

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. Selulit

Selulit (*Gynoid limphodystrophy*) merupakan suatu kondisi berupa parutan-parutan tidak rata pada kulit yang nampak seperti kulit jeruk, banyak terjadi pada wanita dan biasanya muncul pada bagian tubuh tertentu yaitu pada paha, perut dan bokong (1, 5).

Selulit terjadi karena kerusakan sistem sirkulasi darah dan limfatik sehingga menyebabkan perubahan struktural pada lapisan lemak dan matriks kolagen yang mengelilinginya. Penurunan efisiensi mikrosirkulasi menyebabkan udem subkutan yang menimbulkan perubahan permeabilitas pembuluh darah. Kondisi ini dapat menimbulkan sklerosis dan berkurangnya penggantian serat-serat kolagen (1).

Peningkatan jumlah komponen-komponen yang tidak termetabolisme seperti gula, lipid dan protein dapat menyebabkan sintesis dan akumulasi trigeliserida di adiposit. Hal ini menimbulkan perubahan pada proses lipolisis sehingga menyebabkan terjadinya selulit. Lipolisis secara parsial dikontrol oleh saraf, aktivasi reseptor  $\beta$ -adrenergik atau inhibisi reseptor  $\alpha$ -adrenergik dapat memicu terjadinya lipolisis. Selulit paling sering ditemukan pada paha

dan bokong karena adanya reseptor adrenergik pada bagian tersebut (1). Perbedaan struktur dan kondisi antara kulit normal dan berselulit dapat dilihat pada gambar 3-4.

Patogenesis selulit pada umumnya digambarkan dalam tiga tahap proses yang memiliki karakteristik sebagai berikut (7):

a) Tahap 1

Pembuluh darah pada daerah patogen berdilatasi dan mengalami kebocoran. Pada tahap ini, pengaruh terhadap permukaan kecil dan pengobatan untuk memperbaiki integritas pembuluh dan mengurangi kelebihan cairan dapat menjadi lebih efektif.

b) Tahap 2

Metabolisme sel-sel lemak secara besar-besaran diganggu dengan adanya peningkatan besar-besaran pada jumlah dan ukuran sel-sel lemak. Globul-globul lemak merupakan sel-sel lemak yang bergabung. Integritas pembuluh selanjutnya terganggu, gangguan pada dermis dan epidermis semakin terlihat. Contoh-contoh gangguan tersebut adalah menipisnya epidermis, vaskularisasi dermis yang buruk, permukaan kulit menjadi kasar dan keabu-abuan dikarenakan sirkulasi mikro yang buruk serta heterogenitas permukaan yang terjadi, inilah yang mengawali terjadinya parutan tidak rata.

c) Tahap 3

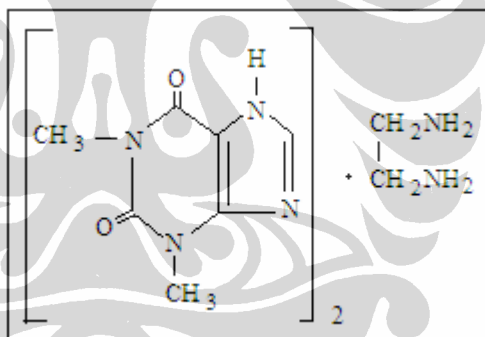
Pada tahap ketiga pemecahan pembuluh darah mikro dapat terlihat, disertai dengan akumulasi cairan, peningkatan sintesa lemak, dan penurunan

laju metabolisme lemak. Sel-sel lemak bergabung dan dikelilingi kolagen menjadi kolagen yang abnormal yang disebut nodul. Nodul yang jelas ini diameternya beberapa centimeter, nampak agak jelas pada permukaan dan mungkin agak terasa sakit. Nodul lemak yang diselubungi kolagen ini mengalihkan jalur jaringan kapiler dan menggambarkan suatu daerah dengan aliran darah yang kurang. Daerah lemak subkutan agak kurang teratur, dilihat dari retensi cairannya, keberadaan nodul lemak dan dari efek gravitasi. Akibatnya, parutan menjadi terlihat jelas, permukaan yang heterogen menjadi nyata. Epidermis dan dermis menjadi lebih tipis dan kurang kenyal serta tak teratur. Abnormalitas dengan cepat terdeteksi secara visual pada permukaan kulit sehingga membuat penderita selulit ini menjadi malu.

Faktor lain yang berperan dalam menimbulkan selulit yaitu faktor hormonal (estrogen), kurang berolahraga, pola makan yang tidak seimbang dan gangguan emosional (stres, depresi, dan frustrasi). Estrogen meningkatkan respon adiposit terhadap reseptor alfa antilipolisis dan menstimulasi lipoprotein lipase, enzim utama yang bertanggung jawab terhadap lipogenesis. Kurang berolahraga dapat menurunkan massa otot yang diikuti dengan meningkatnya massa lemak. Makanan yang tidak seimbang dengan asupan lemak dan karbohidrat yang berlebihan dapat menimbulkan hiperinsulinemia dan meningkatkan lipogenesis. Gangguan emosional memicu peningkatan katekolamin yang pada konsentrasi tinggi merangsang lipogenesis (5).

Selulit dapat dikurangi dengan *massage*, terapi obat secara topikal dan sistemik. Dengan *massage* dapat memperlancar sirkulasi limfatik dan memindahkan cairan interstitial yang berlebihan akibat udem. Terapi obat secara topikal atau sistemik menggunakan bahan aktif yang mempunyai efek lipolisis terhadap jaringan lemak, contohnya metilxantin (kafein, aminofilin, teofilin). Selain itu dapat juga menggunakan retionoid dan AHA yang memberikan efek perbaikan pada struktur kulit (5, 8).

## B. Aminofilin



Gambar 1. Struktur kimia Aminofilin (9)

Sinonimnya teofilin etilendiamin. Aminofilin merupakan gabungan dari teofilin dan etilendiamin, pemerannya berupa serbuk putih atau agak kekuningan, bau ammonia lemah, dan rasanya pahit. Senyawa ini larut dalam lebih kurang 5 bagian air, praktis tidak larut dalam alkohol dan eter. Larutan dalam air memiliki pH 9,2-9,6 (10). Aminofilin memiliki nilai pKa sekitar 8,8.

Teofilin yang berasal dari peruraian aminofilin yang diberikan secara topikal sebagai antiselulit bekerja dengan mereduksi kadar lemak dalam sel melalui penghambatan enzim cAMP-fosfodiesterase, sehingga menghambat perubahan siklik AMP menjadi bentuk nonsiklik. Senyawa siklik AMP merangsang enzim protein kinase yang bergantung-cAMP dan mengkonversi bentuk inaktif enzim triasilgliserol yang peka-hormon menjadi bentuk aktif enzim lipase yang mendorong terjadinya lipolisis, yaitu pemecahan trigliserida menjadi gliserol dan asam lemak bebas (11).

## **C. Kulit**

### **1. Struktur kulit**

Kulit merupakan "selimut" yang menutupi permukaan tubuh dan memiliki fungsi utama sebagai pelindung dari berbagai macam gangguan dan rangsangan luar. Fungsi perlindungan ini terjadi melalui sejumlah mekanisme biologis, seperti pembentukan lapisan tanduk secara terus menerus (keratinisasi dan pelepasan sel-sel yang sudah mati), respirasi dan pengaturan suhu tubuh, produksi sebum dan keringat, dan pembentukan pigmen melanin untuk melindungi kulit dari bahaya ultraviolet matahari, sebagai peraba dan perasa, serta pertahanan terhadap tekanan dan infeksi dari luar (12).

Luas kulit pada manusia rata-rata  $\pm$  2 meter persegi, dengan berat 10 kg jika dengan lemaknya atau 4 kg jika tanpa lemak. Kulit terbagi atas tiga lapisan utama, yaitu epidermis, dermis, dan hipodermis/subkutan (12, 14). Struktur kulit dapat dilihat pada gambar 2.

#### a. Epidermis

Ketebalan epidermis berbeda-beda pada berbagai tubuh, yang paling tebal berukuran 1 mm, misalnya pada telapak kaki dan telapak tangan, dan lapisan yang tipis berukuran 0,1 mm terdapat pada kelopak mata, pipi, dahi, dan perut (12). Lapisan epidermis terutama terdiri dari keratinosit yang merupakan fungsi dasar untuk menghasilkan filamen protein, keratin, yang berfungsi sebagai barrier pelindung yang dikombinasikan dengan beberapa komponen lemak. Sel-sel ini juga menghasilkan beberapa protein lain, misalnya sitokin yang berperan dalam respon inflamasi (14).

Para ahli histologi membagi epidermis dari bagian terluar hingga ke dalam menjadi lima lapisan, yakni (12):

##### 1) Lapisan tanduk (Stratum korneum)

Lapisan ini merupakan lapisan yang paling atas, terdiri dari beberapa lapis sel yang pipih, mati, tidak memiliki inti, tidak mengalami proses metabolisme, tidak berwarna dan sedikit mengandung air. Lapisan ini sebagian besar terdiri atas keratin, jenis protein yang tidak larut dalam air, dan sangat resisten terhadap bahan-bahan kimia. Hal ini berkaitan dengan fungsi kulit untuk memproteksi tubuh bagian luar. Secara alami,

sel-sel yang sudah mati di permukaan kulit akan melepaskan diri untuk beregenerasi. Permukaan stratum korneum dilapisi oleh suatu lapisan pelindung lembab tipis yang bersifat asam, disebut mantel asam kulit.

2) Lapisan jernih (Stratum lusidum), disebut juga lapisan barrier.

Lapisan ini terletak tepat dibawah stratum korneum, merupakan lapisan yang tipis, jernih, mengandung eleidin, sangat tampak jelas pada telapak tangan dan telapak kaki. Antara stratum lusidum dan stratum korneum terdapat lapisan keratin tipis yang disebut *rein's barrier* yang tidak dapat ditembus (*impermeable*).

3) Lapisan Berbutir-butir (Stratum granulosum).

Lapisan ini tersusun oleh sel-sel keratinosit yang berbentuk poligonal, berbutir kasar, berinti mengkerut. Di dalam butir keratohyalin itu terdapat bahan logam, khususnya tembaga yang menjadi katalisator proses pertandukan kulit.

4) Lapisan malphigi (Stratum spinosum)

Lapisan ini memiliki sel yang berbentuk kubis dan seperti berduri. Intinya besar dan oval. Setiap sel berisi filamen-filamen kecil yang terdiri atas serabut protein. Cairan limfe masih ditemukan mengitari sel-sel dalam lapisan malphigi ini.

5) Lapisan basal (Stratum germinativum)

Lapisan ini merupakan lapisan terbawah epidermis. Di dalam stratum germinativum juga terdapat sel-sel melanosit, yaitu sel-sel yang tidak

mengalami keratinisasi dan fungsinya hanya membentuk pigmen melanin dan memberikannya kepada sel-sel keratinosit melalui dendrit-dendritnya.

#### b. Dermis

Berbeda dengan epidermis yang tersusun oleh sel-sel dalam berbagai bentuk dan keadaan, dermis terutama terdiri dari bahan dasar serabut kolagen dan elastin, yang berada di dalam substansi dasar yang bersifat koloid dan terbuat dari gelatin mukopolisakarida. Serabut kolagen dapat mencapai 72 persen dari keseluruhan berat kulit manusia bebas lemak.

Di dalam dermis terdapat adneksa-adneksa kulit seperti folikel rambut, papila rambut, kelenjar keringat, saluran keringat, kelenjar sebacea, otot penegak rambut, ujung pembuluh darah dan ujung saraf, juga sebagian serabut lemak yang terdapat pada lapisan lemak bawah kulit (subkutis/hipodermis).

#### c. Hipodermis atau Subkutan

Lapisan ini terletak di bawah dermis, mengandung jaringan adiposa dalam jumlah besar. Hipodermis akan membentuk agregat dengan jaringan kolagen sehingga terbentuk ikatan lentur antara struktur kulit pada bagian dalam dengan struktur kulit pada permukaan. Lapisan ini berfungsi sebagai protektor panas dan mekanik.



## 2. Penetrasi Obat Melalui Kulit

Penetrasi melintasi stratum korneum dapat terjadi karena adanya proses difusi melalui dua mekanisme, yaitu (16,18) :

### a. Absorpsi transepidermal

Jalur absorpsi transepidermal merupakan jalur difusi melalui stratum korneum yang terjadi melalui dua jalur, yaitu jalur transelular yang berarti jalur melalui protein di dalam sel dan melewati daerah yang kaya akan lipid, dan jalur paraselular yang berarti jalur melalui ruang antar sel. Penetrasi transepidermal berlangsung melalui dua tahap. Pertama, pelepasan obat dari pembawa ke stratum korneum, tergantung koefisien partisi obat dalam pembawa dan stratum korneum. Kedua, difusi melalui epidermis dan dermis dibantu oleh aliran pembuluh darah dalam lapisan dermis.

### b. Absorpsi transappendageal

Jalur absorpsi transappendageal merupakan jalur masuknya obat melalui folikel rambut dan kelenjar keringat disebabkan karena adanya pori-pori di antaranya, sehingga memungkinkan obat berpenetrasi.

Penetrasi obat melalui jalur transepidermal lebih baik daripada jalur transappendageal, karena luas permukaan pada jalur transappendageal lebih kecil. Rute penetrasi obat melalui kulit dapat dilihat pada gambar 5.

Faktor-faktor yang mempengaruhi absorpsi perkutan adalah sifat-sifat fisikokimia dari obat, sifat pembawa yang digunakan, dan kondisi fisiologi

kulit. Dari sifat-sifat tersebut, dapat diuraikan faktor-faktor yang dapat mempengaruhi absorpsi perkutan antara lain (17, 18) :

1. Harga koefisien partisi obat yang tergantung dari kelarutannya dalam minyak dan air.
2. Kondisi pH akan mempengaruhi tingkat disosiasi serta kelarutan obat yang lipofil.
3. Konsentrasi obat.
4. Profil pelepasan obat dari pembawanya, bergantung pada afinitas zat aktif terhadap pembawa, kelarutan zat aktif dalam pembawa, dan pH pembawa.
5. Komposisi sistem tempat pemberian obat, yang ditentukan dari permeabilitas stratum korneum yang disebabkan hidrasi dan perubahan struktur lipid.
6. Peningkatan suhu kulit dapat menyebabkan perubahan difusi yang disebabkan oleh peningkatan kelarutan obat.
7. Pembawa yang dapat meningkatkan kelembaban kulit akan mendorong terjadi absorpsi obat melalui kulit.
8. Waktu kontak obat dengan kulit.
9. Ketebalan kulit. Absorpsi perkutan lebih besar jika obat digunakan pada kulit dengan lapisan tanduk yang tipis daripada yang tebal.
10. Bahan-bahan peningkat penetrasi (*enhancer*) dapat meningkatkan permeabilitas kulit dengan cara mengubah sifat fisikakimia stratum

korneum sehingga mengurangi daya tahan difusi. Contohnya DMSO, DMF, DMA, urea, dan lain-lain.

11. Adanya sirkulasi darah *in situ* pada kulit akan meningkatkan absorpsi obat.

#### **D. Krim, Gel, dan Salep**

##### **1. Krim (18, 19)**

Krim adalah bentuk sediaan setengah padat mengandung satu atau lebih bahan obat terlarut atau terdispersi dalam bahan dasar yang sesuai. Krim merupakan suatu sistem emulsi yang tidak stabil secara termodinamika yang mengandung paling sedikit dua fase yang tidak bercampur antara satu dengan lainnya. Salah satu fase cair dalam emulsi terutama bersifat polar (air) sedangkan yang lainnya relatif non polar (minyak). Bila fase minyak didispersikan sebagai globul-globul ke seluruh fase kontinu air disebut sebagai emulsi minyak dalam air (M/A). Jika fase minyak yang sebagai fase kontinu maka disebut emulsi air dalam minyak.

## 2. Gel (18, 20)

Gel didefinisikan sebagai suatu sistem setengah padat yang terdiri dari suatu dispersi yang tersusun baik dari partikel anorganik yang kecil atau molekul organik yang besar dan saling diresapi cairan. Agen pembentuk gel atau *gelling agent* yang sering digunakan adalah makromolekul sintetik seperti karbomer, derivat selulosa seperti karboksimetilselulosa (CMC) atau hidrokisipropilmetilselulosa (HPMC) dan gum alam seperti tragakan.

## 3. Salep (9, 18)

Salep merupakan sediaan semisolid yang ditujukan untuk pemakaian topikal pada kulit atau membran mukosa, merupakan sediaan berminyak, umumnya basisnya tidak mengandung air dan tidak mudah dihilangkan dari kulit. Basis salep yang digunakan sebagai pembawa dibagi dalam empat kelompok, yaitu:

### a. Basis salep hidrokarbon

Basis hidrokarbon dipakai terutama untuk efek emolien. Basis salep tersebut dapat bertahan pada kulit untuk waktu yang lama tanpa membuat kulit jadi kering, dan karena bersifat sukar dicuci, basis ini

menjadi sulit dihilangkan dari kulit. Yang termasuk basis hidrokarbon adalah vaselin dan parafin.

b. Basis salep serap

Ada dua tipe basis salep serap, yaitu yang bisa bercampur dengan air menghasilkan emulsi air dalam minyak, contohnya vaselin hidrofilik; dan yang sudah menjadi emulsi air minyak (basis emulsi) yang bisa bercampur dengan bahan tambahan larut air, misalnya lanolin. Basis salep serap sulit dihilangkan dari kulit dengan cara pencucian karena fase luar emulsinya merupakan minyak.

c. Basis salep yang dapat dicuci dengan air

Basis jenis ini merupakan emulsi minyak dalam air yang dapat dicuci dari kulit dan pakaian dengan air. Yang termasuk basis jenis ini adalah salep hidrofilik.

d. Basis salep larut air

Basis jenis ini hanya mengandung komponen yang larut dalam air, tidak mengandung bahan berlemak dan dapat dicuci dengan air. Karena basis ini sangat mudah melunak dengan penambahan air, larutan air tidak efektif dicampurkan ke bahan dasar ini. Basis jenis ini lebih baik digunakan untuk dicampurkan dengan bahan tidak berair atau bahan padat. Contohnya salep polietilen glikol.

## E. Uji Penetrasi Secara *In Vitro* Menggunakan Sel Difusi Franz

Studi penetrasi kulit secara *in vitro* berhubungan dengan mengukur kecepatan dan jumlah komponen yang menembus kulit dan jumlah komponen yang tertahan pada kulit. Salah satu cara untuk mengukur jumlah obat yang terpenetrasi melalui kulit yaitu menggunakan sel difusi Franz. Sel difusi Franz terbagi atas dua komponen yaitu kompartemen donor dan kompartemen reseptor. Membran yang digunakan dapat berupa kulit manusia atau kulit hewan. Membran diletakkan di antara kedua kompartemen, dilengkapi dengan *o-ring* untuk menjaga letak membran. Kompartemen reseptor diisi dengan larutan penerima. Suhu pada sel dijaga dengan sirkulasi air menggunakan *water jacket* disekeliling kompartemen reseptor. Sediaan yang akan diuji diaplikasikan pada membran kulit. Pada interval waktu tertentu diambil beberapa ml cairan dari kompartemen reseptor dan jumlah obat yang terpenetrasi melalui kulit dapat dianalisis dengan metode analisis yang sesuai. Setiap diambil sampel cairan dari kompartemen reseptor harus selalu digantikan dengan cairan yang sama sejumlah volume yang diambil (4). Skema dan foto alat sel difusi Franz dapat dilihat pada gambar 18-19.

## F. Bahan Tambahan Formulasi

Bahan tambahan yang digunakan untuk pembuatan basis krim, gel dan salep adalah (10, 21):

### 1. Isopropil miristat

Berupa cairan jernih tidak berwarna, tidak berbau, dan rasa lemah. Dapat bercampur dengan aseton, kloroform, etanol, etil asetat, lemak, minyak, hidrokarbon cair, toluen dan wax. Praktis tidak larut dalam gliserin, propilen glikol dan air. HLB isopropil miristat yaitu 11,5. Berfungsi sebagai emolien, fase minyak, penetran kulit, dan pelarut. Penggunaan untuk krim dan losio topikal digunakan konsentrasi antara 1-10%.

### 2. Setil alkohol

Berupa serpihan putih atau granul seperti lilin, berminyak, memiliki bau dan rasa yang khas. Mudah larut dalam etanol 95% dan eter, kelarutannya meningkat dengan peningkatan suhu, tidak larut dalam air. HLB setil alkohol yaitu 15. Berfungsi sebagai *emulsifying agent*, *stiffening agent*, dan *coating agent*. Dalam sediaan losio, krim, dan salep biasa digunakan sebagai emolien dan *emulsifying agent* dengan konsentrasi antara 2-5%. Setil alkohol dapat meningkatkan konsistensi emulsi W/O dengan konsentrasi 2-10%, dan meningkatkan stabilitas sediaan semisolid.

### 3. Steareth-21

Sinonimnya polioksil 21 stearil eter. Berupa padatan berwarna putih berbau khas lemah dan bersifat larut dalam air. HLB steareth-21 yaitu 15,5. Berfungsi sebagai emulgator nonionik dalam sediaan krim dan losio.

### 4. Steareth-2

Sinonimnya polioksil 2 stearil eter. Berupa padatan berwarna putih dengan bau khas lemah dan larut dalam air. HLB Steareth-2 yaitu 4,9. Berfungsi sebagai emulgator nonionik dalam sediaan krim dan losio.

### 5. Hidroksipropil metilselulosa (HPMC)

Berupa serbuk putih atau putih-krem, tidak berbau dan tidak berasa. Larut dalam air dingin, praktis tidak larut dalam kloroform, etanol 95%, dan eter, tetapi larut dalam campuran etanol dan diklorometan. Berfungsi sebagai stabilizer, agen pensuspensi, dan agen peningkat viskositas.

### 6. Adeps lanae

Sinonimnya lanolin anhidrat. Berbentuk wax berwarna kuning pucat, menarik, dan berbau khas. Mudah larut dalam benzen, kloroform, eter dan petroleum. Agak larut dalam etanol (95%) dingin, lebih larut dalam



etanol (95%) yang dipanaskan. Praktis tidak larut dalam air. Berfungsi sebagai agen pengemulsi dan dasar salep.

#### 7. Paraffin cair

Sinonimnya minyak paraffin, petrolatum cair dan minyak mineral. Berupa cairan kental jernih tidak berwarna, tidak berasa dan tidak berbau. Praktis tidak larut dalam etanol (95%), gliserin, dan air. Larut dalam aseton, benzen, kloroform, dan eter. Berfungsi sebagai emolien dan pelarut. Pada sediaan salep topikal menggunakan konsentrasi sebesar 0,1-95%.

#### 8. Propilen glikol

Berupa cairan jernih tidak berwarna dan tidak berbau. Dapat bercampur dengan air, aseton, alkohol dan kloroform. Larut dalam eter (1:6). Berfungsi sebagai pengawet antimikroba dengan konsentrasi 15-30%, sebagai humektan pada konsentrasi sampai dengan 15%, sebagai pelarut dengan konsentrasi 5-80%. Sebagai desinfektan dan kosolvent yang dapat bercampur dengan air.

#### 9. Asam sitrat

Berupa krisal tidak berwarna atau serbuk putih, tidak berbau, rasa sangat asam, agak higroskopis, bersifat mudah larut air dan tidak mudah larut dalam alkohol. Berfungsi sebagai buffer, zat pengkhelat, dan perasa.

#### 10. Metil paraben

Sinonimnya nipagin. Berupa serbuk atau kristal yang tidak berwarna atau putih, tidak berbau atau sedikit berbau, memberikan rasa terbakar di lidah, diikuti rasa mati lokal. Bersifat sukar larut dalam air, larut dalam air panas, mudah larut dalam alkohol, aseton, dan propilen glikol. Berfungsi sebagai pengawet dengan konsentrasi 0,02-0,3%.

#### 11. Propil paraben

Sinonimnya nipasol. Berupa kristal tidak berwarna, tidak berbau atau sedikit berbau aromatis, tidak berasa tapi memberikan rasa kebal pada lidah. Bersifat sangat sukar larut dalam air, mudah larut dalam alkohol, eter, dan propilen glikol. Berfungsi sebagai pengawet dengan konsentrasi 0,01-0,6% untuk sediaan topikal.

#### 12. Butilhidroksitoluen (BHT)

Berupa serbuk atau kristal padat berwarna putih atau kuning lemah dengan bau khas yang lemah. Praktis tidak larut dalam air, gliserin, dan propilenglikol. Mudah larut dalam aseton, benzen, etanol (95%), eter, metanol, toluen, minyak dan paraffin cair. Berfungsi sebagai antioksidan dengan konsentrasi 0,0075-0,1% untuk sediaan topikal.