

BAB II

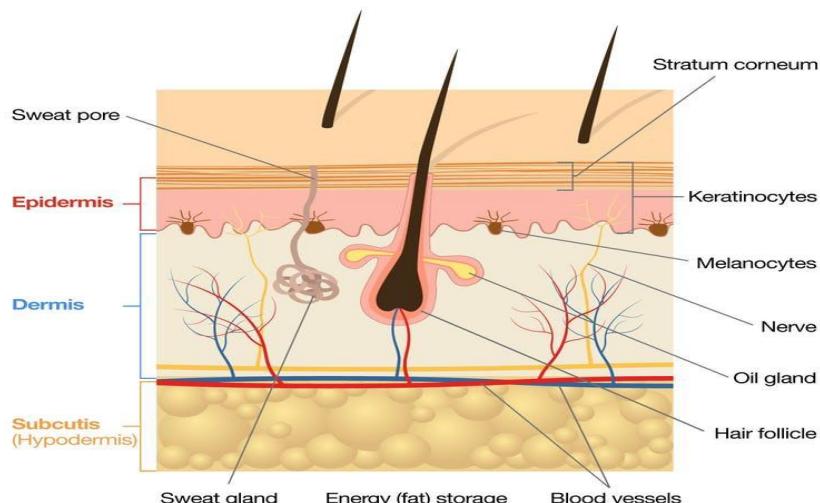
TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kulit

2.1.1 Pengertian Kulit

Penghalang perlindungan optimal tubuh terhadap rangsangan eksternal, baik fisik maupun kimia adalah kulit. Kulit juga menjunjung tinggi tampilan atau karakter seseorang. Kulit yaitu batas fisiologis yang signifikan dikarenakan dapat menahan pelebaran gas, cairan, dan material kuat baik dari lingkungan luar tubuh maupun dari bagian entitas organik (Sri Wilan, 2010).

2.1.2 Anatomi Kulit



Gambar 1 Struktur Anatomi Kulit

Kulit di bagi menjadi tiga lapisan yaitu :

1. Lapisan epidermis

Bagian epidermis bisa diketahui berdasarkan mikroskopnya yaitu :

- a. Lapisan *korneum*, tipis, rata, sel-sel seperti sisik ditumpahkan tanpa henti.
- b. Lapisan *lucidum*, sel-selnya memiliki garis potong yang terlihat, tetapi bukan pada intinya.
- c. Lapisan *granulosum*, lapisan sel yang terlihat yang tampaknya mengandung inti seperti *granulosum*.
- d. Lapisan *spinosum*, yang terdiri dari sel - sel dengan fibril tipis yang berlapis- lapis sehingga setiap sel tampak berdiri sendiri.
- e. Sel basal, yaitu sel menghasilkan sel epidermis baru secara teratur. Lapisan utama sel basal berada di atas papiladermis dan mereka dikelompokkan dalam susunan yang teratur dan terstruktur.
- f. Di bawah lapisan tanduk adalah zona *germinal*, yang terdiri dari dua lapisan sel epitel.

2. Lapisan dermis

Corium juga dikenal sebagai dermis, terdiri dari jaringan fibrosa atau jaringan ikat fleksibel. Dermis terdiri dari papila kecil yang mengandung vena halus di bagian luar. Ujung saraf sensorik ditemukan di dermis, di aerola sentuhan.

3. Lapisan Subkutis

Jaringan ikat bebas di lapisan subkutan mengandung sel – sel lemak. Sel ini menyusun kelompok yang dipisahkan satu sama lain oleh trabekula fibrosa (R.Kelley, 1997).

2.1.2 Fungsi Kulit Secara Umum

a. Fungsi Proteksi

Kulit melindungi tubuh dari pengaruh buruk yang nyata, seperti faktor tekanan, erosi, daya tarik, iritasi sintetis, seperti zat senyawa, terutama yang bersifat iritasi, pengaruh panas yang mengganggu, seperti radiasi, sengatan UV, infeksi luar yang terganggu, terutama kuman dan organisme.

b. Fungsi Absorpsi

Kulit yang sehat penyerapan airnya tidak mudah, namun cairan yang tidak stabil lebih mudah dicerna, seperti halnya lemak yang larut.

c. Fungsi Ekskresi

Organ kulit mengeluarkan zat sisa metabolisme didalam tubuh seperti NaCl, urea, asam urat dan alkali.

d. Fungsi Persepsi

Kulit mengandung saraf sensorik di dermis dan subkutis untuk meningkatkan kehangatan, dingin, kontak dan faktor tekanan.

e. Fungsi Pengaturan Suhu Tubuh

Kulit bereaksi dengan berkeringat dan mengkontraksikan pembuluh darah kulit (kontraksi otot).

f. Fungsi produksi Pigmen

Melanosit (sel pembentuk pigmen) ditemukan di lapisan basal.

g. Fungsi Kreatin

Keranosit, sel Langerhans dan melanosit merupakan tiga jenis sel utama pada lapisan epidermis dewasa. (Nurhayati, N., 2009).

2.2 Krim

2.2.1 Pengertian Krim

Krim adalah susunan semi solid, sebagai emulsi kental yang mengandung setidaknya 60% air yang termasuk penggunaan luar. (Formularium Nasional, 2017). Krim ketoconazole yaitu basis krim ketoconazole yang sesuai, mengandung setidaknya 95,0% tidak melebihi 105,0% $C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_4$ dari jumlah yang tertera pada etiket (FI VI, 2020)

2.2.2 Penggolongan Krim

Krim ini terutama ditujukan untuk penggunaan kosmetik dan mengandung emulsi minyak dalam air atau dispersi mikrokristalin dari lemak tak jenuh rantai panjang atau alkohol yang dapat dicuci dengan air.. Ada dua macam krim, yaitu:

1. Tipe a/m, yaitu air terdispersi dalam minyak

Contoh : cold cream

Krim dingin adalah sediaan kosmetik yang digunakan untuk memberikan rasa dingin dan terbuka pada kulit. Warnanya putih dan bebas butiran, dan digunakan sebagai krim pencuci. Minyak mineral berlimpah dalam krim dingin.

2. Tipe m/a, yaitu minyak terdispersi dalam air

Contoh : vanishing cream

Krim adalah sediaan kosmetik yang digunakan untuk membersihkan dan melembabkan kulit atau biasanya untuk pengalas bedak, mosturizing agar lapisan berminyak menghilang.

2.2.3 Kelebihan dan Kekurangan Sediaan Krim

a. Kelebihan sediaan

1. Sederhana untuk menyebar secara merata
2. Fungsional.
3. Membersihkan sangat mudah cukup dicuci dengan air, terutama jika Anda memiliki tipe M/A (minyak dalam air).
4. Instruksi langsung dalam jaringan sekitar
5. Non- adherent, terutama pada tipe M/A (minyak dalam air).
6. Zat-zat untuk penggunaan yang efektif tidak dikonsumsi secara memadai untuk menjadi racun, sehingga dampak dari konsumsi biasanya tidak jelas bagi pasien
7. Orang dewasa dan anak- anak dapat menggunakannya dengan aman.
8. Memberikan rasa dingin, khususnya tipe A/M (air dalam minyak).
9. Dapat mencegah kerutan pada lipatan kulit, terutama pada anak-anak, pada tahap A/M (air dalam minyak) karena kandungan lemaknya yang sangat tinggi.
10. Dapat digunakan untuk bahan kosmetik, seperti mascara, eye cream, nail cream, dan deodorant.
11. Dapat meningkatkan rasa kehalusan dan kelenturan kulit, tetapi tidak akan membuatnya berminyak.

b. Kekurangan sediaan krim

1. Tidak sulit untuk dikeringkan dan efektif rusak, terutama jenis A/M (air dalam minyak) kerusakan pada kerangka campuran, pada dasarnya dikarenakan suhu yang berubah dan perubahan bagian karena ekspansi yang tidak perlu dari satu tahap atau pencampuran dari 2 jenis krim jika zat pengemulsi tidak dipadatkan.
2. Sulit dibuat, karena krimnya harus panas.
3. Mudah menempel, terutama tipe A/M (air dalam minyak).

4. Mudah pecah dikarenakan pembuatan formula kurang tepat.
5. Pembuatannya harus aseptik.

2.2.4 Bahan – Bahan Penyusun Krim

- a. Formula dasar krim, antara lain :

1. Fase minyak merupakan zat obat yang larut dalam minyak, bersifat asam.

Contoh: korosif stearat, adepslanae, parafin liquidum, parafin solidum, minyak berlemak, cera, cetaceum, vaseline, cetyl liquor, dll.

2. Fase air merupakan zat obat yang larut dalam air, bersifat basa.

Contoh: Na tetraborat (boraks, Na biboras). Triethanolamine/TEA, NaOH, KOH, Na₂CO₃, Gliserin, Polyethyleneglycol/PEG, Propylene glycol, Surfaktan (Na lauril sulfat, Na cetostearyl liquor, polisorbatum/Tween, Span, dll.

- b. Bahan – bahan penyusun krim, antara lain :

1. Zat berkhasiat
 2. Minyak
 3. Air
 4. Pengemulsi

Pembuatan krim dengan pengemulsi bisa disesuaikan berdasarkan jenis dan sifat krim yang akan dibuat/diinginkan. Sebagai pengemulsi bisa menggunakan, lemak berbulu halus, setaseum, setil dan stearil alkohol, trietanolamin stearat, polisorbat, PEG.

c. Bahan tambahan dalam pengaturan krim untuk memperluas masuknya kulit meliputi:

1. Bahan-bahan untuk bekerja pada konsistensi pengaturan yang efektif dikelola untuk memperoleh bioavailabilitas yang paling optimal, selain itu juga diusulkan dalam menghasilkan formula yang "estetis dan acceptabel". Konsistensi yang disukai sebagian besar adalah pengaturan yang menyebar, tidak meninggalkan jejak, tidak terlalu norak dan berminyak. Hal penting lainnya adalah tidak sulit untuk menghilangkannya dari lemak. Peningkatan konsistensi harus dimungkinkan dengan mengubah bagian-bagian dari perencanaan emulsi dengan berfokus pada rasio perbandingan fasa. Untuk krim adalah ukuran kombinasi konsentrat dari zat pengemulsi.

2. Zat pengawet

Zat pengawet yaitu bertujuan dalam menambahkan zat dan dalam peningkatan keamanan pengaturan untuk mencegah pencemaran mikroorganisme. dikarenakan susunan krim mengandung tahap air dan lemak, perencanaan ini secara efektif penuh dengan organisme dan pertumbuhan mikroskopis. Dengan cara ini, penting untuk menambahkan zat yang bisa mencegah perkembangan mikroorganisme. Aditif yang digunakan sebagian besar adalah 0,12% - 0,18% metil paraben atau 0,2% - 0,05% propil paraben.

3. Pendapar

Dukungan tersebut direncanakan untuk mengikuti pH kesiapan stabilitas kesediaan. PH dipilih tergantung pada keamanan bahan aktifnya. Pilihan pendapar perlu dipertimbangkan campurannya dalam berbagai bahan pengikat yang terkandung pada kesediaan, khususnya pH yang berhasil untuk aditif. Perubahan pH perencanaan bisa terjadi karena: berubahnya senyawa

zat aktif atau zat tambahan dalam kesiapan kapasitas karena kemungkinan pengaruh atau dampak ekologis. Kekotoran logam dalam siklus pembuatan sering menjadi pendorong untuk pengembangan substansi bahan kesediaan.

4. Pelembab

Lotion termasuk pengaturan kulit bersih yang direncanakan untuk meningkatkan hidrasi kulit, yang membuat jaringan menjadi halus, tumbuh dan tidak berkerut dengan tujuan agar masuknya zat akan lebih berhasil. Contoh: glycerol, PEG, sorbitol.

5. Pengompleks (sequestering)

Penambahan bahan dengan tujuan membentuk kompleks pada logam yang kemungkinan ada dalam struktur, muncul dalam interaksi perakitan atau dalam wadah penyimpanan yang tidak sesuai dikenal sebagai pengompleksan. contoh: Sitrat, EDTA, dan sebagainya

6. Antioksidan

Antioksidan diusulkan dalam mencegah terjadinya ketengikan dalam minyak tak jenuh yang bersifat autooksidatif karena oksidasi ringan. antioksidan dibagi menjadi:

- a. Antioksidan sejati (melawan oksigen), tugasnya: mencegah oksidasi dengan merespons radikal bebas atau mencegah respons cincin.

Contoh: tokoferol, alkil galat, BHA, BHT.

- b. Antioksidan sebagai agen pembuat. Zat ini memiliki potensi penurunan yang lebih tinggi sehingga mereka lebih mudah teroksidasi dari pada zat lain. Sesekali mereka bekerja dengan menanggapi dengan radikal bebas.

Contoh: Garam Na dan K dari korosif belerang

- c. Antioksidan sinergis sebagai pembentukan senyawa yang sifatnya kompleks, dikarenakan terdapat sejumlah kecil logam dapat menjadi pendorong untuk reaksi oksidasi.

Contoh: sitrat, tartrat, EDTA.

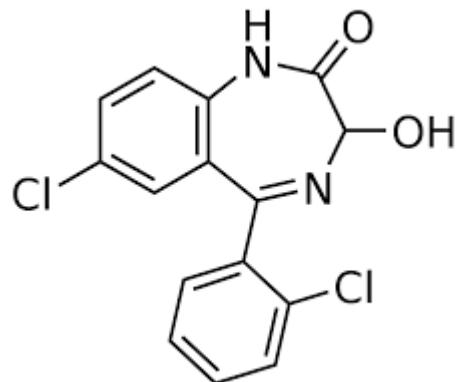
- 7. Peningkatan penetrasi yaitu peningkatan jumlah zat yang terpenetrasi supaya bisa dimanfaatkan sebagai tujuan pengobatan melalui kulit

Syarat- syarat :

- a. Tidak memiliki dampak farmakologis
- b. Tidak terjadi iritasi yang rentan atau berbahaya
- c. Bekerja dengan cepat pada dampak yang tidak terduga
- d. Cairan tubuh tidak terpengaruhi, elektrolit dan zat endogen lainnya.
- e. Dapat dicampur dengan berbagai senyawa, baik alami maupun sintetis.
- f. Bisa bekerja sebagai obat yang dapat larut dengan baik
- g. Bisa menyebar di kulit
- h. Sebagai struktur dosis
- i. Tidak bewarna, tanpa aroma dan tidak ada rasanya (Elmitra, 2018)

2.3 Krim Ketokonazol

Rumus Struktur :



Rumus Molekul	: C ₂₆ H ₂₈ Cl ₂ N ₄ O ₄
Berat Molekul	: 531,44
Kandungan Kimia	: Ketokonazol mengandung tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% C ₂₆ H ₂₈ Cl ₂ N ₄ O ₄
Jarak Lebur	: Antara 148°C dan 152°C
Nama Lain	: Ketokonazolum
Pemerian	: Serbuk hablur, putih, tidak berbau
Fungsi	: Sebagai antifungi
Wadah dan Penyimpanan	: dalam wadah tertutup baik dan terlindung dari cahaya
pKa	: 6,51
Kelarutan	: Praktis tidak larut dalam air, dapat larut dalam alcohol, larut dalam diklorometan, dan larut dalam metil alcohol.

Ketoconazole adalah obat antijamur turunan imidazol yang mempunyai aksi antijamur yang tahan terhadap dermatofita, ragi, misalnya *Trichophyton*, *Epidermophyton*, *Microsporum*, *Candida albicans*. Krim *ketoconazole* digunakan untuk mengobati kontaminasi dermatofita pada kulit yang disebabkan oleh *Trichopyton* dan *Epidermophyton*, seperti *Tinea corporis*, *crusis*, dan *Tinea pedis*. Ketoconazole juga digunakan untuk mengobati kandidiasis kulit dan mikosis permukaan, sering dikenal sebagai *tinea pedis*. (Katzung, 2004).

Sistem aktivitas ketoconazole yaitu mencampuri campuran ergosterol yang merupakan penyusun tertentu dari lapisan sel parasit. Ketoconazole mempunyai jangkauan luas dan dampak antijamur yang sangat baik, bekerja sama dengan C-14 alpha dimethylase (katalis 450 cytocome) untuk menahan demetilasi lanosterol menjadi ergosterol.

Menurut FI VI evaluasi sediaan krim ketokonazol terdiri dari : Identifikasi, cemaran organik dan Penetapan kadar. Secara umum evaluasi sediaan krim ketokonazol generik dan paten yaitu :

a. Organoleptik

Uji organoleptik direncanakan untuk melihat penampakan nyata yang mencakup bentuk, warna dan bau.

b. Uji pH

Penentuan pH menggunakan pH meter yang sudah terkalibrasi. Kemudian dimasukkan ke dalam sediaan krim, dibiarkan selama beberapa waktu hingga angka pH tercatat dalam alat, untuk menentukan takaran pH (Direktorat Jenderal Badan POM, 1995).

c. Uji Homogenitas

Diselesaikan dengan mengoleskan contoh uji krim ke sepotong kaca atau bahan langsung lainnya. Perencanaan perlu memperlihatkan tindakan yang homogen dan tidak ada butiran kasar (Direktorat Jenderal Badan POM, 1985).

d. Uji Daya Sebar

Penyebaran ditandai sebagai kapasitas untuk menyebar pada kulit. Diselesaikan dengan Extensometer. Contoh dengan volume tertentu diletakkan di tengah antara dua pelat kaca, di mana pelat atas dalam rentang waktu tertentu ditumpuk dengan meletakkan beban di atasnya. Permukaan penyebaran yang dibuat dengan beban yang meluas, adalah atribut dari penyebarannya.

e. Uji Viskositas Krim

Uji ketebalan krim diselesaikan dengan menggunakan Viskometer Brookfield. Dalam viskometer ini, harga ketebalan diperoleh dengan memperkirakan daya puntir dari rotor berbentuk tabung (poros) yang terendam dalam sampel Viskometer Brookfield memungkinkan untuk mengukur konsistensi menggunakan metode viskosimeter. Hal ini dapat mengukur ketebalan melalui keadaan aliran bahan sampel yang berbeda diuji. Untuk memiliki pilihan mengukur konsistensi sampel dalam Viskositas Brookfield bahan harus diperbaiki di kompartemen sementara poros bergerak saat perendaman dalam cairan. Dalam strategi ini, poros direndam dalam cairan yang konsistensinya akan diperkirakan. Kekuatan gesekan antara permukaan poros dan cairannya akan menentukan kekentalan cairan.