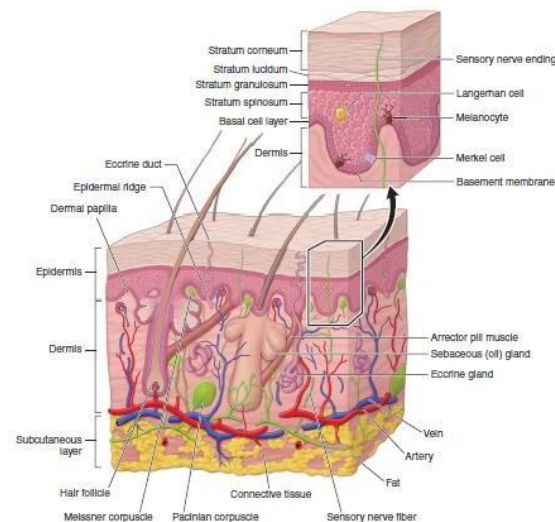


BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Struktur kulit

Kulit adalah salah satu organ tubuh yang paling luas pada manusia. Kulit berfungsi sebagai pelindung bagian tubuh dari berbagai gangguan dan rangasangan luar. Kulit memisahkan jaringan sirkulasi darah dari lingkungan luar dan berfungsi sebagai penghalang terhadap serangan fisik, kimia, mikroba, dan bertindak sebagai termostat dalam menjaga suhu tubuh, serta melindungi terhadap bahaya sinar ultraviolet matahari (Patrekar *et al.*, 2015). Kulit terdiri dari beberapa lapisan utama yaitu lapisan epidermis, dermis dan hipodermis.



Gambar 2.1 Struktur kulit (Soutor *et al.*, 2013).

Epidermis merupakan lapisan terluar kulit yang memiliki ketebalan antara 0,4-1,5 mm. Epidermis terdiri beberapa lapisan yaitu lapisan basal, lapisan spinosum, lapisan granulosum, lapisan lusidum dan lapisan korneum. Dermis adalah jaringan yang berada di bawah epidermis dan dipisahkan oleh lapisan basalis. Pada dermis terdapat bermacam- macam sel, yang paling utama adalah sel fibrolas. Sel fibrolas berfungsi untuk mensintesis kolagen, retikulin, elastin dan kolagenase. Dermis merupakan komponen terbesar penyusun kulit dan membuat kulit menjadi lentur atau elastis sehingga mudah diregangkan. Dermis memiliki fungsi untuk melindungi tubuh dari cedera mekanik, mengikat air, membantu mengatur suhu tubuh dan sebagai reseptor rangsangan sensorik. Hipodermis adalah lapisan subkutan di bawah retikularis dermis.

Hipodermis tersusun dari jaringan ikat dan jaringan adiposa. Pada hipodermis terdapat sel-sel lemak, ujung saraf tepi, pembuluh darah dan pembuluh getah bening. Lapisan hipodermis berfungsi untuk mempertahankan suhu tubuh, menyimpan cadangan makanan, dan sebagai penahan terhadap benturan (Kalangi 2014).

Absorpsi bahan atau zat aktif berkhasiat terapeutik dari luar kulit tidak dapat menembus kulit terlalu dalam, hal ini dapat dipengaruhi oleh kelarutan zat aktif yang digunakan dan adanya lapisan kulit terluar yang merupakan *barrier* atau penghalang utama penetrasi ke dalam kulit yaitu lapisan korneum. Lapisan korneum merupakan lapisan pembatas utama yang tersusun oleh 25 sampai 30 lapis sel yang sudah mati, dan terdiri dari lipid (fosfolipid, glikolipid, kolesterol sulfat, dan protein) (Damayanti and Yuwono, 2013). Lapisan korneum merupakan penghalang yang efektif terhadap lewatnya sebagian besar bahan kimia termasuk obat karena lapisan korneum merupakan membran yang koheren dengan ketebalan 15–20 mcm. Sedikit sekali obat yang dapat menembus lapisan ini dalam jumlah cukup untuk mencapai dosis terapeutik, untuk meningkatkan penetrasi ke dalam kulit dapat digunakan sistem penghantar obat baru yang dikenal dengan *Novel Drug Delivery System* (NDDS) (Ramadon and Mun'im, 2016).

2.2. Sistem Penghantaran Obat Baru

Sistem penghantaran obat baru atau yang lebih dikenal dengan *Novel Drug Delivery System* (NDDS) merupakan suatu sistem penghantaran obat yang lebih modern dengan cara mengontrol pelepasan obat sehingga aktivitas farmakologi dari suatu zat menjadi lebih baik. Sistem penghantaran yang digunakan sebaiknya dapat menghantarkan zat aktif pada laju yang sesuai dengan kebutuhan selama periode pengobatan serta mampu menyalurkan senyawa aktif ke tempat aksi obat (Ramadon and Mun'im, 2016).

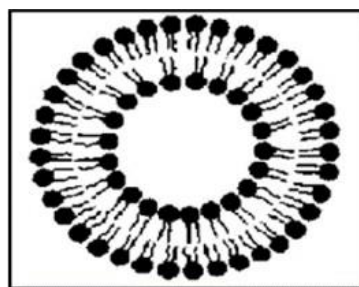
Pengembangan NDDS telah banyak digunakan pada transdermal maupun topikal. Terdapat beberapa keuntungan pada penggunaan transdermal maupun topikal yaitu dapat menghindari kesulitan absorpsi obat pada saluran cerna yang disebabkan oleh pH, aktivitas enzim dan interaksi obat dengan makanan, minuman ataupun obat yang diberikan secara per oral lainnya, substitusi

pemberian obat per oral ketika rute oral tidak memungkinkan misalnya pada kondisi rute oral mengakibatkan efek muntah dan diare, menghindari efek lintas pertama atau *first-pass effect* yaitu lintasan awal obat pada sirkulasi sistemik dan portal setelah absorpsi pada saluran cerna sehingga menghindari deaktivasi obat oleh enzim pencernaan di hati (Ansel *et al.*, 2013). Selain itu, NDDS memiliki beberapa keuntungan terutama untuk senyawa bahan alam, misalnya dapat meningkatkan kelarutan, meningkatkan bioavailabilitas, meningkatkan aktivitas farmakologi, melindungi senyawa-senyawa yang mudah terdegradasi oleh asam lambung ataupun enzim pencernaan dan NDDS dapat meningkatkan penetrasi pada kulit (Ramadon and Mun'im, 2016).

Beberapa NDDS berbentuk vesikel yang dapat digunakan untuk meningkatkan penetrasi pada kulit yaitu sebagai berikut :

2.2.1. Liposom

Salah satu sistem penghantaran obat yang banyak diteliti sebagai pembawa dalam sediaan farmasi adalah liposom. Liposom merupakan sistem koloidal berbentuk sferis yang terbentuk dari fosfolipid dan kolesterol untuk menambah enkapsulasi serta mencegah kebocoran pada liposom (Hudiyanti *et al.*, 2017). Liposom memiliki lipid ganda pada bagian luar dan kompartemen air pada bagian dalam sehingga liposom dapat menjerap obat yang bersifat hidrofilik dan lipofilik (Bavarsad *et al.*, 2019).



Gambar. 2.2 Struktur Liposom (Ramadon and Mun'im, 2016)

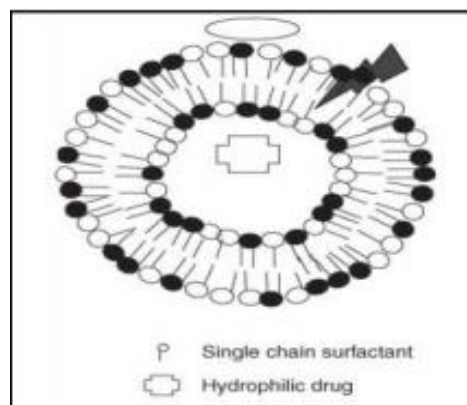
Dari beberapa hasil penelitian yang telah dilakukan, dilaporkan bahwa liposom aman dan efektif digunakan sebagai sistem penghantar dalam sediaan topikal dan transdermal karena bersifat amfifilik sehingga dapat digunakan untuk zat yang bersifat hidrofilik dan lipofilik. Selain itu, liposom memiliki tingkat

solubilisasi yang tinggi dan menambah efek penetrasi pada zat aktif (Bavarsad *et al.*, 2019) (Verawaty *et al.*, 2016).

Namun penggunaan liposom memiliki beberapa kekurangan yaitu liposom tidak dapat berpenetrasi terlalu dalam pada kulit dan cenderung berada pada lapisan atas stratum korneum, sehingga telah dilakukan pengembangan pada sistem pembawa vesikular dengan menggunakan etanol yaitu etosom yang mampu meningkatkan penetrasi ke dalam kulit dari sejumlah obat yang digunakan secara topikal (Park *et al.*, 2013)

2.3. Transfersom

Transfersom merupakan salah satu teknologi nano vesikel yang mulai dikembangkan. Transfersom tersusun atas fosfolipid dan surfaktan. Transfersom memiliki struktur dari gugus hidrofilik dan hidrofobik, sehingga dapat digunakan sebagai pembawa molekul obat dengan berbagai kelarutan. Kelebihan transfersom jika dibandingkan dengan liposom yaitu vesikel transfersom memiliki kemampuan deformabilitas sehingga mudah berpenetrasi dengan baik.



Gambar. 2.3 Deformable transferomes vesicle. (Vidya Bharti Mahavidyalaya 2016)

2.3.1 Karakteristik transfersom

Terdapat beberapa karakteristik transfersom yaitu sebagai berikut :

- a. Transfersom mempunyai infrastruktur yang terdiri dari hidrofobik dan hidrofilik.
- b. Transfersom dapat berubah bentuk dan melewati penyempitan yang sempit. Deformabilitas tinggi ini memberikan penetrasi yang lebih baik.

- c. Transfersom dapat bertindak sebagai pembawa untuk obat dengan berat molekul rendah maupun tinggi contohnya analgesik, anestesi, kortikosteroid, antikanker, insulin, dan albumin. Transfersom bersifat biokompatibel dan biodegradable karena terbuat dari fosfolipid mirip yang dengan liposom.
- d. Transfersom memiliki efisiensi jebakan yang tinggi dalam hal obat lipofilik.
- e. Transfersom melindungi obat yang dienkapsulasi dari degradasi metabolisme.
- f. Transfersom dapat digunakan untuk sistem penghantaran obat sistemik dan juga topikal.
- g. Transfersom dapat meningkatkan penetrasi dengan mudah, karena prosedurnya sederhana.

2.4. Metode pembuatan Transfersom

Adapun beberapa metode yang dapat dilakukan dalam pembuatan etosom adalah sebagai berikut :

a. Metode Dingin

Pada metode dingin ini dilakukan dengan melarutkan fosfolipid, obat dan bahan lipid lainnya menggunakan etanol dan propilen glikol. Setelah larut ditambahkan air yang telah dipanaskan pada suhu 30°C kemudian diaduk menggunakan pengaduk magnetik dalam wadah tertutup selama 5 menit, dan ukuran vesikel dapat diperkecil menggunakan sonikator (Mistry & Ravikumar, 2016).

b. Hidrasi Lapis Tipis

Hidrasi lapis tipis menggunakan rotary evaporator.

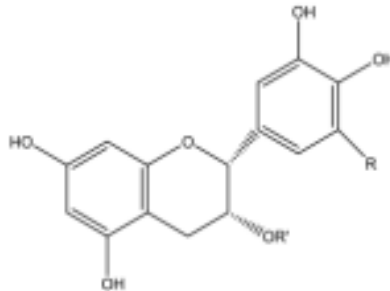
c. Metode panas

Metode panas dispersikan fosfolipid dalam air yang telah dipanaskan dalam tangas air hingga 40°C sampai terbentuk larutan koloid. Etanol dan propilen glikol dicampurkan pada bejana terpisah lalu dipanaskan hingga 40°C. Tambahkan fase organik kedalam air, setelah campuran mencapai 40°C aduk dan suspensi didinginkan pada suhu kamar. Ukuran vesikel dapat diperkecil menggunakan metode sonikasi (Mistry & Ravikumar, 2016).

2.5. Daun Teh Hijau

Daun teh hijau (*Camellia sinensis* L) merupakan salah satu bahan alam yang memiliki khasiat sebagai antioksidan. Daun teh hijau mengandung polifenol yang memiliki

berbagai macam khasiat. Polifenol utama pada daun teh hijau adalah senyawa katekin yang berkhasiat sebagai antiinflamasi dan antioksidan. Antioksidan pada senyawa katekin dapat digunakan secara topikal atau pada kulit sebagai bahan aktif tabir surya karena dapat memberikan serapan pada panjang gelombang daerah UVB yaitu 290–320 nm (Sutarna et al., 2016) (Sugihartini et al., 2016).



Gambar 2. 4 Struktur teh hijau katekin (Silva 2013)

Teh hijau dibuat dengan cara menginaktivasi enzim yang ada dalam pucuk yaitu enzim oksidase atau fenolase, dapat dilakukan dengan cara baik pemanasan maupun penguapan menggunakan uap panas, sehingga terjadinya oksidasi enzimatis terhadap katekin dapat dicegah. Katekin merupakan senyawa polifenol yang termasuk kedalam golongan flavonoid utama dalam daun teh hijau, dengan persentase kandungan yang 6 dimilikinya yaitu 25-35% dari berat kering daun teh hijau (Dzulhi et al., 2018). Dalam daun teh hijau, katekin tersusun atas epikatekin (EC), epikatekin galat (ECG), epigalokatekin (EGC), dan epigalokatekin galat (EGCG) (Dewi Anjarsari, 2016).

Epigalokatekin galat (EGCG) adalah senyawa katekin yang paling mendominasi dalam daun teh hijau. Epigalokatekin galat diketahui aktivitas sebagai antioksidan yang lebih potensial dibandingkan dengan katekin dan senyawa katekin lainnya karena adanya gugus hidroksil yang dimiliki epigalokatekin galat paling banyak dibandingkan senyawa lainnya (Zhou et al., 2003). Epigalokatekin galat diketahui bersifat hidrofilik dan memiliki kelarutan dengan air (521,7g/L), koefisien partisi (Log P) 0,48 , berat molekul 458,37, tidak stabil pada suhu tinggi ($> 50^{\circ}\text{C}$), dan pH alkali ($\text{pH} > 8$) (Dzulhi et al., 2018).

2.6. Kojyl 3 APPA

Asam kojat merupakan senyawa yang digunakan sebagai pencerah kulit. Namun sifatnya yang tidak stabil menimbulkan permasalahan dalam sediaan kosmetika. Oleh

karena itu dikembangkan salah satu senyawa yang merupakan hasil dari sintesis asam kojat dengan 2,6 oxazaphospory chlorida, yaitu kojyl 3 amino propil phosphate (Kojyl 3APPA). Gillbro dan Olsson mengemukakan bahwa kojyl 3 APPA pada suhu 50°C pada rentang pH 2-8 selama 3 minggu menunjukkan stabilitas yang baik dibandingkan dengan asam kojat. Kojyl 3 APPA memiliki kelarutan yang sangat baik didalam air sehingga menyebabkan kojyl 3 APPA sulit berpenetrasi ke dalam kulit. Untuk itu sebagai alternatif mengatasi permasalahan tersebut, kojyl 3 APPA diformulasikan menjadi sediaan transfersom.