

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Beberapa tahun belakangan ini, kandungan sediaan yang dapat memperbaiki penampilan kulit menjadi populer, termasuk permintaan terhadap sediaan yang dapat mengurangi penampakan luar dari selulit (1). Penampilan yang kurang indah dari kondisi kulit berselulit dapat mengganggu pemiliknya meskipun gangguan itu lebih pada urusan estetis (2). Hal ini dikarenakan kulit berselulit terlihat seperti "kulit jeruk", terutama ditemukan pada paha dan bokong dan lebih sering terlihat pada wanita daripada pria (3). Selulit terjadi karena adanya kerusakan pada pembuluh darah dan limfa sehingga menyebabkan perubahan struktur lapisan lemak dan matriks kolagen yang mengelilinginya (4).

Beberapa perawatan topikal selulit tersedia di pasaran, umumnya adalah bahan-bahan lipolitik yang dapat mendistribusikan atau mengurangi akumulasi lemak lokal sehingga dapat memperbaiki penampilan estetika kulit (5,6). Zat aktif yang paling banyak digunakan adalah turunan metilxantin (kafein dan aminofilin), retinoid dan asam laktat. Produk ini dipasarkan dengan bermacam-macam bentuk sediaan (krim, gel, dan lain-lain) dan

variasi zat aktif yang digunakan untuk mencegah timbulnya selulit hingga mengurangi selulit (5).

Di pasaran selama ini tersedia sediaan antiselulit dengan kombinasi zat aktif metilxantin dan retinoid (derivat vitamin A). Metilxantin memiliki efek pada lipolisis adiposit melalui penghambatan enzim fosfodiesterase dan meningkatkan jumlah adenosin monofosfat siklik (3, 6). Melalui mekanisme ini, inhibitor enzim ini secara *in vitro* menginduksi lipolisis sehingga trigliserida terhidrolisis menjadi gliserol dan asam lemak bebas (5). Akan tetapi, fungsi retinoid sebagai antiselulit masih belum jelas (3).

Target pengobatan selulit yang utama adalah subkutan sehingga penetrasi zat yang baik akan sangat diperlukan karena stratum korneum dari kulit merupakan barrier terhadap zat-zat kimia yang masuk (4, 7). Akan tetapi, berdasarkan penelitian terdahulu, didapat data bahwa absorpsi per kutan kafein secara *in vitro* adalah sebesar 9,0% yang merupakan jumlah yang kecil (8). Oleh karena itu, penetrasi dari kafein perlu ditingkatkan guna meningkatkan efektifitas pemakaian. Bahan-bahan peningkat penetrasi merupakan molekul-molekul yang dapat menghilangkan ketahanan barrier dengan mengganggu stratum korneum secara reversibel sehingga memungkinkan obat berpenetrasi dengan lebih cepat (9). Penelitian terdahulu telah membuktikan bahwa pembawa dan bahan peningkat penetrasi berpengaruh terhadap penetrasi krim aminofilin (10).

Di sisi lain, adanya bahan aktif lain dalam sediaan antiselulit juga dapat mempengaruhi penetrasi zat aktif. Retinoid yang dikombinasikan dengan

metilxantin dalam sediaan antiselulit dapat mempengaruhi penetrasi metilxantin. Jika fungsi barrier dari kulit bisa diganggu oleh bahan aktif yang diabsorpsi secara topikal, maka penghambat sintesis lemak dapat juga dimasukkan dalam formulasi antiselulit (11). Hal ini dikarenakan kulit yang rusak karena penyakit atau bahan kimia secara substansial lebih permeabel dibandingkan dengan kulit utuh (12).

Smith *et al* mengungkapkan salah satu metode untuk mengurangi selulit adalah dengan mengganggu fungsi barrier dari stratum korneum menggunakan retinoid (11). Tretinoin, suatu retinoid, dapat mengiritasi kulit tanpa iritasi yang berlebihan pada konsentrasi yang kecil. Oleh karena itu, penggunaan retinoid topikal dapat dimaksudkan untuk memperbaiki penetrasi metilxantin yang umum digunakan untuk mengobati selulit.

Selain itu, pembawa juga dapat mempengaruhi pelepasan obat (13). Bentuk sediaan krim, gel, dan salep mempunyai perbedaan dalam kandungan fase minyak dan fase air. Gel kandungan utamanya air, krim merupakan emulsi minyak dan air sedangkan salep hampir seluruh komponennya berupa fase minyak. Oleh karena itu, pada penelitian ini dibuat tiga bentuk sediaan, yaitu krim, gel dan salep agar dapat diketahui pengaruh pembawa terhadap pelepasan kafein atau aminofilin.

Pelepasan obat secara *in vitro* secara luas diteliti menggunakan sel difusi Franz tipe vertikal (14, 15). Keuntungan menggunakan sel difusi adalah kondisi penelitian dapat terkontrol sehingga didapat data yang lebih presisi. Selain itu, metode *in vitro* dapat memperkecil kemungkinan terjadinya

kesalahan dalam percobaan (16). Kulit yang digunakan dalam percobaan adalah kulit abdomen tikus. Permeabilitas kulit tikus yang telah dicukur bulunya mirip dengan permeabilitas kulit manusia. Kulit manusia memiliki koefisien permeabilitas sebesar $92,97 \text{ cm}^2/\text{jam} \cdot 10^{-5}$ sedangkan koefisien permeabilitas kulit tikus yang telah dicukur bulunya sebesar $103,08 \text{ cm}^2/\text{jam} \cdot 10^{-5}$ (8). Pada beberapa studi *in vitro*, fluks *steady-state* dihitung dengan mengukur adanya zat aktif pada cairan kompartemen reseptor (17).

B. Tujuan Penelitian

Penelitian ditujukan untuk mengetahui pengaruh tretinoin terhadap penetrasi kafein dan aminofilin dalam sediaan krim, gel, dan salep secara *in vitro* menggunakan sel difusi Franz.