

## BAB II

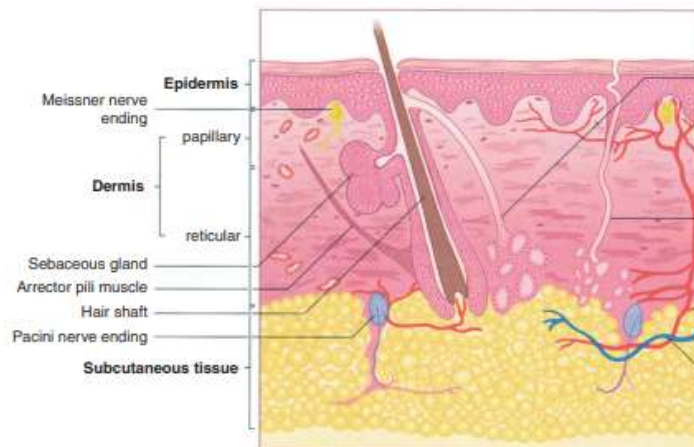
### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Kulit

##### 2.1.1 Definisi Kulit

Kulit merupakan organ terluar dan terbesar pada tubuh manusia yang berperan sebagai pelindung terhadap berbagai pengaruh lingkungan, serta mencerminkan kondisi kesehatan seseorang (Haerani et al., 2018). Sebagai Indera peraba, kulit berada di permukaan tubuh dan secara langsung menerima rangsangan dari luar, seperti sentuhan, nyeri dan perubahan lingkungan lainnya. Oleh karena itu, kulit rentan terhadap berbagai jenis gangguan dan penyakit. Gangguan tersebut dapat disebabkan oleh berbagai faktor, termasuk infeksi mikroorganisme, menurunnya daya tahan tubuh, reaksi alergi, kondisi lingkungan, serta kebersihan dan kesehatan diri yang kurang baik (MZ et al., 2020).

##### 2.1.2 Struktur Kulit



**Gambar 1.** Struktur Kulit (Zwirner & Hammer, 2024)

Kulit sebagai organ teluar memiliki 2 lapisan utama yaitu epidermis dan dermis.

- a. Epidermis merupakan lapisan terluar yang memiliki 4 lapisan, dengan lapisan terdalamnya adalah stratum basale atau lapisan basal yang terdiri dari sel induk yang dikenal sebagai sel basal. Pada lapisan tersebut keratinosit akan membentuk perlekatan antar sel melalui saluran protein yang disebut

desmosome dan menunjukkan bentuk butiran pipih yang mengandung lipid (Losquadro, 2017).

- b. Pada lapisan tengah terdapat dermis secara umum tersusun dari protein structural fibrillar yang disebut kolagen. Dermis berada diatas jaringan subkutan yang mengandung liposit dengan ketebalan yang bervariasi tergantung anatomi tubuh (Zwirner & Hammer, 2024). Pada lapisan dermis terdapat kelenjar yang dimiliki oleh kulit, rambut dan kuku yakni terdapat kelenjak minyak atau *glandula sebacea*. Kelenjar tersebut memiliki fungsi menjaga keseimbangan dan kelembaban kulit dan akan berfungsi secara aktif dengan bentuk yang lebih besar pada saat masa pubertas dan menyebabkan adanya gangguan pada kulit (Eka, 2019).

## **2.2 Jerawat**

### **2.2.1 Definisi Jerawat**

Jerawat merupakan masalah kulit yang ditandai oleh kemunculan bintik-bintik pada beberapa area tubuh seperti wajah, leher, punggung dan dada. Munculnya bitnik-bintik ini bervariasi mulai dari yang ringan hingga bitnik-bintik yang lebih serius berisi nanah atau kista. Selain timbulnya gejala bitnik-bintik, gejala kulit berminyak juga sering ditimbulkan pada penderita jerawat yang menyebabkan sensasi panas atau nyeri pada area kulit ketika disentuh. Diantara bagian tubuh yang paling sering ditumbuhi jerawat, wajah merupakan bagian yang paling sering ditumbuhi jerawat (Kusbianto et al., 2017).

### **2.2.2 Faktor Penyebab Jerawat**

Jerawat adalah penyakit kulit yang disebabkan oleh adanya penumpukan minyak akibat kelenjar sebacea tidak mampu mengeluarkan produk limbah seperti keringat sehingga pori-pori tersumbat dan memicu adanya aktivitas bakteri dan peradangan pada kulit. (Sifatullah & Zulkarnain, 2021). Jerawat memiliki bentuk yang beragam pada hal klinis seperti komedo, papula, pustula, nodul dan jaringan parut sehingga sering disebut sebagai pleomorfik adenoma pada kulit. Selain faktor hormonal dan folikel yang tersumbat, jerawat akan memburuk dengan adanya aktivitas bakteri yang menginfeksi jaringan kulit ketika sedang meradang. Bakteri

yang sering menginfeksi kulit tersebut adalah *Propionibacterium acnes*, dan disusul oleh *Staphylococcus Aureus* serta *Staphylococcus Epidermis*. Ketiga bakteri tersebut merupakan susunan bakteri yang akan membentuk nanah ketika terjadi infeksi kulit (Marliana et al., 2018).

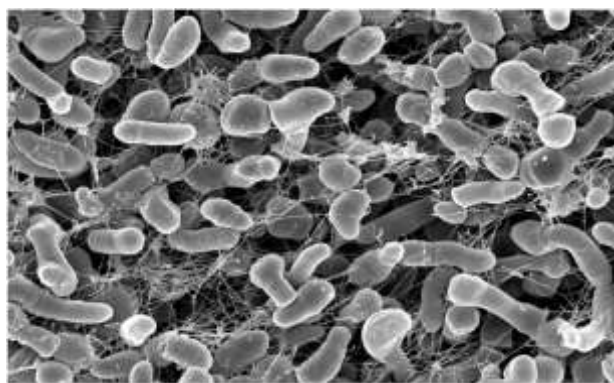
Jerawat termasuk kealam penyakit peradangan kronik kelenjar pilosebacea dengan organisme utama yang umumnya memberikan kontribusi terhadap munculnya jerawat adalah *Propionibacterium acnes* yang ditemukan di area infra infundibulum dan dapat menuju permukaan kulit melalui aliran sebum (Indarto et al., 2019).

### **2.3 *Propionibacterium acnes***

#### **2.3.1 Klasifikasi *Propionibacterium acnes***

Menurut (Carrol et al., 2017 dalam PARIURY et al., 2021), klasifikasi *Propionibacterium acnes* adalah sebagai berikut:

Divisi : *Actionacteria*  
Kelas : *Actinobacteridae*  
Bangsa : *Actionmycetales*  
Marga : *Propionibaccteriaeae*  
Genus : *Propionibacterium*  
Spesies : *Propionibactrium acnes*



**Gambar 2.** SEM biofilm *Propionibacterium acnes* (Jahns et al., 2016)

### 2.3.2 Morfologi *Propionibacterium acnes*

*Propionibacterium acnes* merupakan bakteri yang berbentuk filamen yang bercabang dengan campuran bentuk kokoid dan berkembang pada kondisi aerob maupun anaerob (Aural Miftahul Hasanah, 2019). *Propionibacterium acnes* termasuk kedalam Gram-positif dengan kondisi pertumbuhan terbaiknya pada saat anaerob dan tumbuh dengan lambat yang dianggap sebagai bakteri yang berkontribusi pada timbulnya jerawat dan kondisi peradangan lainnya. *Propionibacterium acnes* berperan dalam pembentukan jerawat yang bekerja dengan cara memproduksi lipase dan melepaskan asam lemak bebas dan kemudian akan memicu peradangan pada jaringan (jerawat) (Trisuci Hafizah Dina et al., 2020).

*Propionibacterium acnes* adalah bakteri Gram-positif penyebab terjadinya inflamasi jerawat, dinding dan selubung selnya berbeda karena terdiri dari dua lipid yaitu fosfatidilinositol dan triasilgliserol. *Propionibacterium acnes* banyak berkembang di area tubuh seperti wajah, punggung dan dada karena area tubuh tersebut kaya akan sebum. Jumlah bakteri inidalam satu unit folikel rambut dapat mencapai  $10^8$  CFU (*Colony Forming Units*). Selain pada area tubuh, bakteri *Propionibacterium acnes* ditemukan pada area konjungtiva, saluran pencernaan, lambung, paru-paru, prostat, mukosa mulut, saluran telinga luar dan saluran kemih (Burkhart, 2024).

Berdasarkan hasil pemetaan BPOM tahun 2018, diketahui sekitar 83,52% antibaktri diberikan kepada pasien tanpa perantara resp dokter dan menyebabkan adanya resistansi antibakteri akibat penyalahgunaan yang berlebih. Resistansi tidak dapat dihilangkan, akan tetapi dapat dilakukan pengendalian yang intensif untuk memperlambat penggunaan antibakteri sehingga perlu dilakukan pengembangan jenis antibakteri yang baru untuk mengatasi resistansi tersebut yang menyebabkan keterbatasan pilihan terapi antibakteri yang efektif (BPOM, 2023).

## 2.4 Daun Cincau Hijau

### 2.4.1 Klasifikasi Daun Cincau Hijau

Tanaman cincau hijau merupakan tanaman yang mempunyai potensi untuk digunakan sebagai obat. Di Indonesia, terdapat 5 jenis tanaman cincau diantaranya: *Premna Oblongifolia*, *Cyclea Barbata Miers*, *Stephania Japonica*, *Stephania Capiata* dan *Cocculus orbicuulatus* (Mursafitri et al., 2016). Di Indonesia, tanaman Cincau Hijau Perdu ekstrak dan getah dari daun nya digunakan sebagai obat diare, luka bakar, bisul dan sariawan. Tanaman tersebut memiliki buah berwarna abu-abu gelap dengan bulir berwarna ungu di sekitar bijinya yang dapat dikonsumsi.

Daun Cincau Hijau Perdu (*Premna oblongifolia* Merr) memiliki daun berwarna hijau yang berbentuk lonjong dan ujung nya meruncing, memiliki bulu pada tagkainya yang berwarna abu-abu dan bersisik serta memiliki bunga berwarna ungu (Loso et al., 2023). Menurut (Poliwa et al., 2020) klasifikasi Daun Cincau Hijau (*Premna oblongifolia* Merr) adalah sebagai berikut:



**Gambar 3.** *Premna oblongifolia* Merr (Hartati & Kurniasari, 2011)

Kerajaan	: Plantae
Divisi	: Spermatophyta
Subdivisi	: Angiospemae
Kelas	: Dicotiledonae
Ordo	: Lamiales
Famili	: Verbanaceae
Genus	: Premna
Spesies	: <i>Prema oblongifolia</i> Merr

#### 2.4.2 Deskripsi Daun Cincau Hijau

*Prema oblongifolia* Merr atau masyarakat Indonesia mengenalnya sebagai Daun Cincau Hijau, tumbuh di daerah daratan rendah maupun tinggi sekitar 30-1000 meter diatas permukaan laut (Farida iriani & Nur Widyastuti, 2020). Daun cincau hijau seara umum memiliki kandungan komponen bioaktif seperti flavonoid, klorofil, alkaloid, saponin, tanin dan etanol (Islamiah & Sukohar, 2017). Karena kandungan senyawa bioaktif dalam daun cincau hijau cukup tinggi, maka daun cincau hijau dapat berpotensi digunakan sebagai bahan pangan tadisional oleh masyarakat Indonesia.

Pada penelitian (Prayoga et al., 2022) hasil uji daya hambat ekstrak etanol 96% daun cincau hijau (*Prema oblongifolia* Merr) terhadap bakteri *Propionibacterium acnes* menunjukkan adanya aktivitas antibakteri pada daun cincau hijau dengan rata-rata diameter yang dihasilkan adalah 1,72 mm pada konsentrasi 40% dan 2,32 mm pada konsentrasi 80%. Hal tersebut diperoleh berdasarkan adanya kandungan senyawa seperti tanin, flavonoid, alkaloid dan saponin yang dapat bekhasiat sebagai senyawa antibakteri dengan mekanisme kerja yang berbeda-beda. Saponin bekerja sebagai antibakteri dengan merusak membrane sitoplasma dan membunuh sel sedangkan flavonoid memiliki mekanisme kerja dengan mendenaturasi protein sel bakteri (Triyani et al., 2021). Tanin sebagai senyawa antibakteri bekerja dengan menonaktifkan proses transkripsi balik dari enzyme dan topoisomerase DNA dan alkaloid bekerja sebagai antibakteri dengan cara menghambat peptidoglikan sehingga pembentukan dinding sel akan terhambat juga dan menyebabkan kematian pada bakteri (Tilarso et al., 2021).

#### 2.5 Antibakteri

Antibakteri merupakan senyawa yang berfungsi menghambat suatu bakteri dan umumnya ditemukan dalam sebuah organisme sebagai senyawa metabolit sekunder. Senyawa antibakteri bekerja dengan mekanisme merusak dinding sel, mengubah permeabilitas membrane, menghambat sintesis protein dan menghambat kerja enzim. Metabolit sekunder yang berperan sebagai antibakteri dengan cara merusak dinding sel meliputi fenol, flavonoid dan alkaloid (Yanuary, 2022).

Antibakteri dapat dikelompokkan menjadi tiga kategori berdasarkan mekanisme kerjanya yaitu:

- a. Bekerja dengan menargetkan pada dinding sel bakteri
- b. Menghalangi produksi protein baru
- c. Menghambat replikasi DNA

Perbedaan kategori antibakteri berdasarkan mekanisme kerja tersebut dilakukan untuk melindungi tubuh dari bakteri patogen dan mendorong perkembangan senyawa antibakteri yang dapat menargetkan beberapa titik lemah pada bakteri (C Reygaert, 2018).

### **2.5.1 Uji Aktivitas Antibakteri**

Bakteri merupakan mikroorganisme yang dapat berkembang pada kondisi yang buruk dan ekstrim sehingga uji aktivitas antibakteri pada suatu produk seperti makanan, minuman dan sediaan farmasi perlu dilakukan untuk menjamin keamanan dan mutu. (Nurul et al., 2023). Perkembangbiakan suatu bakteri dapat diketahui melalui pengujian aktivitas antibakteri secara *in vitro* untuk mengetahui efektivitas profil antibakteri sebelum di distribusikan. Berdasarkan BPOM, uji aktivitas antibakteri dilakukan untuk menilai potensi antibakteri dalam menghambat atau bahkan membunuh suatu patogen target. Terdapat beberapa tahap dalam uji aktivitas antibakteri secara *in vitro* diantaranya, pengukuran kepekaan (KHM), pengujian spektrum aktivitas, analisis mekanisme kerja, penilaian resistensi dan evaluasi kombinasi antibakteri (BPOM, 2023).

Konsentrasi Hambat Minimum (KHM) adalah konsentrasi terendah suatu antibakteri yang dapat menghambat pertumbuhan bakteri yang dituju secara efektif. Pengukuran KHM dilakukan dengan metode dilusi dan difusi baik dalam media cair maupun agar untuk mendapatkan konsentrasi terendah zat yang dapat menghambat pertumbuhan bakteri. Hasil distribusi KHM disediakan dalam bentuk histogram sebagai data hasil uji kepekaan antibakteri (BPOM, 2023).

- a. Difusi

Difusi terbagi dua yakni difusi cakram dan difusi sumuran. Difusi cakram merupakan metode penelitian yang dilakukan dengan mengoleskan inoculum

bakteri  $1-2 \times 10^8$  CFU/mL ke permukaan lempeng agar (media) dengan diameter 150 mm dan antibiotic dengan konsentrasi tertentu pada cakram. Media dalam peti diinkubasi dan menghasilkan zona hambat yang terbentuk disekitar cakram antibiotic. Ukuran dari zona hambat yang dihasilkan menggambarkan laju difusi obat melalui media agar dan isolate sehingga hasil ini bersifat kualitatif (Nurul et al., 2023). Sedangkan metode difusi sumuran adalah metode dengan membuat lubang sumuran dengan diameter 6-8 mm dengan konsep pengujian yang sama seperti difusi cakram. Media di inkubasi dan menghasilkan diameter zona hambat. Zona hambat terbentuk dari difusi antibakteri ke media agarose yang mangarah pada penghambata bakteri sehingga menghasilkan zona bening pada sekitar petri (Balouiri et al., 2016).

b. Dilusi

Metode dilusi dilakukan untuk mengetahui konsentrasi suatu organisme berupa bakteri atau virus dari sebuah sampel dengan cara menghitung jumlah koloni dan dibiakan untuk kemudiaan diukur bedasarkan tingat pengenceran dengan perbandingan sampel yang digunakan adalah 1:9 (W. S. Zaini, 2021). Metode dilusi terbagi menjadi 2 yakni metode dilusi cair dan solid. Metode dilusi cair menerapkan prinsip pengenceran terhadap sampel uji sehingga menghasilkan beberapa konsentrasi pengenceran yang akan ditambahkan suspense bakteri pada media tersebut. Hasil ini mengharapakan adanya sensitivitas kontak antara sampel uji dengan bakteri yang tinggi. Sedangkan metode dilusi agar/ solid dilakukan pada media agar yang berisi inokulasi bakteri dan zat antimikroba. Metode dilusi agar banyak digunakan untuk penentuan Konsentrasi Hambat Minimum (KHM) yang ditandai dengan adanya pertumbuhan koloni bakteri (Nurul et al., 2023).

Menurut (CLSI - Clinical & Laboratory Standards Institute, 2013), kategori interpretative dari diameter zona hambat yang digunakan dalam uji aktivitas antibakteri terbagi menjadi 3, yaitu *Susceptible* (S) dimana isolate bakteri dihambat oleh konsentrasi agen antimikroba yang biasanya dapat dicapai ketika dosis yang direkomendasikan untuk mengobati lokasi infeksi digunakan; *Intermediate* (I)



mencakup isolate dengan KHM mendekati konsentrasi obat yang biasanya tercapai di darah atau jaringan dengan respon klinis yang mungkin lebih rendah dibanding isolate pada kategori *Susceptible* dengan dosis yang digunakan lebih tinggi dari biasanya; sedangkan *Resistant* (R) mengacu pada isolate bakteri yang terhambat pada konsentrasi terendah dari konsentrasi antimikroba dosis standar umumnya. Kategori ini memungkinkan terjadi mekanisme resistensi karena rendahnya konsentrasi yang menghambat terhadap isolate dan belum terbukti secara konsisten dalam studi pengobatan.

## 2.6 Gel

### 2.6.1 Definisi Gel

Sediaan gel menurut Farmakope Indonesia edisi VI adalah sistem semipadat terdiri dari suspensi yang dibuat dari partikel anorganik yang kecil atau molekul organik yang besar, terpenetrasi oleh suatu cairan. Gel adalah sediaan yang mengandung banyak air dan memiliki penghantaran obat lebih baik sehingga ketika dioleskan pada kulit tidak akan menimbulkan bekas, mudah menyerap, nyaman digunakan dan menghasilkan sensasi dingin ketika digunakan (Agustiani et al., 2022).

Gel merupakan sediaan yang membutuhkan basis untuk menghasilkan sediaan yang memiliki stabilitas dan kompatibilitas yang tinggi, toksisitas yang rendah dan memiliki waktu kontak yang tinggi dengan kulit (Astuti et al., 2018). *Gelling agent* merupakan bahan yang paling penting dalam formulasi sediaan gel karena konsentrasi yang diberikan dapat mempengaruhi sifat dan stabilitas fisik sediaan. Penyerapan zat aktif pada sediaan gel ketika diaplikasikan ke tempat target akan dipengaruhi berdasarkan viskositas yang dihasilkan sehingga sediaan tersebut perlu dilakukan pengujian terhadap sifat dan stabilitas fisiknya (Sawiji, 2024). *Gelling agent* terbagi menjadi 3 jenis yakni berdasarkan polimer alami, polimer semi sintetik dan polimer sintetik.

- a. Polimer alami adalah basis yang secara alami dapat disintesis oleh makhluk hidup dan ditemukan pada protein dan polisakarida. Polimer alami yang banyak digunakan sebagai *gelling agent* adalah gelatin yang berasal dari

protein, sedangkan gelling agent seperti pektin, gellan gum, natrium alginate, xanthan gum dan karagenan berasal dari polisakarida (Depkes RI, 2020).

- b. Polimer semi sintetik adalah polimer yang dibentuk dari polimer alami dengan modifikasi kimia seperti metil selulosa yang termasuk kedalam turunan selulosa. Contoh lain dari gelling agent dengan polimer semi sintetik adalah Hydroxyethyl cellulose (HEC), Hydroxypropyl cellulose (HPC), Sodium Carboxymethyl cellulose (Na. CMC) dan Hydroxypropyl methyl cellulose (HPMC) (Agustiani et al., 2022).
- c. Polimer sintetik adalah polimer yang dibuat dalam kondisi in-vitro oleh manusia. Carbomer dan Polyvinyl Alcohol (PVA) adalah polimer sintetik yang banyak digunakan sebagai formulasi pada sediaan farmasi dengan cara penggunaan topical (Agustiani et al., 2022).

### 2.6.2 Evaluasi Gel

#### 1) Uji Organoleptik

Uji organoleptik dalam evaluasi sediaan gel dilakukan untuk melihat secara visual terhadap bau, warna dan konsistensi dari sediaan. Pengujian dilakukan untuk menilai kualitas sediaan secara visual (Yusuf et al., 2017).

#### 2) Uji Homogenitas

Uji homogenitas dilakukan dengan cara mengoleskan sejumlah gel pada objek glass dan diamati partikel yang terlihat pada objek glass. Sediaan gel dikatakan memiliki homogenitas yang baik jika hasil pengujian tidak menunjukkan adanya partikel kasar. Homogenitas gel tercapai ketika partikel-partikel dalam sediaan tersebar secara merata hingga konsentrasinya seragam diseluruh bagian (Afifah & Nurwaini, 2019). Menurut SNI No. 06-2588, sediaan gel yang baik yaitu yang tidak memiliki butiran kasar maupun gumpalan dalam sediaan gel tersebut.

#### 3) Uji pH

Uji pH merupakan sistem operasional yang hasil pengukurannya dapat dibandingkan antar laboratorium. Nilai pH diukur dengan alat potensiometrik (pH meter) yang sudah dibakukan dan memiliki ketelitian hingga 0,02 unit pH menggunakan elektroda kaca dan pembanding yang sesuai. Pengujian nilai pH

pada suatu sediaan dilakukan pada suhu  $25^{\circ} \pm 2^{\circ}$ , kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi (Depkes RI, 2020).

Rentang nilai pH pada sediaan yang kontak langsung dengan kulit sebaiknya tidak terlalu asam dan tidak terlalu basa. Karena jika terlalu asam dapat mengiritasi kulit dan jika sediaan memiliki pH tinggi basa akan menyebabkan kulit bersisik. (Sawiji, 2024). Badan Standarisasi Nasional SNI No. 06-2588 menyebutkan bahwa rentang pH untuk sediaan gel adalah 4,5-6,5. Rentang pH tersebut sama dengan pH fisiologis dari kulit manusia yaitu pada pH 4,5-6,5.

#### 4) Uji Daya Sebar

Pengujian daya sebar gel dilakukan untuk menggambarkan kemampuan sediaan menyebar pada lokasi pemakaian, sediaan gel memiliki daya sebar yang baik jika memiliki daya sebar sebesar 5-7cm saat dioleskan pada kulit menurut pernyataan dari SNI No. 06-2588. Daya sebar merupakan pengujian yang berhubungan dengan formula gelling agent pada sediaan dimana, semakin tinggi konsentrasi gelling agent maka semakin rendah nilai disperse pada formula dan menyebabkan gel tertahan untuk mengalir dan menyebar (Agustiani et al., 2022).

#### 5) Uji Daya Lekat

Uji daya lekat dilakukan untuk mengetahui lamanya waktu yang dibutuhkan suatu sediaan gel untuk melekat pada permukaan kulit sampai zat aktif dalam sediaan terabsorpsi. Semakin lama gel melekat dengan kulit maka semakin besar pula efek yang ditimbulkan (Rohmani & Kuncoro, 2019). Uji daya lekat dinyatakan dalam satuan waktu yang diperlukan sampai kedua objek terlepas pada saat pengujian dengan syarat daya lekat lebih dari 1 detik (Yusuf et al., 2017).

#### 6) Uji Viskositas

Kekentalan adalah sifat cairan yang menggambarkan hambatan terhadap aliran. Kekentalan didefinisikan sebagai gaya yang dibutuhkan untuk menggerakkan permukaan datar melewati permukaan lain secara terus menerus dengan ruang diantaranya diisi cairan yang akan diukur kekentalannya dengan satuan poise atau sentipoise (cP). Uji viskositas memerlukan suatu pengendalian suhu

terhadap zat yang diuji secara tepat, karena perubahan suhu dapat mempengaruhi kekentalan secara signifikan dengan suhu yang dijaga dalam rentang  $\pm 0,1^{\circ}\text{C}$ . Contoh alat viskometer yang sering digunakan adalah viscometer Brookfield, Rotovisco dan stormer (Depkes RI, 2020). Pengukuran kekentalan memerlukan Nilai standar viskositas yang baik untuk sediaan gel menurut SNI 16-4380-1996 adalah 3000-50000 cP (Wahidah et al., 2024).

## 7) Uji Stabilitas

Uji stabilitas merupakan pengujian yang harus dilakukan pada bahan obat yang dikemas dalam sebuah sistem penutup wadah yang sama dan/ atau mensimulasikan kemasan yang diusulkan dalam penyimpanan dan distribusi. Menurut (International Council for Harmonisation, 2003), Uji stabilitas dibagi menjadi 3 cara yaitu, uji stabilitas jangka panjang (long term studies), intermediate dan dipercepat (accelerated).

### a. Jangka Panjang (*Long Term*)

Uji stabilitas jangka panjang dilakukan jika frekuensi pengujian memadai untuk menentukan profil stabilitas suatu zat dalam obat. Untuk zat obat dengan periode uji ulang yang diusulkan minimal selama 6 bulan dengan frekuensi pengujian pada kondisi penyimpanan dilakukan setiap 3 bulan pada tahun pertama, setiap 6 bulan pada tahun kedua dan setiap tahun berikutnya hingga mencapai periode uji ulang yang diusulkan.

**Tabel 1.** Uji Stabilitas Jangka Panjang

Penyimpanan	Kondisi Penyimpanan	Periode waktu
General case	$25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 60\% \text{ RH} \pm 5\% \text{ RH}$ atau $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 60\% \text{ RH} \pm 5\% \text{ RH}$	12 bulan
Refrigerator	$5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$	12 bulan
Freezer	$-20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$	12 bulan

Iklim di setiap negara yang ada di dunia berbeda-beda. Uji stabilitas suatu sediaan farmasi harus dilakukan sesuai dengan iklim negara tersebut. Menurut ICH guideline untuk uji stabilitas, iklim di dunia terbagi menjadi lima, yaitu:

**Tabel 2.** Uji Stabilitas Jangka Panjang Menurut Zona Iklim

Zona Iklim	Kondisi Penyimpanan	Periode Waktu
Zona I	21°C ± 2°C/ 45% RH ± 5% RH	12 bulan
Zona II	25°C ± 2°C/ 60% RH ± 5% RH	12 bulan
Zona III	30°C ± 2°C/ 35% RH ± 5% RH	12 bulan
Zona IV a	30°C ± 2°C/ 65% RH ± 5% RH	12 bulan
Zona IV b	30°C ± 2°C/ 75% RH ± 5% RH	12 bulan

## b. Uji Stabilitas Intermediate

Saat uji stabilitas dengan kondisi penyimpanan perantara (Intermediate) digunakan sebagai akibat dari perubahan signifikan pada kondisi penyimpanan dipercepat.

**Tabel 3.** Uji Stabilitas Intermediate

Penyimpanan	Kondisi Penyimpanan	Periode waktu
General case	30°C ± 2°C/ 60% RH ± 5% RH	6 Bulan

c. Uji Stabilitas Dipercepat (*Accelerated*)

Pada uji stabilitas dipercepat, terdapat minimal tiga titik waktu pengujian yang termasuk kedalam titik waktu awal dan akhir misalnya pada 0, 3 dan 6 bulan dari studi 6 bulan yang dirkomendasikan.

**Tabel 4.** Uji Stabilitas Dipercepat

Penyimpanan	Kondisi Penyimpanan	Periode waktu
General case	40°C ± 2°C/ 75% RH ± 5% RH	6 bulan
Refrigerator	25°C ± 2°C/ 60% RH ± 5% RH	6 bulan

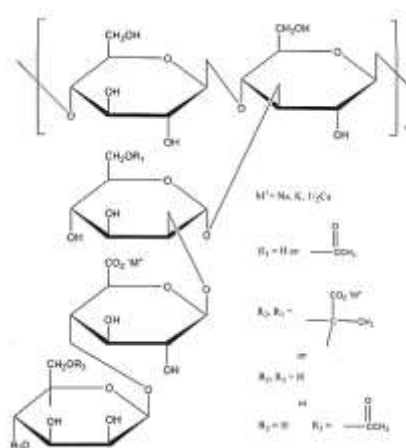
## 2.7 Preformulasi Sediaan Gel

### 2.7.1 Xanthan Gum

Xanthan gum merupakan hetero polisakarida yang memiliki Berat Molekul besar dan terdiri dari unit berulang yang mengandung lima residu gula; dua glukosa, dua mannose dan satu asam glukuronat. Struktur kimia xanthan gum mempunyai rantai ikatan  $\beta$  (1,4) D-glukosa yang menyerupai struktur seluloosa. Sedangkan pada rantai cabangnya terdiri dari mannose asetat dan asam glukuronat. Xantan

gum berbentuk serbuk halus berwarna krem atau putih dan tidak berbau (Warren, 2017).

Dalam bidang industri seperti farmasi, xanthan gum banyak digunakan sebagai basis gelling agent karena bersifat pseudoplastic dimana viskositas akan menurun seiring dengan peningkatan laju geser dan akan menghasilkan viskositas yang normal kembali ketika tegangan tersebut dihentikan. Xanthan gum stabil pada rentang pH yang luas yakni 2-12 dengan stabilitas maksimum pada pH 4-10 dan suhu 10-60°C dengan konsentrasi yang digunakan sebagai gelling agent kurang dari 1%. Xanthan gum tidak stabil saat digunakan bersama zat pengoksidasi seperti persulfate, peroksida dan hipoklorit karena dapat menyebabkan depolimerisasi. Kemudian, xanthan gum juga dapat berinteraksi dengan beberapa bahan aktif seperti amitriptyline, tamoxifen dan verapamil (Warren, 2017).

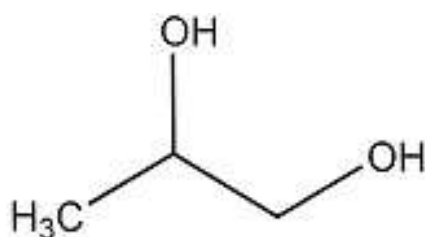


**Gambar 4.** Struktur Xanthan gum (Warren, 2017)

### 2.7.2 Propilen glikol

Propilen glikol adalah cairan jernih dengan tekstur kenyal, tidak berwarna, tidak berbau, rasanya manis dan agak asam seperti gliserin. Propilen glikol berfungsi sebagai humektan atau berperan dalam menjaga kestabilan air pada sediaan gel dengan konsentrasi yang digunakan 15%. Selain sebagai humektan, propilen glikol juga digunakan sebagai antimikroba preservative, plasticizing agent dan pelarut. Propilen glikol stabil pada suhu dingin dan pada wadah tertutup rapat. Namun, dalam kondisi terbuka dan suhu tinggi, senyawa ini cenderung teroksidasi

dan menghasilkan produk seperti propionaldehid, asam laktat, asam piruvat dan asam asetat sehingga propilen glikol tidak cocok digabungkan dengan reagen pengoksidasi seperti potassium pemanganat. Akan tetapi propilen glikol dapat stabil secara kimia dengan tambahan etanol 95% (Warren, 2017).



**Gambar 5.** Struktur Propilen glikol (Warren, 2017)

### 2.7.3 DMDM Hydantoin

DMDM Hydantoin adalah pengawet dengan spektrum antimikroba pada DMDM Hydantoin cukup luas, larut dalam air dan stabil pada rentang pH dan suhu yang luas. Dengan kelebihan tersebut DMDM Hydantoin banyak digunakan sebagai pengawet dalam beberapa sediaan farmasi bidang kosmetik (Riski et al., 2023). Dalam formulasi suatu sediaan kosmetik, konsentrasi yang baik pada DMDM Hydantoin sebagai pengawet adalah 0,1-1% (Nurdianti, 2018).



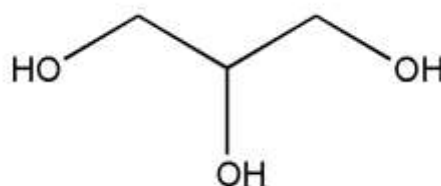
**Gambar 6.** Struktur DMDM Hydantoin (Pubchem, 2025)

### 2.7.4 Gliserin

Gliserin adalah cairan bening, tidak berwarna, tidak berbau, kental dan higroskopis memiliki rasa manis sekitar 0,6 kali lebih manis dibandingkan dengan sukrosa. Gliserin digunakan dalam berbagai formulasi farmasi, termasuk sediaan

oral, otic, oftalmik, topical, suppositoria dan parenteral. Dalam formulasi farmasi sediaan topical dan kosmetik, gliserin dimanfaatkan sebagai humektan dan emolien dengan konsentrasi masing-masing <30% (Warren, 2017).

Gliserin memiliki sifat higroskopis dan tidak rentan terhadap oksidasi jika dalam kondisi penyimpanan normal. Akan tetapi, jika dipanaskan gliserin dapat terurai dan menghasilkan acrolein yang beracun. Secara kimia, gliserin akan stabil dalam campuran air, etanol (95%) dan propilen glikol. Perubahan warna menjadi hitam pada gliserin akan terjadi jika gliserin terpapar cahaya dan bersentuhan dengan seng oksida atau bismut nitrat basa (Warren, 2017).



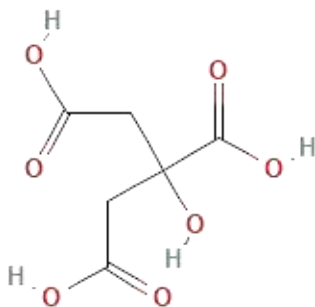
**Gambar 7.** Struktur Gliserin (Warren, 2017)

#### 2.7.5 Asam Sitrat

Asam sitrat berbentuk kristal tidak berwarna atau tembus Cahaya, atau berupa serbuk kristal putih yang berfluoresensi. Senyawa ini tidak berbau dan memiliki rasa asam yang kuat dengan struktur kristal ortorombik. Asam sitrat adalah bahan yang digunakan secara luas dalam formulasi farmasi sebagai pengatur pH suatu sediaan (Warren, 2017).

Asam sitrat dapat kehilangan air kristalnya saat terkena udara kering atau dipanaskan hingga sekitar 40°C. Dalam udara yang lembap, asam sitrat bisa sedikit mencair dan larutan encer dalam air tersebut dapat mengalami fermentasi jika dibiarkan terlalu lama, sehingga sebaiknya disimpan dalam wadah yang tertutup rapat ditempat yang sejuk dan kering (Warren, 2017). Asam sitrat tidak cocok dicampur dengan beberapa zat seperti kalium tartrat, karbonat dan bikarbonat dari golongan alkali dan alkali tanah, asetat dan sulfida. Sementara, asam sitrat tidak cocok dengan bahan pengoksidasi dan nitrat karena campurannya berpotensi bisa meledak (Warren, 2017).





**Gambar 8.** Struktur Asam Sitrat (Pubchem, 2025)

### 2.7.6 Aquadest

Aquadest atau purified water ( $\text{H}_2\text{O}$ ) adalah cairan jernih, tidak berwarna, tidak berbau dan tidak berasa. Berdasarkan Farmakope Indonesia, purified water adalah air yang memenuhi persyaratan sebagai air minum yang dimurnikan dengan cara destilasi, penukaran ion, osmosis balik atau proses lain yang sesuai. Aquadest juga merupakan air murni yang tidak mengandung zat tambahan lain (Depkes RI, 2020). Purified water merupakan pelarut yang digunakan dalam formulasi sediaan obat. Secara kimia, air stabil dalam semua keadaan fisik seperti es, cair maupun uap. Dalam formulasi farmasi, air dapat bereaksi dengan obat dan bahan tambahan lainnya yang rentan terhadap hidrolisis dan pada lingkungan dengan suhu tinggi (Warren, 2017).



**Gambar 9.** Struktur Air (Pubchem, 2025)