

terinfeksi malaria yang mengandung plasmodium pada stadium gametosit. Setelah itu gametosit akan membelah menjadi mikrogametosit (jantan) dan makrogametosit (betina). Keduanya mengadakan fertilisasi menghasilkan ookinet. Ookinet masuk ke lambung nyamuk membentuk ookista. Ookista ini akan membentuk ribuan sprozoit yang nantinya akan pecah dan sprozoit keluar dari ookista. Sprozoit ini akan menyebar ke seluruh tubuh nyamuk, salah satunya di kelenjar ludah nyamuk. Dengan ini siklus sporogoni telah selesai. Siklus skizogoni terdiri dari 2 siklus, yaitu siklus eksoeritrositik dan siklus eritrositik. Dimulai ketika nyamuk menggigit manusia sehat. Sporozoit akan masuk kedalam tubuh manusia melewati luka tusuk nyamuk. Sporozoit akan mengikuti aliran darah menuju ke hati, sehingga menginfeksi sel hati dan akan matang menjadi skizon. Siklus ini disebut siklus eksoeritrositik. Pada *P. falciparum* dan *P. malariae* hanya mempunyai satu siklus eksoeritrositik, sedangkan *P. vivax* dan *P. ovale* mempunyai bentuk hipnozoit sehingga siklus eksoeritrositik dapat berulang. Selanjutnya, skizon akan pecah mengeluarkan merozoit yang akan masuk ke aliran darah sehingga menginfeksi eritrosit dan di mulailah siklus eritrositik. Merozoit tersebut akan berubah morfologi menjadi tropozoit belum matang lalu matang dan membentuk skizon lagi yang pecah dan menjadi merozoit lagi. Diantara bentuk tropozoit tersebut ada yang menjadi gametosit dan gametosit inilah yang nantinya akan dihisap lagi oleh nyamuk. Begitu seterusnya akan berulang-ulang terus. (Gardiner dkk., 2005; Dipiro dkk., 2008; Liwan, 2015).

Menurut Martindale (2009), obat antimalaria dapat dibagi menjadi:

1. Gametosida: untuk membunuh bentuk seksual plasmodium (misalnya klorokuin, kuinin dan primakuin).
2. Sporontosida: untuk menghambat ookista (misalnya primakuin, kloroguanid).
3. Skozintisida: untuk memberantas bentuk skizon jaringan dan hipnozoit (misalnya primakuin dan pirimetamin).
4. Skizontisida darah: untuk membunuh skizon yang berada di dalam darah (misalnya artesunat, klorokuin, kuinin, meflokuin, halofantrin, pirimetamin, sulfadoksin, sulfon dan tetrasiklin).

II.2 Sambiloto (*Andrographis paniculata* Ness.)



Gambar II.2: Tanaman sambiloto

Deskripsi tanaman sambiloto sebagai berikut (Ratnani dkk., 2012):

Divisi	: Spermatophyta
Sub Divisi	: Angiospermae
Kelas	: Dicotyledoneae
Bangsa	: Solanaceae
Suku	: Acanthaceae
Marga	: <i>Andrographis</i>

Jenis : *Andrographis paniculata* Ness.

Kandungan kimia dari tanaman sambiloto diantaranya yaitu: 12-*epi*-14-Deoxy-12-methoxyandrographolide; 14-Deoxy-11,12-dihydroandrographiside; 14-Deoxy-11,12-dihydroandrographolide; 14-Deoxy-11-hydroxyandrographolide; 14-Deoxy-12-hydroxyandrographolide; 14-Deoxy-12-methoxyandrographolide; 14-deoxy-15-isopropylidene-11,12-didehydro-andrographolide; 14-Deoxyandrographolide; 14-*epi*-Andrographolide; 5,7,2',3'-Tetramethoxyflavanone; 5-hydroxy-7,2',3'-tetramethoxyflavone; 5-hydroxy-7,2',6'-tetramethoxyflavone; 5-hydroxy-7,8,2',3'-tetramethoxyflavone; 5-hydroxy-7,8,2',5'-tetramethoxyflavone; 6'-Acetylneoandrographolide; 7-*O*-methyldihydrowogonin; 7-*O*-methylwogonin; Andrographon; Andrograpanin; Andrographane; Andrographin; Andrographiside; Andrographolide; Andrographoneo; Andrographoside; Andrographosterin; Andrographosterol; Apigenin-7, 4'-diO-methyl ether; Dihydroskullcapflavone I; Dihydroxy-dimethoxyflavone; Homoandrographolide; Isoandrographolide; Neoandrographolide; Panicolin; Skullcapflavone 12'-methylether; Skullcapflavone 2'-glucoside; Stigmasterol; α -sitosterol (Matsuda dkk., 1994; Rao dkk., 2004; Shen dkk., 2006; Niranjana dkk., 2010).

Studi klinis menunjukkan bahwa andrografolit berkhasiat sebagai antiinflamasi dengan menghambat peningkatan kadar cairan bronchoalveolar TNF- α dan GM-CSF tergantung dosis, dengan 30 mg/kg menghasilkan penghambatan 92% dan 65% dari sitokin, dan hampir sepenuhnya menghilangkan limfosit dan eosinofil. Antimalaria menunjukkan penghambatan pertumbuhan parasit

Plasmodium yang tinggi pada rentang 70,15%-80,35% pada sediaan tablet ekstrak sambiloto sebagai zat aktif. Antikanker bekerja langsung pada sel kanker oleh penangkapan sel-siklus pada fase G0/G1 melalui induksi protein hambat sel-siklus p27 dan penurunan ekspresi dari cyclin-dependent kinase 4 (CDK4) (Rajagopal dkk., 2014; Abu-Ghefreh dkk., 2009; Widyawaruyanti dkk., 2014).

II.3 Gel

Gel merupakan sistem semipadat terdiri dari suspensi yang dibuat dari partikel anorganik yang kecil atau molekul organik yang besar dan terpenetrasi oleh suatu cairan. Kandungan air yang terdapat pada gel bersifat mendinginkan, melembabkan, menyejukkan, dapat berpenetrasi pada kulit sehingga memberikan efek penyembuhan yang lebih cepat dan penggunaanya mudah (Ansel, 2008; Depkes RI, 2014).

Berdasarkan sifat pelarutnya, gel terbagi menjadi organel gel (pelarut bukan air/pelarut organik), hidrogel (pelarut air) dan gel yang dengan konsentrasi pelarut yang rendah telah membentuk massa padat (xerogel) (Agoes & Darijanto, 1993).

Kelebihan bentuk gel diantaranya memiliki kemampuan penyebarannya baik pada kulit, efek dingin, tidak ada penghambatan fungsi rambut secara fisiologis, kemudahan pencuciannya dengan air yang baik dan pelepasan obatnya baik. Gel memiliki beberapa komponen bahan yang dapat diformulasikan menjadi sediaan yang berkualitas baik. Komponen tersebut terdiri dari gelling agent (pembentuk massa gel), humektan (pelembab), dan pengawet (Voight, 1994).

Menurut Lieberman dkk., (1996), sifat dan karakteristik sediaan gel sebagai berikut:

1. *Swelling*

Gel dapat mengembang karena komponen pembentuk gel dapat mengabsorpsi larutan sehingga terjadi pertambahan volume. Pelarut akan berpenetrasi di antara matriks gel dan terjadi interaksi antara pelarut dengan gel. Pengembangan gel kurang sempurna bila terjadi ikatan silang antar polimer di dalam matriks gel yang dapat menyebabkan kelarutan komponen gel berkurang.

2. *Sineresis*

Suatu proses yang terjadi akibat adanya kontraksi di dalam massa gel. Cairan yang terjebak akan keluar dan berada di atas permukaan gel. Pada waktu pembentukan gel terjadi tekanan yang elastis, sehingga terbentuk massa gel yang tegar. Mekanisme terjadinya kontraksi berhubungan dengan fase relaksasi akibat adanya tekanan elastis pada saat terbentuknya gel. Adanya perubahan pada ketegaran gel akan mengakibatkan jarak antar matriks berubah, sehingga memungkinkan cairan bergerak menuju permukaan. Sineresis dapat terjadi pada hidrogel maupun organogel.

3. *Efek suhu*

Efek suhu mempengaruhi struktur gel. Gel dapat terbentuk melalui penurunan temperatur tapi dapat juga pembentukan gel terjadi setelah pemanasan hingga suhu tertentu. Polimer seperti MC, HPMC, terlarut hanya pada air yang dingin membentuk larutan yang kental. Pada peningkatan suhu larutan tersebut membentuk gel. Fenomena

pembentukan gel atau pemisahan fase yang disebabkan oleh pemanasan disebut *thermogelation*.

4. Efek elektrolit

Konsentrasi elektrolit yang sangat tinggi akan berpengaruh pada gel hidrofilik di mana ion berkompetisi secara efektif dengan koloid terhadap pelarut yang ada dan koloid digaramkan (melarut). Gel yang tidak terlalu hidrofilik dengan konsentrasi elektrolit kecil akan meningkatkan rigiditas gel dan mengurangi waktu untuk menyusun diri sesudah pemberian tekanan geser. Gel Na-alginat akan segera mengeras dengan adanya sejumlah konsentrasi ion kalsium yang disebabkan karena terjadinya pengendapan parsial dari alginate sebagai kalsium alginat yang tidak larut.

5. Elastisitas dan rigiditas

Sifat ini merupakan karakteristik dari gel gelatin agar dan nitroselulosa, selama transformasi dari bentuk sol menjadi gel terjadi peningkatan elastisitas dengan peningkatan konsentrasi pembentuk gel. Bentuk struktur gel resisten terhadap perubahan atau deformasi dan mempunyai aliran viskoelastik. Struktur gel dapat bermacam-macam tergantung dari komponen pembentuk gel.

6. Rheologi

Larutan pembentuk gel (*gelling agent*) dan dispersi padatan yang terflokulasi memberikan sifat aliran pseudoplastis yang khas, dan menunjukkan jalan aliran non Newton yang dikarakterisasi oleh penurunan viskositas dan peningkatan laju aliran.

II.4 *Spray Gel*

Spray Gel atau gel semprot gel yang merupakan suatu hydrogel berbasis fase berair dengan setidaknya 10% sampai 90% dari berat sediaan yang dibutuhkan terdiri dalam bentuk tetesan cairan berukuran kecil atau besar yang diterapkan menggunakan aplikator, seperti aerosol atau pompa semprot (Holland dkk., 2002).

Spray gel merupakan salah satu bentuk pengembangan dari sediaan gel yang memiliki kelebihan antara lain tingkat kontaminasi rendah, waktu kontak dengan obat lebih lama dari sediaan lainnya serta lebih praktis dalam penggunaannya. Salah satu komponen yang mempengaruhi *spray gel* yaitu viskositas. Viskositas basis *spray gel* berkisar antara 800–3000 cP. Apabila sediaan memiliki viskositas lebih tinggi maka sulit untuk disemprotkan bahkan tidak dapat disemprotkan karena ukuran partikel dari *spray* menjadi sangat besar (Kamishita dkk., 1992; Shafira dkk, 2015).

II.5 Kulit

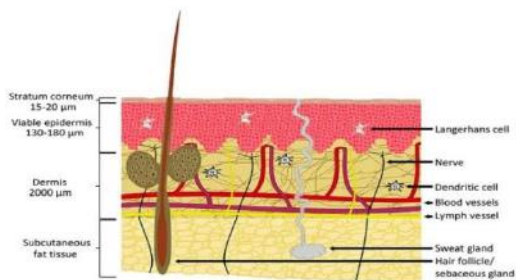
Kulit merupakan organ yang esensial dan vital serta merupakan cermin kesehatan dan kehidupan. Kulit juga sangat kompleks, elastis dan sensitif, serta bervariasi pada keadaan iklim, umur, jenis kelamin, ras, dan lokasi tubuh. Fungsi utama dari kulit adalah untuk memberikan pelindung antara tubuh dan lingkungan eksternal terhadap mikroorganisme, radiasi ultraviolet (UV), bahan kimia, alergen dan mencegah kehilangan air (Wasitaatmajda, 1997, Kalangi, 2013).

Menurut Alkilani dkk., (2015), menjelaskan struktur kulit sebagai berikut:

1. Epidermis

Epidermis adalah lapisan terluar dari kulit yang mempunyai variasi dalam ketebalannya, yaitu sekitar 0,8 mm pada telapak tangan dan telapak kaki. Epidermis terdiri dari daerah sel epitel berlapis dan viable epidermis. Sel yang terkandung dalam epidermis terutama adalah keratinosit (sekitar 95% dari sel), dengan sel lainnya termasuk melanosit, sel-sel Langerhans dan sel Merkel. Stratum korneum merupakan lapisan yang paling luar dari epidermis. Stratum korneum berkontak langsung dengan lingkungan eksternal dan memiliki sifat penghalang yang diakibatkan oleh kepadatannya yang sangat tinggi, yaitu $1,4 \text{ g/cm}^3$ dalam keadaan kering dan lapisan ini memiliki hidrasi yang rendah yaitu 15% - 20%. Sel-sel dalam stratum korneum terutama terdiri dari keratin insoluble (70%) dan lipid (20%). Air dalam stratum korneum dikaitkan dengan keratin dikorneosit.

2. Dermis



Gambar II.3: Struktur kulit

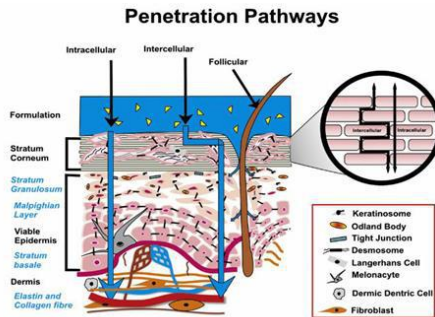
Dermis memiliki ketebalan sekitar 2 - 3 mm dan terdiri dari kolagen sebesar 70% dan serat elastin yang memberikan kekuatan dan elastisitas pada kulit. Pembuluh darah yang terdapat di dermis memberikan nutrisi untuk lapisan dermis dan epidermis. Saraf, makrofag, dan pembuluh limfatik juga ditemukan dalam lapisan dermis seperti yang digambarkan pada gambar II.3.

3. Hipodermis

Hipodermis atau lapisan subkutan adalah lapisan terdalam pada kulit yang terdiri dari jaringan sel lemak. Hipodermis menjadi penghubung antara kulit dengan jaringan yang terdapat di dalam tubuh, seperti otot dan tulang. Oleh karena itu, fungsi utama dari hipodermis ini adalah melindungi dari benturan fisik, mengisolasi panas, dan mendukung serta menjadi konduktor pembuluh dan impuls saraf pada kulit. Jaringan sel lemak pada hipodermis merupakan 50% dari lemak tubuh total, sel lain yang mendominasi pada hipodermis terdiri dari fibroblast dan makrofag.

II.6 Jalur Penetrasi Melalui Kulit

Stratum korneum yang terdapat pada epidermis merupakan rintangan utama pada kulit yang membuat kulit sulit untuk ditembus oleh zat dari luar. Impermeabilitas dari kulit tersebut menjadi suatu rintangan baik untuk rute topikal maupun transdermal. Terdapat dua jalur yang mungkin dapat menjadi jalur masuknya zat melewati stratum korneum, yaitu transepidermal yang terdiri dari intersektular dan transektular serta jalur yang kedua adalah transappendageal atau folikular. Jalur tersebut dapat dilihat pada gambar II.4. (Madani dkk., 2013).



Gambar II.4: Jalur penetrasi melalui kulit

Pada rute transektular, molekul obat akan melewati kulit secara langsung melewati membran fosfolipid dan keratinosit. Jalur ini memungkinkan untuk obat yang bersifat polar dan hidrofilik. Sedangkan rute intersektular adalah rute penetrasi utama untuk banyak molekul yang melewati stratum korneum. Pada jalur intersektular, obat menembus lapisan kulit melalui ruang antar sel dari kulit, sehingga jalurnya menjadi berliku dan lebih panjang. Jalur ini lebih cenderung untuk obat yang bersifat lipofilik karena akan larut dalam lemak yang terdapat di antara filamen (Lund, 1994).

Jalur transappendageal atau follicular, molekul melewati kelenjar keringat dan melewati folikel rambut yang disebabkan adanya pori-pori diantaranya yang memungkinkan obat tersebut berpenetrasi. Jalur appendageal hanya mencakup 0,1% area untuk penyerapan pada kulit, sehingga jalur ini dianggap kurang potensial dibandingkan jalur transepidermal (Touitou & Barry, 2007).

II.7 Monografi Bahan

II.7.1 Adeka Nol GT-730®

Tabel II.1

Komposisi Adeka Nol GT-730®

INCI Name	Compositions (%)
PEG-240/HDI Copolymer Bis-Decyltetradeceth-20 Ether	30
Butylene Glycol	50
Water	19.94
Potassium Laurate ¹⁾	0.03
Tocopherol ²⁾	0.03

¹⁾ Bahan carry-over, katalis untuk sintesis

²⁾ Bahan pengawet, Antioksidan

Sumber: Adeka Corporation, 2014

Adeka Nol GT-730® adalah polimer larut air yang memiliki ikatan uretana dalam struktur mengaitkan molekul air dan menunjukkan efek penebalan pada air dengan membentuk gel air digunakan untuk kosmetik sebagai gelator. Adeka Nol GT-730® gel memiliki tekstur elastis yang tinggi akan selalu menjaga permukaan halus pada produk jadi karena sifat reologi yang unik sehingga mampu mempertahankan viskositas produk bahkan terhadap garam organik dan anorganik karena merupakan polimer uretana nonionik.

Adeka Nol GT-730® merupakan gel tiksotropik yaitu perubahan temperatur dapat menyebabkan gel tertentu mendapatkan kembali bentuk sol atau bentuk cairnya juga menjadi encer setelah pengocokan dan segera menjadi setengah padat atau padat kembali setelah

dibiarkan tidak terganggu untuk beberapa waktu. Viskositas tidak mudah dipengaruhi oleh nilai pH sehingga dapat diformulasikan untuk produk perawatan kulit, make-up dan penataan rambut. Keuntungan Adeka Nol GT-730[®] tidak berpengaruh pada garam, pH, viskositas & suhu hingga 60°C (Adeka Corporation, 2014).

Tabel II.2
Spesifikasi Adeka Nol GT-730[®]

Appearance	Light yellow to light yellow-brown, clear liquid
Viscosity(mPa·s) 3.3%aq.	2,000-6,000
pH 3.3%aq.	6.0-8.5
Cloud Point (°C) 3.3% aq.	>60.0
Ignition Residue(%) ^{*1,2}	<0.2
Heavy metal(ppm) ^{*2}	<20
Arsenic(ppm) ^{*2}	<2

^{*1} Deteksi Batas <0,1%

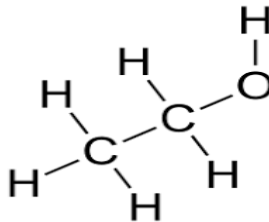
^{*2} Nilai Tersertifikasi (Analisis dua kali dalam setahun)

Sumber: Adeka Corporation, 2014

II.7.2 Etanol

Etanol atau alkohol adalah cairan bening, tidak berwarna, dan mudah sedikit menguap, dengan karakteristik bau yang khas dan rasa terbakar. Kelarutan terlarut campur dengan kloroform, eter, gliserin, dan air (dengan kenaikan suhu dan kontraksi volume). Larutan etanol dengan berbagai konsentrasi biasa digunakan dalam formulasi farmasi

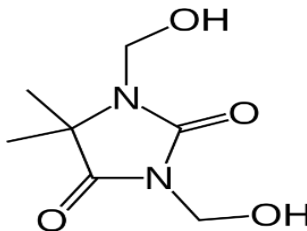
dan kosmetik, ini juga dapat digunakan sebagai disinfektan, dan dalam larutan sebagai pengawet antimikroba. Larutan etanol topikal digunakan dalam pengembangan system penghantaran transdermal sebagai permeation enhancer. Etanol juga digunakan dalam pengembangan preparasi transdermal sebagai co-surfaktan (Rowe, dkk., 2009).



Gambar II.5: Struktur alkohol atau etanol

II.7.3 DMDM Hydantoin

DMDM Hydantoin adalah senyawa organik yang memiliki sinonim 1,3-dimetilol-5,5 dimetil hidantoin, 1,3-Bis (Hidroksimetil) -5,5-Dimethyl-2,4-lmidazolidenedione, dan 2,4-lmidazolidenedione.



Gambar II.6: Struktur DMDM hydantoin

DMDM hydantoin adalah donor formaldehid yang mengandung hingga 2% dari aldehida bebas dalam kesetimbangan dengan

hidantoin. Stabil dalam rentang yang luas, pH dan suhu. DMDM hydantoin digunakan dalam industri kosmetik sebagai pengawet atau antimikroba. (Liebert, 1988).

Tabel II.3
Sifat DMDM hydantoin

Berat molekul	188,19
Gabungan formaldehida (%)	31,19
Penampilan	Kristal putih
Bau	Sangat sedikit
Titik lebur (°C)	102-104
Titik didih (°C)	Terdekomposisi
Tekanan uap (60°C.Mm)	0,5
Kelarutan (g/100ml pelarut)	
Air (20°C)	177,3
Air (30 ° C)	> 200
Metanol	107,5
Aseton	20,2
Etanol	56,4
Isopropanol	15,3
Chloroform	1,52
Metilen klorida	0,93
Toluene	0,09
Hexane	0,02

Sumber: Liebert, 1988.