

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kulit

Kulit adalah organ tubuh yang terletak paling luar dan berfungsi sebagai salah satu perlindungan diri dari lingkungan. Luas kulit orang dewasa sekitar 1,5 m² dengan berat kira-kira 15% dari berat badan. Kulit merupakan organ yang esensial dan vital serta merupakan cermin kesehatan dan kehidupan. Kulit juga sangat kompleks, elastis dan sensitif, serta bervariasi pada keadaan iklim, umur, seks, ras, dan lokasi tubuh (Wasitaatmadja, 1997).

Warna kulit bermacam-macam, diantaranya warna terang (*fair skin*), pirang, kuning, sawo matang dan hitam, merah muda pada telapak kaki dan tangan, serta kecoklatan pada bagian genitalia eksterna (alat kelamin bagian luar) orang dewasa. Kulit juga bervariasi dalam kelembutan, ketebalan, dan elastisitasnya. Kulit memiliki elastis serta longgar terdapat pada bagian kelopak mata, bibir dan *prepusium* (kulit penis). Kulit yang tebal serta tegang terdapat pada bagian telapak kaki. Kulit yang kasar terdapat pada bagian *skrotum* (kantong buah zakar) dan *labiya mayor* (bibir kemaluan besar), sedangkan kulit yang tergolong halus terdapat pada bagian sekitar mata dan leher (Wasitaatmadja, 1997).

Berdasarkan struktur anatomis jaringan lapisan kulit digolongkan menjadi 4 yaitu meliputi :

2.1.1 Stratum Korneum

Stratum korneum adalah lapisan terluar kulit yang dihasilkan dari pembelahan sel epidermis ke luar yang membentuk lapisan-lapisan terluar epidermis. Dalam stratum korneum ini terdapat sel-sel epidermis yang dapat dibedakan dari epidermis berdasarkan karakteristik lapisannya yang telah kehilangan air dan mati. Lalu sel-sel ini mengalami keratinisasi dan menjadi suatu struktur yang disebut korneosit. Korneosit diselubungi dengan struktur *lipid bilayer* atau *lipid lamellae* sehingga

terbentuk struktur yang bisa dianalogikan dengan susunan batu-bata dan aci/semen pada suatu dinding tembok (Nugroho, 2013).

2.1.2 Epidermis

Epidermis merupakan bagian kulit yang berada di bawah stratum korneum yang tersusun dari lapisan-lapisan sel selular dan tipis yang memiliki kandungan air yang sudah mulai berkurang jika dibandingkan dengan kandungan air yang ada di dermis. Semakin ke bagian atas kandungan air akan semakin menurun dan akhirnya hilang di bagian stratum korneum. Epidermis memiliki ketebalan secara keseluruhan, termasuk stratum korneum, antara 74,9–96,4 μm . Sebagaimana yang telah disebutkan diatas bahwa epi merupakan sel yang aktif membelah diri ke arah luar. Berdasarkan umur lapisan selnya, lapisan epidermis digolongkan menjadi stratum germinativum yang merupakan lapisan terdalam (usia termuda), stratum spinosum, stratum granulosum dan stratum korneum dilapisan terluar.

Bersama stratum korneum, epidermis juga merupakan penghalang utama terhadap proses hilangnya (evaporasi) air, elektrolit serta nutrient dari dalam tubuh. Di sisi lain, keduanya juga menjadi penghalang untuk masuknya air, kuman, partikel serta benda asing lain untuk menembus kulit. Keseluruhan dari proses ini memudahkan agar terciptanya kesetimbangan yang dinamis (Nugroho, 2013).

2.1.3 Dermis

Dermis merupakan bagian yang berada di bawah epidermis yang berupa lapisan-lapisan sel aselular dan menjadi tempat sistem pembuluh darah, syaraf, folikel rambut, serta kelenjar minyak dan kelenjar keringat. Secara total, ketebalan dermis berkisar antara 3-5 mm. Dermis tersusun dari matriks yang membentuk jaringan terpadu protein fibrous yang dikelilingi suatu bahan dasar mukopolisakarida yang mencapai sekitar 20% dari massa dermis. Protein fibrous terdiri dari : kolagen (75%), elastin (4%), dan retikulin (0,4%).

Kelenjar keringat terdiri dari *eccrine* dan apokrin. Kelenjar *eccrine* dapat ditemukan di berbagai bagian tubuh dan memberikan reaksi utama untuk menghasilkan keringat, dengan larutan garam encer dengan pH 4,5 hingga 5,5. Folikel rambut dibentuk dengan mengarahkan epidermis ke dalam hingga ke dermis. Kelenjar keringat mengalir keluar melalui folikel rambut yang menghasilkan lemak unik, yang sedikit hidrofilik, selalu keluar dari kulit, dan sedikit hidrofilik, serta selalu bergerak ke arah luar kulit. Kelenjar keringat apokrin terletak di daerah ketiak, puting payudara dan daerah anogenital. Produksi keringat dari kelenjar apokrin ini dipacu oleh sistem syaraf simpatis. Campuran sebum dan keringat memberikan sistem pelumasan kulit yang ideal. Dermis dihubungkan dengan epidermis oleh *papilla*. Dermis tersusun dari materi non-selular yang mendukung keberadaan organ-organ pembuluh darah, pembuluh limfa, urat-urat syaraf serta komponen retikuloendotelial yang memainkan peran penting pada terjadinya inflamasi dan terjadinya suatu penyakit pada kulit (Nugroho, 2013).

2.1.4 Jaringan lemak subkutan

Lapisan lemak subkutan berada dibawah dermis dan dikenal luas memiliki fungsi diantaranya dalam hal meredam tekanan atau beban yang menyentuh kulit serta dalam hal menyerap panas. Meskipun jaringan lemak ini umumnya tidak berperan langsung dalam transport transdermal, sifat *like dissolves like* lipid di jaringan ini dapat menyebabkan obat yang bermigrasi, khususnya yang mempunyai lipofilisitas yang tinggi, terjebak di lapisan ini tertahan menjadi sistem depot obat (Nugroho, 2013).

2.2 Jerawat

Jerawat atau *acne vulgaris* (AV) merupakan penyakit kulit yang disebabkan dari peradangan menahun dari folikel pilosebacea yang ditandai dengan adanya erupsi komedo, papul, pustule, nodus dan kista pada tempat predileksi: wajah, leher, lengan atas, dada, dan punggung. Radang di saluran kelenjar minyak kulit tersebut menyebabkan sumbatan pada aliran sebum yang

dikeluarkan dari kelenjar sebacea di permukaan kulit, sehingga muncul erupsi ke permukaan kulit yang dimuali dengan komedo. Proses peradangan selanjutnya membuat komedo berkembang menjadi papul, pustule, nodus dan kista. Bila peradangan surut terjadi jaringan parut berbagai bentuk (Wasitaatmadja, 1997).

2.2.1 Etiologi

Ada beberapa faktor yang berperan dalam munculnya jerawat diantaranya akibat hipersekresi hormon androgen, meningkatnya sekresi sebum, bertambahnya jumlah *Propioni-bacterium acnes*, hiperkeratosis yang membentuk mikrokomedo, dan meningkatnya respon inflamasi. Pengaruh genetik juga berperan terhadap munculnya jerawat, yang mana hal tersebut ditemukannya pada 50% pasien dengan jerawat memiliki keluarga dengan riwayat berjerawat. Kebiasaan merokok atau paparan asap rokok juga meningkatkan kejadian jerawat dan keparahannya. Paparan sinar matahari juga menjadi penyebab munculnya jerawat karena radiasi sinar ultra violet akan menyebabkan peroksidasi yang komedogenik dan reaksi inflamasi (Kabau, 2012).

a. Hormon

Pada umumnya jerawat muncul ketika *adrenarche* yaitu masa pubertas saat terjadi lonjakan produksi hormon adrenal yang pada akhirnya akan menstimulasi perkembangan kelenjar sebacea dan produksi sebum. Pada individu yang rentan, berbagai penyakit akibat dermatosis androgenik dapat ditemukan seperti alopesia androgenik, seborea, hirsutisme, dan *acne vulgaris*. Peran androgen dalam patogenesis *acne vulgaris* dewasa masih diperdebatkan. Pemicu *acne vulgaris* dewasa bukan hanya produksi sistemik namun juga produksi lokal hormon androgen (Kabau, 2012).

b. Bakteri

Dalam praktik sehari-hari sering ditemukan penggunaan antibiotik untuk AV dalam durasi waktu yang lebih lama daripada yang dianjurkan. Penggunaan antibiotik yang berkepanjangan akan menyebabkan *Propionibacterium acnes* menjadi resisten terhadap

antibiotik standar untuk terapi AV. Menurut Barbieri *et al* (2016) Seribu pasien yang berkunjung ke dokter spesialis di Harrogate 80% resisten terhadap eritromisin atau klindamisin atau keduanya dan 20% resisten terhadap tetrasiklin (Kabau, 2012).

c. Kosmetik

Sembilan puluh lima persen kasus jerawat atau *acne vulgaris* disebabkan oleh kosmetik dan Kligman (1992) menyebutkan *acne cosmetic* memiliki gambaran berupa AVR menetap pada usia dewasa. Durasi penggunaan kosmetik tidak berhubungan bermakna dengan keparahan jerawat dan penghentian penggunaan kosmetik tidak menimbulkan perbaikan keadaan jerawat. Peran kosmetik secara langsung pada jerawat tidak ditemukan namun kosmetik dapat memicu folikel untuk membentuk jerawat. Kosmetik beresiko dapat menyebabkan timbulnya jerawat pada kulit, karena bahan yang digunakan bersifat komedogenik atau aknegenik, seperti: lanolin, petrolatum, beberapa minyak tumbuh-tumbuhan, butil stearat, laurel alkohol dan asam oleat. Bahan-bahan kimia tersebut akan makin berbahaya ketika penggunaannya berganti-ganti dari satu kandungan dengan kadar tertentu ke kandungan dan kadar yang lain seperti pada penggunaan kosmetik yang berganti-ganti. Karena kulit selalu harus melakukan penyesuaian dengan kandungan dan kadar baru (Kabau, 2012).

2.2.2 Patogenesis

Patogenesis *acne vulgaris* (AV) memiliki 4 faktor penyebab yaitu (1) folikel epidermis yang mengalami proliferasi berlebih, (2) hipersekresi sebum, (3) Inflamasi, dan (4) keberadaan *Propionibacterium acnes* (Teresa, 2020).

a. Folikel epidermis yang mengalami proliferasi berlebih

Hiperproliferasi folikel epidermis akan menyebabkan epitel folikel rambut mengalami hiperkeratosis sehingga terjadi kohesi antarkeratinosit. Kohesi ini akan menyebabkan ostium folikel

tersumbat sehingga meimbulkkan dilatasi folikel dan terbentuknya komedo. Peningkatan produksi androgen, rendahnya asam linoleat dan meningkatnya aktivitas interleukin (IL)-1a menjadi faktor penyebab hiperproliferasi keratinosit.

Dihidrotestosteron (DHT) adalah androgen poten yang berperan dalam patogenesis AV. Konversi DHEAS menjadi DHT memerlukan enzim 17β -hidroksisteroid dehidrogenase (17β -HSD) dan 5α -reduktase. DHT akan menyebabkan proliferasi keratinosit folikular pada seseorang yang sensitif terhadap androgen sehingga akne berkembang.

Rendahnya produksi asam linoleat yang merupakan asam lemak esensial pada kulit penderita AV akan menginduksi hiperproliferasi keratinosit folikular dan produksi sitokin proinflamasi. Terdapat pula teori yang menjelaskan bahwa asam linoleat diproduksi normal pada kulit penderita AV namun tingginya produksi sebum menyebabkan asam lemak terdilusi. IL-1 menunjukkan perannya dalam pembentukan mikrokomedo dengan meningkatkan proliferasi keratinosit. Adanya antagonis reseptor IL-1 akan menghambat terbentuknya mikrokomedo.

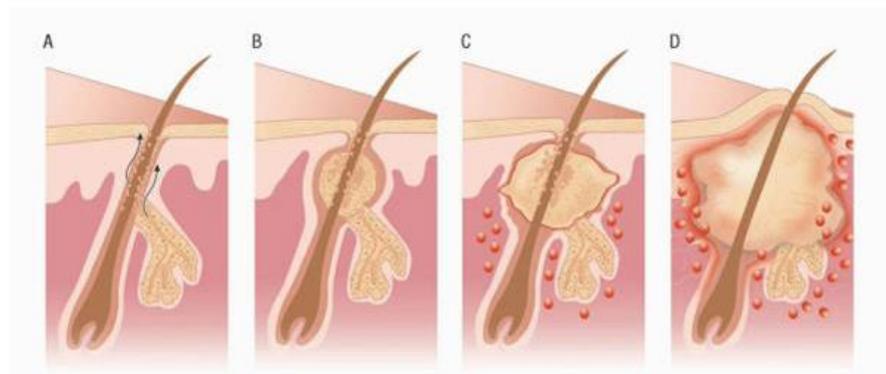
b. Hipersekresi sebum

Kulit penderita AV akan memproduksi sebum dalam jumlah yang lebih besar dibandingkan kulit tanpa akne dengan komposisi sebum yang sama. Trigliserida adalah komponen penting dari sebum yang dihasilkan. *Propionibacterium acnes* yang merupakan flora normal kulit berupa bakteri gram positif anaerob akan memecah trigliserida menjadi asam lemak bebas. Asam lemak bebas digunakan oleh bakteri ini untuk membentuk kolonisasi yang lebih banyak sehingga inflamasi terjadi dan komedo terbentuk.

c. Inflamasi dan keberadaan *Propionibacterium acnes*

Reaksi inflamasi yang disebabkan oleh keberadaan *Propionibacterium acnes* melalui beberapa mekanisme. Pertama, adanya antigen di dinding *Propionibacterium acnes* menyebabkan munculnya antibodi terhadap bakteri ini. Kedua, lipase, protease, hialuronidase dan faktor kemotaktik berperan menjadi penyebab munculnya reaksi hipersensitivitas tipe lambat. Melalui ikatannya dengan *Toll-like receptor 2* (TLR-2) pada monosit dan sel polimorfonukleus (PMN) yang mengelilingi folikel sebacea akan menstimulasi produksi sitokin.

Peran androgen dalam produksi sebum melalui aksinya pada sebosit. Kadar androgen pasien AV lebih tinggi (meskipun dalam rentang normal) dibandingkan kelompok kontrol. Lima alfa reduktase akan mengonversi testosteron menjadi DHT di daerah kulit yang rentan berjerawat seperti wajah, dada dan punggung.



Gambar 2.1 Patogenesis *acne vulgaris*
Sumber: (Teresa, 2020)

Keterangan:

- A. Mikrokomedo terbentuk dari akumulasi dari keratin dan sebum
- B. Lalu terbentuk makrokomedo karena akumulasi keratin dan sebum yang berlebihan
- C. Semakin besar komedo akan menyebabkan rupturnya dinding folikel

D. Keluarnya sebum, keratin dan bakteri ke dermis menimbulkan reaksi inflamasi cepat. Dalam 24 jam pertama limfosit akan mendominasi dan pada hari selanjutnya neutrofil lebih banyak ditemukan.

2.3 Belimbing Wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.)

2.3.1 Klasifikasi Tanaman

Kingdom	: Plantae
Subkingdom	: Tracheobionta
Superdivision	: Spermatophyta
Division	: Magnoliophyta
Class	: Magnoliopsida
Subclass	: Rosidae
Order	: Geraniales
Family	: Oxalidaceae
Genus	: <i>Averrhoa</i> L.
Species	: <i>Averrhoa bilimbi</i> L. (Alhassan & Uddin, 2016)

2.3.2 Morfologi Tanaman

Averrhoa bilimbi L. (Belimbing Wuluh) memiliki pohon kecil yang tumbuh setinggi 15 m dengan cabang yang tersusun jarang. Memiliki daun majemuk dengan masing-masing dua puluh empat helai daun dan panjang 5–10 cm. Daunnya berbulu dengan bentuk menyirip dan berkelompok di ujung cabang. Pohonnya seperti kembang kol dengan 18–68 bunga di malai yang terbentuk di batang dan cabang lainnya. Bunganya heterotristil dengan panjang kelopak 10–30 m, berwarna hijau kekuningan hingga ungu kemerahan. Buah dihasilkan pada batang dan cabang yang terbuka. Buahnya berwarna kehijauan dengan daging yang keras dan berair yang menjadi lunak saat matang (Alhassan & Uddin, 2016).



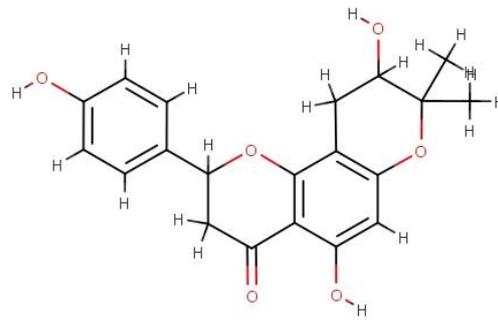
Gambar 2.2 Pohon Belimbing Wuluh
Sumber: Dokumentasi pribadi



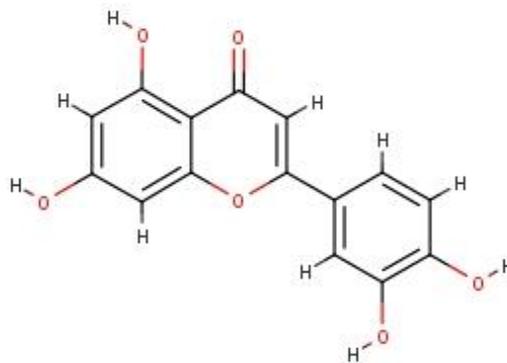
Gambar 2.3 Buah Belimbing Wuluh
Sumber: Dokumentasi pribadi

2.3.3 Kandungan Kimia Tanaman

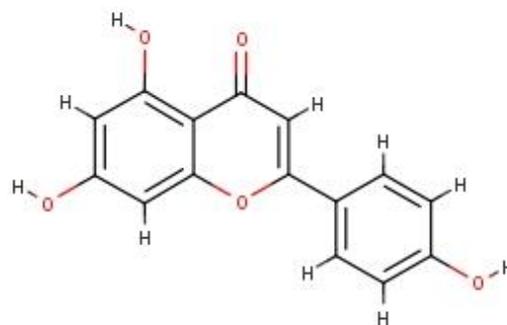
Studi fitokimia awal dari ekstrak buah menggunakan metode kimiawi dan kromatografi lapis tipis mengungkapkan adanya karbohidrat, protein, asam amino, flavonoid, tanin, prinsip pahit, minyak esensial, valepotriat, kumarin, dan terpene. Buah ini juga kaya vitamin C dan asam oksalat (Alhassan & Uddin, 2016). Ekstrak buahnya mengandung flavonoid, saponin dan triterpenoid. Konstituen kimia *Averrhoa bilimbi* termasuk Asam amino, asam sitrat, sianidin -3-O-h-D- glukosida, fenolat, ion kalium, gula, vitamin A (Kumar, *et al.*, 2013). Menurut (Yulianingtyas & Kusmartono, 2016) belimbing wuluh mengandung senyawa flavonoid luteolin dan apigenin yang memiliki manfaat sebagai agen antibakteri dan dapat digunakan sebagai obat jerawat.



Gambar 2.4 Struktur kimia Flavonoid
Sumber: Dokumentasi pribadi



Gambar 2.5 Struktur kimia Luteolin
Sumber: Dokumentasi pribadi



Gambar 2.6 Struktur kimia Apigenin
Sumber: Dokumentasi pribadi

2.4 Ekstraksi

2.4.1 Prinsip Ekstraksi

Prinsip ekstraksi dimulai dengan proses pembukaan jaringan atau dinding sel dengan perlakuan panas, yang dilanjutkan dengan proses penarikan senyawa target menggunakan pelarut organik yang sesuai, berdasarkan prinsip kedekatan sifat kepolaran/polaritas dari senyawa dan pelarut. Berbagai macam pelarut organik ataupun air dapat digunakan

untuk ekstraksi. Selain itu juga ada metode ekstraksi tanpa pelarut yaitu dengan metode *supercritical fluid extraction* (SFE). Melalui metode ini, fungsi pelarut sebagai *extractant* digantikan oleh gas karbondioksida yang bersifat inert, sehingga metode ini lebih ramah lingkungan karena tidak menghasilkan limbah pelarut organik.

Ekstraksi dengan pelarut sangat berhubungan dengan dua tipe ekstraksi, yaitu ekstraksi padatan-cairan (*solid-liquid extraction*) dan juga ekstraksi cairan-cairan (*liquid-liquid extraction*). Ekstraksi padatan cairan berarti pengambilan atau pemisahan senyawa metabolit dari suatu matriks bahan padat yang berupa bagian tertentu atau keseluruhan bagian bahan tanaman dengan menggunakan pelarut tertentu. Sedangkan ekstraksi cairan-cairan adalah pengambilan atau pemisahan senyawa metabolit yang sudah terlarut sebelumnya pada suatu bahan pelarut dengan cara mencampurkannya dengan pelarut lain yang bersifat *immiscible* (tidak dapat bercampur baik) dengan pelarut awal tetapi memiliki kemiripan tingkat polaritas dengan senyawa yang akan dipisahkan, sehingga senyawa-senyawa target dapat terlarutkan atau terkumpul pada pelarut baru tersebut.

Ada beberapa metode ekstraksi berdasarkan prinsip kerja dan peralatan yang digunakan. Pemilihan metode didasarkan pada karakteristik bahan dan senyawa metabolit yang akan diekstrak, rendemen ekstrak yang ingin diperoleh, kecepatan ekstraksi, dan juga biaya. Beberapa metode umum ekstraksi antara lain: maserasi, perkolasi, ekstraksi dengan reflux dan ekstraksi dengan soxhlet (Nugroho, 2017).

2.4.1.1 Maserasi

Maserasi merupakan metode ekstraksi yang paling sederhana dan kuno. Meskipun demikian, metode ini masih secara luas digunakan karena beberapa kelebihan seperti biaya yang murah, peralatan yang sederhana, serta tanpa perlakuan panas sehingga

menjadi pilihan tepat untuk ekstraksi senyawa-senyawa yang tidak tahan panas (*termolabile*).

Prosedur maserasi adalah dengan merendam bahan baku yang telah disiapkan (dikeringkan dan digiling) ke dalam pelarut yang sesuai pada suatu bejana dan ditempatkan pada suhu ruang dan ditunggu untuk beberapa waktu, seperti terlihat pada Gambar 2.7 di bawah. Pengadukan secara kontinyu atau berkala juga dapat dilakukan untuk mempercepat proses ekstraksi. Proses ekstraksi dapat dihentikan jika telah diperoleh titik jenuh (*equilibrium*) antara konsentrasi senyawa metabolit pada larutan ekstrak dengan konsentrasi senyawa metabolit pada bahan. Setelah selesai maka larutan ekstrak dapat disaring dengan kertas saring untuk memisahkan dengan bahan asalnya.



Gambar 2.7 Proses maserasi
Sumber: (Nugroho, 2017)

Untuk meningkatkan rendemen, maka prosedur di atas dapat diulangi hingga dua atau tiga kali dengan menggunakan sisa/ampas bahan hasil ekstraksi tahap pertama. Hal ini dimungkinkan karena pada ekstraksi tahap pertama, tepatnya pada saat titik equilibrium di mana kesetimbangan konsentrasi tercapai, masih ada sisa senyawa metabolit yang tertinggal pada bahan dan masih berpeluang untuk diambil kembali dalam rangka meningkatkan rendemen totalnya.

2.4.1.2 Perkolasi

Perkolasi dan maserasi memiliki persamaan sama-sama tidak memerlukan panas dalam proses ekstraksinya. Alat utamanya adalah perkolator (Gambar 2.8), yaitu sebuah bejana berbentuk silindris atau kerucut terbalik yang dilengkapi dengan lobang atau kran di bagian ujung bawahnya. Proses perkolasi sendiri dilakukan dengan melarutkan senyawa metabolit pada suatu bahan yang akan diekstrak dengan cara mengalirkan pelarut yang sesuai pada matriks bahan atau sampel yang telah dipak atau ditata pada perkolator sehingga senyawa metabolit terikut dengan pelarut dan mengalir keluar dari bejana untuk ditampung.



Gambar 2.8 Proses perkolasi
Sumber: (Nugroho, 2017)

Prosedur ini dapat diulangi berkali-kali sampai dirasa mulai tidak efisien lagi dikarenakan metabolit yang terbawa terlalu sedikit yang terlihat dari perubahan warna larutan ekstrak atau dari hasil tes dengan bahan kimia tertentu (reagent) untuk mendeteksi dan memastikan apakah masih ada senyawa yang terikut apa tidak. Metode ini sudah tentu tidak membutuhkan proses filtrasi, karena ekstrak sudah tersaring pada perkolator.

Metode ini hanya efektif untuk bahan-bahan dengan tingkat kelarutan yang tinggi terhadap pelarut. Atau dengan kata lain, metode ini efektif jika senyawa metabolit di dalam bahan mudah

terlarut dalam pelarut yang digunakan. Untuk itu, pemilihan jenis pelarut memegang peranan sangat penting di sini. Perkolasi juga memungkinkan untuk diaplikasikan pada skala yang lebih besar, seperti pada industri. Jika menginginkan proses yang lebih efisien dengan rendemen yang lebih tinggi, maka penggunaan pelarut panas juga dimungkinkan asalkan tidak merusak senyawa, terutama senyawa yang labil pada suhu tinggi (*thermolabile*) (Nugroho, 2017)

2.4.1.3 Ekstraksi dengan Reflux

Pada metode ini bahan yang akan diekstrak direndam pada pelarut dalam sebuah bejana/labu yang biasanya berbentuk bulat yang kemudian ditempatkan pada sebuah pemanas (dapat menggunakan *water bath*, *heating mantle*, atau *hot plate*). Bagian atas labu ada sebuah lubang yang dihubungkan dengan alat pendingin balik (kondesor). Lubang pada bejana tersebut juga berguna untuk memasukkan dan mengeluarkan bahan, pelarut, maupun hasil ekstraknya. Gambar 2.9 memperlihatkan proses ekstraksi dengan reflux di atas hot plate sebagai sumber panasnya.



Gambar 2.9 Ekstraksi dengan Reflux.
Sumber: (Nugroho, 2017)

Selama proses pemanasan, pelarut akan mendidih dan menguap. Pada fase ini pelarut panas akan merusak jaringan dan dinding sel

yang kemudian berpenetrasi ke bagian dalam sel dan melarutkan senyawasenyawa metabolit yang kemudian terlarut bersama pelarut. Pada saat pelarut mendidih, maka zat-zat yang terlarut akan tertinggal di dalam labu ekstraksi. Sementara itu, pelarut akan mendidih, menguap dan mengalir dengan bergerak ke atas menuju kondensor. Pada saat yang sama, karena dialiri dengan fluida dingin, maka suhu kondensor jauh di bawah suhu uap pelarut. Dengan demikian uap pelarut akan cepat mengalami kondensasi (pendinginan dan berubah wujud menjadi cair kembali) yang kemudian mengalir ke bawah lagi menuju labu ekstraksi. Proses ini berlangsung secara kontinyu sampai mekanisme pemanasan dihentikan.

Melalui metode seperti ini, maka akan menghemat penggunaan pelarut, karena proses ekstraksi dilakukan secara berkelanjutan. Selain itu, rendemen ekstrak yang dihasilkan juga lebih tinggi, dikarenakan proses ekstraksi berlangsung pada suhu tinggi sehingga mempercepat kerusakan sel dan jaringan tumbuhan serta mempercepat proses pelarutan. Salah satu kelemahan metode ini adalah pada penggunaan suhu tinggi yang berpotensi mendegradasi beberapa senyawa yang tidak stabil pada temperatur tinggi. Selain itu, tentu saja biaya energi yang lebih besar karena diperlukan dalam proses pemanasan dan juga proses pendinginan pada kondensor. (Nugroho, 2017)

2.4.1.4 Soxhletasi

Prinsip ekstraksi dengan metode soxhlet adalah dengan mengekstrak bahan yang sudah dihaluskan dan dibungkus pada selembur kertas saring kemudian dimasukkan ke dalam alat soxhlet yang sebelumnya telah ditempatkan pelarut pada labu soxhlet yang berada di bagian bawah (Gambar 2.10). Persis di bawah labu soxhlet tersebut ditempatkan sebuah heating mantle atau *hot plate* untuk memanaskan labu soxhlet.



Gambar 2.10 Ekstraksi dengan Soxhlet
Sumber: (Nugroho, 2017)

Ketika soxhlet dipanaskan, maka pelarut pada labu soxhlet akan menguap dan terkondensasi kembali karena adanya sistem pendingin (kondensasi) pada bagian atas, sehingga mencair kembali dengan menyiram dan merendam bahan dalam bungkus kertas saring tadi. Akibatnya adalah pelarut tersebut akan mengekstrak bahan/sampel dan melarutkan senyawa metabolitnya. Setelah beberapa saat, maka larutan ekstrak akan mencapai volume tertentu, dan dengan mekanisme soxhlet maka larutan tadi akan terpompa dan mengalir ke bawah menuju bagian labu soxhlet. Pada saat yang sama, labu dalam kondisi panas, sehingga larutan tersebut akan kembali menguap dengan meninggalkan ekstraknya pada labu dan hanya pelarutnya yang menguap kembali untuk dikondensasi kembali. Proses ini berlangsung secara kontinyu sehingga menyebabkan sampel secara terus menerus terkena efek mekanik dan kimia dari pelarut yang menyebabkan proses ekstraksi berjalan lebih cepat dan efisien.

Kelebihan utama soxhlet adalah sistem kerjanya yang kontinyu. Dengan prinsip seperti itu maka proses ekstraksi dapat dilakukan dengan lebih cepat. Selain itu jumlah pelarut yang digunakan

juga dapat diminimalisasi. Sedangkan untuk kelemahannya adalah sekali lagi karena prosesnya melibatkan panas yang cukup tinggi, yaitu pemanasan sampai titik didih pelarut maka resiko kerusakan senyawa metabolit yang sensitif terhadap panas juga cukup tinggi (Nugroho, 2017).

2.5 Gel

2.5.1 Definisi

Berdasarkan *United States Pharmacopeia 34/ National Formulary 29* (USP 34/NF29), *gel* atau *jeli* adalah sistem semisolid yang terdiri atas suspensi yang terbuat dari partikel-partikel anorganik yang kecil atau molekul-molekul organik besar yang terinterpenetrasi oleh suatu cairan. Jika massa gel terdiri atas suatu jaringan partikel tersendiri, gel tersebut digolongkan sebagai suatu sistem dua-fase. Dalam sistem dua fase, jika partikel terdispersi berukuran besar, produk tersebut sebagai *magma*. Gel satu fase terdiri atas molekul organik yang besar atau makromolekul yang terdistribusi secara merata di dalam suatu cairan hingga tidak tampak batasan antara makromolekul terdispersi dan cairan. Gel satu fase dapat dibuat dari makromolekul sintetik atau dari gom alami (musilaga). Fase eksternalnya biasanya berupa air, tetapi dapat juga berupa alkohol atau minyak.

Gel merupakan sistem semi-kaku dengan gerakan medium yang terbatas karena adanya saling-jalin pada jaringan tiga dimensi partikel atau makromolekul terlarut fase terdispersi. Pertautan-silang (baik fisik maupun kimia) pada tingkat yang tinggi dapat terjadi. Peningkatan viskositas yang disebabkan oleh jalinan, dan gesekan internal yang diakibatkannya, menghasilkan bentuk semisolid pada sediaan. Suatu gel dapat terdiri atas untai-untai melingkar kusut, yang sering kali berikatan dengan gaya van de Waals, untuk membenruk area kristal dan amorf didalam sistem (seperti tragakan dan karboksimetilselulosa [CMC]).

Beberapa sistem gel memiliki tampilan jernih seperti air. Beberapa sistem lainnya keruh karena bahannya tidak terdispersi sempurna secara molekuler atau membentuk agregat yang sedikit terdispersi. Konsentrasi agen pembentuk gel biasanya tidak lebih dari 10%, umumnya dalam rentang 0,5% hingga 2,0%.

Untuk menarik konsumen, gel harus memiliki tampilan jernih dan berkilau. Sebagian besar gel berperan sebagai basis absorpsi dan dapat dicuci dengan air, larut air, menyerap air, dan tidak terasa berminyak. Gel harus mempertahankan viskositas dan karakternya pada rentang temperatur yang besar (Allen, 2019).

2.5.2 Komposisi dan Klasifikasi Gel

Gel dikategorikan berdasarkan dua sistem penggolongan. Sistem pertama membagi gel ke dalam golongan anorganik dan organik, sedangkan sistem lainnya membagi gel ke dalam kelompok hidrogel dan organogel. Tabel 2.1 menyediakan contoh kedua sistem penggolongan tersebut. *Gel anorganik* biasanya merupakan sistem dua-fase, sedangkan *gel organik* umumnya merupakan sistem satu-fase (Allen, 2019).

Tabel 2.1 Penggolongan dan Deskripsi Gel

Kelompok	Deskripsi	Contoh
Anorganik	Biasanya sistem dua-fase	Gel aluminium hidroksida, bentonit magma
Organik	Biasanya sistem satu-fase	Karbomer, tragakan
Hidrogel	Anorganik	Bentonit, Veegum, silika, alumina
	Gom alami dan sintetik	Pektin, tragakan, natrium alginat
	Organik	Metilselulosa, natrium karboksimetilselulosa, Pluronic F-127
Organogel	Jenis hidrokarbon	Petrolatum, gel minyak mineral/polietilen, Plastibase/Jelene

Lemak hewan/tumbuhan	Lemak babi, lemak cokelat
Minyak basa sabun	Aluminium stearat dengan gel minyak mineral berat
Organogel hidrofilik	Basis Carbowax (salep PEG)

Sumber : (Allen, 2019)

Contoh agen pembentuk gel, yaitu akasia, asam alginat, bentonit, karbomer, natrium CMC, setostearil alkohol, silicon dioksida koloid, etilselulosa, gelatin, gom guar, hidroksietilselulosa, hidroksipropil selulosa, hidroksipropil metilselulosa, polivinil alkohol (PVA), povidone, propilen karbinat, propilen glikol alginat, natrium alginat, natrium pati glikonat, pati, tragakan, dan gom xantan.

Hidrogel mengandung bahan yang dapat terdispersi, seperti koloid, atau larut dalam air. Bahan-bahan ini meliputi hidrogel organik, gom alami dan sintetik, dan hidrogel anorganik. Sebagai contoh, bentonit merupakan hidrogel anorganik yang digunakan sebagai basis salep dalam konsentrasi sekitar 10% hingga 25%. Dalam konsentrasi tinggi, koloid hidrofilik membentuk gel semisolid, yang juga disebut sebagai jeli. Natrium alginat digunakan untuk membuat gel yang berperan sebagai basis salep. Dalam konsentrasi lebih besar dari 2% dan dengan adanya garam kalsium larut, terbentuk suatu gel kaku yang stabil pada pH 5 hingga 10. Metilselulosa, hidrosimetilselulosa, dan natrium CMC adalah beberapa produk selulosa yang tersedia secara komersial yang dapat digunakan dalam salep. Produk-produk ini tersedia dalam beberapa viskositas: biasanya tinggi, sedang, dan rendah.

Organogel meliputi hidrokarbon, lemak hewan dan tumbuhan, minyak basa sabun, dan organogel hidrofilik. Jelene, atau Plastibase, suatu kombinasi minyak mineral dan lilin hidrokarbon besar dengan bobot molekul sekitar 1300 termasuk kedalam jenis hidrokarbon. Petrolatum adalah suatu gel semisolid yang terdiri atas komponen cair, “zat proto”,

dan suatu fraksi lilin kristal. Faksi kristalin memberikan kekakuan pada struktur, zat proto atau “pembentuk gel” menstabilkan sistem dan mengentalkan gel. Organogel hidrofilik, atau organogel polar, larut sekitar 75% dalam air dan dapat tercuci dengan sempurna. Gel ini tampak dan terasa seperti petrolatum serta bersifat non-ionik dan stabil.

Jeli adalah suatu kelompok gel dengan matriks pengikat struktur yang mengandung proporsi cairan yang tinggi, biasanya berupa air. Gel ini biasanya dibentuk dengan menambahkan agen pengental seperti tragakan atau CMC ke dalam larutan bahan obat yang mengandung air. Sediaan yang dihasilkan biasanya memiliki tampilan jernih dan konsistensi semisolid yang merata. Jeli merupakan sasaran kontaminasi dan pertumbuhan mikroba. Oleh sebab itu, sebagian besar sediaan ini diawetkan dengan antimikroba. Jeli harus disimpan dalam wadah tertutup rapat untuk mencegah penguapan air dan pengeringan sediaan.

Beberapa bahan, seperti akasia, dinamai koloid alami karena bahan ini terdispersi dengan sendirinya dalam medium pendispersi. Koloid artifisial adalah bahan yang memerlukan perlakuan khusus untuk memicu disperse. Perlakuan ini dapat berupa penggerusan ukuran koloid hingga halus dengan suatu penggiling koloid atau micropulverizer.

Sebuah produk yang menarik, xerogel, dapat terbentuk saat cairan dihilangkan dari suatu gel sehingga menyisakan hanya kerangkanya. Contohnya, yaitu lembaran gelatin, pita tragakan, dan bulir akasia (Allen, 2019).

2.5.3 Sifat Fisikokimia Gel

Karakteristik gel dan jeli meliputi imbibisi, pengembangan (*swelling*), sinersis dan tiksotropi. Imbibisi adalah penyerapan sejumlah cairan tertentu oleh suatu gel tanpa pengikatan volume yang dapat terukur. Pengembangan adalah penyerapan cairan oleh suatu gel dengan peningkatan volume. Hanya cairan-cairan yang membentuk solvat gel

yang dapat menyebabkan pengembangan. Pengembangan gel protein dipengaruhi oleh pH dan adanya elektrolit.

Sineresi adalah penyusutan suatu gel yang disebabkan oleh interaksi antara partikel-partikel fase terdispersi. Interaksi ini begitu besar sehingga jika dibiarkan, medium pendispersi terdesak keluar dalam bentuk tetes dan gel menyusut. Sineresi adalah suatu bentuk ketidakstabilan pada gel yang mengandung air dan tidak mengandung air. Fase pelarut diduga terpisah karena kontraksi elastis molekul primer. Dengan kata lain, ketika terjadi pengembangan selama pembentukan gel, makromolekul mengembang dan gaya elastis bertambah. Pada kesetimbangan, gaya pemulihan makromolekul diseimbangkan dengan gaya pengembangan, yang ditentukan oleh tekanan osmotik. Jika tekanan osmotik menurun, seperti pada saat pendinginan, air dapat didesak keluar dari gel. Sineresi pada gel asam yang dibuat dari gom biji *Plantago albicans* dapat diturunkan dengan menambahkan elektrolit, glukosa, dan sukrosa serta dengan meningkatkan konsentrasi gom. pH memiliki efek yang signifikan terhadap pemisahan air. Pada pH rendah, sineresis nyata terjadi, kemungkinan karena supresi ionisasi gugus asam karboksilat, kehilangan air penghidrasi, dan pembentukan ikatan hidrogen intramolekuler. Kondisi-kondisi ini akan mengurangi penarikan pelarut untuk makromolekul.

Tiksotropi adalah pembentukan gel-cairan reversibel tanpa perubahan volume atau temperatur. Tiksotropi dianggap sebagai suatu jenis aliran non-Newtonian.

Karakteristik-karakteristik ini berperan dalam proses beberapa agen membentuk gel atau, setelah terbentuk, tetap dalam bentuk sediaan ini. Hal ini diilustrasikan dalam pembahasan berikut mengenai mekanisme pembentukan gel dan sifat fisikokimia spesifik beberapa agen pembentuk gel yang banyak digunakan (Allen, 2019).

2.5.4 Mekanisme Pembentukan Gel

Saat disperse koloid panas mendingin, makromolekul gelatin kehilangan energi kinetiknya. Dengan menurunnya energy kinetic, atau agitasi termal, makromolekul gelatin saling berkaitan dengan interaksi dipol-dipol menjadi agregat panjang atau menyerupai benang. Ukuran rantai ikatan ini mengikat hingga medium pendispersi tertahan pada celah diantara jalinan jaringan makromolekul gelatin, dan viskositas meningkat hingga viskositas semisolid. Gom, seperti agar, lumut Irish, algin, pektin, dan tragakan, membentuk gel dengan mekanisme yang sama dengan gelatin.

Larutan polimer cenderung membentuk gel karena bahan terlarutnya terdiri atas rantai panjang dan fleksibel molekul tebal yang dapat bertautan, saling tarik-menarik melalui ikatan valensi sekunder, dan bahkan membentuk Kristal. Tautan-silang molekul polimer terlarut juga menyebabkan larutan ini membentuk gel. Reaksi ini menghasilkan gel permanen, yang membentuk oleh ikatan valensi primer. Ikatan valensi sekunder menyebabkan pembentukan gel reversible. Sebagai contoh, gelatin akan membentuk gel saat temperaturnya diturunkan hingga sekitar 30°C, yaitu pada titik pembentukan gelnnya, tetapi larutan metilselulosa yang mengandung air akan membentuk gel ketika dipanaskan hingga di atas sekitar 50°C karena polimer kurang dapat larut dalam air panas dan mengendap. Temperature yang lebih rendah, konsentrasi yang lebih tinggi, serta bobot molekul yang lebih tinggi mendorong terjadinya gelasi dan pembentukan gel yang lebih kuat. Pembentukan gel gelatin reversibel terjadi pada suhu sekitar 25°C untuk larutan 10%, 30°C untuk larutan 20%, dan 32°C untuk larutan 30%. Pembentukan gel gelatin jarang teramati diatas 34°C, dan pada konsentrasi berapapun, larutan gelatin tidak membenruk gel pada suhu diatas 37°C. Temperatur pembentukan gel gelatin paling tinggi pada titik isoelektrik. Beberapa polimer larut air memiliki sifat gelasi termal, yaitu membentuk gel pada pemanasan, sedangkan gom alami alami

membentuk gel pada pendinginan. Gelasi termal bersifat reversible pada pendinginan.

Garam anorganik akan bersaing dengan air yang terdapat dalam gel dan menyebabkan pembentukan gel terjadi pada konsentrasi yang lebih rendah. Proses ini biasanya reversible (dapat-balik) dan gel akan terbentuk kembali saat air ditambahkan. Alkohol dapat menyebabkan pengendapan atau pembentukan gel karena alkohol merupakan bahan nonsolven atau presipitan, yang menurunkan konstanta dielektrik medium dan cenderung mendehidrasi bahan terlarut hidrofilik. Alkohol menurunkan konsentrasi saat elektrolit mengendapkan koloid hidrofilik. Fase pemisahan melalui penambahan alkohol dapat menyebabkan koarservasi (Allen, 2019).

2.5.5 Penggunaan

Gel dapat digunakan untuk memberikan obat-obatan secara oral, topikal, intranasal, vaginal, dan rektal. Gel dapat berperan sebagai basis salep, contohnya yaitu Plastibase dan gel minyak mineral yang dibuat dengan aluminum monostearat.

Absorpsi obat secara nasal dari gel telah banyak diteliti. Beberapa laporan mengenai obat-obat yang diberikan dalam gel metilselulosa nasal, seperti propranolol, menunjukkan bahwa obat diabsorpsi lebih baik melalui hidung dibandingkan setelah pemberian oral. Di masa depan, akan terdapat lebih banyak obat yang dapat diberikan dalam bentuk gel nasal (Allen, 2019).

2.6 Komponen Gel

2.6.1 *Gelling Agent*

Gelling agent merupakan gum alam atau sintesis, resin, atau hidrokoloid lain yang digunakan dalam formulasi gel untuk menjaga konstituen cairan dan padatan dalam suatu bentuk gel yang halus. *Gelling agent* (basis) harus bersifat inert, harus inert, aman dan tidak reaktif terhadap

komponen gel lain. Pengawet perlu ditambahkan untuk mencegah pertumbuhan mikroba yang dapat menyebabkan degradasi gel. Karakteristik dari *gelling agent* harus disesuaikan dengan bentuk sediaan. Semakin tinggi viskositas gel, karena struktur gel semakin kuat (Zats & Kushla, 1996).

Karbopol dan HPMC merupakan jenis *gelling agent* yang sering digunakan, kombinasi HPMC dengan karbomer digunakan guna menutupi kekurangan dari sifat karbomer. (Deshpande & Shah, 2012) menemukan masalah jika semakin tinggi konsentrasi karbomer dalam formula, maka suasana yang dibutuhkan semakin asam untuk membentuk gel. Penggunaan karbomer dengan konsentrasi 0,1-0,5% akan membentuk gel saat pH 7,4 namun viskositasnya rendah. Jika konsentrasi karbomer dinaikkan viskositas yang dihasilkan meningkat namun diperlukan pH yang semakin asam agar gel terbentuk. Maka dari itu, karbomer dikombinasikan dengan HPMC sehingga konsentrasi karbomer dapat diturunkan dan pH yang dibutuhkan untuk pembentukan gel tidak terlalu asam.

2.6.2 Humektan

Humektan adalah bahan dalam produk kosmetik yang bertujuan untuk mencegah hilangnya lembab dari produk dan meningkatkan jumlah air (kelembaban) pada lapisan kulit terluar saat produk diaplikasikan (Barel, *et al.*, 2014). Humektan membantu menjaga kelembaban kulit dengan mekanisme yaitu menjaga kandungan air pada lapisan stratum korneum serta mengikat air dari lingkungan ke kulit (Leyden & Rawlings, 2002). Salah satu humektan yang biasa digunakan adalah Propilenglikol, propilenglikol berfungsi sebagai pelarut dan penstabil sediaan gel yang dapat berfungsi juga sebagai pelembab kulit. (Ismarani, *et al.*, 2014) Pada penggunaannya sebagai humektan untuk sediaan topikal atau semisolid berkisar 15%, kemudian jika sebagai pengawet 15-30%. (Rowe, *et al.*, 2009)

2.6.3 Alkalizing Agent

Agen pengalkali digunakan untuk meningkatkan pH Karbopol, sehingga mendapatkan viskositas Karbopol yang kental, dimana rentang pH 6-11 menghasilkan pH lebih kental dibanding pH kurang dari 3. Trietanolamin (TEA) merupakan salah satu agen pembasa, TEA memiliki ciri organoleptis bening, tidak berwarna atau kuning pucat, berupa cairan kental dengan sedikit berbau amoniak. Memiliki pH 10,5 dalam larutan 0,1 N, dapat bercampur dengan air, methanol, acetone dan carbon tetraklorid. Trietanolamin (TEA) akan berwarna coklat jika terpapar udara dan cahaya, TEA harus disimpan dalam wadah kedap udara, terlindung dari cahaya matahari, ditempat kering dan sejuk. (Rowe, *et al.*, 2009)

2.6.4 Pengawet

Zat yang dapat digunakan sebagai pengawet misalnya seperti metil-paraben dan propil-paraben. Metil-paraben telah secara luas digunakan sebagai pengawet antimikroba dalam produk kosmetik, makanan, dan formulasi farmasetik. Metil-paraben dapat sebagai pengawet sediaan topikal dengan konsentrasi 0,02-0,3%, efikasi dari metil-paraben dapat meningkat dengan penambahan propilenglikol (PG) 2-5%, dengan kombinasi paraben lain, atau dengan agen antimikroba lain, kemudian propil-paraben sebagai pengawet biasanya konsentrasi yang digunakan untuk sediaan topikal adalah 0,01-0,6%. Kedua dari pengawet ini, memiliki aktivitas menghambat mikroba pada pH 4-8, efikasi dari keduanya akan menurun apabila mengalami peningkatan pH karena pembentukan fenolat anion. (Rowe, *et al.*, 2009)

2.7 Uji Sifat Fisik Gel

2.7.1 Organoleptik

Organoleptik merupakan hasil pengamatan secara visual terhadap hasil akhir sediaan meliputi bentuk, bau dan warna.

2.7.2 Homogenitas

Uji homogenitas merupakan salah satu uji yang penting dalam melakukan formulasi sediaan farmasetika, tujuannya untuk mengetahui apakah bahan-bahan dalam formulasi tersebut tercampur merata atau tidak (Afianti & Murrukmihadi, 2015)

2.7.3 pH

Menurut (Draelos & Thaman, 2006) kulit normal manusia memiliki nilai pH dengan rentang 4,5-6,5. Jika nilai pH terlalu asam dapat menyebabkan iritasi kulit, sedangkan apabila nilai pH terlalu basa menyebabkan kulit kering. Berdasarkan hal tersebut, sediaan yang berkaitan dengan kulit manusia harus disesuaikan dengan nilai pH di kulit.

2.7.4 Viskositas

Viskositas merupakan pernyataan tahanan untuk mengalir dari suatu sistem dibawah *stress* yang digunakan. Uji viskositas bertujuan untuk menentukan nilai kekentalan dari suatu zat, semakin tinggi nilai viskositasnya maka semakin tinggi tingkat kekentalan zat tersebut (Ardana, *et al.*, 2015). Nilai viskositas gel menurut Badan Standar Nasional Indonesia (BSNI/BSN/SNI) yaitu pada SNI 16-4380-1996 adalah 3.000-50.000 cps (Erwiyani, *et al.*, 2020).

2.7.5 Daya Lekat

Kemampuan sediaan untuk dapat melekat di tempat penggunaan sangat penting. Daya lekat menjadi salah satu sifat yang bertanggung jawab terhadap keefektifan sediaan dalam hal efek farmakologis. Semakin besar/lama daya lekat sediaan pada tempat penggunaan maka efek farmakologis yang didapat semakin besar (Wulandari, 2015). Penentuan daya lekat berupa waktu yang diperlukan sampai kedua kaca obyek terlepas. Syarat daya lekat dari sediaan gel yang baik yaitu lebih dari 1 detik (Kencana Arianto, *et al.*, 2020)

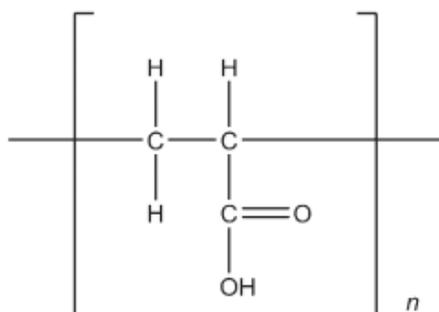
2.7.6 Daya Sebar

Daya sebar merupakan kemampuan dari suatu sediaan untuk menyebar di tempat penggunaan. Hal yang terkait dengan daya sebar ini berhubungan dengan kontak langsung dari sediaan dengan tempat aplikasinya. Daya sebar menjadi salah satu sifat yang bertanggung jawab dalam efektivitas pelepasan zat aktif serta penerimaan konsumen dalam hal penggunaan sediaan semisolid. Beberapa Faktor yang mempengaruhi daya sebar diantaranya adalah viskositas sediaan, lama tekanan, temperatur tempat aksi (Garg, *et al.*, 2002). Daya sebar gel yang memenuhi syarat dapat menyebar antara 5-7 cm (Mauliana & Sugihartini, 2015)

2.8 Preformulasi

2.8.1 Karbopol

a. Struktur



Gambar 2.11 Struktur Kimia Karbopol
Sumber: (Rowe, *et al.*, 2009)

b. Sinonim

Acrypol; Acritamer; acrylic acid polymer; carbomera; Carbopol; Carbomer; carboxy polymethylene; polyacrylic acid; carboxyvinyl polymer; Pemulen; Tego Carbomer.

c. Kategori Fungsi

Dapat sebagai bahan bioadhesif, agen pelepasan terkontrol (*Controlled-release*), agen pengemulsi, Penstabil emulsi, Pengubah Rheologi, Zat penstabil, agen pensuspensi, pengikat tablet.

d. Penggunaan dalam Formulasi Farmasi

Karbopol dapat digunakan dalam formulasi cair maupun setengah padat sebagai pengubah rheology. Biasanya Karbopol digunakan dalam formula seperti krim, gel, lotion, dan salep yang digunakan untuk sediaan oftalmik, rektal, topikal, dan vagina. Kedian carbomer juga digunakan dalam formulasi tablet, dimana sebagai zat pelepasan terkontrol dan atau sebagai zat pengikat. Dapat juga sebagai bioadhesif untuk patch servik, dan mikrosfer untuk intranasal, karbomer kopolimer juga dipakai sebagai agen pengemulsi dalam pembuatan emulsi minyak dalam air untuk penggunaan luar tubuh.

Tabel 2.2 Fungsi Karbopol

Fungsi	Konsentrasi (%)
<i>Emulsifying agent</i>	0.1-0.5
<i>Gelling agent</i>	0,5-2,0
<i>Suspending agent</i>	0,5-1,0
<i>Tablet binder</i>	0,75-3,0
<i>Controlled-release agent</i>	5,0-30,0

Sumber: (Rowe, *et al.*, 2009)

e. Organoleptis

Bentuk : Serbuk higroskopis, halus

Warna : Putih

Rasa : Asam

Bau : Sedikit berbau

f. pH

pH Karbopol berkisar 2,5 – 4.0 untuk 0,2% w/v disperse cair

g. Titik Lebur

Karbopol mengalami dekomposisi pada waktu 30 menit dalam suhu 260°C.

h. Kelarutan

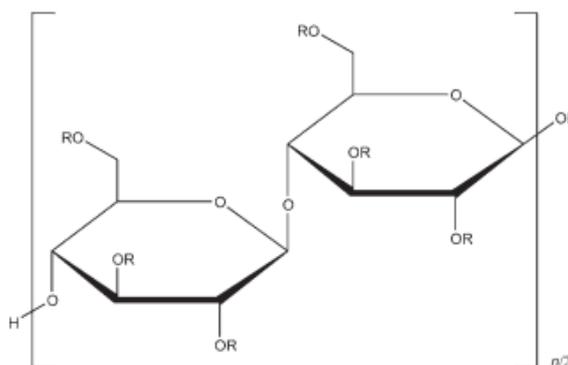
Karbopol tidak melarut tetapi hanya membengkak, Karbopol dapat membengkak dalam air, gliserin, dan setelah netralisasi, dan dalam etanol 95%. Karena karbomer merupakan mikrogel yang berikatan silang tiga dimensi.

i. Stabilitas

Karbomer merupakan bahan higroskopis yang stabil yang dapat dipanaskan hingga 104°C selama 2 jam tidak mengubah efisiensi dari pengentalannya. Namun suhu yang berlebihan dapat mengakibatkan perubahan warna dan penurunan dari stabilitasnya. Karbomer dalam bentuk kering tidak ditumbuhi oleh cendawan dan jamur. Namun jika dalam bentuk terdispersi dalam air maka mikroorganisme tumbuh dengan baik. Penyimpanan pada suhu kamar disperse karbomer dapat mempertahankan viskositasnya selama waktu penyimpanan yang lama. (Rowe, *et al.*, 2009).

2.8.2 Hidroksi Propil Metil Selulosa (HPMC)

a. Struktur



Gambar 2.12 Struktur Kimia HPMC
Sumber: (Rowe, *et al.*, 2009)

b. Sinonim

Benecel MHPC; E464; hydroxypropyl methylcellulose; HPMC; hypromellose; Methocel; methylcellulose propylene glycol ether; methyl hydroxypropylcellulose; Metolose; MHPC; *Pharmacoat*; *Tylopur*; *Tylose MO*.

c. Kategori Fungsi

Bahan bioadhesif; agen pelapis; agen pelepas terkontrol; agen pendispersi; penambah pembubaran; agen pengemulsi; penstabil emulsi; agen rilis diperpanjang; agen pembentuk film; agen berbusa; bantuan granulasi; agen pelepasan yang dimodifikasi; mukoadhesif; agen pengubah rilis; zat pelarut; zat penstabil; agen penangguhan;

agen lepas lambat; pengikat tablet; agen pengental; zat peningkat viskositas.

d. Penggunaan dalam Formulasi

HPMC atau Hypromellose banyak digunakan sebagai formulasi oral, oftalmik, nasal, dan topikal. Dalam produk oral, biasanya digunakan untuk zat pengikat tablet, sebagai film-coating tablet, dan sebagai matriks untuk digunakan dalam pelepasan tablet yang diperpanjang. Konsentrasi antara 2% dan 5% b/b dapat digunakan sebagai bahan pengikat baik dalam proses granulasi basah maupun kering. HPMC juga digunakan dalam bentuk sediaan cair oral sebagai suspending dan zat pengental pada konsentrasi 0,25-5,0%.

HPMC bisa juga digunakan sebagai agen pensuspensi dan pengental dalam sediaan topikal. Jika dibandingkan dengan metilselulosa, HPMC dapat menghasilkan larutan yang jernih dan encer, dengan lebih sedikit serat yang tidak larut, dan oleh karena itu lebih disukai dalam formulasi untuk penggunaan mata. HPMC pada konsentrasi antara 0,45-1,0 % b/b dapat ditambahkan sebagai zat pengental untuk zat pembawa pada tetes mata dan larutan air mata buatan. Pada konsentrasi 0,1 % juga dapat digunakan sebagai formulasi cairan hidung. HPMC juga digunakan sebagai penstabil dalam sediaan gel dan salep topikal. sebagai koloid pelindung yang mencegah tetesan partikel bergabung atau menggumpal sehingga menghambat sedimentasi.

e. Organoleptis

Bentuk : Serbuk berserat atau butiran

Warna : putih atau putih krim

Rasa : tidak berasa

Bau : tidak berbau

f. pH

pH dari HPMC berkisat 5,0-8,0 pada 2% w/w larutan air

g. Titik Lebur

Titik lebur HPMC pada suhu 190-200°C akan berwarna coklat, kemudian pada suhu 225-230°C akan menjadi arang, dan bertransisi menjadi kaca pada suhu 170-180°C.

h. Kelarutan

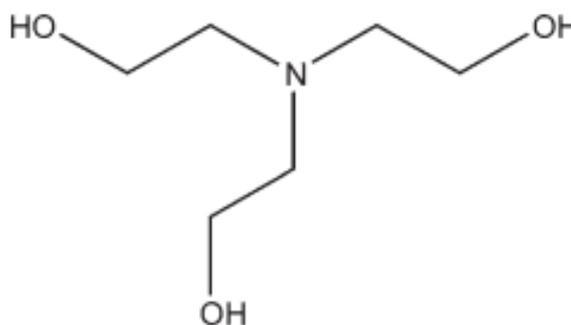
Kelarutan dari HPMC dapat larut dalam air dingin, membentuk koloid kental; tidak dapat larut dalam air panas, kloroform, etanol 95% dan eter, tetapi larut dalam campuran etanol dan diklorometana, campuran methanol dan diklorometana dan campuran air dengan alkohol.

i. Stabilitas

Serbuk hypromellose atau HPMC merupakan serbuk yang stabil, meskipun bersifat higroskopis setelah dikeringkan. Larutan yang dibuat dengan HPMC stabil pada pH 3-11, HPMC mengalami sol-gel yang reversible masing-masing pada pemanasan dan pendinginan. Suhu temperature membentuk gelatin sekitar 50-90°C, tergantung pada kadar dan konsentrasi bahan. (Rowe, *et al.*, 2009)

2.8.3 Triethanolamine (TEA)

a. Struktur



Gambar 2.13 Struktur Kimia TEA
Sumber: (Rowe, *et al.*, 2009)

b. Sinonim

TEA; *Tealan*; triethylamine; trihydroxytriethylamine; tris(hydroxyethyl)amine; trolaminum.

c. Kategori Fungsi

Trietanolamin dapat digunakan sebagai agen pengalkali dan sebagai agen pengemulsi.

d. Penggunaan dalam Formulasi

Trietanolamin (TEA) banyak digunakan farmasi dalam sediaan formulasi topikal, terutama dalam membentuk emulsi. Ketika TEA dicampurkan dalam proporsi ekuimolar dengan asam lemak, seperti asam stearat atau asam oleat, TEA akan membentuk sabun anionik dengan pH sekitar 8, yang dapat digunakan untuk agen pengemulsi yang menghasilkan minyak dalam air yang stabil dan emulsi yang berbutir halus. Konsentrasi yang biasanya digunakan untuk pengemulsi adalah 2-4% v/v trietanolamin dan 2-5 kali pada asam lemak. Pada kasus untuk minyak mineral diperlukan 5% v/v trietanolamin, dengan peningkatan jumlah asam lemak yang digunakan. Produk yang mengandung sabun trietanolamin cenderung menjadi gelap sewaktu disimpan. Namun perubahan warna tersebut dapat di kurangi dengan menghindarkan paparan cahaya, kontak dengan logam dan juga ion logam.

Trietanolamin juga digunakan pada pembentukan garam untuk pembuatan larutan injeksi dan sediaan analgesik topikal. Dapat juga digunakan untuk persiapan dalam sediaan tabir surya. Trietanolamin dapat digunakan sebagai perantara dalam pembuatan surfaktan, spesialisasi tekstil, lilin, sebagai pemoles, herbisida, demulsifier petroleum. Kegunaan umum lainnya adalah sebagai larutan buffer, pelarut, pelapis polimer dan sebagai humektan.

e. Organoleptis

Bentuk : Cairan kental

Warna : tidak berwarna sampai kuning pucat

Rasa : -

Bau : sedikit bau amoniak

f. pH

pH dari trietanolamin 10,5 pada konsentrasi larutan 0,1 N

g. Titik Lebur

Titik lebur dari trietanolamin berada dalam rentang 20-21°C

h. Titik Didih

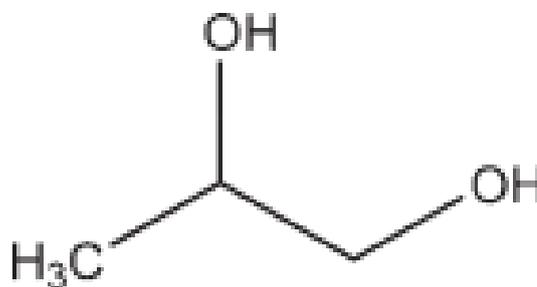
Titik didih trietanolamin berada pada temperature suhu 335°C

i. Stabilitas

Apabila TEA terpapar udara atau cahaya, dapat berubah menjadi warna coklat. Kadar trietanolamin 85% cenderung bertingkat dibawah 15°C. homogenitas dapat dikembalikan dengan pemanasan dan pengadukan sebelum digunakan. Trietanolamin harus disimpan dalam wadah kedap udara terhindar dari cahaya langsung, ditempat sejuk dan kering. (Rowe, *et al.*, 2009)

2.8.4 Propilenglikol

a. Struktur



Gambar 2.14 Struktur Kimia Propilenglikol
Sumber: (Rowe, *et al.*, 2009)

b. Sinonim

1,2-Dihydroxypropane; E1520; 2-hydroxypropanol; methyl ethylene glycol; methyl glycol; propane-1,2-diol; propylenglycol.

c. Kategori Fungsi

Propilenglikol dapat digunakan sebagai pengawet atau antimikroba, desinfektan, humektan, pelapis, pelarut, zat penstabil, cosolvent yang larut dalam air.

d. Penggunaan dalam Formulasi Farmasi

Propilenglikol dapat digunakan sebagai pelarut, ekstraktan, dan pengawet dalam bermacam formulasi dalam farmasi seperti sediaan parenteral dan non-parenteral. Propilenglikol merupakan pelarut yang lebih baik dari pada gliserin dan dapat melarutkan berbagai macam bahan seperti kortikosteroid, fenol, obat sulfat, barbiturate, vitamin seperti A dan D, sebagian besar alkaloid, dan anastesi lokal.

Tabel 2.3 Fungsi TEA

Fungsi	Bentuk Sediaan	Konsentrasi (%)
Humektan	Topikal	≈15
Pengawet	Solutio, Semisolid	15-30
Pelarut tunggal dan campuran	Aerosol	10-30
	Solutio oral	10-25
	Paretral	10-60
	Topikal	5-80

Sumber: (Rowe, *et al.*, 2009)

e. Organoleptis

Bentuk : Cairan bening kental

Warna : Tidak berwarna

Rasa : rasa manis, agak tajam menyerupai gliserin

Bau : praktis tidak berbau

f. pH

pH propilen glikol adalah 3 – 6

g. Titik Lebur

Titik lebur dari propilen glikol berada pada suhu rendah yaitu sekitar - 59°C.

h. Titik Didih

Titik didih dari propilen glikol berada pada suhu sekitar 188°C.

i. Kelarutan

Propilen glikol memiliki kelarutan pada beberapa bahan seperti dapat larut dalam aseton, kloroform, etanol 95%, gliserin dan juga air. Larut pada 1 dalam 6 bagian eter, tidak larut dengan minyak ringan atau minyak, tetapi dapat melarut dalam beberapa minyak essensial.

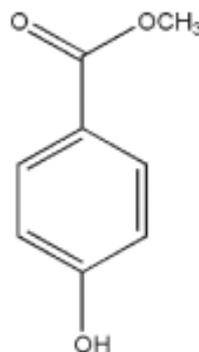
j. Stabilitas

Propilen glikol pada suhu dingin stabil dalam wadah tertutup baik, tetapi pada suhu tinggi, ditempat terbuka, sering mengalami oksidasi, yang menyebabkan produk seperti propionaldehide, asam laktat, asam piruvat dan asam asetat. Propilen glikol juga secara kimiawi stabil

bila dicampur dengan etanol 95%, gliserin ataupun air. Larutan air dapat disterilkan dengan autoklaf, propilen glikol bersifat higroskopis dan harus disimpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya di tempat sejuk dan kering. (Rowe, *et al.*, 2009)

2.8.5 Metil-paraben

a. Struktur



Gambar 2.15 Struktur Kimia Metil-paraben
Sumber: (Rowe, *et al.*, 2009)

b. Sinonim

Aseptoform M; CoSept M; E218; 4-hydroxybenzoic acid methyl ester; metagin; Methyl Chemosept; methylis parahydroxybenzoas; methyl p-hydroxybenzoate; Methyl Parasept; Nipagin M; Solbrol M; Tegosept M; Uniphen P-23.

c. Kategori Fungsi

Metil-paraben dapat berfungsi sebagai Pengawet antimikorba

d. Penggunaan dalam Formulasi Formula

Metil-paraben banyak digunakan sebagai pengawet antimikroba dalam kosmetik, produk makanan dan juga formulasi farmasi. Metil-paraben dapat digunakan dalam keadaan tunggal maupun dapat kombinasi dengan paraben lain ataupun agen antimikroba lain, metil-paraben juga banyak digunakan dalam sediaan kosmetik. Metil-paraben juga memiliki spectrum yang luas sebagai antimikroba, dan paling efektif dalam mencegah jamur dan ragi. Aktivitasnya akan meningkat dengan adanya perpanjangan gugus alkil, namun akibatnya kelarutannya menurun, tapi oleh karena itu kombinasi paraben sering

digunakan sebagai pengawet yang efektif. Kemampuan mengawetkan juga bertambah 2-5% jika dikombinasikan dengan propilenglikol atau dengan pun dengan paraben.

e. Organoleptis

Bentuk : Serbuk Kristal

Warna : Tidak berwarna sampai putih

Rasa : Tidak berbau atau hamper tidak berbau

Bau : memiliki rasa sedikit terbakar

f. pH

-

g. Titik Lebur

Titik lebur dari metil-paraben sekitar 125-128°C

h. Kelarutan

Metil-paraben dapat larut dalam etanol 95% dimana 1 dalam 3 bagian etanol 95%, kemudian praktis tidak dapat larut dalam minyak mineral, larut pada 1 dalam 60 bagian gliserin, metil-paraben dapat larut 1 dalam 5 bagian propilenglikol, pada air 1 dalam 30 bagian air pada suhu 80°C.

i. Stabilitas

Larutan metil-paraben dalam air pada pH 3-6 dapat disterilkan dengan autoklaf 120°C selama 20 menit, tanpa mengalami dekomposisi. Metil-paraben dalam larutan berair dengan pH 3-6 (mengalami dekomposisi kurang dari 10%) hingga 4 tahun pada suhu ruangan, sedangkan pada pH 8 akan mudah terhidrolisis (10% atau lebih cepat sekitar 60 hari pada penyimpanan dengan temperature suhu kamar) (Rowe, *et al.*, 2009).