurva baku} = 0,001585079394 x - 0,01245682$$

Lampiran 2. Harga Perolehan Kembali (*Recovery*)

Resapan (°A)	Kadar Sesungguhnya (µg/ml)	Kadar Yang Diperoleh (µg/ml)
0,120	100,7	83,6
0,007	10,1	12,12

Harga Perolehan Kembali :

$$\% \text{ Galat} = \frac{hs - hp}{hs} \times 100\%$$

hs = Harga sesungguhnya (µg/ml).

hp = Harga yang diperoleh (µg/ml).

$$\begin{aligned} \% \text{ Galat}_1(\text{error}) &= \frac{100,7 - 83,6}{100,7} \times 100\% \\ &= 16,9\% \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Maka } \% \text{ Recovery}_1 &= 100\% - 16,9\% \\ &= 83,1\% \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \% \text{ Galat}_2(\text{error}) &= \frac{10,1 - 12,12}{10,1} \times 100\% \\ &= -20\% \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Maka } \% \text{ Recovery}_2 &= 100\% - (-20\%) \\ &= 120\% \end{aligned}$$

Lampiran 3. Hasil Analisa Statistik dengan Uji t Tak berpasangan Kadar sulfametazine Darah Pada Akhir Masa Percobaan

Unggan	Perlakuan	
	<i>Adeps lanae</i>	<i>Lanolin</i>
1.	20,5	14,8
2.	14,2	21,7
3.	23,0	26,8
4.	21,1	14,2
5.	19,2	12,9
6.	23,0	13,5
7.	27,4	13,5
8.	14,8	13,5
9.	14,8	13,5
10.	14,2	14,2
Total	192,2	158,6
Rata-rata	19,22	15,86

$$SD_I = 4,596$$

$$SD_{II} = 4,612$$

Penyelesaian :

$$SA^2 = 20,5^2 + 14,2^2 + \dots + 14,2^2 - \frac{192,2^2}{10}$$

$$= \frac{\dots}{10-1} = 3884,22 - 3694,08$$

$$= \frac{\dots}{9}$$

$$= 21,13$$

Kesimpulan :

Tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara salep dengan basis *Adeps lanae* dan salep dengan basis *Lanolin* dalam melakukan penetrasi menembus kulit mencapai peredaran darah ($p > 0,05$).



GAMBAR 4. Kelinci Kelinci Percobaan Yang Akan Dikenai Perlakuan



GAMBAR 5. Hewan Coba Yang Sudah Dicukur Bulunya Diolesi Salep Sulfametazine



GAMBAR 6. Penutupan Daerah Pengolesan Dengan Aluminium Foil Untuk Menghindari Jilatan



GAMBAR 7. Reagen-Reagen Yang Akan Digunakan Dalam Analisa Kualitatif Metode Bratton-Marshall.