

BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Radiasi Ultraviolet (UV)

Paparan sinar ultraviolet (UV) secara terus menerus dapat mengakibatkan perubahan komposisi dan struktur kulit, Produksi radikal bebas berlebih akibat UV dapat menyebabkan kondisi stress oksidatif yang menginduksi penuaan pada kulit (photo aging) (Misnadiarly 2006);(Zahrudin 2018). Sinar ultraviolet (UV) dibagi menjadi 3 bagian berdasarkan pada panjang gelombangnya, yaitu: ultraviolet A nama lainnya gelombang panjang (black light) memiliki panjang gelombang sekitar 380-315 nanometer, ultraviolet B nama lainnya gelombang medium (medium wave) memiliki panjang gelombang sekitar 315-280 nanometer, dan ultraviolet C nama lainnya gelombang pendek (short wave) dengan panjang gelombang antara 280-100 nanometer (Khuanekkaphan 2020).

Sinar UVA menginduksi spesies oksigen reaktif (ROS) dan menembus dermis, merusak serat elastis, serat kolagen, pembuluh darah dan penuaan kulit. Sinar UVB dapat menembus lapisan kulit bagian epidermis yang menyebabkan kemerahan akibat terbakarnya kulit. (Jacoeb et al. 2020).

2.2. Radikal Bebas

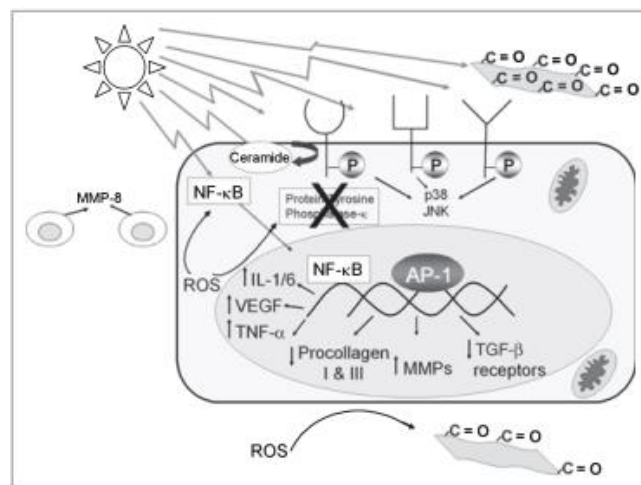
Radikal bebas adalah atom, gugus, atau molekul yang mempunyai satu atau lebih elektron bebas pada kulit terluar sehingga bersifat sangat reaktif untuk mencari pasangan elektronnya. Contoh radikal seperti radikal bebas turunan oksigen reaktif adalah *Reactive Oxygen Species* (ROS) (Made 2016).

Stres oksidatif merupakan keadaan, ketika produksi radikal bebas lebih banyak dari jumlah antioksidan yang ada didalam tubuh. Ketidakseimbangan ini akan menyebabkan kerusakan sel pada seluruh organ terutama kulit (Yunarsa 2018). Stress oksidatif dapat disebabkan faktor eksternal dan faktor internal dapat berupa radiasi UV, asap rokok, polutan udara, karsinogenik, zat-zat kimia, efek obat (obat anastesi dan pestisida), bakteri dan virus. Radikal bebas yang berasal dari faktor internal berupa hasil metabolik normal yang terjadi

pada tubuh manusia. Contoh penyakit yang ditimbulkan oleh stres oksidatif adalah kanker dan fotoaging (Made 2016).

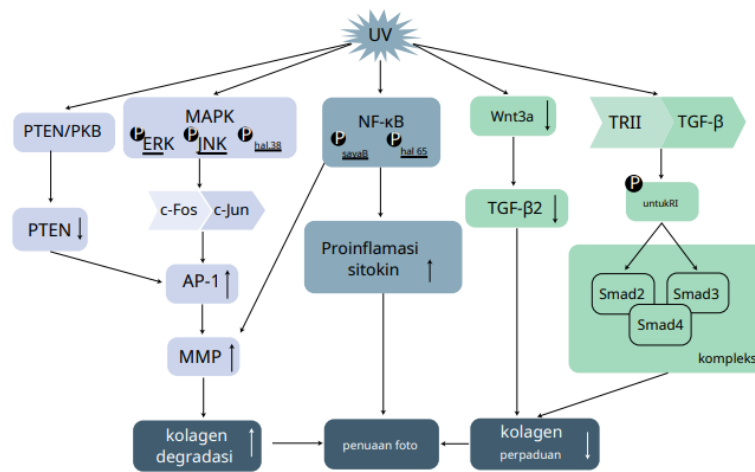
2.3. Fotoaging

Fotoaging merupakan penuaan yang di akibatkan oleh paparan UV berlebih dan termasuk kedalam penuaan eksternal (Wijaya 2019). Fotoaging dapat oleh antioksidan, salah satunya antioksidan endogen atau enzim antioksidan seperti superoksida dismutase (SOD), katalase (CAT), glutathione peroxidase (GPx) dan glutathione reduktase (GR) (Nur dkk., 2017).



Gambar 2 1. Mekanisme fotoaging secara singkat

Radiasi UV menginduksi pembentukan ROS, yang mengaktifkan reseptor permukaan sel termasuk reseptor untuk *epidermal growth factor* (EGF), interleukin (IL)-1, insulin, faktor pertumbuhan keratinosit dan *tumour necrosis factor* (TNF)- α . Aktivasi reseptor dimediasi sebagian melalui penghambatan enzim tirosin fosfatase yang diinduksi oleh ROS. Berfungsi untuk menjaga reseptor seperti reseptor EGF dalam keadaan tidak aktif (hipofosforilasi). Aktivasi reseptor mengarah ke pensinyalan intraseluler melalui stimulasi mitogen-activated protein (MAP) kinase p38 dan c-Jun amino terminal kinase (JNK) terkait stres. Aktivasi kinase menginduksi transkripsi kompleks transkripsi nuklir AP-1, terdiri dari protein C-Jun dan C-Fos. Peningkatan transkripsi dan aktivitas AP-1 mengganggu sintesis kolagen dermal utama I dan III karena menghambat efek *transforming growth factor*- β (TGF- β) (gambar 1).



Gambar 2 2. Mekanisme fotoaging secara lengkap

sitokin yang meningkatkan transkripsi gen kolagen dan secara negatif mengatur proliferasi keratinosit. TGF- β efek dimediasi melalui aktivasi protein pensinyalan intraseluler SMAD2 dan SMAD3. Radiasi UV menginduksi SMAD7 pada kulit manusia, mengganggu TGF- β Dan sinyal SMAD2-3. Hal ini memicu proliferasi keratinosit dan hiperplasia epidermal dan menurunkan produksi prokolagen tipe I, sehingga menyebabkan hilangnya kolagen dan menyebabkan terjadinya fenomena photoaging pada kulit seperti kerutan, kasar dan dalam AP-1 juga menurunkan tingkat TGF-B reseptor, lebih lanjut menghambat transkripsi kolagen, dan menentang efek stimulasi asam retinoat intrinsik pada sintesis kolagen. Oleh karena itu, pada kulit yang terkena sinar UV, sintesis kolagen berkurang. Aktivitas AP-1 juga dirangsang oleh inhibisi homolog fosfatase tensin (PTEN), sebuah fosfatase dan aktivasi Akt, sebuah kinase yang diinduksi UV. Keduanya memediasi efeknya dengan mengaktifkan jalur pensinyalan phosphoinositide 3-kinase. Baru-baru ini ditunjukkan bahwa AP-1 juga diinduksi oleh protein 61 kaya sistein (CYR61), pengatur baru sintesis kolagen yang diinduksi oleh penyinaran UV pada fibroblas. CYR61 memicu sintesis enzim yang mendegradasi komponen matriks ekstraseluler seperti matriks metaloproteinase (MMP)-1 (kolagenase). CYR61 juga menurunkan produksi prokolagen tipe I dan menurunkan regulasi TGF-B tingkat reseptor.

Degradasi kolagen yang diinduksi UV umumnya tidak menyeluruh, menyebabkan akumulasi fragmen kolagen yang terdegradasi sebagian di dermis, dapat mengurangi integritas struktural kulit. Selain itu, produk degradasi kolagen banyak menghambat sintesis kolagen baru dan dengan demikian, degradasi kolagen itu sendiri secara negatif mengatur sintesis kolagen baru. Iradiasi UV menginduksi dalam keratinosit sintesis granzyme β dan perforin, protein yang biasanya hanya ada dalam limfosit sitotoksik dan sel pembunuh alami, membuat keratinosit sitotoksik menjadi sel yang berubah. menyaranakan bahwa keratinosit yang disinari UV ada dalam pengawasan kanker dikulit (Mao et al. 2021).

2.4. Antioksidan

Antioksidan adalah senyawa yang dapat memperlambat terjadi reaksi oksidasi dengan mengikat radikal bebas dan molekul yang sangat reaktif. Radikal bebas dapat mengakibatkan kerusakan makromolekul pembentuk sel sehingga dapat menyebabkan terjadinya penyakit degenerative (Yulianti Dini., dkk 2020). Senyawa antioksidan adalah substansi yang dibutuhkan oleh tubuh untuk menetralkan radikal bebas dan mencegah kerusakan yang diakibatkan oleh radikal bebas terhadap sel normal, protein, dan lemak. Senyawa antioksidan memiliki struktur molekul yang dapat memberikan elektronnya kepada molekul radikal bebas tanpa terganggu sama sekali fungsinya dan dapat memutus reaksi berantai dari radikal bebas

Antioksidan saat melawan radikal bebas yang berasal dari endogen maupun eksogen, tubuh manusia telah mempersiapkan penangkal berupa sistem antioksidan yang terdiri dari 3 golongan yaitu :

1. Antioksidan Primer merupakan antioksidan yang memiliki fungsi untuk mencegah pembentukan radikal bebas selanjutnya (propagasi), antioksidan tersebut adalah transferin, feritin, albumin.
2. Antioksidan Sekunder yaitu antioksidan yang memiliki fungsi untuk menangkap radikal bebas dan menghentikan pembentukan radikal bebas, antioksidan tersebut adalah Superoxide Dismutase (SOD), Glutathion Peroxidase (GPx) dan katalase.

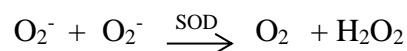
3. Antioksidan Tersier atau repair enzyme yaitu antioksidan yang memiliki fungsi untuk memperbaiki jaringan tubuh yang rusak oleh radikal bebas, antioksidan tersebut adalah Metionin sulfosida reduktase, Metionin sulfosida reduktase, DNA repair enzymes, protease, transferase dan lipase.

Berdasarkan sumbernya antioksidan yang dapat dimanfaatkan oleh manusia dikelompokkan menjadi tiga yaitu :

1. Antioksidan yang sudah diproduksi di dalam tubuh manusia yang dikenal dengan antioksidan endogen atau enzim antioksidan enzim Superoksida Dismutase (SOD), Glutation Peroksidase (GPx), dan Katalase (CAT).
2. Antioksidan sintetis yang banyak digunakan pada produk pangan seperti Butil Hidroksi Anisol (BHA), Butil Hidroksi Toluen (BHT), propil galat dan Tert-Butil Hidroksi Quinon (TBHQ).
3. Antioksidan alami yang diperoleh dari bagian-bagian tanaman seperti kayu, kulit kayu, akar, daun, buah, bunga, biji dan serbuk sari seperti vitamin A, vitamin C, vitamin E dan senyawa fenolik (flavonoid) (Made 2016).

2.5. Superoksida Dismutase

Superoksida dismutase (SOD) merupakan metaloenzim lini pertama yang mempercepat terjadinya reaksi reduksi radikal anion superoksida (O_2^-) menjadi hidrogen peroksida (H_2O_2) dan oksigen (O_2) (Made 2016)

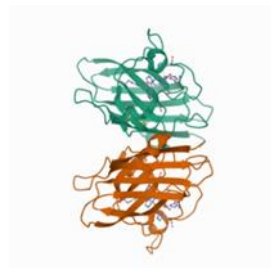
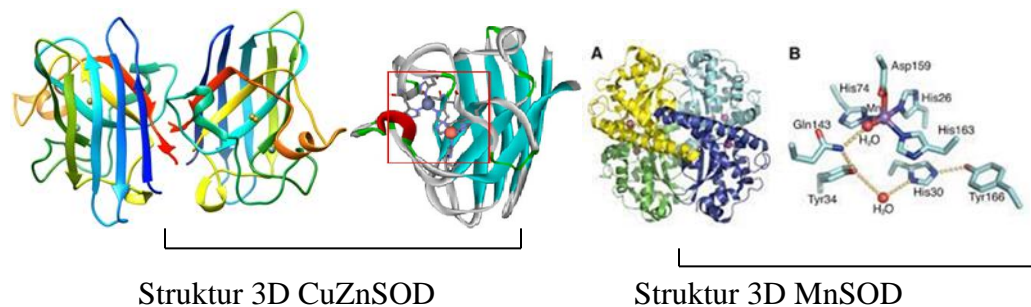


Gambar 2 3. Reaksi enzim superoksida dismutase

Enzim SOD memiliki sifat cukup stabil pada kondisi basa, tidak tahan terhadap panas, dan bertahan pada suhu 2-30°C dan bertahan pada pH 7,5 (Made 2016);(Rahman et al. 2012);(Kimia et al. 2013).

Superoksida dismutase terdapat pada tubuh dengan aktivitas yang dimilikinya seperti kofaktor logam mangan (Mn) tembaga (Cu), besi (Fe) dan zink (Zn). Superoksida

dismutase dibagi menjadi 3 bagian yaitu Cu atau Zn SOD, Mn SOD, Fe SOD (Made 2016). Selain itu, jenis SOD lain, Ni-SOD (NSD), juga ditemukan di streptomyces, tetapi belum pernah ditemukan di tanaman (Hu et al. 2019). Enzim-enzim tersebut bertempat di EC SOD. Cu atau Zn SOD berada pada kloroplas, sitosol tanaman tingkat tinggi dan mungkin ada di ekstraseluler, Mn SOD berada pada mitokondria sel eukariot dan peroksisom, Fe SOD ada berpasangan dengan kloroplas (Made 2016).



Struktur 3D FeSOD <https://www.rcsb.org/>

Gambar 2 4 Klasifikasi SOD

Superoksida dismutase diklasifikasikan menjadi tiga yaitu: SOD CuZn SOD adalah enzim yang pertama kali dikarakterisasi dan merupakan homodimer yang mengandung Cu dan Zn. Pertama kali diketahui berada di sitoplasma intraseluler (Zelko et al., 2002). SODCuZn sejak lampau terkenal sebagai antioksidan dengan fungsi sebagai pengkatalisis (mempercepat) superoksida menjadi hidrogen peroksida. Sejauh ini, SOD CuZn diketahui berperan dalam pensinyalan oksidatif. Menanggapi peningkatan ROS, SOD CuZn dengan cepat bermigrasi ke inti sel dan mempertahankan stabilitas genom.

Senyawa MnSOD memiliki struktur tetramer dan memiliki magan sebagai kofaktor. MnSOD terdapat didalam mitokondria (Zelko et al., 2002). MnSOD merupakan antioksidan dalam tubuh yang mampung menghilangkan dalam sel dan memecahnya membuat zat jadi reaktif. Stress oksidatif menimbulkan terjadinya kerusakan oksidatif pada lipid. Ini mudah dideteksi dengan meningkatnya kadar malondialdehid (MDA).

Senyawa Fe SOD yaitu memiliki struktur tetra yang mengandung Cu dan Zn. ini juga memiliki peptida pensinyalan sintetis yang menargetkan ruang ekstraseluler (Zelko et al., 2002);Zhang et al., 2012). Peran Fe SOD ialah untuk bertindak pada permukaan sel sebagai yang melindungi sel dari stres oksidatif (Simanjuntak dan Zulham 2020).

Untuk hasil uji enzim dituliskan dalam satuan aktivitas SOD per miligram protein (U/mg) di mana satu unit SOD didefinisikan sebagai jumlah yang menyebabkan penghambatan 50% pengurangan cyt c pada 25°C. Superoksida dismutase bisa didapatkan dari tanaman (euprokariotik) ataupun dari bakteri (prokariotik). Contoh dari tanaman ada buah lemon, mesokarp buah merah, dan pegagan (Okamoto dan Colepicolo 1998).

2.6. Pegagan (*Centella asiatica* (L.))

Pegagan merupakan tanaman yang dengan mudah tumbuh pada daerah tropis dan subtropis. Tanaman ini sejak dahulu telah dibudi dayakan sebagai obat herbal. Pegagan tumbuh subur di tanah yang cukup lembab, dan membutuhkan sinar matahari yang cukup. Pegagan tumbuh dengan baik pada ketinggian menengah, sekitar 700 m di atas permukaan laut, tetapi masih dapat tumbuh pada ketinggian sampai 2.500 m di atas permukaan laut. Morfologi daun dan kandungan bioaktivitas pegagan dipengaruhi oleh sinar matahari. Pegagan memiliki khasiat sebagai antiinflamasi, antioksidan dan antimikroba. Sebagai antioksidan, pegagan dapat digunakan untuk mencegah oksidasi akibat fotoaging. Sediaan kosmetik dengan bahan aktif yang umum digunakan adalah lotion, serum dan gel. (Ayu mareta 2020;Sutardi 2017;Ernawati et al. 2021).



Divisi : Spermatophyta
 Kelas : Dicotyledone
 Ordo : Umbellales
 Famili : Umbelliferae (Apiaceae)
 Genus : Centella
 Spesies : *Centella asiatica* L

Gambar 2.5 Tanaman Pegagan (*Centella asiatica* (L.))

2.7. Kandungan Kimia

Pegagan memiliki kandungan kimia antara lain: mengandung beberapa senyawa flavonoid, polyphenol, tannin, carotene, vitamin C, dan triterpenoid (asiaticoside) yang mempunyai aktifitas antioksidan adalah steroid, saponin dan triterpenoid. Senyawa bioaktif asiaticosida memiliki kemampuan mengkatalisis proses terjadinya penyembuhan luka dan digunakan dalam pengobatan tuberkolosis dan kusta (Sheilaadji 2019; Ayu mareta 2020).

2.8. Manfaat Pegagan

Pegagan memiliki manfaat mendinginkan, sebagai pembersih darah, peluruh kencing (diuretika), melancarkan peredaran darah, menghentikan pendarahan (haemostatika), penurun panas (antipiretika), tonik, antispasma, antiinflamasi, meningkatkan syaraf memori, antibakteri, hipotensis, insektisida, antialergi antimikroba, antioksidan, menyembuhkan luka, dan antikanker dan stimulan. Saponin membantu memperlambat produksi jaringan bekas luka yang berlebih (memperlambat proses pembentukan keloid) (Sheilaadji dkk, 2019; Ayu mareta 2020).

2.9. Serum

Serum adalah produk yang memiliki kekentalan (viskositas) rendah. Serum mempunyai konsentrasi tinggi memiliki kemampuan menyerap lebih baik agar memungkinkan bahan aktif menembus kulit,. Menurut SNI (Standar Nasional Indonesia) stabilitas pH serum seharusnya berkisar antara 4.5-6.5, nilai viskositas 230-1150 mPas. Dan di suhu ruang (25°C) (Farhamzah & Aeni Indrayati, 2019; Ernawati dkk. 2021)

2.10. Isolasi

Isolasi enzim berkaitan erat dengan isolasi protein. Dasar dari pemisahan ini adalah memisahkan protein dari semua protein lain yang tidak diperlukan yang semuanya berada pada material yang sama. Proses isolasi enzim dilakukan beberapa tahap agar diperoleh enzim. Tahapan dalam proses isolasi enzim antara lain: penghancuran dapat dilakukan secara mekanik maupun kimia. Penghancuran ini bertujuan untuk mengeluarkan protein dari dalam membran. Lalu kedua di saring untuk memisahkan cairan dari residu yang lebih besar yang tidak digunakan. Ketiga yaitu sentrifugasi untuk memisahkan enzim dari protein lainnya yang lebih besar (Setyoko dan Utami 2016).

2.11. Purifikasi

Purifikasi enzim adalah proses yang bertujuan untuk meningkatkan kemurnian enzim yang dinyatakan sebagai aktivitas spesifik enzim. Proses purifikasi enzim melalui 2 tahapan besar, yakni pemurnian dalam jumlah besar dan pemurnian dalam jumlah kecil. Teknik yang dapat digunakan salah satunya adalah teknik salting out atau penambahan garam ammonium sulfat secara berlebih dan dialisis (Lehninger 2004).

2.11.1 Penambahan Amonium Sulfat

Metode yang umum digunakan untuk pemurnian enzim yakni dengan prinsip salting out menggunakan amonium sulfat yang biasa digunakan untuk purifikasi enzim. Garam amonium sulfat sering digunakan dalam proses pemurnian karena sifatnya yang sangat larut, murah, dan memiliki tingkat pemurnian tertinggi serta tidak mengubah pH larutan enzim sampel menjadi ekstrim yang dapat mengakibatkan denaturasi protein. Proses ini menggunakan kadar garam tinggi untuk mengendapkan protein, dimana kelarutan protein akan menurun apabila berada pada kondisi tersebut (Matthews, Harry Roy, et al. 1997)

Salting in dan salting out. Salting in terjadi pada saat konsentrasi garam rendah, ion garam yang dihasilkan akan melindungi molekul-molekul protein dan mencegah bersatunya molekul-molekul protein sehingga protein tetap melarut. Salting out terjadi pada saat konsentrasi garam tinggi, ion yang dihasilkan akan meningkatkan muatan listrik di sekitar protein yang mengakibatkan tertariknya mantel air dari koloid protein sehingga interaksi

hidrofobik di antara sesama molekul protein menurunkan kelarutan protein. Protein yang mengendap pada fraksi satu sebagian besar adalah protein yang mengandung asam-asam amino hidrofobik yang cukup banyak, karena itu pada penambahan garam dengan konsentrasi kecil (0-20%) sudah dapat mengendap. Semakin besar konsentrasi garam yang diperlukan untuk mengendapkan protein berarti kandungan asam aminonya semakin banyak yang hidrofilik.

2.11.2. Dialisis

Dialisis merupakan metode yang umumnya digunakan untuk meningkatkan kemurnian suatu molekul dalam tahap purifikasi. Dialisis adalah proses perpindahan molekul terlarut dari suatu campuran larutan yang terjadi akibat difusi pada membran semi-permeabel. Molekul terlarut yang berukuran lebih kecil dari pori-pori membran akan keluar, sedangkan molekul lainnya yang lebih besar akan tertahan di dalam selubung membran. Pemisahan ini perlu dilakukan agar garam-garam anorganik tidak mengganggu tahap pemurnian enzim selanjutnya (Dennison, C. 2002).

Fenomena dialisis didasari oleh prinsip osmosis. Laju osmosis pada dialisis juga ditentukan oleh beberapa kondisi antara lain konsentrasi molekul pelarut yang akan keluar dari kantung dialisis, dimana konsentrasi molekul terlarut dilingkungan lebih kecil dibandingkan dengan yang ada didalam kantung dialisis, maka laju difusi akan semakin cepat. Luas permukaan membran dialisis juga mempengaruhi laju osmosis, dimana semakin luas permukaan membran yang digunakan, maka laju difusi akan semakin cepat. Selain itu, apabila rasio luas permukaan membran dengan volume pelarut besar, maka laju difusi akan berlangsung dengan cepat karena molekul terlarut dapat berdifusi dalam jarak yang dekat (Scopes. 1994).

2.12. Uji Aktivitas

Uji aktivitas enzim merupakan suatu metode untuk menentukan tingkat kerentanan enzim terhadap substrat dan untuk mengetahui senyawa murni yang memiliki aktivitas enzim (Pratiwi 2008). Uji aktivitas dapat dilakukan dengan metode spektrofometri UV-VIS dengan prinsip dapat digunakan untuk menentukan senyawa yang mempunyai gugus kromofor (berwarna) dengan menentukan panjang gelombang (Marlina 2009).

2.13. SDS-PAGE

Elektroforesis umumnya dipakai dalam mengkarakterisasi protein berdasarkan berat molekulnya. Metode elektroforesis yang paling umum digunakan ialah SDS-PAGE (*Sodium Dodecyl Sulfat Polyacrylamid Gel Electrophoresis*) adalah metode standar untuk mengidentifikasi bobot molekul protein.

Prinsip SDS PAGE meliputi denaturasi awal komponen protein dengan surfaktan anionik. Ini juga mengikat protein dan memberikan seluruh protein bermuatan negatif sebanding dengan ukuran molekul protein. Langkah ini diikuti oleh elektroforesis melalui akrilamid matriks gel berpori yang memisahkan protein berdasarkan ukuran molekulnya. Molekul yang lebih kecil akan bergerak secara cepat pada gel dan molekul yang lebih besar akan bergerak lebih lambat, menghasilkan pita yang lebih dekat ke sumuran (well) gel (Machsun dan Zulaika 2017).

2.14. Uji Aktivitas Antioksidan

Uji aktivitas antioksidan dapat dilakukan menggunakan metode 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil. (DPPH) mengemukakan informasi tentang reaktivitas senyawa uji menggunakan suatu radikal stabil. DPPH menunjukkan serapan yang kuat pada panjang gelombang 517 nm dan hasil warna ungu violet. Penangkap radikal bebas membuat elektron menjadi berpasangan yang kemudian akan hilangnya warna yang sebanding dengan jumlah elektron yang diambil (Giannopoulou, Saïs, dan Thomopoulos 2015).

Uji aktivitas antioksidan dengan menggunakan metode ini didasarkan pada hilangnya warna ungu akibat tereduksinya DPPH oleh senyawa antioksidan dalam sampel, sehingga menghasilkan senyawa DPP Hidrazin (DPPHH) berwarna kuning. Metode ini tidak memerlukan substrat sehingga lebih sederhana dengan waktu analisis yang lebih cepat (Giannopoulou et al. 2015).

Aktivitas antioksidan hasil penelitian dinyatakan dalam IC₅₀, yaitu konsentrasi zat antioksidan yang menghasilkan persen penghambatan DPPH sebesar 50 %. aktivitas antioksidan digolongkan sangat aktif jika nilai IC₅₀ kurang dari 50 ppm, digolongkan aktif bila nilai IC₅₀ 50-100 ppm, digolongkan sedang bila nilai IC₅₀ 101- 250 ppm, dan

digolongkan lemah bila nilai IC₅₀ 250-500 ppm, serta digolongkan tidak aktif bila nilai IC₅₀ lebih besar dari 500 ppm (Giannopoulou et al. 2015).

2.15. Na-CMC

Na-CMC merupakan rantai polimer yang terdiri dari unit molekul selulosa. Setiap unit anhidroglukosa memiliki tiga gugus hidroksil dan beberapa atom hidrogen dari gugus hidroksil tersebut disubstitusi oleh karboksimetil.

Natrium karboksimetil selulosa (Na-CMC) merupakan senyawa anion bersifat biodegradable, tidak berbau, tidak berwarna, dan tidak beracun. Natrium karboksimetil selulosa biasanya berbentuk butiran atau bubuk yang dapat larut dalam air tetapi, tidak dapat larut dalam larutan organik. Natrium karboksimetil selulosa memiliki rentang pH sebesar 6,5-8 stabil pada rentang pH 2–10. Natrium karboksimetil selulosa bereaksi dengan garam logam berat sehingga membentuk film yang tidak larut dalam air. Dan Natrium karboksimetil selulosa tidak bereaksi dengan senyawa organik (Coniwanti dkk., 2015).

2.16. Gliserin

Gliserin adalah cairan yang jernih, tidak berwarna, tidak berbau, kental, dan higroskopis. Gliserin memiliki rasa manis, kira-kira 0,6 kali lebih manis dari sukrosa. Berfungsi sebagai pengawet antimikroba, kosolven, emollient, humektan, pelarut, agen pemanis, dan agen tonisitas. Dalam formulasi sediaan topikal farmasetik dan kosmetik gliserin digunakan karena kemampuannya sebagai humektan dan emolien. Konsentrasi gliserin yang digunakan sebagai humektan dalam sediaan yaitu $\leq 30\%$ (Giannopoulou et al. 2015).

2.17. Propilen Glikol

Propilen glikol adalah cairan jernih, teksturnya kenyal, tidak berwarna, tidak berbau, rasanya manis mirip gliserin. Selain sebagai humektan, propilen glikol juga bisa digunakan sebagai pelarut, ekstrak, pengawet, disinfektan, dan agen antimikroba. Propilen glikol stabil pada suhu rendah dan wadah tertutup karena terhindar dari agen pengoksidasi. Kestabilan propilen glikol bisa ditambah dengan menambahkan etanol 95% dan gliserin atau air (Tsabitah dkk., 2020).

2.18. Metil Paraben

Metil paraben banyak digunakan sebagai pengawet antimikroba dalam kosmetika. Paraben efektif pada rentang pH yang luas dan memiliki spektrum luas aktivitas antimikroba. Berbentuk kristal tidak berwarna atau kristal putih bubuk. Tidak berbau atau hampir tidak berbau. Metil paraben digunakan sebagai zat pengawet. Konsentrasi yang digunakan yaitu 0,02-0,3% untuk sediaan topikal (Giannopoulou et al. 2015).

2.19. Ethoxydiglycol

Ethoxydiglycol berupa cairan tidak berwarna berbau lemah dan tidak menyengat yang dapat diklasifikasikan sebagai glikol, biasa digunakan sebagai pelarut dalam produk perawatan kulit dan rambut. Berfungsi untuk melarutkan bahan, meningkatkan kemanjuran bahan aktif, humektan, dan mengurangi viskositas formulasi. Biasa digunakan pada konsentrasi 1-10%. Larut dalam etanol, propilen glikol, minyak nabati, air dan butilen glikol (Elle MacLeman 2021).