

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kulit adalah organ terbesar dalam tubuh manusia, kulit manusia bertindak sebagai penghalang eksternal yang terdapat mikroorganisme membentuk komunitas mikroba komensal atau mikrobiota yang berkaitan dengan kesehatan kulit. Mikrobiota yang paling umum ditemukan di kulit yaitu *Corynebacterium*, *Propionibacterium* dan *Staphylococcus* (Alnabati *et al.*, 2021). Jerawat atau *acne vulgaris* merupakan penyakit inflamasi kronis kulit paling umum. Lesi jerawat dapat digolongkan menjadi dua jenis yaitu inflamasi (papula, pustula, nodul, kista) dan non-inflamasi (seborrhoea dan komedo terbuka atau tertutup) (Wierdak *et al.*, 2023). Terdapat beberapa faktor penyebab jerawat yaitu disfungsi kelenjar *sebaceous*, hiperproliferasi keratinosit, peningkatan produksi sebum di kelenjar *sebaceous* dan kolonisasi oleh *Cutibacterium acnes* yang menyebabkan terjadinya inflamasi (Mondragón *et al.*, 2022). Sebum yang menyumbat kelenjar *sebaceous* bersifat lipofilik dan mengandung berbagai macam lipid seperti squalene, wax ester, trigliserida, dan asam lemak bebas (Mayslich *et al.*, 2021). Komponen sebum yang berperan dalam patogenesis jerawat yaitu trigliserida. *Cutibacterium acnes* menghasilkan enzim lipase yang menghidrolisis trigliserida menjadi asam lemak bebas dan menyebabkan *follicular keratosis* (Chilicka *et al.*, 2022). Terdapat tiga jenis mikroorganisme Gram positif penyebab jerawat yaitu *Cutibacterium acnes*, *P. granulosum* dan *Staphylococcus epidermidis* (Shaymaa *et al.*, 2022).

Beberapa penelitian telah dilakukan menggunakan bahan herbal. Jeruk lemon (*Citrus limonum*) merupakan salah satu bahan herbal

mengandung metabolit sekunder yang berkhasiat sebagai antibakteri. Kandungan senyawa yang terdapat dalam jeruk lemon adalah flavonoid, asam fenolik, asam sitrat dan minyak atsiri yang kaya akan monoterpenoid bioaktif (Szczykutowicz *et al.*, 2020). Zat aktif yang berperan sebagai antibakteri terhadap *Cutibacterium acnes* yaitu D-limonene, dapat menghambat *Cutibacterium acnes* (MIC 0,31 $\mu\text{L.mL}^{-1}$) (Brah *et al.*, 2023). D-limonene merupakan senyawa golongan terpenoid yang banyak ditemukan pada bagian kulit buah lemon yaitu sebesar 69,9% (Szczykutowicz *et al.*, 2020). D-Limonene merupakan molekul yang sangat hidrofobik, praktis tidak larut dalam air (13,8 mg/L pada 25°C), larut dalam etanol (1:10), sedikit larut dalam gliserin (Gupta *et al.*, 2021) dan bermuatan negatif (Butturini and Fernández, 2022). Mekanisme kerja D-limonene sebagai antibakteri bekerja dengan merusak morfologi sel, dinding sel dan membran sel bakteri hingga menyebabkan kebocoran bahan intraseluler yang mengakibatkan kematian sel, meningkatkan permeabilitas membran, dan menurunkan aktivitas metabolisme (Wierdak *et al.*, 2023). Membran sel bakteri tersusun atas Protein β -barrel (LptD) yang merupakan protein esensial dari membran luar yang ada dalam lipopolisakarida (LPS), membentuk penghalang permeabilitas hidrofilik yang melindungi terhadap efek senyawa yang sangat hidrofobik (Gupta *et al.*, 2021). Selain D-limonene terdapat hesperidin yang memiliki aktivitas antimikroba, hesperidin merupakan flavonoid yang bentuk aglikonnya dapat menghambat pertumbuhan mikroba dengan mengganggu membran sel bakteri, inaktivasi enzim mikroba, dan aktivasi sistem imun inang (Choi and Lee, 2022).

Penelitian terdahulu oleh El-Kholany dkk. (2022) melakukan pengujian antibakteri menggunakan ekstrak kering kulit jeruk lemon menunjukkan aktivitas antibakteri terhadap bakteri *Staphylococcus aureus* bakteri Gram positif menggunakan metode difusi sumuran, dengan variasi

konsentrasi 5%; 7,5% dan 10% memberikan daya hambat kuat pada konsentrasi 7,5% yaitu 30 mm dan konsentrasi 10% yaitu 51 mm. Penelitian oleh Salam dkk. (2014) melakukan pengujian aktivitas antibakteri menggunakan ekstrak kental kulit jeruk lemon menunjukkan aktivitas antibakteri terhadap bakteri *Staphylococcus aureus* menggunakan metode difusi cakram dengan variasi konsentrasi 2,5% dan 5% memberikan daya hambat yang maksimal pada konsentrasi 5% sebesar 10 mm. Penelitian oleh Amengialue dkk. (2016) melakukan pengujian antibakteri menggunakan ekstrak kental kulit jeruk lemon menunjukkan aktivitas antibakteri terhadap bakteri *Staphylococcus aureus* menggunakan metode difusi sumuran dengan variasi konsentrasi 0,3%; 0,6%; 1,25%; 2,5%; 5% dan 10% memberikan rata – rata zona hambat terbesar yaitu 12,7 mm pada konsentrasi 10%.

Perbedaan dengan penelitian terdahulu yaitu pada penelitian terdahulu dilakukan oleh El-Kholany dkk. (2022), Salam dkk. (2014) dan Amengialue dkk. (2016) yang membuktikan aktivitas antibakteri menggunakan ekstrak kental kulit jeruk lemon dengan rentang konsentrasi yang digunakan yaitu 0,3 – 10%, sedangkan pada penelitian ini dilakukan pengujian aktivitas antibakteri menggunakan ekstrak kering kulit jeruk lemon yang diformulasikan dalam bentuk sediaan gel menggunakan variasi konsentrasi 5%; 7,5% dan 10%, dengan harapan perbedaan konsentrasi ekstrak dan bentuk ekstrak yang digunakan dapat memberikan daya hambat yang maksimal terhadap bakteri yang berbeda yaitu *Cutibacterium acnes*.

Ekstrak yang digunakan pada penelitian ini adalah ekstrak kering yang diperoleh dari PT Bali Extarct Utama (Klungkung, Bali). Alasan penggunaan ekstrak kering yaitu lebih mudah dalam penyimpanannya, didapatkan dalam konsentrasi yang lebih tinggi, kadar airnya <10% sehingga lebih stabil, tidak mudah rusak dan mengurangi resiko kontaminasi mikroba. Metode yang digunakan untuk mengeringkan ekstrak adalah *vacuum drying*

dengan menggunakan pelarut etanol. Metode pengeringan menggunakan *vacuum drying* cocok untuk bahan yang sensitif terhadap panas dan oksigen (Susilo *et al.*, 2022). Keuntungan metode pengeringan *vacuum drying* yaitu menggunakan suhu pengeringan yang rendah sehingga dapat menghindari terjadinya kerusakan bahan kering (Nusa, 2020). D-limonene memiliki titik didih 175,5-176°C dan titik leleh 74,3°C sehingga penggunaan suhu pengeringan yang tinggi dapat menyebabkan terjadinya reaksi oksidasi d-limonene menjadi bentuk teroksidasinya yaitu *carvone*, *limonene oxide*, *carveol*, dan *limonene hydroperoxide* (Gupta *et al.*, 2021).

Pada penelitian ini akan dilakukan formulasi sediaan gel jenis hidrofilik menggunakan ekstrak kulit jeruk lemon yang diduga mengandung senyawa aktif berkhasiat yaitu D-limonene untuk pengobatan jerawat jenis pustula dan ditargetkan ke lapisan kulit bagian epidermis yang mengandung trigliserida, sphingolipid, dan glikolipid (ceramide, kolesterol, fosfolipid, dan asam lemak) menggunakan jalur penetrasi *transepidermal intercellular*. Pustula merupakan lesi jerawat yang mengalami inflamasi ditandai dengan tampak pada permukaan kulit penuh dengan nanah, dan berwarna kemerah di bagian dasar dengan bagian tengah berwarna kekuningan atau keputihan ditandai dengan lesi bulat kecil yang meradang serta terasa nyeri ketika disentuh, diameter dari lesi jerawat pustula <5 mm (Hasanah *et al.*, 2022). D-limonene mengandung gugus isoprena yang dapat bertindak sebagai antibakteri dengan menghancurkan struktur biofilm dari mikroba sehingga mengurangi populasi *Cutibacterium acnes*, *Staphylococcus epidermidis* dan *Staphylococcus aureus*, serta mikroba lainnya yang berkolonisasi di kulit dan dapat menekan sekresi sebum berlebih yang menyebabkan pembentukan lesi jerawat (Wierdak *et al.*, 2023).

Beberapa sediaan gel yang ada di pasaran, seperti *moisturizer gel* yang mengandung ekstrak *Chamomilla Recutita Flower*. Di pasaran belum

ditemukan atau bahkan tidak ada sediaan gel yang menggunakan bahan alam jeruk lemon untuk pengobatan jerawat sehingga pada penelitian ini dilakukan pengembangan dengan memformulasikan sediaan gel jenis hidrofilik menggunakan ekstrak kulit jeruk lemon untuk pengobatan jerawat. Gel merupakan sediaan semisolid dimana polimer atau molekul rantai panjang dalam fase internal berikatan silang dan berinteraksi menjebak fase eksternal dalam struktur. Gel memiliki kelebihan yaitu mudah dibersihkan pada permukaan kulit, dapat meningkatkan penyerapan dan melepaskan bahan aktif secara langsung sehingga dapat memberikan efek lebih cepat (Chellathurai *et al.*, 2023). Karakteristik sediaan gel yaitu tidak mengandung minyak yang dapat memperparah jerawat dan memiliki kandungan air yang tinggi sehingga dapat menghidrasi *stratum corneum* dan mengurangi resiko peradangan akibat akumulasi minyak dalam pori-pori (Ahad *et al.*, 2020). Tantangan utama dalam formulasi sediaan gel antijerawat ekstrak kulit jeruk lemon adalah penghantaran sediaan untuk menembus *barrier* kulit dan melepaskan zat aktif berkhasiat untuk dapat memberikan efek, zat aktif berkhasiat d-limonene bersifat hidrofobik cenderung tidak dapat menembus lapisan kulit karena adanya resistensi permeasi kulit yang disebabkan karena *stratum corneum* yang merupakan lapisan terluar kulit setebal 15 – 20 mm terdiri dari korneosit dan berbagai jenis lipid sehingga membatasi kecepatan penyerapan obat transdermal (*rate-limiting barrier*), penambahan *penetrant enhancers* dalam formula dapat meningkatkan penetrasi obat dan difusi obat melalui membran sel (Tasman *et al.*, 2023). Formula sediaan gel pada penelitian ini yang mengacu pada buku *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology* (Swarbrick, 2013) dengan bahan-bahan yang digunakan yaitu carbomer 941, *glycerine*, *triethanolamine*, *preservative*, dan akuades yang kemudian dilakukan modifikasi formula dengan mengganti bahan carbomer 941 menjadi carbomer 940 dan gliserin menjadi propilen glikol yang

berfungsi sebagai *penetration enhancers*. Propilen glikol sebagai *penetration enhancers* menembus kulit dan melunakkan lapisan keratin pada lapisan kulit dan juga menghidrasi kulit untuk menurunkan *barrier resistance* secara *reversibel* (Carrer *et al.*, 2020). Pada penelitian ini menggunakan propilen glikol konsentrasi 5% sebagai *penetration enhancers*, mengacu pada penelitian yang dilakukan oleh Tasman dkk. (2023) memformulasikan sediaan gel menggunakan *gelling agent* carbomer 940 dan propilen glikol sebagai *penetration enhancers* dengan variasi konsentrasi 5%; 7,5% dan 10%.

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Tasman dkk. (2023) didapatkan hasil semakin tinggi konsentrasi propilen glikol maka pH sediaan akan semakin meningkat dan menyebabkan iritasi kulit, pada konsentrasi 5% memberikan hasil uji mutu fisik meliputi pH, daya lekat, daya sebar, dan viskositas yang memenuhi syarat, parameter uji daya lekat saat konsentrasi 5% menunjukkan hasil waktu terlama gel melekat pada kulit selama 14 detik. Semakin lama gel melekat dengan kulit maka akan memungkinkan pelepasan zat aktif yang lebih tinggi pada kulit sehingga dapat menembus kulit untuk memberikan efek terapeutik. *Gelling agent* yang digunakan pada penelitian ini adalah carbomer. Jenis carbomer yang digunakan pada penelitian ini adalah carbomer 940. Carbomer 940 memiliki memiliki stabilitas yang lebih tinggi, dan ketahanan terhadap serangan mikroba, selain itu saat konsentrasi yang rendah carbomer 940 memiliki efisiensi yang sangat baik dibandingkan dengan carbomer 941 carbomer 940 dapat memberikan viskositas yang signifikan terhadap sediaan gel yang berkaitan erat dengan stabilitas sediaan gel. Carbomer 940 bermuatan negatif dan bersifat asam, bila didispersikan dengan air akan terbentuk pH asam dan tidak dapat membentuk matriks gel yang baik, sehingga ditambahkan *triethanolamine* sebagai *alkalizing agent* untuk menetralkan gugus asam karboksilat bebas dari carbomer 940 hingga

mencapai pH $6,8 \pm 0,2$ (Shukr and Metwally, 2013), hal ini berkaitan pH dan matriks gel melalui pembentukan rantai polimer (Safitri *et al.*, 2021). Perbandingan carbomer 940 dengan *triethanolamine* 1,5:1 (Lubrizol, 2009). *Preservative* yang digunakan yaitu fenoksietanol, fenoksietanol memiliki spektrum aktivitas antimikroba yang luas dalam formulasi sediaan kosmetik, efektif terhadap bakteri Gram-positif, misalnya, *Staphylococcus aureus*, bakteri Gram-negatif, misalnya, *Pseudomonas aeruginosa*, dan ragi, seperti *Candida albicans* dan jamur. Zat ini menunjukkan efek penghambatan yang lebih rendah terhadap bakteri mikrobioma kulit dibandingkan pengawet lain, seperti metilparaben dan metilisotiazolinon (Poddebnik and Kalinowska, 2024).

Sediaan gel yang dibuat akan dievaluasi uji mutu fisik dan efektivitasnya. Uji mutu fisik terdiri dari 6 uji yang meliputi organoleptis (bentuk, warna, kejernihan), homogenitas, daya sebar, pH, daya lekat dan viskositas. Uji efektivitas sebagai antibakteri menggunakan metode difusi sumuran. Penentuan parameter antibakteri menggunakan DHP yang mengacu pada Greenwood dkk. (2010) daya antibakteri berdasarkan diameter zona hambat terbagi menjadi kuat diameter zona hambat > 20 mm, sedang 16-20 mm, lemah 11-15 mm, dan tidak ada daya antibakteri ditunjukkan dengan diameter zona hambat ≤ 10 mm. Hasil pengamatan analisa data untuk parameter uji pH, viskositas, daya sebar, dan daya lekat, aktivitas antibakteri antar bets dan antar formula dianalisis menggunakan metode uji *One-way ANOVA* (Wirawan, 2023).

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh konsentrasi ekstrak kering kulit jeruk lemon (*Citrus limon* L.) (5%; 7,5%; dan 10%) terhadap hasil uji mutu fisik

(pH, daya sebar, daya lekat, viskositas) dan uji efektivitas sebagai antibakteri (nilai DHP) pada sediaan gel?

2. Formula manakah yang merupakan formula terbaik sediaan gel antijerawat ekstrak kering kulit jeruk lemon berdasarkan hasil uji mutu fisik dan uji efektivitas sebagai antibakteri?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui pengaruh konsentrasi ekstrak kering kulit jeruk lemon (*Citrus limon* L.) (5%; 7,5%; dan 10%) terhadap hasil uji mutu fisik (pH, daya sebar, daya lekat, dan viskositas) dan uji efektivitas sebagai antibakteri (nilai DHP) pada sediaan gel.
2. Mengetahui formula terbaik sediaan gel antijerawat ekstrak kulit jeruk lemon berdasarkan hasil uji mutu fisik dan uji efektivitas sebagai antibakteri.

1.4 Hipotesis Penelitian

1. Peningkatan konsentrasi ekstrak kering kulit jeruk lemon akan mempengaruhi hasil uji mutu fisik (pH, daya sebar, daya lekat, dan viskositas) dan uji efektivitas sebagai antibakteri (nilai DHP) dari sediaan gel.
2. Formula terbaik sediaan gel antijerawat ekstrak kering kulit jeruk lemon dilihat berdasarkan hasil uji mutu fisik dan uji efektivitas sebagai antibakteri.

1.5 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan nilai tambah dengan memanfaatkan kulit jeruk lemon sebagai sumber bahan aktif untuk produk kesehatan kulit sehingga mendukung pengurangan limbah serta melihat

pengaruh konsentrasi ekstrak kering kulit jeruk lemon terhadap sediaan gel yang dilihat dari uji mutu fisik dan uji efektivitas sebagai antibakteri, untuk mendukung pengembangan produk kosmetik berbahan alami yang lebih aman dan memiliki efek samping yang minimal dibandingkan dengan produk berbahan kimia sintetis.