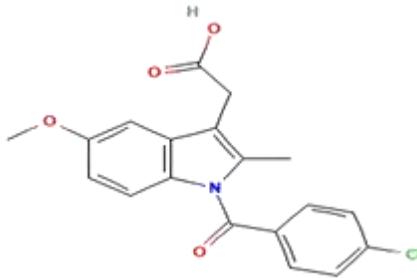


BAB II TINJAUAN PUSTAKA

A. Indometasin

1. Indometasin dan monografi indometasin

Indometasin adalah salah satu obat Anti-inflamasi Non-steroid (NSAID) yang termasuk dalam kelompok derivat asam indol-asetat. Struktur kimianya adalah *1-(p-chlorobenzoyl)-5-methoxy-2-methylindole-3-acetic acid*. Obat ini memiliki sifat anti inflamasi, analgesik, dan antipiretik yang mirip dengan salisilat. Indometasin memiliki efek analgesik yang berbeda dari efek antiinflamasi, dan ada bukti untuk kedua efeknya baik secara sentral maupun perifer. Indometasin juga berfungsi sebagai inhibitor *cyclooxygenase* (COX) 1 dan 2, serta menghambat motilitas polimorfonuklear leukosit (Taiwo, 2008).



Gambar 1. Struktur kimia indometasin (Pubchem, 2022)

Monografi indometasin berdasarkan Farmakope Indonesia Edisi VI memiliki rumus molekul $C_{19}H_{16}ClNO_4$ dengan BM 357,79 mencakup kisaran antara 98% hingga 102,0% $C_{19}H_{16}ClNO_4$ berdasarkan perhitungan terhadap bahan kering. Indometasin adalah bahan kimia yang berbentuk serbuk kristal, memiliki warna mulai dari kuning pucat hingga kuning kecoklatan, dan memiliki sedikit atau tidak ada bau. Bahan ini sangat sensitif terhadap cahaya dan akan meleleh pada suhu di bawah $162^{\circ}C$. Secara umum, indometasin memiliki sifat sukar larut dalam air, sedikit sulit larut dalam etanol, kloroform, dan eter. Penting untuk tidak mengeringkan bahan pembanding indometasin BPFI sebelum digunakan.

2. Indikasi

Indometasin adalah salah satu golongan obat NSAID (*Non-Steroidal Anti-inflammatory Drugs*) yang banyak diresepkan. Obat ini adalah salah satu pengobatan yang sering digunakan untuk mengobati

kondisi arthritis secara umum, inflamasi, dan proteksi kardiovaskular (Faruwu, Handajani, & Riami, 2020).

3. Efek samping

Penggunaan obat indometasin dapat memberikan efek samping pada epitel lambung seperti menyebabkan pengikisan lapisan epitel, luka yang bersifat ulseratif, dan bahkan dapat menyebabkan terjadinya perdarahan (Tastekin dkk, 2018).

4. Mekanisme kerja

Indometasin bekerja dengan cara menghambat enzim COX secara tidak selektif, sehingga dapat mengurangi produksi prekursor prostaglandin (Katzung dkk., 2014). Penghambatan enzim siklooksigenase (COX), yakni berupa enzim yang bekerja mengkatalis prostaglandin dan prostanoid lainnya pada proses sintesis yang menjadi perantara timbulnya demam, nyeri, dan peradangan (Wongrakpanich *et al.*, 2018)

B. Minyak kapulaga

1. Definisi

Kapulaga (*Amomum cardamomum*) adalah salah satu tanaman yang berasal dari Indonesia dan termasuk dalam kategori rempah-rempah yang diekspor. Minyak kapulaga di dapat melalui penyulingan bijinya, diperoleh minyak atsiri yang dikenal sebagai Oleum Cardamomi, yang memiliki berbagai manfaat sebagai stimulus dan memberikan aroma. Penggunaan minyak atsiri kapulaga meliputi penggunaan sebagai bahan pengharum, pengobatan batuk, bau mulut, dan gatal pada tenggorokan. Buah kapulaga yang telah dikeringkan dapat digunakan sebagai bahan tambahan untuk menyedapkan masakan, membuat kue, dan sebagai obat penghilang rasa sakit (Tambunan L, 2017). Kapulaga merupakan salah satu tanaman obat yang menghasilkan minyak atsiri dan merupakan salah satu komoditas rempah-rempah terbesar di dunia. Perdagangan internasional sering menjual kapulaga dalam bentuk minyak atsiri maupun buah kering (Batubara & Eka Prastya, 2020).

2. Klasifikasi dan morfologi tanaman

2.1. Klasifikasi ilmiah. Klasifikasi tanaman kapulaga berdasarkan dari Plantamor (2023) :

Kingdom : Plantae
Subkingdom : Tracheobionta

Superdivisi	: Spermathopy
Divisi	: Magnoliophyta
Kelas	: Liliopsida
Subkelas	: Commelinidae
Ordo	: Zingiberales
Famili	: Zingiberaceae
Genus	: <i>Elettaria</i>
Spesies	: <i>Elettaria cardamomum</i> (L.) Maton



Gambar 2. Tanaman kapulaga (Sukandar *et al.*, 2015)

2.2. Morfologi. Kapulaga adalah tumbuhan tahunan dengan tinggi antara 1 hingga 2,5 meter. Batangnya berwarna hijau kemerahan pada bagian dasarnya, memiliki daun berbentuk lancip yang berujung runcing. Bunga-bunga kecilnya memiliki tangkai yang pendek. Buah kapulaga berwarna putih kemerahan dan ketika mengering, berubah menjadi bentuk polong atau bulat yang sedikit pipih, dengan warna yang berubah menjadi hitam kecoklatan. Lebar daunnya berkisar antara 3 hingga 10 cm, sedangkan panjangnya bisa mencapai 7 hingga 50 cm. Tepi daunnya halus dan agak bergelombang. Panjang tangkai daun sekitar 30 hingga 90 cm, dan lebarnya sekitar 10 hingga 20 cm. Daun-daunnya kecil.

Bunga kapulaga tumbuh dari rimpang lateral. Kelopak bunganya berwarna putih, sementara bagian tengahnya berwarna kuning keputihan. Buahnya jatuh ke tanah dari bagian bawah batang dan merambat ke permukaan tanah. Buahnya menyerupai cangkang, berwarna keabu-abuan, dan memiliki rambut-rambut halus. Diameter buahnya sekitar 10 mm. Bijinya berwarna kemerahan dan memiliki aroma yang harum seperti kamper. (Yusuf Alkandahri *et al.*, 2021).

2.3. Minyak kapulaga

2.3.1. Kandungan minyak kapulaga. Minyak kapulaga diperoleh dari biji kapulaga (*Amomum cardamomum*) yang diambil sebelum buahnya sepenuhnya matang dan memiliki manfaat sebagai

obat. Biji kapulaga mengandung minyak atsiri sebesar 3-7%, yang mengandung sineol, borneol, serta terpineol (Agoes, 2010). Konstituen utama dari minyak kapulaga ini yaitu α -terpinyl acetate (45–55 %, ester), 1,8-cineole/eucalyptol (16–24 %, oxide), linalool (4–7 %, alcohol), linalyl acetate (3–7 %, ester), and limonene (1–3 %, monoterpene). Yang digunakan sebagai antispasmodik, antiparasit dan agen ekspektoran (Essential Science Publishing, 2006; Stewart, 2005).

2.3.2. Kegunaan minyak kapulaga. Oleum Cardamomi yang dihasilkan dari penyulingan biji adalah minyak atsiri yang berfungsi sebagai stimulan dan pemberi aroma. Minyak atsiri kapulaga dapat dimanfaatkan sebagai bahan aromatik dan digunakan untuk mengobati batuk, bau mulut, serta gatal pada tenggorokan. Selain itu, buah kering kapulaga sering digunakan sebagai tambahan dalam penyedap masakan, kue, dan obat penghilang rasa sakit (Tambunan, 2017). Dalam penelitian lain, kemampuan meningkatkan permeasi minyak kapulaga diselidiki secara *ex vivo* melalui kulit perut kelinci. Diinduksi minyak peningkatan penetrasi indometasin, diklofenak, dan piroxicam (Huang *et al.*, 1995). Ditemukan bahwa efek penetrasi minyak kapulaga bergantung pada konsentrasinya, dengan konsentrasi 1% (v/v) lebih efektif daripada 0,5% (v/v). Indeks penetrasi atau peningkatan rasio obat ditentukan pada pH 5,8 dan pH 7,4. Minyak kapulaga yang digunakan sebesar 1% memberikan yang tertinggi indeks penetrasi untuk piroksikam, diikuti oleh indometasin dan kemudian diklofenak. Waktu jeda yang lebih singkat juga diamati untuk perembesan indometasin dan diklofenak di seluruh kulit (Huang *et al.*, 1995).

C. Emulgel

1. Definisi

Emulgel merupakan suatu formulasi yang mencampurkan antara fase emulsi dan gel. Sediaan ini dikatakan baik jika fase emulsi dan fase gel dapat bercampur (Khullar *et al.*, 2011). Emulgel adalah bentuk sediaan gel yang dibuat dengan menggabungkan emulsi, entah itu dalam bentuk minyak dalam air (M/A) atau air dalam minyak (A/M), ke dalam basis gel (Mohamed dan Magdy, 2007).

2. Keuntungan

Emulgel merupakan hasil pengembangan dari gel. Dalam emulgel, terjadi penggabungan antara dua fase, yaitu fase gel yang terdiri dari molekul organik yang larut dalam air, serta fase minyak yang

terdispersi dalam bentuk emulsi. Kehadiran fase minyak ini memberikan keunggulan bagi emulgel dibandingkan dengan gel biasa. Emulgel dapat lebih lama menempel pada kulit, memiliki kemampuan penyebaran yang baik, mudah untuk diaplikasikan, dan memberikan sensasi kenyamanan pada kulit (Sari dkk., 2015). Penggunaan emulgel lebih populer daripada emulsi atau gel tunggal karena alasan tersebut.

Jurnal yang ditulis oleh (Prakash *et al*, 2016) terdapat beberapa keuntungan sediaan emulgel yaitu antara lain:

2.1. Stabilitas yang lebih baik. Emulgel menunjukkan stabilitas yang lebih tinggi dibandingkan dengan sediaan transdermal lainnya. Sediaan seperti bubuk yang cenderung menyerap kelembaban, krim yang mengalami perubahan fase, dan salep yang dapat mengalami oksidasi karena menggunakan basis minyak.

2.2. Kapasitas pemuatan yang lebih baik. Terdapat beberapa metode baru lainnya, seperti niosom dan liposom dengan ukuran nano, yang memiliki struktur vesikular. Perlu diingat bahwa metode ini dapat mengalami kebocoran dan menghasilkan efisiensi penjejakan yang rendah. Di sisi lain, gel memiliki jaringan yang luas sehingga memiliki kemampuan pemuatan yang lebih baik secara relatif.

2.3. Kelayakan produksi dan biaya persiapan rendah. Proses pembuatan emulgel telah disederhanakan dan diperpendek untuk meningkatkan efisiensi produksi. Peralatan khusus tidak diperlukan dalam pembuatan emulgel ini. Bahan-bahan yang digunakan mudah ditemukan dan memiliki harga yang terjangkau. Sebagai hasilnya, biaya produksi emulgel dapat dikurangi.

2.4. Sonication yang intensif tidak diperlukan. Membuat molekul vaskuler membutuhkan penggunaan sonikasi yang kuat, yang dapat menyebabkan kerusakan dan kebocoran obat. Namun, tantangan ini tidak muncul saat membuat emulgel karena proses sonikasi tidak diperlukan.

3. Bahan penyusun

Emulgel adalah campuran emulsi dan gel yang memiliki kemampuan untuk menggabungkan senyawa hidrofobik dan hidrofilik. Emulgel juga tahan terhadap air namun tetap memberikan kenyamanan saat digunakan (Daud dan Musdalifah, 2018). Salah satu komponen yang penting dalam sediaan gel adalah basis pembentuk gel. Menurut Depkes RI (1995), carbopol, serta turunan selulosa seperti Carboksimetil Selulosa (CMC) dan Hidroksipropil Metil Selulosa (HPMC), sering

digunakan sebagai basis pembentuk gel dalam formulasi gel (Kusumawati, 2018). Penyusun formula emulgel terdapat bahan aktif, pembawa, fase air, minyak, agen emulsifikasi, dan zat peningkat penetrasi yang biasanya digunakan (Raj, 2016).

3.1. Basis pembentuk gel. Salah satu aspek krusial dalam merancang formulasi gel adalah agen pengental. Agar pengental yang digunakan bervariasi, umumnya berupa turunan selulosa seperti Metil Selulosa, Carboxymetil Selulosa (CMC), Hidroksipropilmetil Selulosa (HPMC), dan juga polimer sintetik seperti carbopol. Setiap agen pengental memiliki ciri khasnya sendiri (Fujiastuti *et al.*, 2015).

3.2. Emulgator. Emulgator adalah senyawa aktif yang berfungsi untuk mengurangi tegangan permukaan dalam sistem yang memiliki fase berbeda. Emulgator membantu dalam pembentukan emulsi melalui tiga mekanisme, yaitu mengurangi tegangan permukaan untuk mencapai stabilitas termodinamika, membentuk lapisan antarmuka yang kuat untuk melindungi dari penggabungan fasa, dan membentuk lapisan ganda elektrik. Emulgator umumnya terdiri dari senyawa organik yang memiliki dua kelompok, yaitu kelompok polar yang bersifat hidrofilik dan kelompok non polar yang bersifat hidrofobik. Kehadiran kedua kelompok ini memungkinkan emulgator untuk bercampur baik dengan minyak maupun air, sehingga berperan sebagai penstabil emulsi (Wibisana *et al.*, 2020).

3.3. Peningkat penetrasi. Peningkat penetrasi atau enhancer adalah zat yang meningkatkan difusivitas obat di seluruh kulit dengan menurunkan toleransi membran stratum korneum tanpa merusak sel hidup (Lizelle T *et al.*, 2011). *Enhancer* adalah suatu substansi yang memiliki kemampuan untuk meningkatkan kelapukan kulit atau mengurangi ketahanan kulit terhadap penetrasi. Bahan peningkat penetrasi tidak memiliki efek terapeutik langsung, namun mereka dapat meningkatkan kemampuan obat untuk menembus ke dalam lapisan kulit. Alasan mengapa penggunaan bahan peningkat penetrasi diperlukan adalah karena adanya hambatan penetrasi yang disebut sebagai stratum korneum. (Rahmawati *et al.*, 2017). *Enhancer* idealnya memiliki karakteristik sebagai berikut : inert secara farmakologis, tidak menyebabkan iritasi, tidak beracun, tidak alergi, seduai dengan obat, memiliki sifat pelarut yang kuat, tidak berbau, tidak berasa, tidak berwarna, murah, tidak menyebabkan hilangnya cairan tubuh, elektrolit, atau bahan endogen lainnya, pengangkatan sederhana dari kulit dan

pembentukan kembali penghalang alami kulit dengan cepat (Roy N *et al.*, 2017).

4. Pengujian mutu fisik sediaan

4.1. Uji organoleptik. Pengamatan organoleptik dilakukan dengan tujuan memperoleh informasi tentang perubahan yang terjadi pada sediaan secara organoleptik. Untuk itu, sediaan tersebut disimpan pada suhu ruangan dan kemudian diamati perubahan yang terjadi pada bentuk, warna, dan aroma sediaan tersebut (Nurdianti *et al.*, 2018).

4.2. Uji homogenitas. Uji homogenitas dilaksanakan untuk memeriksa apakah sediaan emulgel telah tercampur dengan baik antara komponen-komponen di dalamnya. Tujuan dari uji ini adalah untuk mengetahui sejauh mana keseragaman pencampuran dalam sediaan yang dibuat (Afianti dan Murruckmihadi, 2015). Uji homogenitas dilakukan dengan cara mengoleskan sediaan emulgel pada lempeng kaca secara merata, lalu mengamati keseragaman pencampuran di bawah mikroskop (Muharni, 2008).

4.3. Uji pH. Pengujian pH bertujuan untuk menentukan apakah pH sediaan emulgel memenuhi persyaratan yang ditetapkan. Berdasarkan penelitian, ditemukan bahwa pH sediaan emulgel adalah 7. Sebaiknya, sediaan emulgel memiliki pH yang sejajar dengan pH kulit. Rentang pH normal kulit berkisar antara 4,5 hingga 7,0 (Lukman *et al.*, 2013).

4.4. Uji daya lekat. Uji daya lekat digunakan untuk mengukur waktu yang diperlukan oleh emulgel agar menempel pada kulit. Semakin lama waktu daya lekat emulgel, semakin baik karena hal tersebut memungkinkan penyerapan sepenuhnya oleh zat aktif. Standar daya lekat emulgel minimal harus mencapai 4 detik (Parwanto dkk., 2013).

4.5. Uji stabilitas. Pengujian ini menggunakan metode *cycling test*. Metode ini dilakukan dengan sampel emulgel disimpan pada suhu rendah, yaitu 4°C, selama periode 24 jam. Setelah itu, sampel dipindahkan ke dalam oven dengan suhu 40°C selama 24 jam, yang setara dengan satu siklus. Uji dilakukan sebanyak 6 siklus dan diamati apakah terjadi pemisahan fase atau tidak (Magdalena *et al.*, 2016)

4.6. Uji daya sebar. Uji daya sebar digunakan untuk memperoleh informasi mengenai seberapa baik emulgel dapat menyebar di permukaan kulit. Untuk mencapai hasil yang optimal, daya sebar yang diinginkan berada dalam kisaran antara 5 hingga 7 centimeter (Ulaen dkk., 2012).

4.7. Uji viskositas. Uji viskositas dilaksanakan untuk mengidentifikasi kekentalan produk yang dapat memengaruhi efektivitas terapi serta kenyamanan dan kemudahan penggunaannya. Rentang viskositas standar yang diharapkan untuk sediaan topikal adalah antara 50 dPas hingga 1000 dPas (Puspitasari et al., 2018). Jika suatu produk memiliki viskositas yang tinggi, maka produk tersebut akan lebih stabil selama disimpan karena kekentalan yang tinggi membuat partikel sulit untuk bergerak (Permatasari, 2014).

4.8. Uji tipe emulsi. Pengujian tipe emulsi memiliki tujuan untuk menentukan apakah emulsi tersebut merupakan tipe minyak dalam air atau air dalam minyak, sesuai dengan yang diharapkan. Metode yang digunakan dalam pengujian tipe emulsi adalah dengan melakukan pewarnaan menggunakan pewarna yang larut dalam air, seperti metilen biru, yang diteteskan pada sediaan tersebut. Jika sediaan merupakan emulsi atau emulgel dengan tipe minyak dalam air, maka partikel minyak akan dikelilingi oleh partikel air. Air yang berada di permukaan akan berinteraksi dengan zat warna yang larut dalam air, sehingga sampel akan memiliki warna yang seragam dan homogen (Allen, 2012).

D. Enhancer

1. Definisi

Enhancer atau peningkat penetrasi adalah substansi yang dapat meningkatkan kemampuan kulit untuk menyerap atau mengurangi ketahanan kulit terhadap penetrasi. Bahan peningkat penetrasi ini tidak memiliki efek terapeutik, namun dapat membantu dalam menghantarkan obat dari formulasi tertentu ke dalam kulit. Peningkat penetrasi ini digunakan karena adanya barrier penetrasi, yaitu stratum korneum. *Enhancer* dalam bentuk kimia maupun fisika dapat digunakan sebagai peningkat penetrasi obat (Riasari et al., 2019).

2. Fungsi enhancer

Menurut (Vikas et al., 2011) berdasarkan konsep partisi protein lipid terdapat tiga fungsi utama *enhancer* :

2.1. Gangguan lipid. *Enhancer* memiliki kemampuan untuk mengubah struktur lipid dalam lapisan kulit terluar (stratum korneum) dan meningkatkan permeabilitasnya terhadap obat. Banyak *enhancer* bekerja dengan cara ini, seperti azone, terpene, asam lemak, Dimethyl Sulfoxida (DMSO), dan alkohol.

2.2. Modifikasi protein. Surfaktan ionik, Decylmethylsulfoxide serta DMSO berinteraksi dengan keratin di korneosit serta membuka struktur protein padat dan menyebabkan semakin permeabel.

2.3. Promosi Partisi. Berbagai pelarut mengubah karakteristik larutan dalam lapisan tanduk dan dengan demikian dapat meningkatkan pemisahan obat, *co-enhancer*, dan kosolven. Etanol dapat meningkatkan penetrasi nitrogliserin dan estradiol melalui *stratum korneum*.

3. Jenis enhancer

Menurut (Vikas *et al.*, 2011) ada tiga jenis peningkat penetrasi :

3.1. Peningkat penetrasi kimia. Peningkat penetrasi kimia juga disebut promotor penyerapan atau akselerator. Sifat penambahan penetrasi kimiawi yang ideal adalah inert farmakologis, tidak beracun, tidak mengiritasi, tidak alergi, onset kerja cepat, dan durasi kerja sesuai dengan obat, murah dan dapat diterima secara kosmetik. Peningkatan penetrasi kimia menyisipkan diri secara langsung di antara lipid hidrofobik dan mengubah kemasan lipid yang menyebabkan fluiditas lipid dan meningkatkan perembesan obat.

3.2. Peningkat penetrasi fisik. Banyak metode fisik dan listrik yang digunakan untuk penambah penetrasi. Ini termasuk iontoporesis (oleh arus searah yang kecil kira-kira $0,5 \text{ mA/cm}^2$), phonoresis (dengan energi ultrasonografi frekuensi rendah meningkatkan fluiditas lipid), elektroporasi (dengan penerapan listrik mikro hingga detik sekitar 100-1000 V/cm untuk membuat pori-pori berair sementara pada lapisan ganda lipid) dan gelombang fotomekanis (laser-gelombang stres yang dihasilkan dilaporkan menyebabkan kemungkinan perembesan *stratum korneum* sementara).

4. Mekanisme kerja

Menurut (Walters, 2002) Ada dua jenis mekanisme enhancer yang dapat dibedakan, yakni sebagai berikut:

4.1. Enhancer memengaruhi sediaan. *Enhancer* memiliki kemampuan ganda sebagai kosolven atau pelarut yang meningkatkan aktivitas termodinamika obat. Selain itu, enhancer juga berperan sebagai peningkat koefisien partisi obat, yang berdampak pada peningkatan pelepasan obat dari zat pembawa ke dalam kulit.

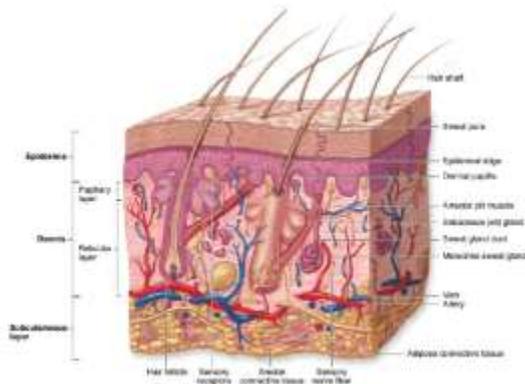
4.2. Enhancer memengaruhi membran (kulit). Produk ini memiliki kemampuan untuk menghidrasi lapisan luar kulit, sehingga meningkatkan kemampuan kulit untuk menyerap obat dan mengalami

perubahan yang dapat dikembalikan pada lapisan luar kulit ini, yang pada gilirannya meningkatkan kemampuan kulit untuk menyerap obat.

E. Kulit

1. Definisi kulit

Kulit merupakan organ terbesar dan paling luar pada tubuh manusia. Fungsinya adalah sebagai penghalang yang melindungi tubuh dari pengaruh lingkungan dan juga mencerminkan kesehatan seseorang (Brodell & Rosenthal, 2008). Kulit terdiri dari jutaan sel yang dapat mati dan digantikan oleh sel kulit baru yang terus tumbuh (Akbar, 2007). Secara struktural, kulit terdiri dari tiga lapisan utama, yaitu epidermis (lapisan luar yang tipis), dermis (lapisan tengah), dan subkutaneum (lapisan terdalam) (Dahl, 1996).



Gambar 3. Anatomi kulit (kalangi, 2013)

2. Struktur kulit

Menurut (Kalangi, 2013) struktur kulit tersusun atas :

2.1. Lapisan epidermis. Epidermis merupakan komponen teratas dari kulit dan terdiri dari lapisan epitel gepeng yang mengandung keratin. Epidermis sepenuhnya terdiri dari jaringan epitel, tidak memiliki pembuluh darah atau sistem limfatik, sehingga semua nutrisi dan oksigen dipasok melalui pembuluh darah kecil di lapisan dermis.

Epitel berlapis gepeng yang terdapat dalam lapisan terluar kulit, yang disebut epidermis, terdiri dari banyak lapisan sel yang dikenal sebagai keratinosit. Sel-sel ini secara teratur diperbarui melalui proses mitosis dalam lapisan dasar epitel, kemudian secara perlahan bergeser menuju permukaan epitel. Selama perpindahan ini, sel-sel tersebut mengalami diferensiasi, mengalami pertumbuhan ukuran, dan mengumpulkan filamen keratin di dalam sitoplasmanya. Saat semakin

mendekati permukaan kulit, sel-sel ini akhirnya mati dan terlepas dari tubuh (terkelupas). Waktu yang diperlukan bagi sel-sel ini untuk mencapai permukaan kulit adalah sekitar 20 hingga 30 hari. Proses perubahan struktur selama perjalanan ini disebut sebagai sitomorfosis pada sel-sel epidermis. Bentuk sel yang mengalami perubahan ini berbeda-beda dalam berbagai lapisan epitel, memungkinkan pengamatan potongan histologis yang tegak lurus terhadap permukaan kulit untuk membedakan variasi struktural.

Epidermis memiliki lima lapisan yang terdiri dari stratum basale, stratum spinosum, stratum granulosum, stratum luteum, dan stratum corneum, urutannya dimulai dari dalam ke luar.

2.1.1. *Stratum basale* (lapisan basal, lapis benih). Lapisan yang terletak paling dalam ini terdiri dari satu lapisan sel yang disusun secara berurutan di atas membran basal dan melekat pada dermis di bawahnya. Sel-sel dalam lapisan ini memiliki bentuk kuboid atau silindris. Selnya memiliki ukuran relatif besar, sitoplasmanya memiliki sifat basofilik. Gambaran mitosis sel sering terlihat pada lapisan ini, dan proliferasi sel-sel ini berperan dalam regenerasi epitel. Sel-sel dalam lapisan ini bergerak menuju permukaan untuk menggantikan sel-sel di lapisan yang lebih dangkal. Pergerakan ini dapat dipercepat oleh adanya luka, dan dalam keadaan normal, regenerasinya terjadi dengan cepat.

2.1.2. *Stratum spinosum* (lapis taju) . Lapisan ini terdiri dari beberapa sel berukuran besar yang berbentuk poligonal dengan inti berbentuk lonjong. Sitoplasma sel memiliki warna biru kehijauan. Pengamatan ini dilakukan dengan perbesaran objektif 45x, akan terlihat protrusi pada dinding sel yang berbatasan dengan sel tetangganya, seperti jembatan yang menghubungkan satu sel dengan sel lainnya. Protrusi ini terdapat desmosom yang mengikat sel-sel satu sama lain dalam lapisan ini. Semakin tinggi ke atas, sel-sel menjadi lebih pipih.

2.1.3. *Stratum granulosum* (lapisan berbutir). Lapisan ini terdiri dari 2 hingga 4 lapisan sel gepeng yang mengandung banyak granula keratohialin, yang merupakan granula basofilik. Saat dilihat menggunakan mikroskop elektron, granula tersebut ternyata terdiri dari partikel amorf tanpa membran, tetapi dikelilingi oleh ribosom. Mikrofilamen melekat pada permukaan granula tersebut.

2.1.4. *Stratum luteum* (lapis bening). Lapisan ini terbentuk dari 2-3 lapisan sel datar yang memungkinkan cahaya melewatinya dan memiliki sedikit warna merah muda. Tidak ada inti atau organel dalam

sel-sel lapisan ini. Meskipun terdapat beberapa desmosom, adhesi di lapisan ini kurang, sehingga sering terlihat garis celah yang memisahkan stratum korneum dari lapisan di bawahnya.

2.1.5. *Stratum korneum* . Lapisan ini terdiri dari beberapa lapisan sel-sel mati yang datar dan tidak mengandung inti, dengan sitoplasma digantikan oleh keratin. Sel-sel terluar merupakan sisik zat tanduk yang telah kehilangan air dan selalu mengelupas.

2.2. Lapisan dermis. Dermis terdiri dari dua lapisan, yaitu stratum papilaris dan stratum retikularis. Perbatasan antara kedua lapisan tersebut tidak jelas, dengan serat-serat di antara keduanya saling terhubung.

2.2.1. *Stratum papilaris* . Lapisan ini memiliki struktur yang lebih longgar, yang ditandai oleh papila dermis dengan jumlah bervariasi antara 50-250/mm². Jumlah papila ini paling banyak dan terletak lebih dalam di area dengan tekanan tertinggi, seperti pada telapak kaki. Sebagian besar papila mengandung pembuluh kapiler yang menyediakan nutrisi untuk epitel di atasnya. Papila lainnya mengandung badan akhir saraf sensoris yang disebut badan Meissner. Di bawah epidermis, terdapat serat-serat kolagen yang tersusun erat.

2.2.2. *Stratum retikularis* . Lapisan ini memiliki ketebalan dan kedalaman yang lebih besar. Berkas-berkas kolagen yang kasar dan sedikit serat elastin membentuk jaringan yang rapat dan tidak teratur. Bagian yang lebih dalam, jaringan tersebut lebih terbuka, dengan ruang-ruang di antaranya diisi dengan jaringan lemak, kelenjar keringat dan sebum, serta folikel rambut. Contohnya adalah skrotum, preputium, dan puting payudara. Lapisan retikular ini menyatu dengan lapisan hipodermis atau fascia superfisial di bawahnya, yang merupakan jaringan ikat longgar yang mengandung banyak sel lemak.

2.3. Lapisan hipodermis. Hipodermis, sebuah lapisan di bawah dermis retikularis, dikenal sebagai lapisan subkutan. Lapisan ini terdiri dari jaringan ikat longgar dengan serat kolagen yang halus, yang sebagian besar sejajar dengan permukaan kulit, dan beberapa di antaranya terhubung dengan serat kolagen dari dermis. Area tertentu, seperti punggung tangan, lapisan ini memungkinkan gerakan kulit di atas struktur di bawahnya. Area lainnya seperti, serat-serat yang masuk ke dalam dermis lebih banyak dan kulit cenderung kurang fleksibel. Sel-sel lemak juga lebih melimpah daripada yang ada di dermis. Jumlah sel lemak ini bervariasi tergantung pada jenis kelamin dan keadaan gizi

seseorang. Lemak subkutan ini cenderung menumpuk di area tertentu. Hanya sedikit lemak yang ditemukan di jaringan subkutan di sekitar kelopak mata atau penis, namun di daerah perut, paha, dan bokong, lapisan lemak ini bisa mencapai ketebalan 3 cm atau lebih. Lapisan lemak ini dikenal sebagai panniculus adiposus.

F. Inflamasi

1. Definisi inflamasi

Inflamasi adalah respon tubuh terhadap cedera, infeksi, antigen, atau kerusakan sel sebagai tanda adanya ancaman atau penyakit (Lima dkk., 2011; Souto dkk., 2011). Ini adalah mekanisme pertahanan sistem kekebalan tubuh terhadap rangsangan berbahaya seperti patogen, sel rusak, senyawa beracun, atau radiasi. Proses inflamasi melibatkan produksi sitokin dan mediator lain yang bertanggung jawab atas inflamasi (Chen et al., 2018; Medzhitov, 2010). Untuk mengurangi reaksi inflamasi dalam tubuh, COX-2, yang berperan sebagai mediator inflamasi selama proses inflamasi, dapat dihambat. Aktivasi COX-2 akan merangsang prostaglandin H₂ yang dapat meningkatkan inflamasi dalam tubuh (Kellogg, Pop-Busui & Cheng, 2008).

2. Klasifikasi inflamasi

2.1. Inflamasi akut. Inflamasi akut merujuk pada suatu peradangan yang terjadi secara segera setelah rangsangan iritasi terjadi (Soesatyo, 2002). Menurut Mc Gavin dan Zachary (2007), proses inflamasi dapat berlangsung dalam bentuk akut maupun kronis. Inflamasi akut melibatkan berbagai faktor. Tanggapan inflamasi akut dimulai dari rangsangan internal dan eksternal yang menyebabkan kerusakan pada jaringan pembuluh darah. Respon terhadap kerusakan dimulai dengan peningkatan aliran darah aktif ke area luka atau cedera, yang disertai dengan dilatasi arteri dan kapiler. Prostaglandin, leukotrien, dan nitrat oksidatif berperan dalam memfasilitasi proses ini. Dilatasi arteri dan kapiler menyebabkan penumpukan cairan dan perlambatan aliran darah di area cedera, sehingga menyebabkan kemerahan (rubor) dan sensasi hangat (color).

2.2. Inflamasi kronik. Inflamasi kronik merujuk pada peradangan yang berlangsung selama berhari-hari atau berbulan-bulan. Tanda utamanya adalah penumpukan limfosit, monosit, makrofag, serta sel-sel plasma dan pembentukan jaringan parut di area yang terkena (Kumar, 2013). Berdasarkan penelitian sebelumnya, diketahui bahwa

inflamasi kronis dapat menyebabkan masuknya sel-sel makrofag, sel dendritik, sel T, dan juga menebalnya lapisan epidermis (Silver *et al.*, 2012).

3. Tanda-tanda inflamasi

Inflamasi ditandai oleh gejala-gejala yang meliputi perubahan warna kulit menjadi merah (*rubor*), peningkatan suhu (*kalor*), sensasi nyeri (*dolor*), pembengkakan (*tumor*), serta gangguan fungsi organ yang terkena (Corwin, 2008).

3.1. *Rubor (kemerahan)*. *Rubor* merupakan kondisi di mana terjadi kemerahan pada suatu daerah yang mengalami peradangan karena terjadi peningkatan aliran darah ke area tersebut, yang mengakibatkan terbentuknya warna merah pada kulit di area tersebut.

3.2. *Kalor (panas)*. Sensasi kehangatan pada daerah yang terinfeksi disebabkan oleh peningkatan aliran darah yang membawa lebih banyak antibodi ke area tersebut. Hal ini merupakan respon tubuh untuk melawan antigen penyebab infeksi, sehingga menyebabkan rasa panas pada daerah yang terkena.

3.3. *Tumor (bengkak)*. *Tumor* tidak mengacu pada sel kanker seperti yang biasanya dibahas dalam gejala infeksi. Sebaliknya, pembengkakan ini terjadi di area yang terinfeksi karena peningkatan permeabilitas sel dan aliran darah yang meningkat.

3.4. *Dolor (nyeri)*. *Dolor* merujuk pada sensasi tidak nyaman yang dirasakan di daerah yang terinfeksi, hal ini terjadi ketika sel-sel yang terinfeksi bereaksi dengan menghasilkan zat yang menyebabkan perasaan nyeri. Sensasi nyeri tersebut menunjukkan adanya gangguan atau keadaan yang tidak normal, maka sebaiknya jangan diabaikan karena mungkin terdapat hal berbahaya yang terjadi.

3.5. *Gangguan fungsi*. Perubahan fungsi adalah hasil umum dari proses peradangan di mana bagian yang mengalami pembengkakan, rasa sakit, dan perubahan abnormal, serta lingkungan kimiawi lokal, secara otomatis dapat mengakibatkan kelainan dalam fungsi jaringan.

4. Mekanisme terjadinya inflamasi

Inflamasi adalah respon perlindungan yang normal terhadap kerusakan jaringan akibat trauma, fisik, bahan kimia berbahaya, atau mikroorganisme. Inflamasi terjadi karena jaringan atau sel merespon rangsangan dengan melepaskan zat kimia tertentu yang memicu perubahan jaringan dalam reaksi tersebut. Beberapa zat kimia tersebut antara lain histamin, serotonin, bradikinin, leukotrin, dan prostaglandin.

Histamin menyebabkan pelebaran pembuluh darah arteri, setelah terlebih dahulu mengalami penyempitan awal dan peningkatan permeabilitas kapiler. Hal ini mengakibatkan perubahan dalam distribusi sel darah merah. Aliran darah menjadi lebih lambat dan darah dapat membeku, sehingga sel darah putih terdorong ke tepi. Aliran darah yang melambat juga dapat menyebabkan sel darah putih menempel pada dinding pembuluh darah, sehingga jumlahnya bertambah seiring waktu. Perubahan dalam permeabilitas juga menyebabkan cairan keluar dari pembuluh darah dan mengumpul di jaringan. Bradikinin bereaksi secara lokal, menyebabkan rasa sakit, pelebaran pembuluh darah, dan peningkatan permeabilitas kapiler. Prostaglandin dapat menyebabkan peradangan yang kuat ketika bergabung dengan mediator lainnya (Mansjoer, 1999).

Mediator inflamasi yang memiliki peran penting meliputi eikosanoid, oksidasi biologis, dan sitokin yang menjadi fokus utama dalam pengobatan (Craig C.R & Stitzel R.E, 2004). Ekspresi sitokin, yaitu mediator inflamasi seperti COX-2, dan pelepasannya ke dalam matriks ekstraseluler, merangsang perekrutan sel-sel imun tambahan. Kelebihan aktivitas sel-sel imun ini dapat menyebabkan efek imunopatologis pada jaringan di sekitarnya. Dampak medis yang beragam dapat terjadi, termasuk masalah kardiovaskular (Libby, 2006), aterosklerosis (Libby, 2013), serta peningkatan risiko kanker yang terkait dengan sistem kekebalan tubuh yang berlebihan (Coussens & Werb, 2002; Schröter et al., 2019). Sistem imun memberikan respon dengan melepaskan mediator sitokin antiinflamasi seperti IL-10 untuk menekan peradangan yang terjadi di dalam tubuh.

G. Binatang Percobaan

1. Sistematika binatang percobaan

Klasifikasi tikus putih menurut Akbar (2010) adalah sebagai berikut :

Phylum	: Chordata
Subphylum	: Vertebrata
Kelas	: Mammalia
Sub Kelas	: Theria
Ordo	: Rodentia
Sub Ordo	: Myomorpha
Marga	: Muridae

Sub family : Murinae
 Genus : Ratus
 Jenis : *Rattus norvegicus*



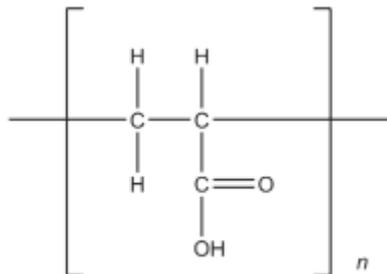
Gambar 4. Tikus putih galur wistar

Hewan percobaan adalah hewan yang dipilih berdasarkan persyaratan tertentu untuk digunakan dalam penelitian. Pemilihan hewan percobaan harus mempertimbangkan jenis penelitian yang dilakukan, karakteristik hewan yang digunakan, serta bidang penelitian yang terkait dengan aspek biologi dan biomedis.

Rattus norvegicus adalah salah satu spesies tikus yang paling sering digunakan sebagai penelitian biomedik. Hewan ini juga banyak digunakan sebagai hewan peliharaan dengan warna yang bermacam-macam. Tikus putih sering digunakan dalam penelitian karena memiliki banyak populasi, mudah dipelihara, berkembang biak dengan pesat. Tikus putih ini memiliki masa hamil yang singkat yaitu 21-23 hari serta jumlah anak yang cukup banyak yaitu 6 sampai 12 ekor dan dapat bertahan hidup selama empat tahun. Kelembaban relatif untuk kandang tikus yakni sekitar 40-70% serta suhu kandang diatur optimal yakni sekitar 18-27°C (Sharp *et al.*, 1998).

H. Monografi Bahan

1. Carbopol 940

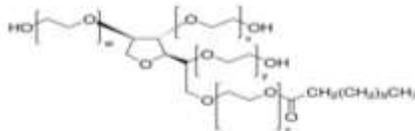


Gambar 5. Struktur carbopol 940

Carbopol adalah sebuah serbuk halus berwarna putih yang memiliki sifat higroskopis dan sedikit berbau. Carbopol memiliki kemampuan untuk mengembang ketika terkena air, gliserin, dan ketika dinetralkan dengan etanol (95%). Meskipun tidak dapat larut, Carbopol hanya akan mengembang menjadi mikrogel dengan struktur tiga dimensi. Selain itu, Carbopol juga dapat membentuk kompleks tergantung pada pH dari polimer pembawa tertentu (Rowe *et al.*, 2009).

Salah satu keunggulan Carbopol sebagai bahan pembentuk gel adalah kemampuannya untuk bercampur dengan berbagai macam zat aktif. Selain itu, Carbopol juga mudah diterima, memiliki penampilan yang menarik secara sensorik, dan memiliki viskositas yang tinggi bahkan pada konsentrasi yang rendah (Samala dan Sridevi, 2016).

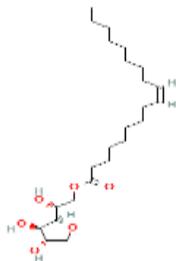
2. Tween 80



Gambar 6. Struktur tween 80

Bahan lain yang dibutuhkan untuk membentuk emulgel yaitu tween 80. Tween 80 atau disebut polisorbat 80 berupa cairan berwarna kuning berminyak, mempunyai bau khusus serta sedikit rasa pahit dengan berat molekul 1310 dan rumus molekul C₆₄H₁₂₄O₂₆ (Rowe *et al.*, 2009). Tween 80 adalah sejenis surfaktan non-ionik yang terdiri dari dua gugus yang terdapat dalam satu molekul. Gugus-gugus ini meliputi gugus hidrofobik dan hidrofilik yang memiliki kemampuan untuk menghasilkan busa. Tween 80 terbentuk melalui ikatan antara sorbitan, asam lemak, dan etilen oksida, sehingga membentuk senyawa dengan lapisan aktif. (Dewi, 2019).

3. Span 80

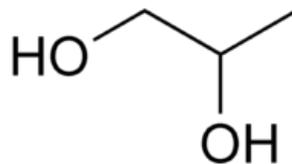


Gambar 7. Struktur span 80

Span adalah surfaktan yang dapat larut dalam minyak dengan keseimbangan hidrofilik-lipofilik (HLB) sebesar 4,3 dan memiliki sifat

hidrofobik (Kusumowardani, 2010). Span, juga dikenal sebagai sorbitan monooleat, memiliki berat molekul sebesar 429 dan rumus molekul $C_{24}H_{44}O_6$. Span adalah cairan kuning yang kental dan memiliki aroma serta rasa yang khas. Zat ini dapat larut dan bercampur dengan minyak serta sebagian besar pelarut organik, tetapi tidak larut dalam air namun dapat terdispersi. Span 80, surfaktan ini, berfungsi sebagai emulgator (Rowe *et al.*, 2009).

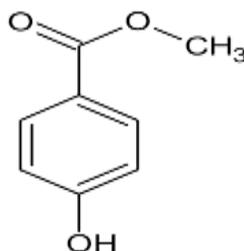
4. Propylene Glycol



Gambar 8. Struktur propylen glycol

Propylene glycol adalah suatu cairan bening, tak berwarna, kental, tidak memiliki aroma yang mencolok, dan memiliki rasa manis yang agak kuat, mirip dengan gliserin. Propylene glycol telah banyak digunakan sebagai zat pelarut, ekstraktan, dan pengawet dalam berbagai jenis formulasi farmasi, baik yang diberikan melalui injeksi maupun melalui cara lain yang tidak melibatkan suntikan. Propylene glycol digunakan secara luas dalam berbagai formulasi farmasi dan secara umum dianggap aman, tanpa efek toksik yang signifikan. Selain digunakan dalam bidang farmasi, bahan ini juga sering ditemukan dalam makanan dan produk kosmetik. Propylene glycol cepat diserap dalam saluran cerna dan terdapat bukti dapat diserap secara topikal dengan diaplikasikan ke kulit yang rusak (Rowe *et al.*, 2009).

5. Methyl Paraben

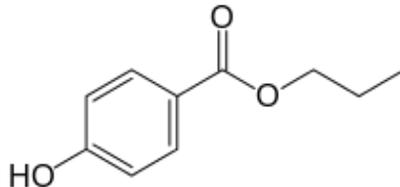


Gambar 9. Struktur methyl paraben

Metil Paraben atau nipagin, suatu zat dengan berat molekul 152,15 dan rumus molekul $C_8H_8O_3$, merupakan sebuah serbuk kristalin putih atau kristal tak berwarna yang memiliki sifat sebagai antimikroba. Keefektifan antimikroba dari metil paraben dapat berkurang ketika

terdapat surfaktan nonionik seperti polisorbat 80. Kombinasi propilen glikol dengan metil paraben menunjukkan potensi aktivitas antimikroba yang lebih baik ketika polisorbat juga hadir, dan hal ini dapat mencegah terjadinya interaksi antara metil paraben dan polysorbate 80 (Rowe *et al.*, 2009).

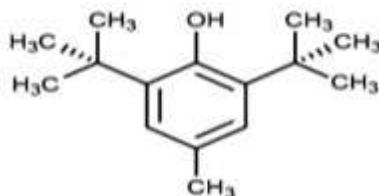
6. Propyl Paraben



Gambar 10. Struktur kimia propyl paraben

Propyl paraben atau nipasol mempunyai berat molekul 180,20 dengan rumus molekul $C_8H_{10}O_3$ memiliki bentuk serbuk putih, kristalin, tidak berbau serta tidak berasa. Propyl paraben digunakan untuk antimikroba. Propyl paraben menunjukkan aktivitas antimikroba pada pH 4-8. Efek penyimpanan berkurang seiring meningkatnya tingkat pH karena terbentuknya senyawa fenolat negatif. Propyl paraben sering digunakan bersama dengan methylparaben dalam formulasi yang diberikan secara parenteral, dan juga dipakai dalam kombinasi dengan paraben lain dalam formulasi yang digunakan secara oral serta topikal (Rowe *et al.*, 2009).

7. Butil Hidroksi Toluen (BHT)



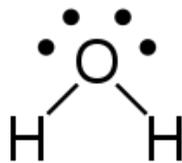
Gambar 11. Struktur kimia butil hidroksi toluen

Butil hidroksi toluen merupakan antioksidan sintetik yang paling banyak digunakan. BHT dapat larut dengan baik dalam minyak atau lemak dan menunjukkan efek sinergis yang positif ketika digabungkan dengan antioksidan lainnya (Alamsah, 2008). BHT merupakan sediaan yang berwarna putih ataupun kuning pucat berbentuk padatan kristal ataupun bubuk dengan bau fenolik yang khas. BHT berfungsi sebagai antioksidan (Rowe *et al.*, 2009).

8. Minyak Jarak

Minyak jarak adalah minyak tumbuhan yang terdapat dalam biji jarak dan bisa didapatkan melalui pengepresan atau ekstraksi menggunakan pelarut (Ketaren, 1986). Untuk menganalisis kandungan asam lemak dalam minyak biji jarak, digunakan teknik kromatografi gas-cair. Hasil analisis menunjukkan bahwa minyak tersebut mengandung 87% asam linoleat, 2% asam palmitat, 1% asam stearat, 7% asam oleat, dan 3% asam linolenat. (Kusumaningsih, 2006). Dalam pembuatan emulgel minyak jarak ini berfungsi sebagai fase minyak dalam emulsi.

9. Aquadest



Gambar 12. Struktur kimia aquades

Aquades adalah air yang telah disuling dengan hasil yang bebas dari zat-zat pengotor, sehingga air tersebut memiliki kemurnian tinggi yang teruji di laboratorium. Aquades juga merupakan pelarut yang lebih superior dibandingkan dengan sebagian besar cairan yang umum digunakan. Senyawa-senyawa organik netral yang memiliki gugus fungsional polar seperti gula, alkohol, aldehyd, dan keton dapat larut dengan cepat dalam aquades. Kelarutan senyawa-senyawa ini terjadi karena molekul aquades memiliki kecenderungan untuk membentuk ikatan hidrogen dengan gugus hidroksil gula dan alkohol, serta gugus karbonil pada aldehyd dan keton. (Lehninger, 1988).

I. Landasan Teori

Inflamasi merupakan hal yang biasa yang biasa terjadi di masyarakat. Inflamasi adalah respon alami sistem kekebalan tubuh yang digunakan oleh tubuh untuk melawan infeksi atau mikroorganisme yang berpotensi merugikan kesehatan. Inflamasi atau biasa disebut Peradangan adalah respon alami tubuh sebagai bentuk perlindungan terhadap kerusakan jaringan yang disebabkan oleh cedera fisik, bahan kimia yang merusak, atau mikroorganisme. Inflamasi merupakan respon tubuh dalam melawan organisme yang dapat menyebabkan penyakit, menghilangkan zat iritan, dan mengatur proses perbaikan jaringan. (Hidayat *et al.*, 2005). Tanda-tanda inflamasi yang dapat muncul adalah

berupa kemerahan (*rubor*), panas (*calor*), nyeri (*dolor*), serta pembengkakan (*tumor*). Inflamasi bisa menyebabkan ketidaknyamanan, namun peradangan tersebut memiliki peran penting dalam proses penyembuhan.

Golongan obat yang diindikasikan untuk mengatasi inflamasi yaitu golongan NSAID (*Non Steroidal Anti Inflammatory Drug*) yang berfungsi sebagai pereda nyeri, penurunan panas, dan anti-inflamasi. Obat ini menjadi lini pertama dalam penyembuhan inflamasi. Mekanisme kerja obat ini yaitu menghambat enzim siklooksigenase (COX), yaitu enzim yang mengkatalis proses sintesis prostaglandin dan prostanoid lainnya yang diketahui menjadi perantara terjadinya demam, nyeri serta inflamasi (Wongrakpanich *et al.*, 2018). Terdapat dua jenis enzim siklooksigenase yaitu COX-1 dan COX-2. Untuk enzim COX-1 ini diproduksi secara berkelanjutan oleh sel tubuh serta memiliki tanggung jawab pada berbagai fungsi seperti hemostasis vaskuler, agregasi platelet serta proteksi mukus saluran cerna (Wongrakpanich *et al.*, 2018).

Tetapi penggunaan obat NSAID dalam bentuk oral tidak disarankan karena memiliki efek yang tidak dikehendaki. Berbagai efek seperti perdarahan, ulkus lambung, memperburuk gejala asma, dan dapat menyebabkan kerusakan ginjal dapat timbul apabila obat NSAID digunakan tidak sesuai dosis yang dianjurkan (Putri & Anita, 2017). Hal tersebut menjadi salah satu alasan pengembangan obat NSAID diberikan secara topikal atau transdermal (L. Kumar *et al.*, 2018).

Salah satu golongan obat NSAID yang digunakan yaitu Indometasin. Indometasin merupakan *1-(p-chlorobenzoyl)-5-methoxy-2-methylindole-3-acetic acid* yang memiliki sifat antiinflamasi dan analgesik-antipiretik yang mirip dengan salisilat. Indometasin merupakan penghambat kuat siklooksigenase (COX) 1 dan 2 yang dapat menghambat motilitas leukosit polimorfonuklear (Taiwo *et al.*, 2008). Terapi oral dengan indometasin sangat efektif, tetapi penggunaan klinisnya seringkali terbatas karena berpotensi menimbulkan efek samping seperti iritasi dan ulserasi mukosa gastrointestinal (Carmelo Puglia *et al.*, 2004). Indometasin juga memiliki kelarutan yang buruk dan hidrofobisitas yang tinggi sehingga dapat menimbulkan keterbatasan dalam penggunaan oral. Beberapa penelitian ditujukan untuk pengembangan cara pemberian topikal indometasin yang efisien untuk meningkatkan jaringan lunak lokal dan konsentrasi sendi sekaligus untuk

mengurangi distribusi sistemiknya sehingga dapat menghindari efek sampingnya (Mikulak *et al.*, 1998; Stozkowska 2002; Miyazaki *et al.*, 2003).

Banyak sekali sediaan topikal seperti lotion, salep, cream, gel yang masih banyak memiliki kekurangan dalam pengamplifikasiannya. Beberapa tahun terakhir, terdapat minat yang besar dalam penggunaan polimer baru dengan fungsi kompleks sebagai pengemulsi dan pengental karena kapasitas pembentukan gel dari senyawa ini memungkinkan formulasi emulsi dan krim yang stabil dengan menurunkan tegangan permukaan dan tegangan antarmuka dan dapat meningkatkan tegangan viskositas fase air (Gupta *et al.*, 2010). Emulgel menjadi terobosan terbaru dalam formulasi sediaan farmasi saat ini.

Sediaan emulgel terdiri dari fase minyak yang berfungsi sebagai emolien yang mencegah penguapan sehingga kandungan air didalam kulit dapat dipertahankan. Stabilitas emulgel sangat ditentukan oleh *gelling agent* untuk sistem gel dan emulgator yang digunakan untuk sistem emulsinya. Emulgel memiliki beberapa keuntungan diantaranya sifat tiksotropi yang baik, tidak terlalu berminyak, stabilitasnya lebih baik dibandingkan sediaan semi padat yang lainnya, penyebarannya mudah, mudah dibersihkan, kontak waktu di kulit yang lama, pengikatan obat yang lebih baik dari gel, umur simpan lebih lama dari sediaan emulsi, kemudahan dalam proses produksi serta biaya produksi lebih murah (Hyma *et al.*, 2014).

Sediaan topikal NSAID harus mampu menembus kulit agar dapat memberikan efek yang yang dibutuhkan. Penggunaan penetrasi dibutuhkan agar sifat anti inflamasi dapat meningkat. Enhancer atau peningkat penetrasi merupakan bahan yang dapat meningkatkan permeabilitas kulit ataupun dapat mengurangi impermeabilitas kulit (Kumar P, 2015). Bahan peningkat penetrasi ini tidak memiliki efek terapi, tetapi dapat membantu meningkatkan permeabilitas obat ke dalam kulit. Salah satu alasan digunakannya bahan peningkat penetrasi adalah karena adanya sawar penetrasi, yaitu stratum korneum (Rahmawati *et al.*, 2017). Minyak atsiri dapat digunakan sebagai penetrasi obat. Minyak kapulaga (*Cardamom oil*) merupakan bahan sintesis alami yang masuk ke dalam minyak atsiri yang dapat digunakan untuk penetrasi obat salah satunya indometasin. Dengan konsentrasi 1% (v/v) ditemukan bahwa minyak kapulaga menjadi penetrasi tertinggi dengan indeks pengamatan

untuk piroksikam diikuti oleh indometasin dan diclofenac (Huang *et al.*, 1995).

J. Hipotesis

Berdasarkan landasan teori yang telah dipaparkan diatas, maka dapat disusun hipotesis dalam penelitian meliputi :

Pertama, emulgel indometasin dengan variasi minyak kapulaga (*cardamom oil*) dapat diformulasikan sebagai sediaan antiinflamasi dengan mutu fisik dan stabilitas yang baik.

Kedua, konsentrasi minyak kapulaga (*cardamom oil*) yang dapat membantu peningkatan penetrasi emulgel indometasin adalah konsentrasi 1% pada formula.