

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Jerawat merupakan penyakit kulit yang terjadi pada *pilosebaceous* dan merupakan penyakit kulit inflamasi kronis yang paling umum pada folikel rambut (Agesti, Dyah Astuti dan Mustika, 2020). Jerawat diklasifikasikan menjadi 3 jenis yaitu *acne vulgaris*, *acne rosacea*, dan *acne inversa* (*hidradenitis suppurativa*). *Acne vulgaris* merupakan proses inflamasi kronis yang muncul dengan 2 jenis lesi secara klinis yaitu noninflamasi (komedo) dan inflamasi (papula, nodul dan pustula) (Alsulaimani *et al.*, 2020). Pada *acne rosacea* tidak terlihat adanya komedo, kulit yang mengalami *acne rosacea* akan memiliki pH yang meningkat, kehilangan air transepidermal yang lebih besar, dan tingkat hidrasi kulit menurun (Martins *et al.*, 2021). *Acne inversa* merupakan penyakit radang kulit dan jaringan subkutan yang menyakitkan dan berasal dari folikel rambut (Dunstan *et al.*, 2021). Beberapa faktor yang bisa menyebabkan terjadinya jerawat yaitu peningkatan laju ekskresi sebum, keratinisasi abnormal, proliferasi dari mikroorganisme (contohnya *Cutibacterium acnes*) (Kurokawa and Nakase, 2020). Oleh sebab itu, masyarakat menggunakan antibiotik sebagai terapi untuk jerawat (Frihendranus *et al.*, 2022). Resistensi yang disebabkan oleh antibiotik menyebabkan penelitian-penelitian sebelumnya memformulasikan bahan herbal sebagai antibakteri (Gupta, Jeyakumar and Lawrence, 2021).

Beberapa penelitian telah dilakukan dengan menggunakan jeruk nipis dikarenakan kemampuan *Citrus aurantifolia* sebagai antibakteri (Asnaashari *et al.*, 2023). Jeruk nipis memiliki kemampuan antibakteri melalui mekanisme yang bervariasi tergantung dari komponen buah. Senyawa yang paling dominan dari *C. aurantifolia* yaitu *limonene* (Tavallali *et al.*, 2021). *Limonene* merupakan senyawa lipofilik dan termasuk dalam golongan terpen

yang dapat merusak morfologi sel, dinding sel bakteri, membran sel (menyebabkan kebocoran bahan intraseluler sehingga terjadi kematian sel), dan meningkatkan permeabilitas membran (Nurzyńska-Wierdak, Pietrasik and Walasek-Janusz, 2023). Oleh sebab itu, *limonene* bisa digunakan untuk mengobati jerawat serta terdapat senyawa lain yang berfungsi sebagai antibakteri yaitu fenolik dan turunannya (Indriyani *et al.*, 2023). Flavonoid juga dapat mendenaturasi asam amino dan enzim sehingga dinding sel membran bakteri menjadi rusak (Frihendranus *et al.*, 2022). Aktivitas antibakteri jeruk nipis terhadap Gram positif lebih tinggi dibandingkan Gram negatif karena pada Gram negatif terdapat membran luar dinding sel bakteri yang bertindak sebagai penghalang (Safaeian Laein *et al.*, 2021).

Penelitian terdahulu yang dilakukan oleh Frihendranus dkk (2022) menggunakan perasan jeruk nipis dengan konsentrasi yang digunakan yaitu 12,5%; 25%; 50%; 100% yang setara dengan 1,25%; 2,5%; 5%; 10% ekstrak kental didapatkan hasil bahwa konsentrasi 10% memiliki rata-rata zona hambat bakteri *Cutibacterium acnes* paling besar yaitu 18,7 mm dan merupakan konsentrasi terbaik dalam penelitian ini. Selain itu, ditunjukkan pada konsentrasi 5% dan 10% termasuk efektif sebagai antibakteri, sedangkan pada konsentrasi 1,25% dan 2,5% termasuk kurang efektif. Penelitian oleh Prakash dkk (2022) menggunakan air perasan jeruk nipis pada konsentrasi 25%; 50%; 75%; 78%; 80% yang setara dengan 2,5%; 5%; 7,5%; 7,8%; 8% ekstrak kental diformulasikan menjadi bentuk sediaan gel. Pada uji zona hambat pertumbuhan terhadap bakteri *Staphylococcus epidermidis* dan *Cutibacterium acnes*. Didapatkan hasil formula sediaan gel terbaik dan zona hambat pertumbuhan terbesar yaitu F5 dengan konsentrasi sari jeruk nipis 80% terhadap *Staphylococcus epidermidis* dan *Cutibacterium acnes* berturut-turut yaitu 22,4 mm dan 24,5 mm. Penelitian lain dari Sormin dkk (2023) dengan menguji aktivitas ekstrak kulit jeruk nipis menggunakan

pelarut etanol terhadap bakteri *Cutibacterium acnes* dan *Staphylococcus epidermidis* pada berbagai konsentrasi yaitu 0,05% hingga 15% didapatkan bahwa penghambatan pertumbuhan bakteri yang efektif pada konsentrasi 5% (*Cutibacterium acnes*) yaitu sebesar $10,23 \pm 0,15$ mm dan 7% (*Staphylococcus aureus*) yaitu $10,17 \pm 0,15$ mm. Berdasarkan penelitian terdahulu, umumnya digunakan ekstrak kental jeruk nipis pada konsentrasi 0,05% hingga 15% maka pada penelitian ini akan dilakukan formulasi menggunakan ekstrak kering jeruk nipis dengan konsentrasi 10% dengan optimasi pada konsentrasi bahan peningkat penetrasi dan *solubilizer* agar meningkatkan penetrasi bahan aktif menuju target dan kelarutan bahan aktif.

Ekstrak yang digunakan pada penelitian ini adalah ekstrak total karena efektivitas ekstrak bahan herbal dalam menghambat pertumbuhan bakteri berkaitan dengan efek sinergis antara senyawa aktif ekstrak tersebut. Aksi sinergis tersebut berasal dari efek yang berbeda-beda (Vaou *et al.*, 2021). Jenis ekstrak yang digunakan yaitu ekstrak kering dan diperoleh dari PT Bali Extract Utama. Penggunaan ekstrak kering dilakukan karena mengandung metabolit bioaktif yang tinggi, memiliki stabilitas yang lebih baik dibandingkan ekstrak cair dan kental karena kadar air yang lebih rendah, serta memudahkan proses formulasi dalam penggunaan dosis yang tepat (ElNaker *et al.*, 2021). Ekstraksi dilakukan dengan menggunakan metode maserasi dan pelarut yang digunakan yaitu pelarut campur etanol dan air dengan rasio 4 : 1. Penggunaan pelarut campur tersebut dikarenakan limonene tidak larut dalam air sehingga dengan adanya etanol dapat membantu meningkatkan kelarutan dan rendemen dari limonene serta adanya air dapat menyebabkan sel tumbuhan membengkak sehingga difusi pelarut ke dalam sel tumbuhan menjadi lebih mudah (Phucharoenrak, Muangnoi and Trachootham, 2022). Pengeringan ekstrak dilakukan dengan metode *vacuum dryer* dan pada pembuatan ekstrak kering tersebut digunakan pengisi yaitu maltodekstrin

yang dapat meningkatkan kelarutan serbuk hasil produksi karena kelarutan yang baik (Pashazadeh *et al.*, 2021).

Pengobatan jerawat dengan melakukan formulasi pada sediaan gel menggunakan bahan aktif ekstrak kering jeruk nipis ditujukan pada *target site* yaitu epidermis (Farfán, Gonzalez and Vives, 2022). Epidermis mengandung fosfolipid, *ceramide*, air, *sphingomyelin*, lipid polar, glikolipid, keratin, granul, keratohialin dan enzim hidrolitik (Annisa, 2020; Bollag *et al.*, 2020). Pada epidermis terdapat beberapa lapisan, pada lapisan *stratum corneum* bersifat lipofilik dan lapisan dibawahnya bersifat hidrofilik (Christinne and Amalia, 2023). *Target site* tersebut dapat dicapai melalui rute penetrasi secara trans-epidermal interسلuler. Formulasi gel menggunakan ekstrak kering jeruk nipis pada penelitian ini ditujukan untuk pengobatan jerawat tipe *vulgaris* dan *rosacea*, jeruk nipis termasuk dalam spektrum luas dalam melawan bakteri Gram positif dan negatif (Nurzyńska-Wierdak, Pietrasik and Walasek-Janusz, 2023).

Jerawat tipe *vulgaris* mengalami inflamasi kronis dan dapat berkembang menjadi jaringan parut (Leung *et al.*, 2021). *Limonene* dapat menghambat pertumbuhan *Cutibacterium acnes*, mengurangi peradangan, mengurangi pembentukan jaringan parut dan membantu meringankan keparahan *acne vulgaris* (Kelvin dan Wijayadi, 2022). Pada tipe *acne rosacea* terdapat inflamasi dan memiliki karakteristik kemerahan yang disebabkan oleh dilatasi pembuluh darah, kulit kering akibat tingkat hidrasi kulit yang menurun, dan *barrier* kulit terganggu sehingga sering mengalami rasa terbakar, perih, dan gatal (Martins *et al.*, 2021). *Limonene* memiliki efek antiinflamasi dengan menghambat mediator inflamasi dan penurunan permeabilitas pembuluh darah (Anandakumar, Kamaraj and Vanitha, 2021). Selain itu, dapat meningkatkan retensi obat di kulit yang memperpanjang durasi kerja obat dan meningkatkan kemanjuran pengobatan *rosacea* dan

secara signifikan dapat mengurangi kemerahan pada kulit (Silva-Abreu *et al.*, 2017). Bentuk sediaan gel juga dapat membantu kulit agar tetap terhidrasi sehingga mengurangi rasa panas dan kering saat kulit mengalami *acne rosacea*. Selain itu, formulasi menggunakan bahan alam menghasilkan gel dengan lebih aman dan efektif untuk mengobati *acne rosacea* (Somnath Dange *et al.*, 2023).

Gel merupakan sediaan semisolid yang dimaksudkan untuk pemakaian luar pada kulit (Kumar, 2022). Berdasarkan pada pelarut yang digunakan maka gel dibagi menjadi 3 jenis yaitu hidrogel, organogel, dan xerogel (Bhuyan, Saha and Rabha, 2021). Formulasi yang ideal untuk jerawat harus menyebar dengan mudah dan meninggalkan sedikit residu atau sifat berminyak (Nand *et al.*, 2012). Sediaan gel memiliki keuntungan pada pengobatan jerawat karena tidak menyebabkan jerawat semakin parah karena tidak mengandung minyak (Ahad, Wahyuni and Umar, 2020). Pada penelitian ini menggunakan jenis gel hidrogel/basis pelarut air yang mengandung ekstrak herbal pada kulit jerawat dikarenakan dapat meningkatkan retensi air dan meningkatkan kemampuan agar kulit yang berwarna merah akibat jerawat memudar (Lin *et al.*, 2021). Bentuk sediaan tersebut memiliki keuntungan yaitu dapat bertahan lama di kulit atau memperpanjang waktu kontak obat pada kulit, memiliki penyerapan yang baik, mudah menyebar secara merata, dan lebih mudah dihapus dari kulit dibandingkan *ointment* dan krim (Agustiani, Sjahid dan Nursal, 2022).

Formula gel pada penelitian ini mengacu pada Ardana dkk (2015) yang menggunakan pengawet yaitu metil paraben dan propil paraben, *gelling agent* yaitu MC dengan muatan netral karena pada penelitian ini dilakukan modifikasi penambahan bahan aktif yaitu ekstrak kering jeruk nipis (*limonene*) yang memiliki muatan positif. Bahan aktif tersebut bersifat asam sehingga ditambahkan aminometil propanol yang berfungsi sebagai pH

regulator pada konsentrasi kurang dari 10% dan memiliki pH 11 (Burnet *et al.*, 2009). Bahan aktif harus dapat berpenetrasi hingga ke tempat penyebab jerawat, agar dapat masuk ke target maka *limonene* yang memiliki nilai log P sebesar 4,38 menunjukkan sifatnya yaitu lipofilik (cenderung tertahan pada stratum korneum) (Akhavan-Mahdavi *et al.*, 2022). *Limonene* harus melalui lapisan *stratum corneum* yang bersifat lipofilik dan lapisan dibawahnya bersifat hidrofilik (Christinne and Amalia, 2023) sehingga harus ditambahkan peningkat penetrasi (gliserin) yang memudahkan penembusan bahan aktif karena terdapat lapisan hidrofilik.

Bahan aktif tersebut sukar larut dalam air dikarenakan pada struktur *limonene* tidak terdapat ikatan hidrogen, ikatan ini yang berperan penting dalam meningkatkan kelarutan dalam air sehingga mempengaruhi penetrasi menuju target, maka dilakukan optimasi kombinasi antara gliserin dan propilenglikol. Humektan dapat menjaga kelembapan pada stratum korneum dan hidrasi kulit. Gliserin menjaga kelembaban kulit dengan menyerap air dari lingkungan karena berikatan dengan air di stratum korneum (Elmowafy, 2021). Gliserin dapat memperbaiki penyakit jerawat jika digunakan untuk mengatasi kulit yang kering serta banyak digunakan pada krim untuk pengobatan acne rosacea (Gold *et al.*, 2023). Selain itu, gliserin berfungsi sebagai *penetrant enhancer* yang dapat meningkatkan penetrasi bahan aktif menuju target sehingga efektivitas sediaan sebagai antibakteri dari menjadi meningkat dan propilenglikol sebagai *solubilizer* dapat meningkatkan kelarutan bahan aktif. Kelarutan bahan aktif yang meningkat akan memudahkan bahan aktif terlepas dari basis dan meningkatkan efektifitas antibakteri. Propilenglikol memiliki sifat lipofilik yang membantu dalam menembus dinding sel bakteri serta kombinasi keduanya dapat menghasilkan penetrasi yang lebih baik sehingga meningkatkan efektivitas sebagai antibakteri terhadap *Cutibacterium acnes* dan memberikan efek menghidrasi

kulit sehingga mengurangi rasa panas dan kering saat kulit mengalami jerawat (Okolie, 2022).

Pada penelitian ini optimasi kombinasi gliserin dan propilenglikol dilakukan dengan menggunakan metode *factorial design* dengan *software design expert*. Formula yang optimum akan menghasilkan kualitas sediaan yang baik dan memenuhi spesifikasi (Hidayat, Zuhrotun dan Sopyan, 2021). Metode *factorial design* menggunakan variabel faktor dan *level*, faktor merupakan variabel yang ditetapkan yaitu konsentrasi yang akan menghasilkan respon viskositas, pH, daya sebar, dan daya lekat, serta *level* merupakan nilai yang ditetapkan untuk faktor (Bolton and Bon, 2010). Alasan pemilihan respon tersebut adalah pH menunjukkan keamanan dan kenyamanan sediaan karena jika sediaan memiliki pH rendah atau bersifat asam dapat mengakibatkan iritasi pada kulit dan jika pH tinggi atau bersifat basa dapat menyebabkan kulit bersisik atau kering (Chellathurai *et al.*, 2023). Viskositas menunjukkan kekentalan, kestabilan dari sediaan gel dan dapat mempengaruhi penyebaran dari sediaan gel (Agustiani, Sjahid dan Nursal, 2022). Daya sebar digunakan untuk menunjukkan luas area dimana gel menyebar saat diaplikasikan, daya lekat dilakukan untuk mengetahui waktu yang dibutuhkan gel untuk melekat pada kulit (Chandrasekar and Kumar, 2020). Daya lekat yang semakin lama mengakibatkan semakin banyak zat aktif yang berdifusi ke dalam kulit sehingga absorpsi lebih tinggi. Rentang konsentrasi lazim yang digunakan mengacu pada penelitian terdahulu yaitu gliserin yang digunakan 5 – 10% dan propilenglikol sebesar 5 – 10%. Dipilih *level* batas bawah (-1) sebesar 5% dan *level* batas atas (+1) sebesar 10% untuk gliserin dan pada propilenglikol digunakan *level* batas bawah (-1) sebesar 5% dan *level* batas atas (+1) sebesar 10%.

Sediaan gel yang telah diformulasikan kemudian dilanjutkan evaluasi mutu fisik dan pengujian efektivitas sebagai antibakteri. Uji mutu fisik gel

meliputi organoleptis (bentuk, bau, dan warna), daya lekat, viskositas, pH, daya sebar, stabilitas, dan homogenitas (Booq *et al.*, 2021). Pengujian efektivitas sebagai antibakteri *Cutibacterium acnes* dilakukan dengan metode difusi sumuran yang menghasilkan daya hambat pertumbuhan bakteri. Data hasil pengujian yang bersifat parametrik meliputi daya sebar, daya lekat, daya antibakteri (daya hambat pertumbuhan bakteri), viskositas, dan pH akan dianalisis dengan menggunakan metode *one way anova* untuk membandingkan nilai antar formula, sedangkan untuk membandingkan nilai antar betas maka digunakan metode *independent t-test*. Apabila diidentifikasi terdapat hasil yang berbeda bermakna, maka dilanjutkan dengan uji *post-hoc* yaitu uji *tukey* (Wirawan, 2023). Data optimasi meliputi pH, viskositas, daya lekat, dan daya sebar diolah menggunakan *design expert* secara *yate's treatment* dengan $\alpha = 0,05$ (Bolton and Bon, 2010). Hasil analisa yang didapatkan digunakan untuk kemudian ditarik kesimpulan.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh dari konsentrasi gliserin dan propilen glikol serta interaksinya terhadap mutu fisik sediaan gel antijerawat ekstrak kering jeruk nipis, yang meliputi pH, viskositas, daya lekat, daya sebar, dan efektivitasnya sebagai antibakteri (DHP).
2. Bagaimana rancangan komposisi formula gel ekstrak kering jeruk nipis dengan menggunakan kombinasi gliserin dan propilenglikol yang optimum dan memenuhi persyaratan mutu fisik, yang meliputi pH, viskositas, daya lekat, dan daya sebar.

1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui pengaruh dari konsentrasi gliserin dan propilen glikol serta interaksinya terhadap mutu fisik sediaan gel antijerawat ekstrak kering jeruk nipis, yang meliputi pH, viskositas, daya lekat, daya sebar, dan efektivitasnya sebagai antibakteri (DHP).
2. Mengetahui rancangan komposisi formula gel ekstrak kering jeruk nipis dengan menggunakan kombinasi gliserin dan propilenglikol yang optimum dan memenuhi persyaratan mutu fisik, yang meliputi pH, viskositas, daya lekat, dan daya sebar.

1.4 Hipotesis Penelitian

1. Konsentrasi gliserin dan propilen glikol mempengaruhi mutu fisik sediaan gel antijerawat ekstrak kering jeruk nipis, ditinjau dari pH, viskositas, daya lekat, daya sebar, dan efektivitasnya sebagai antibakteri (DHP).
2. Rancangan komposisi formula gel ekstrak kering jeruk nipis dengan menggunakan kombinasi gliserin dan propilenglikol yang optimum memenuhi persyaratan mutu fisik, yang meliputi pH, viskositas, daya lekat, dan daya sebar.

1.5 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah yang berguna bagi peneliti selanjutnya dalam pembuatan sediaan gel antijerawat ekstrak kering jeruk nipis dengan menggunakan kombinasi gliserin sebagai peningkat penetrasi dan propilen glikol sebagai *solubilizer* yang memenuhi persyaratan mutu fisik dan pengujian efektivitas sebagai antibakteri. Selain

itu, dapat membantu mengembangkan perekonomian negara melalui peningkatan pendapatan petani.