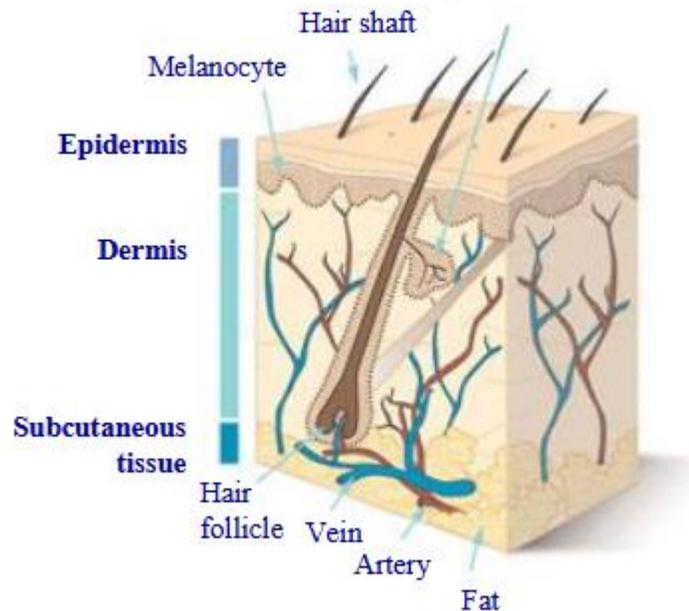


BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kulit

Kulit merupakan salah satu barier biologis terbaik dan juga merupakan organ terbesar tubuh manusia dengan berat lebih dari 3 kg dan total area sebesar 1,5 – 2 m². Kulit terdiri dari tiga lapisan utama yaitu seperti pada gambar 2.1 (Habil, 2011).

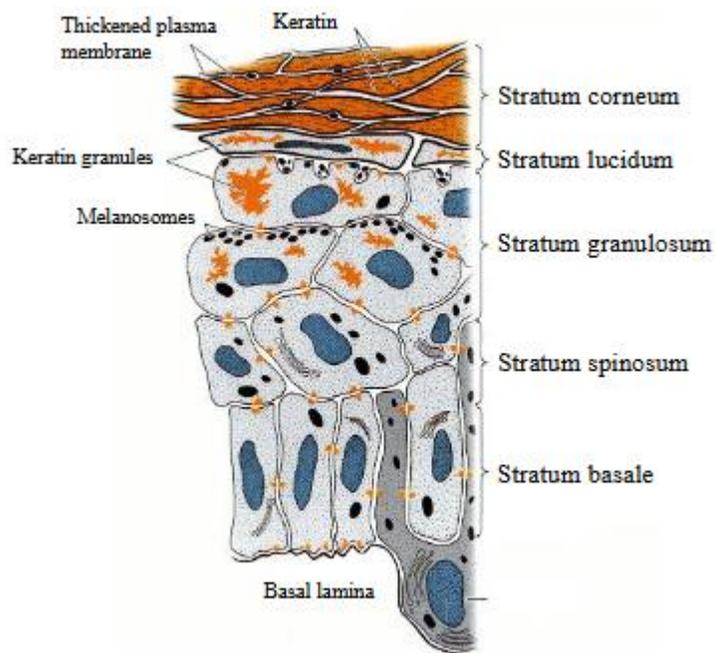


Gambar 2.1 Struktur Anatomi Kulit (Habil, 2011).

- Subcutis* merupakan lapisan kulit yang paling bawah dengan komposisi jaringan lemak yang dominan. Pada lapisan ini terdapat barier termal dan menyimpan energi kimia yang tinggi.
- Dermis merupakan lapisan kulit yang paling tebal dengan ketebalan 1 – 2 mm, tetapi mengandung jumlah sel yang lebih sedikit. Pada bagian kulit ini

secara mekanik tetap stabil karena terdapat protein yang berserat seperti kolagen, elastin dan retikulin. Dermis merupakan tempat penampungan darah dan kapiler getah bening, ujung saraf, kelenjar sebaceous, kelenjar keringat dan folikel rambut.

- c. Epidermis merupakan lapisan kulit dengan tebal 20 – 200 μm dan langsung kontak dengan lingkungan luar. Untuk tetap menjaga sifat proteksi dari epidermis terhadap lingkungan luar maka senyawa kimia yang terdapat di epidermis selalu melakukan regenerasi setiap satu bulan. Epidermis mengandung keratinosit sebanyak 90 %.



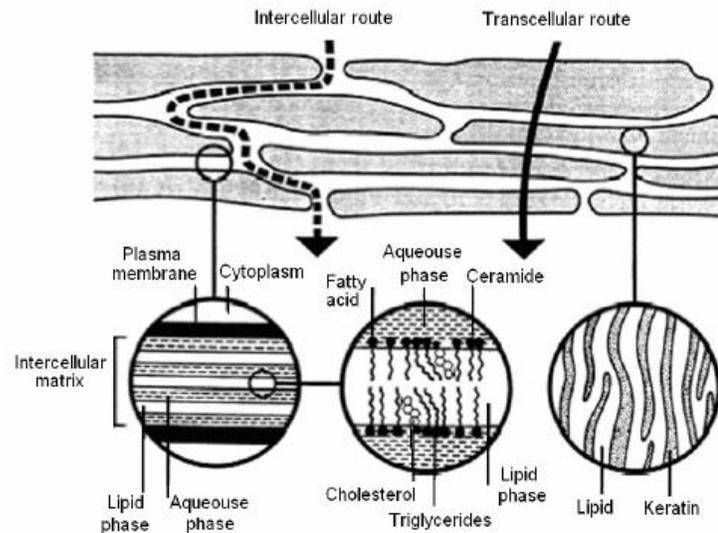
Gambar 2.2 Struktur Anatomi Epidermis Kulit (Habil, 2011).

Stratum corneum (SC) atau lapisan tanduk merupakan lapisan yang terdapat pada epidermis dengan ketebalan 10 – 15 μm . Stratum corneum berfungsi sebagai *skin permeability resistance*. Korneosit tersusun sangat rapat

dan terikat antara satu dengan yang lainnya melalui desmosom. Pada ruang interseluler mengandung lembaran *multi-lamellar* lipid yang khusus dengan variabel ultrastruktur yang berikatan kovalen dengan membran korneosit. Lipid yang terdapat pada SC bersifat non polar. Struktur lapisan kulit tanduk digambarkan dengan bentuk “batu bata” dan “mortir”, di mana korneosit digambarkan seperti batu bata dan lipid interseluler digambarkan seperti mortir (Habil, 2011).

2.1.1 Permeasi Obat Melalui Kulit

Permeasi obat melewati kulit dengan cara difusi melalui epidermis dan melewati *skin appendages* seperti folikel rambut, dan kelenjar keringat. Luas permukaan *skin appendages* hanya 0,1 % dari luas permukaan total kulit sehingga permeasi obat melalui jalur ini menjadi terbatas. Modifikasi sifat fisikokimia obat merupakan salah satu solusi yang dapat digunakan dalam formulasi obat untuk dapat meningkatkan permeasi obat melalui kulit. Berdasarkan struktur dari SC, terdapat dua jalur permeasi obat ke dalam kulit dengan cara berinteraksi dengan SC yang ditunjukkan pada gambar 2.3 yaitu rute transseluler melewati korneosit dan intervensi lipid, dan rute lipid interseluler diantara korneosit (Habil, 2011).



Gambar 2.3 Struktur Stratum Corneum dan Jalur Penetrasi Obat (Habil, 2011).

Di bawah kondisi normal, jalur melewati rute transeluler tidak dipertimbangkan karena permeabilitasnya sangat rendah dalam melewati korneosit. Rute transseluler dapat digunakan sebagai jalur permeasi obat dengan cara menambahkan *penetration enhancer* yang berfungsi untuk meningkatkan permeabilitas korneosit dengan merubah struktur keratin. *Microroute intercellular* dapat dipertimbangkan sebagai jalur permeasi obat. Berdasarkan struktur *bilayer*, pada jalur interseluler terdapat bagian hidrofilik dan lipofilik, sehingga jika obat bersifat hidrofilik maka yang digunakan adalah rute hidrofilik dan sebaliknya. Jalur ini juga dapat dipengaruhi oleh eksipien yang digunakan di dalam formulasi (Habil, 2011).

2.1.2 Unit Pilosebaceus

Folikel rambut merupakan bagian dari unit pilosebaceus yang dapat menjadi target spesifik untuk terapi penyakit kulit seperti jerawat, *adrogenetic alopecia*, *alopecia areata* dan beberapa penyakit kanker kulit. Unit pilosebaceus memiliki sebosit seperti dermal keratinosit yang mengekspresikan bermacam-macam sitokin yang berimplikasi pada proses inflamasi dan respon imun. Folikel rambut dapat menjadi target terapi untuk sistem penghantaran obat. Untuk dapat menembus folikel rambut sangat sulit karena struktur dan sifat kimia dari folikel rambut. Lapisan keratin pada bagian dalam dan luar membran folikel akan membatasi jumlah obat yang masuk ke bagian yang lebih dalam dari folikel. Ukuran partikel dari sistem penghantaran obat agar dapat masuk ke dalam folikel rambut secara optimum adalah sebesar 3 – 10 µm, jika ukuran partikel lebih kecil atau lebih besar dari rentang ukuran partikel tersebut maka partikel akan terlokalisasi di SC dan permukaan kulit (Singh, dkk., 2000).

2.2 Jerawat (*Acne Vulgaris*)

2.2.1 Epidemiologi

Jerawat merupakan kelainan folikuler umum yang mengenai folikel pilosebaceus (folikel rambut) yang paling sering ditemukan di daerah muka, leher, serta badan bagian atas. Jerawat ditandai dengan komedo tertutup (*whitehead*), komedo terbuka (*blackhead*), papula, pustula, nodus, dan kista. Angka kejadian jerawat berkisar 85 % dan terjadi pada wanita yang berusia 14-17 tahun dan laki-laki yang berusia 16-19, dengan *lesi* predominan adalah komedo dan papul. Jerawat sudah timbul pada anak usia 9 tahun namun

puncaknya pada laki-laki terutama pada usia 17 - 18 tahun sedangkan wanita pada usia 16 - 17 tahun. Jerawat umumnya lebih banyak terjadi pada laki-laki dibandingkan dengan wanita pada rentang usia 15 - 44 tahun yaitu dengan persentase 34% pada laki - laki dan 27% pada wanita (Dipiro, dkk., 2008).

2.2.2 Etiologi

Menurut Dipiro, dkk., (2008), etiologi terjadinya jerawat adalah sebagai berikut:

a. Meningkatnya produksi sebum

Meningkatnya stimulasi androgen pada masa pubertas menyebabkan kelenjar *sebaceous* aktif memproduksi sebum. Aktivitas androgenik mendorong produksi sebum pada kelenjar *sebaceous*; Namun, kebanyakan pasien jerawat tidak memiliki kelainan endokrin.

b. Pengelupasan Keratinosit

Faktor utama dalam perkembangan jerawat adalah proses keratinisasi folikel. Peningkatan pengelupasan keratinosit berkorelasi dengan pembentukan komedo dan dapat mempengaruhi modulasi lokal sitokin, penurunan asam linoleat *sebaceous*, dan stimulasi androgen.

c. Pertumbuhan Bakteri

Jerawat disebabkan karena adanya pertumbuhan bakteri dan koloni dari bakteri *P. acne*, *S. aureus* dan *S. epidermidis*.

d. Inflamasi dan respon imun

Terjadinya peradangan merupakan akibat dari peningkatan produksi sebum, pengelupasan keratinosit dan pertumbuhan bakteri. *P. acne* dapat memicu

terjadinya peradangan jerawat dengan memproduksi mediator biologis aktif dan mempromosikan pelepasan mediator proinflamasi seperti sitokin.

2.2.3 Patofisiologi

Patofisiologi jerawat dapat diklasifikasikan menjadi beberapa jenis, antara lain peningkatan sekresi sebum, *ductus keratinocyte hyperproliferation*, pertumbuhan berlebih dari bakteri penyebab jerawat, dan respon inflamasi *host*. Pada awal *lesi*, terjadi abnormal proliferasi dan diferensiasi yang menyebabkan terjadinya *microcomedone* yang diikuti dengan akumulasi sebum dalam lumen folikel, menyebabkan *plug*, baik terbuka atau tertutup dan terjadi kebocoran komponen inflamasi dari folikel ke dermis, sehingga terbentuk *lesi* jerawat. Sistem kekebalan tubuh dapat mempengaruhi terjadinya inisiasi *lesi* jerawat (Hsieh dan Chen, 2012).

Ada beberapa molekul yang menyebabkan perkembangan virulensi jerawat, salah satunya adalah faktor *Christie, Atkins, Munch-Peterson (CAMP)* dari bakteri *P. acne*. Faktor CAMP dari *P. acne* dapat dimanfaatkan oleh *S. aureus* untuk meningkatkan *hemolysis lesi* jerawat. Bakteri *S. aureus* menghasilkan enzim spingomielinase C yang mampu menghidrolisis komponen membran plasma, spingomielinase dan fosfolipid, sehingga menyebabkan lisis sel (Hsieh dan Chen, 2011). Selain itu, berdasarkan studi *in vitro acne vulgaris* ditemukan bahwa pada kultur aerob, *S. aureus* terdapat pada 41% subyek dan pada kultur bakteri anaerob, *S. aureus* terdapat pada 39% subyek (Khorvash dkk., 2012).

2.2.4 Penatalaksanaan Terapi

Pengobatan awal jerawat bertujuan untuk mengurangi jumlah *lesi*. Tingkat keparahan dan respon terhadap pengobatan mempengaruhi durasi terapi dari beberapa bulan sampai beberapa tahun. Terapi dengan antibiotik baik topikal dan sistemik harus digunakan seminimum mungkin untuk meminimalkan kemungkinan terjadinya resistensi (Dipiro, dkk, 2008).

Penatalaksanaan terapi tergantung dengan keparahan jerawat, pada umumnya menggunakan terapi topikal baik sebagai monoterapi atau dikombinasikan dengan terapi sistemik. Sediaan topikal memiliki beberapa kelebihan dibandingkan dengan sediaan oral, salah satunya sediaan topikal pada kulit dapat mengurangi efek samping sistemik dan meminimalkan terjadinya interaksi obat (Hsieh dan Chen, 2012).

Terapi lini pertama sediaan topikal untuk mengatasi jerawat adalah benzoyl peroksida (BPO), retinoid, erythromycin, clindamycin, asam azelaic. Efek samping yang sering terjadi pada penggunaan BPO yaitu iritasi pada kulit terutama pada jenis kulit yang basah sehingga penggunaan BPO menjadi terbatas. Topikal retinoid yang sering digunakan yaitu tretionin, adapalene, dan tazaroten yang diindikasikan untuk jerawat yang mengalami peradangan dengan derajat ringan sampai sedang dan komedo. Untuk mengoptimalkan efektifitas terapi, retinoid dikombinasi dengan antibiotik atau BPO. Antibiotik seperti tetrasiklin dan makrolida merupakan terapi untuk mengatasi *papulopustular acne* (Dipiro, dkk., 2008).

2.3 Jeruk Purut

2.3.1 Klasifikasi

Citrus hystrix D. C. termasuk ke dalam suku jeruk-jerukan (Rutaceae).

Klasifikasi *Citrus hystrix* D. C. adalah sebagai berikut (USDA, 2015):

Kingdom : Plantae
Subkingdom : Tracheobionta
Superdivisi : Spermatophyta
Divisi : Magnoliophyta
Kelas : Dicotyledonae
Subkelas : Rosidae
Bangsa : Sapindales
Suku : Rutaceae
Marga : *Citrus*
Spesies : *Citrus hystrix* D.C.

2.3.2 Habitat dan Morfologi

Jeruk purut banyak ditanam di pekarangan atau di kebun-kebun. Daunnya merupakan daun majemuk menyirip beranak daun satu. Tangkai daun sebagian melebar menyerupai anak daun. Helaian anak daun berbentuk bulat telur sampai lonjong, pangkal membundar atau tumpul, ujung tumpul sampai meruncing, tepi beringgit, panjang 8 – 15 cm, lebar 2 – 6 cm, kedua permukaan licin dengan bintik-bintik kecil berwarna jernih, permukaan atas warnanya hijau kekuningan, buram, jika diremas baunya harum. Bunganya berbentuk bintang, berwarna putih kemerah-merahan atau putih kekuning-kuningan. Bentuk buahnya bulat telur, kulitnya hijau berkerut, berbenjol-benjol, rasanya asam agak pahit (Dalimartha, 2006).



Gambar 2.4 Tanaman Jeruk Purut (*Citrus hystrix*) (Dalimartha, 2006).

2.3.3 Khasiat Daun Jeruk Purut

Daun jeruk purut berkhasiat sebagai stimulan dan penyegar. Kulit buah berkhasiat stimulan, berbau khas aromatik, rasanya agak asin, kelat, dan lama-lama agak pahit (Dalimartha, 2006).

Jeruk purut mengandung minyak atsiri. Minyak atsiri bersifat mudah menguap yang terdiri dari campuran zat yang mudah menguap dengan komposisi dan titik didih yang berbeda-beda. Minyak atsiri banyak digunakan dalam industri sebagai pemberi aroma dan rasa. Nilai jual dari minyak atsiri sangat ditentukan oleh kualitas minyak dan kadar komponen utamanya. Minyak atsiri yang berasal dari daun jeruk purut disebut *combava petitgrain* (dalam bahasa afrika) yang banyak digunakan dalam industri makanan, minuman, farmasi, perasa, parfum, pewarna dan lain-lain. Misalnya dalam industri pangan banyak digunakan sebagai pemberi cita rasa dalam produk-produk olahan. Minyak daun jeruk purut dalam

perdagangan internasional disebut *kaffir lime oil* (Munawarah dan Handayani, 2010).

Citrus hystrix D.C. memiliki khasiat untuk mengobati flu, demam, hipertensi, sakit perut dan diare pada bayi. Buah jeruk purut berkhasiat untuk mengontrol bau badan. Kulit batang *Citrus hystrix* D.C. memiliki aktivitas antimikroba ringan sampai sedang sedangkan ekstrak metanol dari daunnya diketahui menghambat virus herpes dan juga digunakan sebagai pengusir nyamuk (Abirami, dkk., 2014).

Kandungan flavonoid jeruk purut memiliki aktivitas biologis yang luas yaitu memiliki aktivitas antivirus, antibakteri, antijamur, antidiabetik, dan antikanker. Flavonoid dapat berfungsi sebagai antioksidan yang mengikat radikal bebas, dan memiliki kapasitas untuk memodulasi aktivitas enzimatis dan menghambat proliferasi sel. Buah jeruk purut juga mengandung senyawa bioaktif, seperti polifenol, dan asam askorbat, yang berkhasiat mencegah dan mengobati kekurangan vitamin C yang merupakan penyebab kudis (Abirami, dkk., 2014).

2.3.4 Kandungan Daun Jeruk Purut

Daun mengandung tanin 1,8%, steroid triterpenoid dan minyak atsiri 1 - 1,5 % b/v. Kulit buah mengandung saponin, tanin 1%, steroid triterpenoid dan minyak atsiri yang mengandung sitrat 2 - 2,5 % b/v (Dalimartha, 2006).

Daun jeruk purut (*Citrus hystrix*) mengandung senyawa mudah menguap seperti sitronelal, α -pinene, β -pinene, sabinene, myrcene, trans-ocimene, g-terpinene, p-cymene, terpinolene, copaene, camphene,

limonene, copene, linalool, β -cubebene, isopulegol, caryophyllene, citronellyl acetat, propionat citronellyl, sitronelol, linalool, nerolidol, isopulegol, caryophyllene dan d-cadinene (Kasuan, dkk., 2013). Kandungan utama daun jeruk purut adalah *limonene* (40,65%), sitronelal (80,04%), *terpinene-4-ol* (13.71%), dan *α -terpineol* (13.20%), yang memiliki aktivitas antimikroba spektrum luas. Sifat hidrofobisitas dari minyak atsiri ekstrak daun jeruk purut berpotensi untuk berpartisipasi ke dalam membran sel bakteri dengan meningkatkan permeabilitas membran sel bakteri sehingga terjadi kebocoran isi sel bakteri (Srisukh dkk., 2011). Determinasi ekstrak daun jeruk purut terdapat pada lampiran 6 (MMB, 2016).

2.4 Penyarian Zat Aktif

Ekstraksi adalah proses untuk mendapatkan senyawa kimia yang berasal dari tanaman obat maupun dari hewan dengan menggunakan pelarut yang sesuai. Pelarut yang digunakan dalam ekstraksi harus memiliki kemampuan melarutkan zat aktif dalam jumlah yang maksimal. Pelarut organik berdasarkan konstanta dielektriknya dapat dibedakan menjadi dua yaitu pelarut polar dan non-polar. Pelarut yang biasa digunakan adalah air, etanol, atau campuran dari keduanya (Depkes RI, 1979).

Syarat pelarut yang digunakan dalam proses ekstraksi adalah (Munawaroh dan Handayani, 2010):

- a. Dapat melarutkan semua zat yang akan diekstrak.
- b. Semiminal mungkin melarutkan bahan seperti lilin dan pigmen, dan pelarut harus bersifat selektif.

- c. Pelarut harus bersifat inert.
- d. Pelarut harus memiliki titik didih yang seragam.
- e. Tidak mudah terbakar.

2.4.1 Cara Dingin

Ekstraksi dengan cara dingin memiliki kelebihan yaitu meminimalkan kerusakan kandungan yang bersifat termolabil.

2.4.1.1 Maserasi

Maserasi merupakan metode ekstraksi dingin dengan menggunakan pelarut tertentu sesuai karakteristik senyawa yang akan diekstrak. Prinsip dari metode ini adalah merendam bahan yang akan diekstrak dengan pelarut yang sesuai selama beberapa hari pada suhu ruang dan dilakukan pengadukan secara berkala. Setelah melalui proses perendaman dan pengadukan yang cukup, campuran tersebut disaring kemudian residu dibilas dengan menggunakan pelarut (Troy dan Beringer, 2006).

2.4.1.2 Perkolasi

Perkolasi merupakan salah satu jenis metode ekstraksi dingin dengan menggunakan suatu alat yang bernama perkolator. Prinsip dari metode ini adalah mengalir bahan padat yang akan diekstrak dengan pelarut yang sesuai dengan senyawa yang akan diekstrak. Pada metode ini pelarut yang digunakan selalu baru, sehingga proses ekstraksi dapat berlangsung secara maksimal (Troy dan Beringer, 2006).

Pertama-tama, bahan padat yang akan diekstraksi dicampur dengan sejumlah pelarut hingga bahan padat cukup terbasahi. Bahan yang sudah

cukup lembab dimasukkan ke dalam alat perkolator yang masih ditutup kemudian ditambahkan pelarut hingga merendam seluruh bahan. Sebelum alat perkolator dibuka, bahan padat dapat direndam terlebih dahulu dengan pelarut selama 24 jam (Troy dan Beringer, 2006).

2.4.2 Cara Panas

2.4.2.1 Refluks

Prinsip dari ekstraksi refluks adalah memanaskan bahan padat yang akan diekstrak bersamaan dengan pelarut pada suatu wadah penampung kemudian melakukan siklus pendidihan dan kondensasi pelarut secara berulang. Suhu yang digunakan dalam proses ini sebesar titik didih pelarut yang digunakan tanpa menggunakan tekanan udara tambahan. Metode ekstraksi ini sebaiknya dilakukan untuk mengekstrak senyawa-senyawa yang tahan panas. Keuntungan dari metode ini adalah waktu yang digunakan lebih singkat dan pelarut yang digunakan cukup sedikit (Bart, 2005).

2.4.2.2 Digesti

Metode ekstraksi digesti merupakan bentuk dari maserasi yang diberikan peningkatan suhu 40 - 50 °C selama proses ekstraksi. Proses ini digunakan untuk beberapa bahan yang tidak rusak karena panas. Peningkatan suhu dalam proses ini dapat meningkatkan efisiensi pelarut dalam mengekstrak senyawa (Troy dan Beringer, 2006).

2.4.2.3 Infusa

Infusa merupakan metode ekstraksi yang menggunakan pelarut air dan dilakukan dalam waktu yang singkat. Prinsip dari metode ini adalah

merendam bahan yang akan diekstrak dengan air dingin atau panas dalam waktu yang singkat sekitar 15 menit (Troy dan Beringer, 2006).

2.4.2.4 Dekokta

Dekokta merupakan proses ekstraksi dengan menggunakan pelarut air pada suhu 90 °C selama 30 menit. Senyawa yang akan diekstraksi dengan dekokta hendaknya bersifat larut air, tidak mudah menguap dan tidak mudah rusak oleh suhu tinggi. Dekokta lebih sering digunakan untuk mengekstrak bahan-bahan alam yang bersifat keras seperti akar dan batang tumbuhan. Suhu tinggi yang dihasilkan dari proses ini dapat mempermudah keluarnya senyawa-senyawa yang terkandung dalam sel-sel tumbuhan karena dapat merusak permeabilitas membran. Proses pendidihan air yang dilakukan pada dekokta umumnya berlangsung selama 15 - 30 menit (Troy dan Beringer, 2006; Paris, 2014).

2.4.2.5 Soxhletasi

Prinsip dari ekstraksi soxhlet adalah proses ekstraksi bahan padat yang kontinu dengan cara melakukan siklus pendidihan dan kondensasi pelarut secara berulang. Proses ini dapat membuat pelarut yang selalu baru sehingga dapat mengekstrak bahan padat dengan baik dan menggunakan pelarut yang sedikit. Namun metode ekstraksi ini hanya dapat digunakan untuk bahan yang tahan panas (Bart, 2005).

2.5 Liposom

Liposom merupakan struktur vesikular yang terdiri dari *bilayer* terhidrasi yang terbentuk secara spontan ketika fosfolipid tersebar di dalam air. Liposom

didefinisikan sebagai struktur yang terdiri dari satu atau lebih bidang konsentris *lipid bilayer* yang dipisahkan dengan air atau kompartemen larutan penyangga. Fosfolipid merupakan komponen utama dari *bilayer*, contoh fosfolipid yang dapat digunakan untuk membentuk *bilayer* yaitu fosfatidilkolin, fosfatidiletanolamin dan fosfatidilserin. *Bilayer* dapat terbentuk karena adanya sifat amfifilik, yang artinya *bilayer* dapat bersifat polar dan non polar (Varun, dkk., 2012).

2.5.1 Klasifikasi dan Turunan Liposom

Berikut adalah klasifikasi liposom berdasarkan komposisi dan cara penghantaran obatnya (Varun, dkk., 2012):

- a. Liposom konvensional yang mengandung fosfolipid dengan muatan negatif atau netral dan kolesterol. Mekanisme penghantarannya dengan endositosis, zat aktif akan dihantarkan ke lisosom, jika liposom tidak dapat bergabung dengan endosom maka dapat digunakan *E.E.S. targeting*; Sirkulasi waktu paruh yang pendek, *dose dependent pharmacokinetics*.
- b. *pH sensitive liposomes* dengan komposisi fosfolipid seperti fosfatidiletanolamin dan *dioleoyl* fosfatidiletanolamin. Mekanisme penghantarannya dengan cara endositosis pada pH rendah, bergabung dengan sel atau membran endosom dan melepaskan obat di dalam sitoplasma; Cocok digunakan untuk sistem penghantaran intraseluler yang bersifat basa lemah dan makromolekul. Biodistribusi dan farmakokinetik mirip dengan liposom konvensional.

- c. Liposom kationik dengan komposisi lipid kation. Dapat bergabung dengan sel atau membran endosom; Cocok untuk penghantaran makromolekul yang bermuatan negatif (DNA, RNA); Toksik pada dosis tinggi.
- d. *Long circulating or stealth liposomes* dengan komposisi *neutral high transition temperature lipid*, kolesterol dan PEG-DSPE sebanyak 5 – 10 %. Melapisi permukaan dengan hidrofilik, opsonisasi rendah dan *uptake* yang lambat oleh R.E.S., dengan sirkulasi waktu paruh yang panjang (40 jam); *Dose independent Pharmacokinetics*.
- e. Immuno liposom, *stealth liposomes* dengan berikatan dengan antibodi atau *Recogniton Sequence*. Mekanisme penghantaran obat dengan cara berikatan dengan reseptor yang memediasi endositosis, berikatan dengan sel spesifik (*targeting*); Dapat melepaskan kandungan ekstraseluler yang dekat dengan target jaringan dan obat dapat berdifusi melewati membran plasma sehingga memberikan efek terapi.
- f. *Temperature (or) heat sensitive liposomes*, dengan komposisi Dipalmitoyl P.C. Liposom mengeluarkan zat aktif yang dijerap pada permukaan sel target dengan pemanasan singkat sampai fase suhu tansisi membran liposom.
Berikut adalah klasifikasi liposom berdasarkan jumlah *lamellae*:
 - a. *Multi Lamellar Vesicles* (M.L.V.), dengan rentang ukuran 0,1 – 0,3 μm , yang memiliki lebih dari satu *bilayer*, Perbandingan antara volume larutan dengan lipid yaitu sebesar 4 :1. Di gunakan untuk target pelepasan obat di R.E.S.
 - b. *Large Unilamellar Vesicles* (L.U.V.), dengan ukuran 0,1 – 10 μm . Perbandingan antaran volume larutan dengan lipid sebesar 7:1, digunakan

untuk obat yang bersifat hidrofilik dan makromolekul. Di preparasi dengan *detergent dialysis, ether injection, reverse phase evaporation* atau *active loading methods*.

- c. *Small Unilamella Vesicles (S.U.V.)*, dengan ukuran 0,1 μm . Satu lapisan *bilayer*, ukuran yang homogen, tidak stabil secara termodinamikal, rentan terhadap agregasi. Perbandingan antara makromolekul, volume pelarut dan lipid sebesar 0,2 : 1,5 : 1. Di preparasi dengan mengurangi ukuran M.L.V. atau L.U.V. dengan menggunakan sonikator atau dengan *active loading* atau *solvent injection technique*.

Berikut adalah beberapa turunan liposom sesuai dengan komposisi penyusunnya (Bansal, dkk., 2012).

- a. Niosom merupakan sistem penghantaran obat vesikular yang dibuat dengan cara hidrasi dari campuran kolesterol dan non-ionik surfaktan. Niosom merupakan vesikel surfaktan non-ionik yang diperoleh dari hidrasi sintesis surfaktan non-ionik, dengan atau tanpa penggabungan dengan kolesterol atau lipid lainnya. Sistem vesikular niosom hampir sama dengan liposom yang dapat digunakan sebagai pembawa yang bersifat amfifilik dan lifofilik. Pada niosom, vesikel akan membentuk amfil yang merupakan surfaktan non-ionik yang distabilkan dengan penambahan kolesterol dan surfaktan anionik dalam jumlah yang sedikit seperti disetil fosfat. Niosom lebih disukai dibandingkan liposom karena surfaktan yang digunakan pada niosom memiliki stabilitas kimia yang lebih baik dibandingkan fosfolipid yang

digunakan pada liposom dan biaya preparasi niosom lebih ekonomis. Fosfolipid memiliki ikatan ester sehingga mudah terhidrolisis.

b. Transferosom

Liposom dan niosom merupakan sistem penghantaran obat yang tidak cocok untuk sistem penghantaran transdermal karena memiliki permeabilitas yang buruk, mudah teragregasi, serta vesikel mudah rusak, melebur dan bocor. Untuk mengatasi masalah tersebut yaitu dengan membuat sistem penghantaran obat yang baru yang dinamakan transferosom. Transferosom yang khusus dioptimasi, *ultradeformable* (ultra fleksibel) *lipid supramolecular aggregates*, yang mampu berpenetrasi ke dalam kulit mamalia. Transferosom terdiri dari paling sedikit satu lapisan dalam kompartemen larutan yang dikelilingi oleh lipid *bilayer* yang memiliki sifat khusus karena adanya penggabungan antara "*edge activator*" dengan membran vesicular. *Edge activators* yang digunakan yaitu berupa surfaktan seperti natrium kolat, natrium deoksikolat, span 80 dan tween 80. Ukuran partikel transferosom sangat kecil dan bersifat fleksibel sehingga mampu berpenetrasi melalui pori-pori SC. Bahan-bahan yang digunakan untuk preparasi transferosom yaitu fosfolipid, seperti fosfatidilkolin kedelai, fosfatidilkolin telur, surfaktan seperti tween 80, sodium cholat, alkohol sebagai pelarut, pewarna untuk *Confocal Scanning Laser Microscopy* (CSLM) dan larutan penyangga seperti *buffer* salin fosfat sebagai medium hidrasi.

c. Herbosom (Fitosom)

Kebanyakan konstituen aktif tanaman bersifat polar atau larut air. Namun, fitokonstituen larut air seperti flavonoid, tanin, aglikon glikosida merupakan zat yang memiliki sifat absorpsi yang buruk karena ukuran molekulnya yang besar sehingga tidak mengalami difusi pasif atau karena kelarutannya dalam lipid buruk sehingga tidak dapat menembus membran yang kaya akan lipid. Untuk mengatasi masalah tersebut dapat dilakukan dengan memuatnya di dalam sistem penghantaran obat yaitu fitosom. Fitosom memiliki profil farmakodinamik dan farmakokinetik yang lebih baik dibandingkan dengan ekstrak herbal konvensional. Lapisan molekular dari fitosom terdiri dari fosfatidilkolin dan fosfolipid lainnya.

2.5.2 Fosfolipid

Fosfolipid merupakan molekul amfifilik yang terdiri dari ekor hidrofobik dan kepala hidrofilik. Kepala hidrofilik mengandung grup fosfat yang muatan negatif dan mungkin mengandung senyawa polar lainnya. Ekor hidrofobik biasanya terdiri dari asam lemak hidrokarbon rantai panjang. Fosfolipid sering digunakan dalam pengembangan sistem penghantaran obat, ilmu polimer, makanan dan formulasi kosmetik. Klasifikasi fosfolipid yaitu asam fosfatidat, fosfatidil gliserol, fosfatidil etanolamin dan fosfatidilkolin. Beberapa aplikasi fosfolipid dalam sistem penghantaran obat yaitu sebagai *permeation enhancer*, *solubility enhancer*, etosom, liposom, *solid lipid nanoparticle*, untuk menstabilkan emulsi, vesikular fosfolipid gel, *DNAosomes*, nanosuspensi,

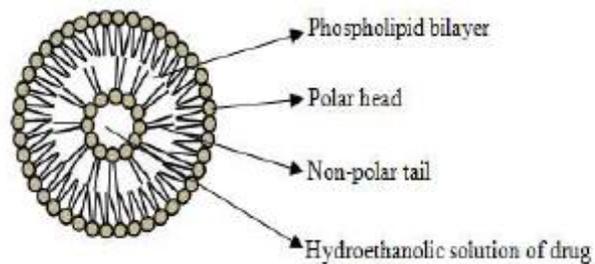
nanostructured lipid carriers, micelle like nanoparticle, nanopartikel, fitosom dan lain-lain (Suriyakala, dkk., 2014).

2.6 Etosom

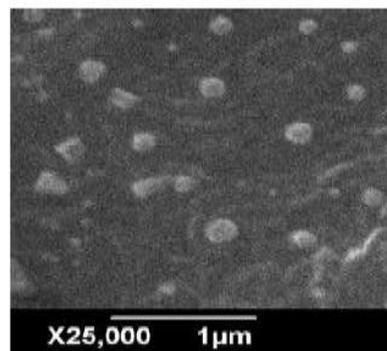
Etosom adalah sistem penghantaran obat *non-invasif* yang memungkinkan obat untuk mencapai lapisan kulit dalam dan/atau sirkulasi sistemik. Komposisi utama etosom terutama terdiri dari fosfolipid, (fosfatidilkolin, *fosfatidylserine*, asam fosfatidat), konsentrasi tinggi etanol dan air seperti yang ditunjukkan pada gambar 2.2. Kemampuan penembusan etosom ke dalam kulit lebih baik dibandingkan dengan liposom konvensional karena mengandung konsentrasi etanol yang tinggi. Etanol berfungsi sebagai peningkat penetrasi dalam sistem etosom sehingga dapat menembus ke dalam lipid interseluler, meningkatkan ketidakstabilan lipid dan mengurangi kepadatan multilayer lipid dari membran sel. Peningkatan ketidakstabilan lipid akan meningkatkan permeabilitas kulit. Struktur etosom lebih lunak dibandingkan dengan liposom konvensional karena struktur membran lipid kurang rigid tetapi memiliki stabilitas yang sama baiknya dengan liposom sehingga etosom memiliki kemampuan distribusi yang baik pada stratum corneum. Pada dasarnya etosom memiliki lipid *bilayer* seperti liposom, tetapi perbedaannya terletak pada komposisinya. Etosom menunjukkan ukuran vesikel yang kecil, *drug entrapment* yang tinggi serta memiliki stabilitas yang lebih baik daripada liposom konvensional. Pengamatan dengan *Transmission Electron Microscopy* (TEM) menunjukkan bahwa etosom dapat membentuk *unilamellar* atau *multilamellar*. Ukuran vesikel etosom bervariasi dari puluhan nanometer sampai beberapa

mikro tergantung pada metode preparasi, komposisi dan penggunaan alat seperti sonikator untuk mengecilkan ukuran vesikel (David, dkk, 2013).

Vesikel etosom terbentuk ketika fosfatidilkolin terdispersi di dalam air. Untuk dapat terdispersi di dalam air, fosfatidilkolin harus memiliki sudut kontak 90° sehingga menyebabkan fosfatidilkolin berbentuk hampir bulat dan selanjutnya kedua ujung fosfolipid bertemu dan membentuk ruang tertutup berbentuk bulat. Vesikel yang terbentuk akan menjerap obat dan air (Akib, dkk., 2014).



Gambar 2.5 Vesikel Etosom (David, dkk., 2013).



Gambar 2.6 Gambar SEM Etosom (David, dkk., 2013)

Berikut adalah beberapa kelebihan sistem etosom dibandingkan dengan metode sistem penghantaran transdermal lainnya (David, dkk., 2013):

- a. Peningkatan permeasi obat melalui kulit
- b. Dapat menghantarkan molekul besar seperti peptida, molekul protein.
- c. Komposisi bahan baku dalam formulasi bersifat tidak beracun.
- d. Dapat meningkatkan kepatuhan pasien dengan membuat dalam bentuk sediaan lain seperti gel atau krim
- e. Sistem etosom bersifat pasif, tidak invasif dan tersedia untuk segera komersialisasi.
- f. Pemberian obat dengan menggunakan sistem etosom dapat diterapkan secara luas di Farmasi, Kedokteran Hewan, bidang kosmetik.
- g. Metode preparasi sistem penghantaran obat yang sederhana dibandingkan dengan *iontophoresis* dan *phonophoresis* dan metode rumit lainnya.

2.6.1 Mekanisme Penetrasi Obat

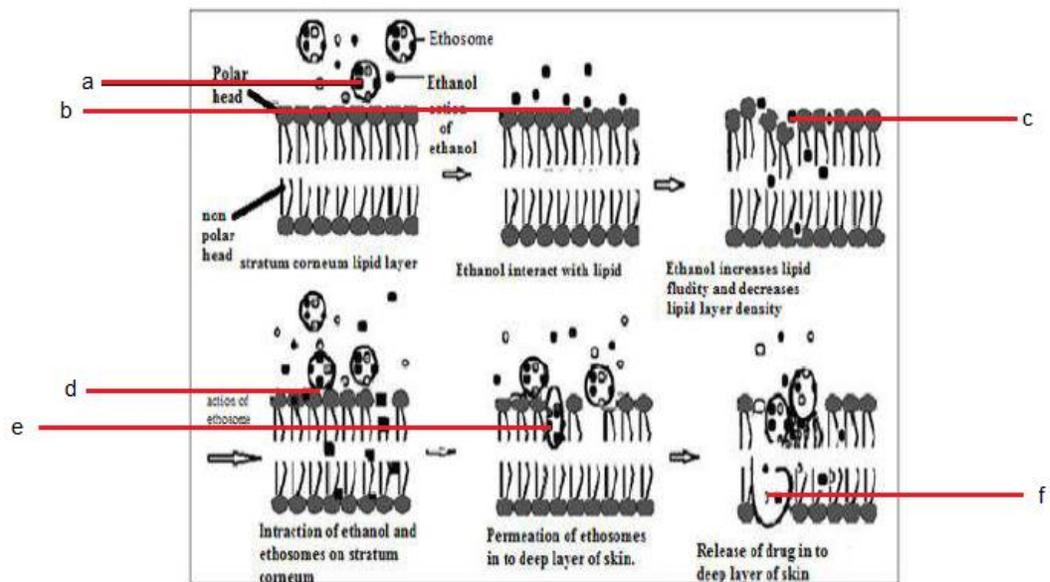
Kelebihan utama etosom dibandingkan dengan liposom terletak pada peningkatan permeasi obat ke dalam kulit. Penyerapan obat yang mungkin terjadi mengikuti dua tahap:

2.6.1.1 Efek Etanol

Etanol bertindak sebagai *penetration enhancer* melalui kulit. Etanol menembus ke lipid interseluler dan meningkatkan ketidakstabilan lipid membran sel dan mengurangi kepadatan *multilayer* lipid dari membran sel (David, dkk, 2013).

2.6.1.2 Efek Etosom

Peningkatan ketidakstabilan membran sel lipid yang disebabkan oleh etanol dapat meningkatkan permeabilitas kulit. Etosom dapat berpenetrasi dengan sangat mudah dalam lapisan kulit yang lebih dalam sehingga dapat melepaskan obat ke dalam lapisan kulit yang lebih dalam (David, dkk, 2013).



Gambar 2.7 Mekanisme penetrasi etosom ke dalam lapisan kulit

(David, dkk, 2013).

Keterangan:

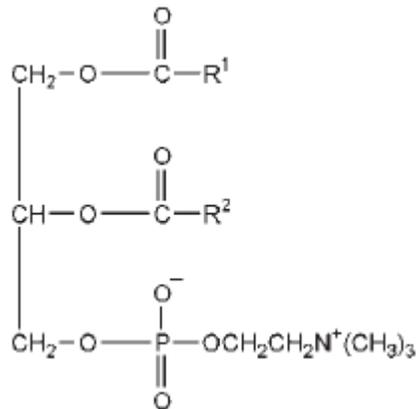
- a. Vesikel Etosom
- b. Etanol berinteraksi dengan lipid SC
- c. Etanol meningkatkan fluiditas lipid dan menurunkan kepadatan lapisan lipid
- d. Interaksi antara etanol dan etosom di SC
- e. Permeasi etosom ke dalam lapisan kulit yang lebih dalam

- f. Melepaskan obat pada bagian kulit yang lebih dalam

2.6.2 Formulasi Etosom

2.6.2.1 Lesitin Kedelai (*Soya Lecithin*)

Lesitin kedelai berbentuk cairan kental berwarna coklat pekat. Jika disimpan pada suhu $< 10^{\circ}\text{C}$, lesitin akan mengalami pemisahan. Lesitin akan mengalami dekomposisi pada pH yang ekstrim, pada suhu $160 - 180^{\circ}\text{C}$ akan mengalami degradasi dalam 24 jam. Lesitin larut di dalam alifatik dan hidrokarbon aromatik, hidrokarbon halogenasi, *mineral oil* dan asam lemak, tidak larut di dalam air, minyak hewan dan pelarut polar. Struktur kimia lesitin di tunjukkan pada Gambar 2.8 (Rowe, dkk, 2009).



Gambar 2.8 Struktur Kimia Lesitin (Rowe, dkk., 2009).

Pada formulasi etosom, lesitin kedelai digunakan untuk membentuk komponen vesikel. Rentang konsentrasi yang digunakan dalam formulasi etosom yaitu 1 – 3 %. Lesitin kedelai mengandung 22% *phosphatidyl-ethanolamine*, and 19% *phosphatidylinositol* dan beberapa komponen lain (Rowe, dkk, 2009).

2.6.2.2 Etanol

Etanol berbentuk cairan dan berwarna bening. Etanol disimpan di tempat yang dingin dan terlindung dari cahaya matahari. Pada kondisi asam, etanol akan bereaksi dengan zat yang bersifat oksidator. Etanol dapat dicampur dengan kloroform, eter, gliserin, dan air. Struktur kimia etanol ditunjukkan pada Gambar 2.9 (Rowe, dkk., 2009).

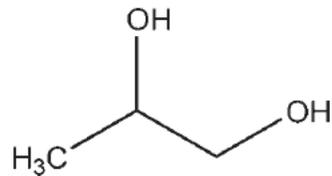


Gambar 2.9 Struktur Kimia Etanol (Rowe, dkk., 2009).

Pada formulasi etosom, etanol digunakan untuk membentuk membran vesikel yang halus. Selain itu etanol berfungsi sebagai *penetration enhancer* sehingga meningkatkan permeabilitas membran sel kulit. Rentang penggunaan konsentrasi etanol yang digunakan dalam formulasi etosom yaitu berkisar antara 30 – 50 % (Gunjan dan Swarnlata, 2014).

2.6.2.3 Propilen Glikol

Propilen glikol (PG) banyak digunakan sebagai pelarut, *extractant* dan pengawet pada beberapa sediaan parenteral dan nonparenteral. PG stabil pada wadah tertutup, tetapi pada suhu yang tinggi dengan wadah yang terbuka, PG akan mengalami oksidasi dan menghasilkan produk berupa propionaldehid, asam laktat, asam piruvat dan asam asetat. PG secara kimia stabil ketika dicampur dengan etanol, gliserin, atau air. PG dapat dicampur dengan aseton, kloroform, etanol, gliserin dan air; Larut dalam 1/6 bagian eter. Struktur kimia PG ditunjukkan pada Gambar 2.10 (Rowe, dkk., 2009).

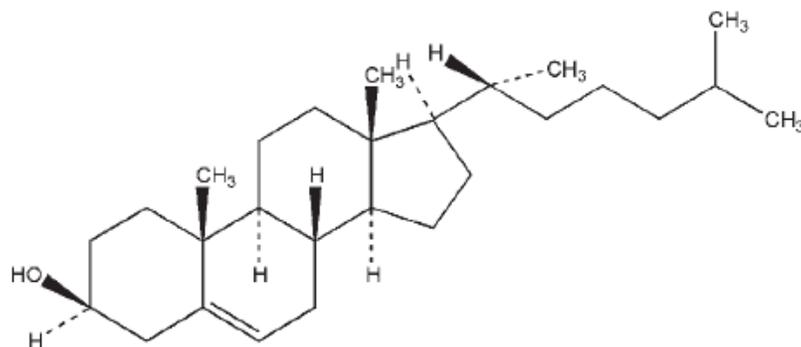


Gambar 2.10 Struktur Kimia Propilen Glikol (Rowe, dkk., 2009).

Propilen glikol termasuk golongan poliglikol yang sering digunakan dalam formulasi obat. Pada formulasi etosom, propilen glikol digunakan sebagai *penetration enhancer*, yang berfungsi untuk meningkatkan kelarutan dan partisi obat ke dalam SC. Jumlah yang digunakan dalam formulasi etosom yaitu 10 % (b/v) (Kesharwani, dkk., 2015).

2.6.2.4 Kolesterol

Kolesterol sering digunakan didalam formulasi obat topikal dan kosmetik dengan konsentrasi rentang penggunaan sebesar 0,3–5% b/v yang berfungsi sebagai agen pengemulsi. Kolesterol memiliki rumus kimia $C_{27}H_{46}O$ dan struktur kimia kolesterol ditunjukkan pada Gambar 2.11 (Rowe, dkk., 2009).



Gambar 2.11 Struktur Kimia Kolesterol (Rowe, dkk., 2009).

Kolesterol berwarna putih, tidak berbau, berbentuk serbuk atau granul. Kolesterol disimpan pada wadah tertutup dan terlindung dari cahaya matahari. Kolesterol bersifat tidak toksik dan tidak mengiritasi sehingga dapat digunakan sebagai eksipien. Kolesterol larut di dalam aseton, 1/7 bagian benzen, 1/4 bagian kloroform dan praktis tidak larut dalam air 11 (Rowe, dkk., 2009).

Pada formulasi etosom, kolesterol digunakan untuk meningkatkan stabilitas vesikel. Rentang jumlah kolesterol yang digunakan dalam formulasi etosom yaitu 0,10 – 1 % (b/v) (Kesharwani, dkk., 2015).