

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Obat adalah bahan kimia atau paduan bahan kimia yang dimaksudkan untuk dipakai dalam mendiagnosa, mencegah, mengurangi, menghilangkan dan menyembuhkan penyakit, gejala penyakit, luka, kelainan fisik dan mental, pada manusia atau hewan, ataupun untuk maksud meningkatkan kesegaran fisik maupun mental dan bahan ini tidak tergolong makanan atau minuman (Moningka, 2007).

Kulit merupakan bagian dari tubuh yang paling luas serta menutupi seluruh permukaan tubuh manusia. Karena itu, kulit adalah bagian pertama yang melindungi tubuh manusia dari luar, penerimarangsangan, pengatur suhu tubuh dan pengaruh lain dari luar (Nuraeni,*et al.*, 2016). Kesehatan kulit menjadi hal yang sangat penting karena sebagai pelindung dari anggota tubuh yang ada di dalamnya. Oleh sebab itu, kulit yang tidak terjaga dari kebersihan akan menimbulkan berbagai macam penyakit pada kulit, sehingga perlu menjagakesehatan kulit sejak dini supaya kulit terhindar dari penyakit (Putri,*et al.*, 2018).

Indonesia merupakan negara yang terletak pada garis khatulistiwa, sehingga Indonesia mempunyai iklim tropis. Hal itu mengakibatkan suhu dan kelembaban udara yang tinggi menjadi lahan yang subur tumbuhnya jamur. Dikarenakan hal tersebut, penyakit jamur kulit sering menjangkiti masyarakat yang bertempat tinggal di daerah dengan iklim tropis (Supriyanto & Indah, 2017). Umumnya penyakit jamur kulit memang bukan penyakit yang mematikan, kebanyakan orang yang sudah terjangkit penyakit jamur kulit sering kali membiarkan dan beranggapan penyakit akan sembuh sendirinya. Namun jika dibiarkan atau tanpa penanganan yang cepat maka dampak dari

penyakit jamur kulit bisa memperburuk keadaan penderita, salah satu dampak dari penyakit jamur kulit adalah kebutakan permanen jika penyakit jamur kulit menginfeksi kulit kepala. Pentingnya pendeteksian dan pengobatan penyakit jamur kulit sejak dini sangat diperlukan, sedangkan proses yang ada saat ini mengharuskan seseorang pergi ke rumah sakit atau dokter spesialis kulit dan kelamin, sehingga harus mengeluarkan biaya dan waktu untuk melakukan pendeteksian serta pengobatan sejak dini terhadap penyakit jamur kulit (Rahman,*et al.*, 2016).

Pendekatan pengobatan yang biasanya digunakan untuk dermatofitosis yang menyerang kulit, adalah dengan menggunakan pengobatan topikal untuk infeksi dengan penyebaran terbatas dan pengobatan oral untuk infeksi yang lebih luas. Kepatuhan terhadap pengobatan topikal seringkali menjadi masalah penting, karena banyak pasien merasa penggunaan berulang kali memakan waktu dan sulit (Weinberg, 2009). Karena alasan ini, beberapa antijamur telah dinilai dalam uji coba sebagai penggunaan pengobatan dua kali sehari, bukan penggunaan pengobatan dua kali sehari, atau setelah penggunaan tunggal atau terbatas.

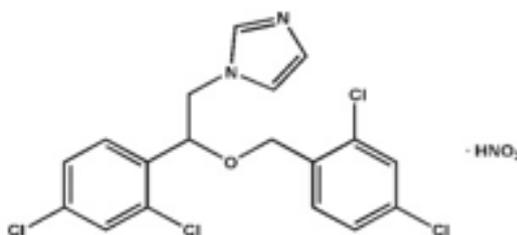
Sediaan golongan Imidazole untuk penggunaan topikal, seperti klotrimazole, mikonazol, ekonazole, dan ketokonazole, kini telah terbukti efektif sebagai pengobatan infeksi kurap dengan insiden efek samping yang rendah (Crawford&Hollis, 2007). Obat lain dalam kelompok ini, seperti tioconazole (Fredriksson, 1993) dan sulconazole (Benfield&Clissold, 1988) sama efektifnya. Obat topikal lama ini telah digabungkan dengan sediaan yang lebih baru seperti sertaconazole, luliconazole, dan isoconazole. Meskipun obat tersebut belum mendapat izin di semua negara. Antijamur azole biasanya tersedia dalam formulasi krim, larutan, atau semprotan dengan konsentrasi 1%.

Antijamur oral sangat berguna untuk infeksi dermatofita pada kulit. Terbinafine diberikan secara oral dengan dosis 250 mg/hari untuk dermatofitosis. Ini menghasilkan remisi yang cepat dan tahan lama pada tinea pedis tipe kering dan tinea kruris, serta *tinea corporis* setelah 2 minggu (Keyser, 1994). Bentuk tablet yang lebih kecil yaitu 125 mg tersedia di beberapa negara untuk pengobatan anak-anak. Itraconazole aktif melawan berbagai dermatofit, dan efektif dalam regimen 100 mg selama 2 minggu pada tinea kruris dan corporis, atau 30 hari pada tinea pedis tipe kering (Saul & Bonifaz, 1990). Regimen yang lebih disukai saat ini adalah 400 mg/hari selama satu minggu pada tinea corporis, dan dua minggu pada tinea pedis tipe kering (Degreef & DeDoncker, 1994). Kadang-kadang, diperlukan pengobatan dalam jangka waktu yang lebih lama. Terdapat formulasi itrakonazol yang baru dan lebih teratur diserap, yang tersedia di beberapa negara. Flukonazol diberikan sebagai pengobatan harian 50 mg selama 2-4 minggu pada infeksi dermatofita pada kulit (Nozickova, 1998). Obat ini juga dapat digunakan dengan dosis 150 mg/minggu selama 2-3 minggu untuk tinea corporis dan tinea kruris, namun lebih lama untuk tinea pedis tipe kering (Montero & Perera, 1992).

Mikonazol nitrate adalah obat antijamur spektrum luas yang memiliki kelompok imidazol, dan digunakan untuk pengobatan kandidiasis. Obat ini memiliki efikasi sistemik yang rendah karena kelarutannya yang buruk (0,1 mg/ml) dan perubahan hati yang parah (Mendes, *et al.*, 2013). Ia berfungsi sebagai agen antijamur dalam dua cara berbeda dengan menghambat biosintesis peroksidase dan ergosterol, yang mengakibatkan akumulasi peroksida di dalam sel dan, pada akhirnya, kematian sel (Aljaeid, 2016). Karena penetrasi kulit yang terbatas, pemberian topikal menimbulkan tantangan dalam pengobatan kelainan kulit. Karena kemampuannya untuk melewati fungsi penghalang alami kulit, vesikel lipid telah mendapat banyak

perhatian dalam beberapa tahun terakhir sebagai pembawa obat topikal (Aljaeid,2016).

Mikonazol Nitrat merupakan senyawa kimia turunan Imidazol Sintetik yang relatif stabil, berwarna putih, tidak berbau/hampir tidak berbau, berupa serbuk kristal/mikrokristalin. Miconazole Nitrat memiliki titik lebur pada suhu 178°C-184°C yang disertai dekomposisi (Anonim, 1995).



Gambar 1.1 Struktur Kimia Miconazol

(Sumber: Farmakope Indonesia Edisi VI)

Stabilitas sediaan farmasi merupakan salah satu kriteria yang amat penting untuk suatu hasil produksi yang baik. Stabilitas merupakan kemampuan suatu produk untuk mempertahankan sifat dan karakteristiknya agar sama dengan yang dimilikinya saat dibuat dalam batasan yang ditetapkan sepanjang periode penyimpanan dan penggunaan (Joshita,2008). Stabilitas obat dapat dipengaruhi oleh faktor luar seperti suhu, kelembapan, udara dan cahaya (Waney,*et al.*, 2012). Besarnya perubahan kimia sediaan farmasi ditentukan dari laju penguraian obat melalui hubungan antara kadar obat dengan waktu, atau berdasarkan derajat degradasi dari suatu obat yang jika dipandang dari segi kimia, stabilitas obat dapat diketahui dari ada atau tidaknya penurunan kadar selama penyimpanan. Demikian pula faktor formulasi seperti ukuran partikel, pH, sifat dari air dan sifat pelarutnya dapat mempengaruhi stabilitas (Deviarny, *et al.*, 2012).

Stabilitas merupakan kemampuan suatu produk untuk mempertahankan sifat dan karakteristiknya agar sama dengan yang dimilikinya saat dibuat dalam

batasan yang ditetapkan sepanjang periode penyimpanan dan penggunaan. Pemeriksaan kestabilan obat mutlak diperlukan agar obat dapat sampai pada titik tangkapnya dengan kadar yang tepat, sehingga dapat memberikan efek terapi yang dikehendaki, penetapan kadar obat dilakukan untuk menjaga mutu obat sesuai dengan ketetapan dalam Farmakope Indonesia. Stabilitas obat dapat dipengaruhi oleh Faktor luar yang mempengaruhi antara lain suhu, kelembapan, udara dan cahaya. Suhu merupakan salah satu faktor luar yang menyebabkan ketidakstabilan obat. Hal ini memungkinkan peramalan stabilitas obat suhu kamar dan ekstrim, untuk mengetahui perubahan selama proses distribusi, transportasi, penyimpanan dan sampai pada konsumen. Metode analisis obat yang direkomendasikan oleh Farmakope saat ini didasarkan pada teknik kromatografi (Cielecka, 2013). Salah satu metode kromatografi yaitu *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC), merupakan teknik kromatografi cair yang digunakan untuk pemisahan berbagai komponen dalam campuran.

HPLC adalah pengembangan terkini dari kromatografi cair kolom klasik pada kolom, detektor yang lebih sensitif dan peka serta kemajuan teknologi pada pompa bertekanan tinggi yang menyebabkan HPLC menjadi suatu metode dengan sistem pemisahan zat yang cepat dan efisien (Johnson, 1991). Analisis senyawa kuantitatif dengan HPLC seringkali digunakan di Laboratorium Isolasi dan Analisis Bahan Alam. Analisis dengan HPLC memiliki beberapa keunggulan antara lain waktu analisis relatif singkat, volume sampel yang digunakan sedikit, dapat menganalisis senyawa organik dan anorganik, serta kolom yang dapat digunakan kembali (Ardianingsih, 2009). HPLC juga digunakan untuk identifikasi dan kuantifikasi senyawa dalam proses pengembangan obat dan telah digunakan di seluruh dunia sejak beberapa dekade (Chawla, 2016).

Analisis dikatakan baik jika waktu analisisnya singkat dan daya pisahnya tinggi (Gritter, *et al.*, 1991). Faktor-faktor yang mempengaruhi hasil pemisahan antara lain, pengaturan komposisi fase gerak, laju alir serta ada tidaknya penambahan asam (Amin, *et al.*, 2016). Pada analisis HPLC, seringkali ditemukan beberapa permasalahan diantaranya puncak yang tidak terpisah sempurna pada sampel, terjadi pelebaran puncak kromatogram, serta sulit mencari kondisi operasi yang optimum sehingga waktu analisis menjadi lama dan penggunaan fase gerak lebih boros.

Efisiensi, kecepatan, peningkatan *throughput*, dan pengurangan biaya analisis adalah karakteristik penting HPLC. Tujuan penggunaan HPLC adalah memisahkan molekul dalam waktu minimum (Behnoush, 2015), sehingga penting untuk meningkatkan hasil analisis dan mengurangi waktu analisis. Metode paling sederhana yang tersedia untuk mempersingkat proses analisis adalah mempersingkat panjang kolom dan meningkatkan kecepatan aliran. Pendekatan ini, bagaimanapun, bisa berisiko, karena campuran kompleks dari senyawa tidak akan dipisahkan secara memadai dan efisiensi kolom akan jauh lebih rendah. Cara kedua untuk mempersingkat waktu analisis adalah dengan mengurangi ukuran partikel. Hal ini memungkinkan analisis kecepatan tinggi dengan efisiensi tinggi, tetapi aspek negatifnya adalah generasi tekanan balik tinggi yang tidak dapat diterima untuk sistem HPLC konvensional dan kolom analitik konvensional (Novakova, 2016). Kromatografi cair berkinerja sangat tinggi (UHPLC) mencakup pemisahan LC menggunakan kolom yang mengandung partikel yang lebih kecil dari ukuran 2,5-5- μm yang biasanya digunakan dalam HPLC. Manfaat menggunakan kolom yang mengandung persatuan waktu (Chawla, 2016).

Berdasarkan uraian di atas maka peneliti tertarik melakukan penelitian “Analisis Stabilitas Obat Krim Mikonazol dalam Sediaan Topikal

Menggunakan Metode *High-Performance Liquid Chromatography* (HPLC)". Penelitian ini untuk mengevaluasi degradasi obat dalam sediaan topikal selama periode penyimpanan.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas diperoleh rumusan masalah sebagai berikut :

1. Apakah sediaan Salep Mikonazol mengalami penurunan stabilitas secara Organoleptis, pH, dan Viskositas selama periode penyimpanan ?
2. Bagaimana validasi metode analisis Stabilitas Obat Salep Mikonazol?
3. Berapa kadar Salep Mikonazol setelah dibuka ?

1.3 Tujuan Penelitian

Adapun tujuan penelitian ini sebagai berikut :

1. Untuk mengevaluasi degradasi obat dalam sediaan Salep Mikonazol.
2. Untuk mengetahui validasi metode sediaan Salep Mikonazol.
3. Untuk mengetahui kadar Salep Mikonazol dari minggu ke 0 sampai dengan minggu ke 8.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1. Bagi Institusi

Manfaat penelitian ini bagi institusi pendidikan diharapkan dapat menjadi bahan pembelajaran dan referensi bagi kalangan yang akan melakukan penelitian lebih lanjut dengan topik yang berhubungan dengan judul di atas.

1.4.2. Bagi Peneliti

Untuk mengetahui apakah stabilitas obat dari krim Mikonazol mengalami penurunan atau tetap stabil.

1.4.3. Bagi Masyarakat

Untuk memberikan pengetahuan kepada masyarakat mengenai stabilitas krim mikonazol agar masyarakat bijak dalam pemakaian.