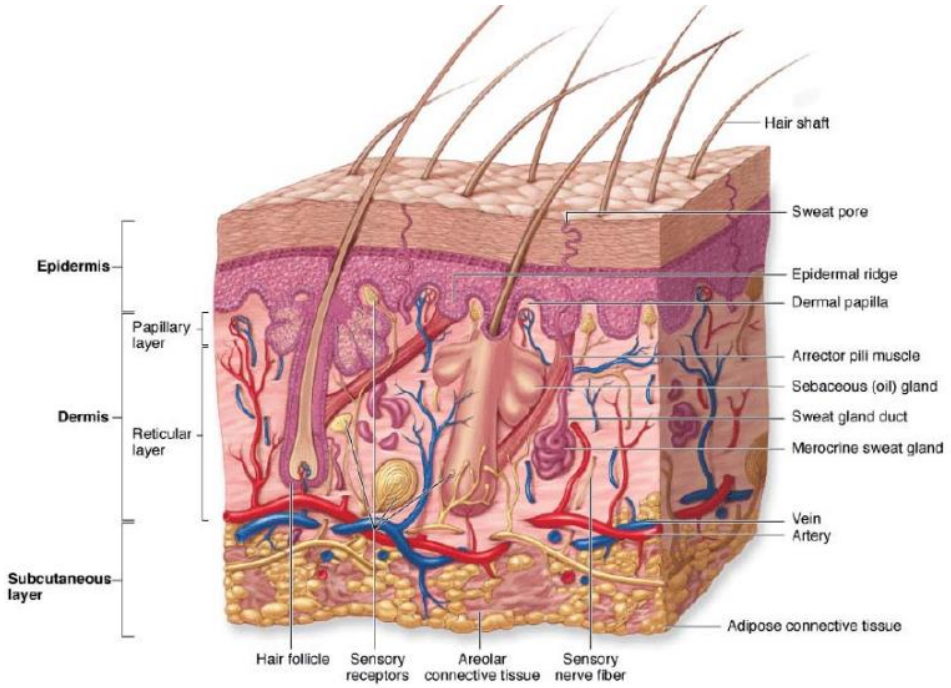
BAB 2
TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kulit

Kulit adalah organ terluar dan merupakan bagian yang paling besar tubuh, terhitung sekitar 15% dari total berat badan tubuh, total luas permukaan kulit berkisar antara 1,2-2,3 m^2 pada orang dewasa (Kolarsick *et al*., 2011; Nurlaili *et al*., 2016). Struktur terdiri atas jaringan yang berfungsi sebagai pelindung pertama tubuh terhadap patogen, sinar ultra violet (UV), bahan kimia, dan cedera mekanis (Yousef *et al*., 2020). Kulit terbagi atas tiga bagian yaitu lapisan epidermis, lapisan dermis dan lapisan hipodermis atau subkutis.



Gambar 2.1 Struktur anatomi kulit
Sumber : (Kalangi, 2014)

2.1.1 Lapisan Epidermis

Epidermis merupakan lapisan paling terluar pada kulit yang melindungi kulit dari pengaruh luar seperti bahan kimia, mikroba penyebab infeksi, dan mencegah kehilangan cairan. Epidermis sendiri terbagi atas beberapa lapisan, lapisan yang paling terluar ada lapisan stratum corneum, stratum lucidum, stratum granulosum, stratum spinosum dan stratum basale (Wickett & Visscher, 2006). Pada epidermis juga terdapat struktur sel

lain, salah satunya sel keratinosit yang membentuk sekitar 95% dari sel epidermis. Keratinosit ini dibentuk pada bagian lapisan stratum basale yang kemudian bergerak melalui stratum spinosum dan stratum granulosum, keratinosit tersebut berdiferensiasi membentuk struktur yang kaku dari keratin, mikrofilamen dan mikrotubulus (keratinisasi). Pada lapisan stratum corneum terdiri atas lapisan sel mati pipih (korneosit) yang kehilangan nukleusnya, yang mana kemudian sel ini akan dilepaskan dari kulit (deskuamasi), proses ini memakan waktu sekitar 28 hari (Lawton, 2019).

2.1.2 Lapisan Dermis

Lapisan kulit dermis terletak setelah lapisan epidermis, pada lapisan dermis dibagi menjadi dua wilayah bagian, dermis papiler dan dermis retikuler. Dermis papiler terletak di atas tepat dibawah persimpangan dermal-epidermal. Dermis papiler ini terdiri atas kumpulan kolagen, serat elastis, fibrosit, pembuluh darah dan ujung saraf. Kemudian pada dermis retikular mengandung serat kolagen, serat elastis yang lebih tebal, pada bagian dalam pelengkap epidermis dan jaringan pembuluh darah dan saraf (Khavkin & Ellis, 2011).

2.1.3 Lapisan Hipodermis

Lapisan hipodermis adalah lapisan yang terletak di bawah dermis dan di atas otot, mengisolasi tubuh dan melindungi dari cedera mekanis, serta berfungsi sebagai pasokan cadangan energi. Sel utama dari lapisan hipodermis ini adalah sel adiposit yang tersusun dalam lobulus yang dipisahkan oleh septum jaringan ikat. Ketebalan dari lapisan ini menunjukkan variasi anatomi dan individu serta mencerminkan status gizi (Lawton, 2019).

2.2 Jerawat

Jerawat atau *Acne vulgaris* (AV) dapat didefinisikan sebagai penyakit pada kulit akibat peradangan kronik pada polisebasea yang ditandai dengan adanya komedo, papul, pustul dan nodul. Beberapa faktor yang diduga menjadi penyebab timbulnya jerawat antara lain akibat hipersekresi hormon androgen,

peningkatan sekresi dari sebum, hiperkeratosis yang dapat menyumbat pori-pori, dan diperparah oleh infeksi *Propionibacterium acnes* (Teresa, 2020). Jerawat juga diperparah oleh bakteri lain seperti *Staphylococcus aureus* dan juga *Staphylococcus epidermidis* (Meilina & Hasanah, 2018).

2.2.1 Patogenesis Jerawat

Ada empat faktor yang dapat menyebabkan timbulnya jerawat dimana yang pertama terjadinya hiperproliferasi keratinosit, kedua adanya hiperaktivitas dari kelenjar sebum, inflamasi dan infeksi oleh bakteri *Propionibacterium acnes* (Teresa, 2020).

1. Hiperproliferasi keratinosit

   Obstruksi saluran polisebasea yang mengawali timbulnya lesi akne. Disebabkan karena hambatan akumulasi sel keratin yang melekat didalam saluran atau kanal yang kemudian membentuk sumbatan yang menghalangi aliran sebum. Penyebabnya dapat diakibatkan karena produksi androgen, dan juga karena kelainan pada lipid sebasea yang mengakibatkan hiperproliferatif korneosit relatif. Hal tersebut memicu timbulnya komedo dan juga dapat disebabkan karena defisiensi asam linoleat pada duktus pilosebasea. Saat lumen folikel tersumbat oleh sel folikel yang mengalami pengelupasan abnormal, sebum yang tidak dapat keluar karena tersumbat keratin, menyebabkan pelebaran folikel, hal ini menyebabkan struktur folikel normal hilang (Tahir, 2010).

2. Hiperaktivitas kelenjar sebum

   Hiperaktivitas kelenjar sebasea dapat di akibatkan karena kadar androgen yang tinggi, yang mengakibatkan kelenjar sebasea menghasilkan atau memproduksi sebum berlebih. Selain itu juga merangsang proliferasi keratinosit pada duktus seboglandularis dan akro infundibulum (Ramdani & Sibero, 2015). Trigliserida merupakan komponen penting dari sebum. Dimana trigliserida ini merangsang kolonisasi dari bakteri *Propionibacterium acnes* dan menimbulkan reaksi inflamasi (Teresa, 2020).

3. Aktivitas bakteri *Propionibacterium acnes*

   P.acnes merupakan bakteri gram positif, anaerob yang bertempat pada folikel sebasea. *P.acnes* ini memecah trigliserida menjadi asam lemak bebas yang mana dapat memicu kolonisasi *P.acnes* dan juga inflamasi (Ramdani & Sibero, 2015). Dari pemecahan trigliserida menjadi asam lemak menyebabkan pembentukkan mikrokomedo (Tahir, 2010). *P.acnes* juga menyebabkan inflamasi dengan antigen pada dinding sel, yang memicu timbulnya antibodi terhadap bakteri ini, kemudian timbulnya lipase, protease, hialuronidase dan faktor kemotaktik yang berperan terhadap munculnya reaksi hipersensitivitas (Teresa, 2020).

4. Inflamasi

   Pada respon inflamasi ini peran *Propionibacterium acnes* mempunyai faktor kemotaktik yang menarik leukosit polimorfonuklear kedalam lumen komedo. Jika leukosit polimorfonuklear melakukan fagositosis pada *P.acnes*, maka dapat menimbulkan kerusakan dinding folikuler sehingga isi foliker (lipid dan komponen keratin) masuk ke dalam dermis sehingga mengakibatkan terjadinya proses inflamasi (Afriyanti, 2015).

2.3 Tanaman Mangga (*Mangifera indica* L.)

2.3.1 Klasifikasi Tanaman

Kingdom : Plantae
Divisi : Tracheophyta
Kelas : Magnoliopsida
Ordo : Sapindales
Famili : Anarcadiaceae
Genus : Mangifera
Spesies : *Mangifera indica* L.
(ITIS Report, 2021).

Gambar 2.2 Tanaman pohon mangga
Sumber : (Dokumentasi pribadi)

2.3.2 Morfologi Tanaman

M.indica adalah pohon besar dengan daun yang lebat sepanjang tahun, tinggi pohon ini tumbuh dengan tinggi sekitar 10-45 m, kulit batang yang tebal, kasar berwarna abu-abu tua, kemudian memiliki bentuk daun lonjong atau elips-lanset dengan panjang daun sekitar 10-30 cm dan lebarnya 2-9 cm, berbau getah. Pohon mangga memiliki bunga kecil yang berwarna putih kemerahan atau hijau kekuningan berbau menyengat dan menghasilkan madu. Bentuk buah besar dengan biji yang bervariasi dalam bentuk dan ukurannya. Kulit buah ada yang tebal dan yang tipis, kasar, berwarna hijau kekuningan atau merah, sering berbintik dengan banyak kelenjar. Daging buahnya berwarna kuning keputihan, kuning atau jingga, bertekstur keras, lembut atau berair, dengan rasa agak asam atau manis, berbau aromatik. Terdapat serat pada seluruh daging buah, pada beberapa jenis terdapat sedikit serat atau tidak ada sama sekali (Singh *et al.*, 2009).

2.3.3 Kandungan Kimia Tanaman

Banyak kandungan metabolit sekunder yang terdapat pada daun mangga, kandungan kimia tersebut seperti golongan senyawa alkaloid, flavonoid, saponin, tanin, steroid dan glikosida (Alshammaa, 2016; Garba *et al.*, 2016; Oti Wilberforce & Nkechinyere Olivia, 2017). Dilaporkan bahwa senyawa polifenol seperti flavonoid, xanthone, dan asam fenolik adalah jenis senyawa yang melimpah pada tanaman *M.indica*. Kemudian

mangiferin, asam galat, katekin, kuersetin, kaempferol, asam *protocatechuic*, asam ellagic, propil dan metil gallate, rhamnetin dan antosianin juga senyawa polifenol utama yang ditemukan pada *M.indica*. Mangiferin merupakan polifenol yang terdapat pada seluruh bagian tanaman kecuali bagian akar (Ediriweera *et al*., 2017). *Mangifera indica* memiliki beberapa khasiat kegunaan seperti antioksidan, antidiabetes, antivirus, antiparasit, immunomodulator, antiinflamasi, antibakteri dan gastroprotektif (Shah *et al*., 2010).

2.4 Ekstraksi

Ekstraksi adalah suatu proses pemisahan yang didasarkan pada pemisahan berat molekul senyawa kimia yang terdapat dalam sampel bahan alam ke dalam pelarut. Prinsip dari metode ekstraksi ini didasari dengan distribusi zat terlarut ke dalam pelarut penariknya (Ilyas, 2013). Tujuan dari ekstraksi adalah untuk mendapatkan suatu bahan aktif yang tidak diketahui, memperoleh sekelompok senyawa yang strukturnya mirip, memperoleh semua metabolit sekunder yang ada pada bagian tanaman dengan spesies tertentu (Endarini, 2016).

2.4.1 Maserasi

Maserasi merupakan metode ekstraksi dimana bahan obat berbentuk bubuk kasar, baik daun atau kulit batang atau akar yang di tempatkan di dalam suatu bejana atau wadah, kemudian dituangkan pelarut kedalamnya sampai bahan obat terendam. Wadah kemudian ditutup dan disimpan setidaknya selama 3 hari. Maserasi sekekali diaduk secara berkala dan jika ditempatkan di dalam botol, maka dikocok secara berkala untuk memaksimalkan hasil ekstraksi. Pada akhir ekstraksi dilakukan pemisahan antara residu dan maserat dengan cara disaring. Setelahnya maserat yang didapat kemudian di uapkan pada penangas air atau oven untuk memisahkan antara ekstrak dengan pelarut yang digunakan. Metode ini mudah dilakukan dan cocok untuk bahan yang termolabil (Abubakar & Haque, 2020).

2.4.2 Perkolasi

Metode Perkolasi merupakan ekstraksi dengan cara dingin dikarenakan tanpa pemanasan, proses perkolasi ini dilakukan dengan melewatkan pelarut organik pada sampel yang akan di ekstrak, sehingga pelarut yang melalui sampel akan membawa senyawa organik bersama pelarut. Tetapi efektivitas metode perkolasi ini akan lebih besar hanya untuk senyawa yang sangat mudah larut dalam pelarut yang digunakan (Hasrianti *et al*., 2016).

2.4.3 Refluks

Refluks merupakan metode ekstraksi panas, yang mana pelarut dipanaskan sampai ke temperatur titik didihnya selama waktu tertentu dan dalam jumlah perlarut yang terbatas yang relatif konstan dengan adanya pendingin balik (Hasrianti *et al*., 2016).

2.4.4 Soxhlet

Metode ekstraksi soxhlet dikenal sebagai metode ekstraksi panas berkelanjutan, alat yang digunakan dalam proses ini terdiri atas labu alas bulat, ruang ekstraksi, tabung sifon, dan kondensor dibagian atas. Sampel tanaman dihaluskan yang kemudian dimasukkan ke dalam kantong berpori (bidal) yang berbahan kain bersih atau dari kertas saring yang kuat dan ditutup rapat. Pelarut dimasukkan ke dalam labu alas bulat, kemudian dimasukkan bidal ke dalam ruang ekstraksi. Pelarut dipanaskan, menguap melalui kondensor dan mengembun masuk ke dalam ruang ekstraksi dan mengekstraksi sampel tanaman. Ketika pelarut yang didalam ruang ekstraksi mencapai puncak sifon, pelarut dan bahan tanaman yang diekstraksi akan mengalir ke dalam labu alas bulat. Proses ini berkelanjutan berulang kali sampai tanaman benar-benar terekstrasi, sampai pelarut yang mengalir tidak meninggalkan sisa residu (Abubakar & Haque, 2020).

2.5 Gel

Kata “gel” berasal dari kata “gelatin” dan “gel” dan “*jelly*” dapat ditinjau kembali pada bahasa latin gelu untuk “*frost*” dan gelare yang berarti “*freeze*”

atau “membeku”. Dari kata tersebut dapat dijelaskan bahwa suatu cairan yang mengarah kepada bahan padatan yang tidak mengalir, namun elastis dengan mempertahankan karakteristik cairan. Umumnya gel dianggap lebih kaku dibandingkan dengan jeli, dikarenakan gel mengandung lebih banyak memiliki ikatan kovalen, kepadatan ikatan fisik yang lebih tinggi, atau mengandung lebih sedikit cairan. Polimer pembentuk gel menghasilkan bahan yang mencakup berbagai kekakuan, dimulai dengan sol dan meningkat dalam kekakuan menjadi mucilage, jeli, gel dan hidrogel (Ofner & Klech-Gelotte, 2007).

Gel merupakan sediaan setengah padat yang terdiri atas dispersi partikel anorganik kecil atau molekul organik besar yang terpenetrasi kedalam cairan pelarut (Ahmed & Ali, 2016). Gel juga didefinisikan sebagai sediaan sistem setengah padat dimana gerakan dari media pendispersi dibatasi oleh struktur tiga dimensi yang saling terikat atau molekul makro terlarut dalam fase terdispersi (Singh *et al*., 2013).

2.5.1 Klasifikasi Gel

Gel dapat diklasifikasikan berdasarkan fasenya, yaitu gel satu fase dan gel dua fase sebagai berikut :

2.5.1.1 Gel Satu Fase

Gel hidrofobik disebut juga gel oleo karena komposisi utamanya bersifat lipofilik. Contohnya adalah *plastibase*, gel minyak bumi cair dengan polietilen. Produk ini dibuat dengan bantuan pemanasan untuk dapat melarutkan polimer diikuti dengan pendinginan cepat untuk membentuk matriks yang sesuai. Polietilen membentuk matriks struktural dalam minyak bumi cair yang menghasilkan sediaan semipadat. Gel hidrofilik mengandung pelarut seperti air, gliserin atau propilenglikol. Jika air adalah cairan utama, gel dapat disebut hidrogel. Zat pembasah yang digunakan untuk membentuk gel sebagian besar pada konsentrasi rendah, dapat berupa polimer sintetis getah alami (akasia), karbomer atau turunan selulosa (metil selulosa).

Metode pembuatan tergantung pada agen pembentuk gel yang biasanya ditaburkan sebagai bubuk halus dalam cairan. Perintah untuk menghindari penggumpalan dan memungkinkan hidrasi cepat dari polimer. Dalam beberapa kasus, misalnya, dengan karbomer, basa seperti natrium hidroksida atau amina ditambahkan untuk membentuk gel. Gel hidrofilik digunakan secara topikal untuk menghantarkan obat-obatan yang dapat terlarut dalam air dan yang tidak larut dalam air (Ahmed & Ali, 2016).

2.5.1.2 Gel Dua Fase

Gel dua fase yang mengandung bentonit dapat digunakan sebagai basis sediaan topikal. Menurut USP gel aluminium hidroksida berupa suspensi aluminium hidroksida dalam bentuk amorf dimana terdapat subtitusi parsial karbonat untuk hidroksida (Singh *et al*., 2013). Jika ukuran parsial fase terdispersi relatif besar dan terbentuk struktur gel tiga dimensi, sistem ini terdiri dari flokulasi partikel kecil dari pada molekul besar, dalam sistem ini tidak selalu stabil (Kaur & Guleri, 2013).

Gel juga dapat di klasifikasikan berdasarkan sistem pelarutnya, gel berdasarkan sistem pelarutnya dibagi menjadi tiga yaitu, Hidrogel, Organogel, dan Xerogel.

2.5.1.3 Hidrogel

Hidrogel adalah jaringan ikat polimer yang bersifat hidrofilik, terkadang ditemukan sebagai gel koloid dengan media pendispersi air. Hidrogel sangat menyerap karena dapat mengandung air lebih dari 95% dapat berupa polimer alami atau sintetis. Hidrogel juga memiliki sifat ke elastisan yang mirip dengan jaringan alami, karena kandungan airnya yang besar (Singh *et al*., 2013).

2.5.1.4 Organogel

Organogel adalah material padat non-kristal, tidak mengkilap termoreversible (termoplastik) yang terdiri atas fase organik cair yang terperangkap didalam ikatan silang tiga dimensi. Cairan tersebut dapat berupa pelarut organik, minyak mineral, atau minyak nabati. Kelarutan dan dimensi partikel adalah karakter penting dalam penentuan sifat elastis dan kekencangan organogel (Singh *et al*., 2013).

2.5.1.5 Xerogel

Gel padat dengan kadar pelarut yang rendah yang biasanya disebut dengan xerogel. Xerogel dibuat dengan menguapkan pelarutnya atau dengan cara *freeze drying*, yang nantinya akan menyisakan kerangka gel di belakang kontak dengan cairan segar, yang kemudian dapat membengkak dan membentuk kembali (Kaur & Guleri, 2013). Xerogel biasanya mempertahankan porositas tinggi (15-50%) dan luas permukaan yang besar (150-900 m^2/g), bersama dengan ukuran pori yang sangat kecil (1-10 nm). Perlakuan panas xerogel pada suhu tinggi menghasilkan sintering kental dan secara efektif mengubah gel berpori menjadi kaca yang padat (Singh *et al*., 2013).

2.5.2 Karakteristik Gel

Karakteristik suatu gel harus sesuai dengan tujuan penggunaannya. Gel yang digunakan secara topikal tidak boleh lengket. Konsentrasi gel yang terlalu tinggi atau penggunaan yang molekul berlebihan dapat menghasilkan gel yang sulit untuk dikeluarkan atau di aplikasikan. Berikut beberapa karakteristik gel.

2.5.2.1 Swelling

Saat zat pembentuk gel atau *gelling agent* kontak dengan cairan atau pelarut maka hal tersebut menyebabkan *gelling agent* tersebut mengembang dikarenakan menyerap sejumlah air yang diperlukan untuk meningkatkan volumenya. Hal ini disebut fase

pembengkakan, ini terjadi ketika cairan tersebut menembus matriks, yang pada mulanya interaksi gel-gel digantikan menjadi pelarut-gel (Sailaja & Supraja, 2016).

2.5.2.2 Sineresis

Suatu proses akibat adanya kontraksi dalam masa gel yang kemudian menyebabkan keluarnya cairan dari media. Terjadinya sineresis ini menunjukkan bahwa gel tidak stabil akibat pengaruh suhu. Mekanisme kontraksi berhubungan antara relaksasi tegangan elastis yang terjadi selama pembentukkan gel. Tekanan ini dilepaskan menyebabkan ruang interstitial untuk pelarut berkurang dan memaksa cairan keluar (Sailaja & Supraja, 2016).

2.5.2.3 Struktur

Kekakuan bentuk gel, timbul karena adanya jaringan yang dibentuk oleh interlingking partikel *gelling agent*. Sifat partikel dan tegangan, meluruskan dan mengurangi hambatan untuk mengalir (Sailaja & Supraja, 2016).

2.5.2.4 Rheologi

Larutan *gelling agent* atau pembentuk gel dan dispersi padatan yang diflokulasi disebut aliran pseudoplastik yaitu menunjukkan perilaku non-newton yang ditandai dengan turunnya viskositas dengan peningkatan laju geser (Sailaja & Supraja, 2016).

2.5.3 Mekanisme Pembentukan Gel

Mekanisme pembentukan gel dari golongan sintetik dan derivat selulosa terjadi dikarenakan adanya interaksi antara polimer dengan pelarut atau terjadi penggabungan antar molekul polimer yang menyebabkan menjadi kecilnya jarak antar partikel, sehingga terbentuk ikatan silang antar molekul. Ikatan silang antar molekul ini mengurangi kemampuan gerak pelarut kemudian membentuk massa gel (Suyudi, 2014).

2.6 Komponen Gel

2.6.1 Gelling agent

Gelling agent atau agen pembentuk gel adalah bahan yang digunakan dalam formulasi gel untuk menjaga konstituen cairan dan padatan dalam suatu bentuk gel yang halus, umumnya dapat berasal dari gom alam ataupun sintesis, resin, dan hidrokoloid lain (Prastianto, 2016). Zat pembentuk gel memerlukan penetral pH untuk membuat gel setelah *gelling agent* di dispersikan kedalam pelarutnya. Umumnya digunakan dalam kisaran konsentrasi 0,5-10% tergantung *gelling agent* yang digunakan, sebagian besar zat pembentuk gel memerlukan 24-48 jam untuk dapat terhidrasi, agar dapat mencapai viskositas dan kejernihan yang maksimal (Sailaja & Supraja, 2016). Salah satu *gelling agent* yang sering digunakan adalah karbopol dan Hidroksipropil metilselulosa (HPMC).

Karbopol atau carbomer merupakan polimer sintetik dengan bobot molekul yang tinggi, karbopol merupakan serbuk higroskopik, berwarna putih dengan tekstur lembut, terasa asam dan sedikit berbau, karbopol dapat digunakan sebagai zat pembentuk gel dengan kisaran konsentrasi 0,5-2%. karbopol yang didispersikan ke dalam air akan menjadi dispersi koloid yang asam, sehingga perlunya penetralan agar mendapat gel dengan viskositas yang kental, dengan pH rentang 6-11 didapatkan viskositas yang lebih kental, dibandingkan dengan pH kurang dari 3 (Rowe *et al*., 2009). Dimana dalam konsentrasi yang rendah dapat memberikan kekentalan yang cukup (Kuncahyo, 2011).

Kemudian HPMC sebagai agen pembentuk gel memiliki kejernihan yang baik, serta kompatibel dengan bahan lain serta bahan hidrogel yang baik (Saraung *et al*., 2018). HPMC berupa serbuk granul atau berserat, tidak berasa dan juga tidak berbau, berwarna putih sampai putih krim, merupakan bahan yang stabil walaupun higroskopik setelah dikeringkan, stabil dalam larutan pada pH 3-11 (Rowe *et al*., 2009). HPMC dapat digunakan sebagai bahan pembentuk gel dengan konsentrasi 2-10%

(Ofner & Klech-Gelotte, 2007). Cara agar dapat mengembangkan HPMC maka perlu didispersikan dan dihidrasi dalam air sekitar 20-30% dari jumlah air yang dibutuhkan. Air yang digunakan harus dipanaskan sampai dengan suhu 80-90°C di aduk kuat, dan kemudian ditambahkan HPMC. Setelah ditambahkannya HPMC dan terdispersi secara merata pemanasan dapat dihentikan. Kemudian dapat ditambahkan sisa air untuk mendapatkan volume yang diinginkan sambil terus diaduk (Rowe *et al.*, 2009).

2.6.2 Humektan

Humektan adalah zat yang digunakan untuk menghidrasi dalam sediaan kosmetik, dengan maksud untuk menjaga hilangnya kelembapan dari produk selama penggunaan dan untuk meningkatkan kadar air pada kulit terluar yang bersentuhan dengan produk. Fungsi ini umumnya dilakukan oleh zat higroskopis atau humektan yang dapat menyerap air disekitarnya. Air yang tertahan oleh zat higroskopis di stratum corneum (SC) merupakan faktor yang mengontrol dalam menjaga fleksibilitas dan pengelupasan kulit. Hidrasi berperan penting dalam menjaga metabolisme, aktivitas enzim, sifat mekanik, penampilan dan fungsi pelindung kulit (Barel *et al*., 2009).

Salah satu zat yang dapat digunakan untuk humektan atau pelembab adalah propilenglikol (PG), zat ini memiliki ciri fisik berupa bening tidak berwarna, cairan kental tidak berbau, dengan rasa manis, sedikit agak tajam menyerupai gliserin. Propilenglikol telah digunakan secara luas sebagai pelarut, ekstraktan, dan pengawet dalam beberapa formulasi perenteral maupun non-parenteral. Pada penggunaannya sebagai humektan untuk sediaan topikal atau semisolid berkisar 15%, kemudian jika sebagai pengawet 15-30%. Pada suhu dengan temperatur dingin, propilenglikol akan stabil didalam wadah tertutup, sedangkan pada suhu tinggi dengan wadah terbuka dapat mengakibatkan oksidasi menjadi propionaldehid, asam laktat, asam piruvat, dan asam asetat. Propilenglikol (PG) tetap stabil bila dilarutkan bersama etanol 95%, gliserin dan air. PG juga merupakan bahan yang dipakai dalam

bermacam formulasi farmasi sebagai bahan yang dianggap tidak menimbulkan toksik (Rowe *et al*., 2009).

2.6.3 Alkalizing agent

Agen pengalkali atau *Alkalizing agent* digunakan untuk meningkatkan pH karbopol, sehingga mendapatkan viskositas karbopol yang kental, dimana rentang pH 6-11 menghasilkan pH lebih kental disbanding 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, metanol, aseton 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

Pengawet merupakan zat yang biasanya ditambahkan pada produk untuk mencegah pertumbuhan mikroba dan memperpanjang lama waktu simpan produk. Sediaan dengan bentuk semisolid juga terdiri atas air atau pelarut berbasis air, dimana kandungan air ini meningkatkan kemungkinan pertumbuhan dan kontaminasi dari mikroba. Untuk mencegah pertumbuhan dan kontaminasi mikroba dalam sediaan semisolid maka diperlukan suatu pengawet (Kar *et al*., 2019). 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 Desain Faktorial

Desain faktorial suatu metode yang digunakan dalam eksperimen dimana untuk mengetahui efek dari berbagai faktor, atau kondisi pada hasil eksperimen (Bolton & Bon, 2004). Kelebihan dari desain faktorial adalah efisiensi penggunaan data tanpa mengacaukan efek-efek yang dapat ditimbulkan oleh parameter. sehingga dapat mengetahui efek utama dan interaksinya dengan jelas. Jumlah pengujian akan bertambah bersamaan dengan jumlah parameter dan level yang digunakan (Ahdyani, 2019). Desain faktorial merupakan desain untuk menentukan efek dari beberapa faktor dan interaksinya. Eksperimen 2 faktor sesuai untuk menentukan efek dari konsentrasi dua *gelling agent* antara karbopol dan Hidroksipropil metilselulosa (HPMC), jika kedua faktor pada level 2 (2 konsentrasi atau level untuk tiap faktor), dan menghasilkan 4 formula, maka dapat di simbolkan sebagai berikut (Bolton & Bon, 2004):

(1) : konsentrasi rendah dari faktor A dan B
a : faktor A konsentrasi atau level tinggi dan faktor B level rendah
b : faktor A konsentrasi atau level rendah dan faktor B level tinggi
ab : konsentrasi atau level tinggi dari faktor A dan B

Dalam desain faktorial ada yang dikenal istilah "*Low*" dan "*High*" yang mengacu kepada konsentrasi rendah atau pun tinggi, dapat pula disimbolkan dengan "+" untuk konsentrasi tinggi dan "-" untuk konsentrasi rendah. Dalam desain faktorial digunakan persamaan regresi linier atau pun berganda, yang dapat digunakan untuk mengetahui faktor mana yang dominan berpengaruh terhadap suatu respon. Persamaan yang didapat dari eksperimen faktorial 2^n sebagai berikut :

$$Y = Bo + B1.X1 + B2.X2 + B12.X1.X2$$

Keterangan :
Y : respon yang dihasilkan
X_1 dan X_2 : merupakan level atau konsentrasi (-1) dan (+1)
B_1, B_2, dan B_{12} : koefisien yang dihasilkan dari respon formulasi desain
B_o : rata-rata hasil semua eksperimen

(Bolton & Bon, 2004).

Tabel 2.1 Contoh Desain Faktorial Dengan Formula 2^2

Percobaan	Faktor		Respon
	X1	X2	
1	-1 (*low*)	-1 (*low*)	*low,low*
2	+1 (*high*)	-1 (*low*)	*high,low*
3	-1 (*low*)	+1 (*high*)	*low,high*
4	+1 (*high*)	+1 (*high*)	*high,high*

Sumber : (Bolton & Bon, 2004)

2.8 Evaluasi Sifat Fisik

2.8.1 Uji Organoleptis

Merupakan pengujian dengan pengamatan terhadap sediaan dibuat, yang meliputi pengamatan bentuk, warna dan bau. Pengujian ini penting dikarenakan berkaitan dengan aspek kenyamanan saat sediaan topikal digunakan (Afianti & Murrukmihadi, 2015).

2.8.2 Uji Homogenitas

Uji homogenitas merupakan salah satu uji dalam sediaan semisolid dengan tujuan untuk mengetahui apakah bahan yang dicampurkan dapat tercampur dengan merata atau tidak. Pengamatan homogenitas ini dapat dilakukan dengan visualisasi, dimana dioleskan sediaan pada kaca dibawah cahaya (Afianti & Murrukmihadi, 2015). Dimana sediaan dikatakan homogen apabila tidak terdapat butiran kasar (Irianto *et al*., 2020).

2.8.3 Uji Daya Sebar

Daya sebar merupakan salah satu pengujian dengan tujuan untuk mengetahui kemampuan sediaan untuk menyebar atau dioleskan pada

lokasi pemakaian pada kulit (Afianti & Murrukmihadi, 2015). Untuk sediaan semisolid daya sebar yang baik adalah sekitar 5-7 cm (Noviyanti & Hepiyansori, 2018).

2.8.4 Uji Daya Lekat

Tujuan dari pengujian daya lekat adalah untuk mengetahui kemampuan suatu sediaan seberapa besar kemampuan melekatnya pada kulit dengan waktu tertentu, agar dapat berfungsi secara maksimal pada penghantaran obatnya (Afianti & Murrukmihadi, 2015). Daya lekat sediaan dikatakan baik apabila lebih dari 1 detik (Irianto *et al*., 2020).

2.8.5 Uji pH

Pengukuran pH bertujuan untuk mengetahui pH dari suatu sediaan yang didapatkan apakah dapat diterima oleh kulit atau tidak, dikarenakan hal ini berhubungan dengan kenyamanan dan keamanan suatu sediaan ketika digunakan (Ardana *et al*., 2015). Hal ini dapat menyebabkan masalah seperti iritasi apabila pH terlalu rendah atau asam, kemudian dapat menyebabkan kulit kering yang diakibatkan oleh pH yang terlalu tinggi atau basa (Noviardi *et al*., 2018). pH kulit manusia memiliki rentang pH sekitar 4,5-7 sehingga sediaan topikal diatur mendekati pH tersebut (Hariningsih, 2019).

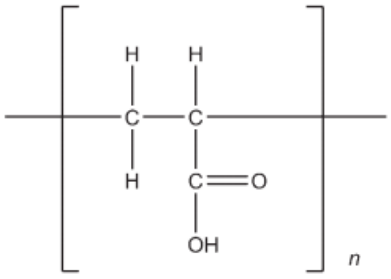
2.8.6 Uji Viskositas

Pengujian viskositas memiliki tujuan untuk mengetahui suatu kekentalan dari sediaan, pengujian ini berhubungan dengan pengaplikasian sediaan ketika di oleskan pada kulit (Saryanti *et al.*, 2019). Alat yang digunakan untuk mengukur viskositas adalah viskometer. Viskositas berkaitan dengan kemampuan suatu zat untuk mengalir. Viskositas berbanding terbalik terhadap daya sebar suatu sediaan, dimana kemampuan sediaan untuk menyebar akan menurun seiring dengan tingginya nilai viskositas (Tambunan & Sulaiman, 2018). Dimana viskositas sediaan gel berdasarkan SNI 16-4380-1996 rentang persyaratannya 3000 – 50000 cPs (Mursal *et al*., 2019).

2.9 Preformulasi

2.9.1 Karbopol

a. Stuktur



Gambar 2.3 Struktur karbopol
Sumber : (Rowe *et al*., 2009)

b. Sinonim

Acypol; *Acritamer*; *acrylic acid polymer*; carbomera; Carbopol; *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 Reologi, zat penstabil, agen pensuspensi, pengikat tablet.

d. Penggunaan Dalam Formulasi Farmasi

Karbopol dapat digunakan dalam formulasi cair maupun setangah padat sebagai pengubah reologi. Biasanya karbopol digunakan dalam formula seperti krim, gel, lotion, dan salep yang digunakan untuk sediaan optalmik, rektal, topikal, dan vagina. Kemudian karbomer 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.

e. Organoleptis

Karbopol dapat dideskripsikan sebagai serbuk higroskopis, halus, kemudian berwarna putih, dengan rasa asam dan sedikit berbau.

f. pH

pH karbopol berkisar 2,5 – 4.0 untuk 0,2% b/v dispersi cair

g. Titik Lebur

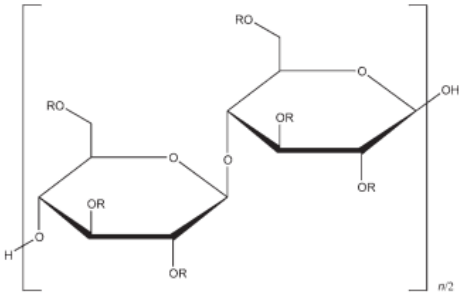
Karbopol mengalami dekomposisi pada waktu 30 menit dalam suhu 260°C.

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.

2.9.2 Hidroksi Propil Metil Selulosa (HPMC)

a. Struktur



Gambar 2.4 Struktur HPMC
Sumber : (Rowe *et al*., 2009)

b. Sinonim

Benecel MHPC; E464; *Hydroxypropyl methylcellulose*; HPMC; *hypromellosum*; 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 Farmasi

Hypromellose atau *Hydroxypropyl methylcellulose* (HPMC) banyak digunakan sebagai formulasi oral, optalmik, 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 atau 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 % 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 dari HPMC berupa serbuk berserat atau butiran, dengan warna putih sampai putih krim, tidak memiliki rasa dan juga tidak berbau.

f. pH

pH dari HPMC berkisar 5,0-8,0 pada 2% b/b larutan air

g. Titik Lebur

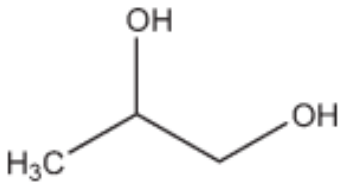
Titik lebur HPMC pada suhu 190-200°C akan berwarna coklat, kemudian pada suhu 225-230°C akan menjadi arang, dan bertransisi menjadi kaca pada suhu 170-180°C.

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 metanol dan diklorometana dan campuran air dengan alkohol.

2.9.3 Propilenglikol (PG)

a. Struktur



Gambar 2.5 Struktur Propilen glikol
Sumber : (Rowe *et al.*, 2009)

b. Sinonim

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

c. Kategori fungsi

Propilenglikol (PG) dapat digunakan sebagai pengawet atau antimikroba, desinfektan, humektan, pelapis, pelarut, zat penstabil, *co-solvent* yang larut dalam air.

d. Penggunaan Dalam Formulasi Farmasi

Propilenglikol (PG) 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.

e. Organoleptis

Propilenglikol (PG) merupakan cairan bening yang kental, tidak berwarna, memiliki rasa yang manis, agak tajam menyerupai gliserin dan juga tidak memiliki bau.

f. pH

-

g. Titik Lebur

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

h. Titik Didih

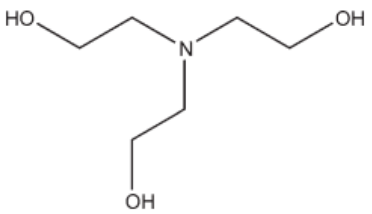
Tidik didih dari propilen glikol berada pada suhu sekitar 188°C.

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 esensial.

2.9.4 Trietanolamin (TEA)

a. Struktur



Gambar 2.6 Struktur Trietanolamin
Sumber : (Rowe *et al.*, 2009)

b. Sinonim

TEA; Tealan; triethylolamine; trihydroxytriethylamine; tris(hydroxyethyl)amine; trolaminum.

c. Kategori Fungsi

Trietanolamin dapat digunakan sebagai agen pengalkali dan sebagai agen pengemulsi.

d. Penggunaan Dalam Formulasi Farmasi

Trietanolamin (TEA) banyak digunakan farmasi dalam sediaan formulasi topikal, terutama dalam membentuk emulsi. Ketika TEA dicampurkan dalam proporsi ekuimolar dengan asam lemak, seperti asam strearat 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

Trietanolamin (TEA) dideskripsikan sebagai cairan yang kental, tidak berwarna sampai kuning pucat, tidak memiliki rasa, dan berbau sedikit mirip seperti ammoniak.

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

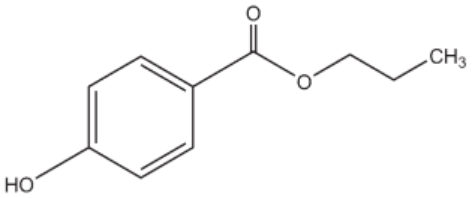
Titik didih trietanolamin berada pada temperatur suhu 335°C

i. Kelarutan

Trietanolamin dapat larut dalam beberapa bahan seperti aseton, karbon tetraklorid, metanol dan air. Sedangkan pada pada *benzene* TEA dapar melarut dalam 1 dalam 24 bagian *benzene*, dan 1 bagian dalam 63 bagian etil-eter.

2.9.5 Propil-paraben

a. Struktur



Gambar 2.7 Struktur Propil-Paraben
Sumber : (Rowe *et al.*, 2009)

b. Sinonim

Aseptoform P; *CoSept P*; E216; 4-hydroxybenzoic acid propyl ester; *Nipagin P*; *Nipasol M*; propagin; *Propyl Aseptoform*; Propyl butex; *Propyl Chemosept*; Propylis parahyroxybenzoas; propyl p-hydroxybenzoat; *propyl parasept*; Solbrol P; *Tegosept P*; *Uniphen P-23*

c. Kategori Fungsi

Propil-paraben dapat sebagai pengawet antimikroba

d. Penggunaan Dalam Formulasi Farmasi

Propil-paraben telah digunakan sebagai pengawet untuk antimikroba dalam berbagai macam produk seperti kosmetika, produk makanan dan formulasi farmasi. Propil-paraben dapat digunakan tunggal atau dalam kombinasi dengan ester paraben lain atau agen antimikroba lainnya. Propil-paraben sudah banyak digunakan dalam kosmetik sebagai pengawet. Propil-paraben efektif pada rentang pH yang luas dan memiliki cakupan aktivitas yang luas sebagai antimikroba, meskipun lebih efektif untuk melawan jamur atau ragi. Kelarutan paraben yang buruk, garam paraben terutama garam natrium

biasanya digunakan dalam formulasi. Hal ini menyebabkan pH dari formulasi dengan buffer yang buruk menjadi lebih basa.

e. Organoleptis

Propil-paraben memiliki bentuk fisik serbuk kristal dengan warna putih, tidak memiliki rasa dan juga tidak berbau.

f. pH

-

g. Titik Didih

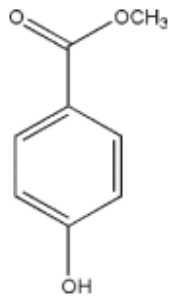
Propil-paraben memiliki titik didih pada suhu 295°C

h. Kelarutan

Propil-paraben dapat bebas larut dalam aceton dan eter, juga larut pada 1 dalam 1,1 bagian etanol 95%, dalam Propilenglikol 1 dalam 3,9 bagian, dalam gliserin 1 dalam 250 bagian, dan dalam air 1 dalam 225 bagian pada suhu air 80°C.

2.9.6 Metil-paraben

a. Struktur



Gambar 2.8 Struktur 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 Farmasi

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 spektrum 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

Metil-paraben memiliki organoleptis berupa serbuk kristal, tidak berwarna sampai putih, kemudian tidak berbau atau hampir tidak berbau 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