

Formulasi Gel Antijerawat Dengan 1,5-Bis(3'-Etoksi-4'-Hidroksifenil)-1,4-Pentadien-3-On (EHP) Sebagai Bahan Antibakteri

(Formulation Of Antiacne Gel Using 1,5-Bis(3'-Etoksi-4'-Hidroksifenil)-1,4-Pentadien-3-On (EHP) As Antibacterial Agent)

AGUS PURWANGGANA^{1*}, ESTI MUMPUNI², ESTI MULATSARI³, SITI MARSHA DYAH KUSUMANINGTYAS³

¹Program Studi Apoteker, Fakultas Farmasi, Universitas Pancasila, Jakarta.

²Program Studi Doktor Ilmu Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Pancasila, Jakarta.

³Program Studi Sarjana Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Pancasila, Jakarta.

Diterima 21 Januari 2021, Disetujui 19 September 2021

Abstrak: Jerawat merupakan penyakit kulit yang menyebabkan papula folikuler non-inflamasi, nodul, pustule dan radang papula. Di pasaran terdapat berbagai sediaan antijerawat oral maupun topikal. Gel merupakan sediaan topikal yang mempunyai daya absorpsi yang lebih baik daripada krim. Gel anti jerawat diformulasi dengan senyawa aktif antibakteri. Senyawa 1,5-bis(3'-etoksi-4'-hidroksifenil)-1,4-pentadien-3-on (EHP) adalah salah satu senyawa analog kurkumin yang telah berhasil disintesis oleh Mumpuni dkk, 2010. EHP berpotensi menghambat pertumbuhan mikroba patogen seperti *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli* dan *Salmonella typhi*, serta memiliki aktivitas antiinflamasi. Penelitian ini bertujuan membuat formula gel antijerawat dengan bahan aktif EHP sebagai agent antimikroba. Formula diuji stabilitas fisika dan kimia meliputi organoleptik, daya sebar, homogenitas, viskositas, sifat alir, aktivitas mikrobiologi serta kemampuan iritasi kulit. EHP diformulasikan dalam sediaan gel dalam berbagai konsentrasi. Uji stabilitas sediaan gel dilakukan pada suhu 40 °C; RH ± 75% selama 4 minggu. Hasil penelitian menunjukkan EHP dapat diformulasikan menjadi sediaan gel yang memenuhi persyaratan mutu fisika dan kimia. Sediaan gel dengan bahan aktif EHP 0.1%; tretionin 0,01%; carbopol 940 1,0%; trietanolamin 1,0%; propilenglikol 15%; etanol (96%) 10%; dapat menghambat bakteri *Propionibacterium acnes* dengan nilai diameter daerah hambat sebesar 19,6 mm, uji iritasi terhadap kulit kelinci tidak menimbulkan iritasi, dengan demikian sediaan gel dengan bahan aktif EHP layak dikembangkan sebagai produk gel antijerawat.

Kata kunci: EHP, analog kurkumin, gel antijerawat, antibakteri, formulasi gel.

Abstract: Acne is a skin disease that causes non-inflammatory follicular papules, nodules, pustules and inflammatory papules. There are various oral and topical anti-acne preparations on the market. Gels are topical preparations that have better absorption than cream preparations. The anti-acne gel is formulated with antibacterial active compounds. The compound 1,5-bis(3'-ethoxy-4'-hydroxyphenyl)-1,4-pentadien-3-one (EHP) is one of the curcumin analogue compounds that have been successfully synthesized by Mumpuni et al, 2010. EHP has the potential to inhibit growth of pathogenic microbes such as *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli* and *Salmonella typhi*, and has anti-inflammatory activity. This study aims to make an anti-acne gel formula with the active ingredient EHP as an antimicrobial agent. The formula was tested for physical and chemical stability including organoleptic, spreadability, homogeneity, viscosity, flow properties, microbiological activity and skin irritation ability. EHP is formulated in gel preparations in various concentrations. Stability test of gel preparations was carried out at a temperature of 40 °C; RH ± 75% for 4 weeks. The results showed that EHP can be formulated into gel preparations that meet the physical and chemical quality requirements. Gel preparations with the active ingredient EHP 0.1%; tretionine 0.01%; carbopol 940 1.0%; triethanolamine 1.0%; propylenglycol 15%; ethanol (96%) 10%; can inhibit the *Propionibacterium acnes* bacteria with a diameter of 19.6 mm in the inhibition area, the skin irritation test of rabbits does not cause irritation, thus the gel preparation with the active ingredient EHP is suitable to be developed as an anti-acne gel product.

Keywords: EHP, analog curcumin, gel antiacne, antibacterial, gel formulation.

*Penulis korespondensi:

Email: agus.purwanggana@univpancasila.ac.id

PENDAHULUAN

JERAWAT (*acne vulgaris*) merupakan penyakit kulit yang disebabkan oleh papula folikuler non-inflamasi, nodul, pustule dan radang papula yang banyak dialami oleh remaja⁽¹⁾. Bakteri umum penyebab jerawat yaitu *Propionibacterium acnes*, *Staphylococcus epidermidis* dan *Staphylococcus aureus* yang secara normal terdapat pada kulit dan penyebab fase inflamasi jerawat⁽²⁾.

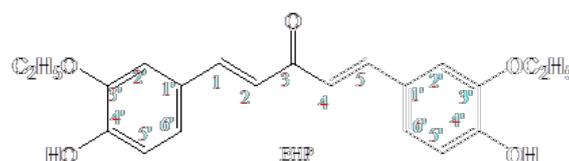
Kultur bakteri aerob dari sampel kulit berjerawat dan lesi kulit nodulocystic, ditemukan bakteri *Staphylococcus aureus* pada 45% dari subyek, *Staphylococcus epidermidis* pada 49% dari subyek dan *Micrococcus sp* pada 45% dari subyek. Kultur bakteri anaerob sampel kulit berjerawat dan lesi kulit nodulocystic, bakteri *Staphylococcus aureus* ditemukan pada 41%, *Propionibacterium acnes* pada 32% dan *Staphylococcus epidermidis* pada 20% subyek⁽³⁾. Infeksi bakteri *Staphylococcus epidermidis* dapat menyebabkan kerusakan pada kulit, seperti terbentuknya jerawat atau luka pada permukaan kulit⁽⁴⁾

Di pasaran terdapat berbagai sediaan antijerawat oral maupun topikal, namun bentuk sediaan gel lebih banyak dipilih⁽⁵⁾. Hal ini disebabkan sediaan gel memiliki kandungan air yang bersifat menyejukkan, melembabkan, mudah penggunaannya, mudah berpenetrasi pada kulit, sehingga memberikan efek penyembuhan yang cepat⁽⁶⁾. Gel merupakan sediaan topikal yang mudah diaplikasikan pada kulit serta memiliki penampilan fisik yang menarik dibandingkan sediaan topikal lainnya⁽⁷⁾. Pemilihan sediaan dalam bentuk gel cocok untuk kulit dengan jenis berminyak dan cenderung berjerawat karena gel akan segera mencair jika berkontak dengan kulit, membentuk suatu lapisan yang mempunyai daya absorpsi yang lebih baik daripada sediaan krim, serta memiliki kemampuan menyebar yang baik dan memberi efek dingin pada kulit^(8,9).

Gel dipilih karena tidak mengandung minyak sehingga tidak akan memperburuk jerawat, membentuk lapisan film yang mudah dicuci, juga cocok untuk terapi topikal pada jerawat terutama penderita dengan tipe kulit berminyak⁽¹⁰⁾. Pengobatan jerawat biasanya dilakukan dengan pemberian antibiotik dan bahan-bahan kimia antara lain sulfur, resorsinol, dan asam salisilat, namun obat-obatan tersebut juga memiliki efek samping resistensi terhadap antibiotik, iritasi kulit dan imunohipersensitivitas pada pemakaian jangka panjang⁽⁵⁾. Maka dicari alternatif pengobatan yang tidak menimbulkan iritasi kulit. Pada penelitian

ini dibuat sediaan gel dengan bahan aktif 1,5-bis(3'-etoksi-4'-hidroksifenil)-1,4-pentadien-3-on (EHP) dikombinasi dengan tretinoin menggunakan Carbopol 940 sebagai *gelling agent*. Karbopol merupakan *gelling agent* yang dapat dengan mudah terdispersi dalam air dan dapat dengan mudah memberikan kekentalan dan viskositas yang cukup meskipun konsentrasi kecil⁽¹²⁾.

Senyawa 1,5-bis(3'-etoksi-4'-hidroksifenil)-1,4-pentadien-3-on (EHP) adalah salah satu senyawa



Gambar 1. Struktur senyawa 1,5-bis(3'-etoksi-4'-hidroksifenil)-1,4-pentadien-3-on (EHP)⁽¹¹⁾.

analog kurkumin yang telah berhasil disintesis oleh (Mumpuni dkk, 2010)(11). Struktur EHP dapat ditunjukkan Gambar 1.

Pada penelitian terdahulu telah dilakukan sintesis, karakterisasi dan berbagai uji aktivitas senyawa EHP. Hasil presentase sintesis EHP dari senyawa yang direproduksi dengan paparan energi panas oven dan gelombang mikro 80% (energi 2,45 GHz) pada suhu 40 °C dihasilkan rendemen sebesar 93,22%⁽¹³⁾. Senyawa ini juga telah dikarakterisasi dengan berbagai instrumen dan dielusidasi strukturnya. EHP memiliki potensi dalam menghambat pertumbuhan mikroba patogen *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli* dan *Salmonella typhi*⁽¹⁴⁾.

EHP juga telah diuji aktivitas antioksidannya dengan hasil antioksidan lebih tinggi daripada kurkumin, juga inhibisi terhadap enzim siklooksigenase (COX-2) dan lipooksigenase (LOX-5) secara *in silico* (Mumpuni dkk, 2009). EHP juga telah diuji aktivitasnya sebagai anti-inflamasi (dosis 137,3 mg, 274,7 mg, dan 549,4 mg), toksisitas LD₅₀ = 6,8 g/kg BB (kriteria toksik ringan), aktivitas antioksidan (IC₅₀=8,66 µg/mL), dan antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Salmonella typhi* (KHM 0,063 bpj) serta *Candida albicans* (KHM 1 bpj)⁽¹⁵⁾. Berdasarkan hasil *docking/in silico* yang telah dilakukan Mumpuni dkk, 2016, kemampuan EHP sebagai antibakteri lebih baik dibandingkan antibiotik amoxicillin dan sefadroksil, hal ini ditunjukkan nilai ChemPLP amoxicillin (-87,5589) dan sefadroksil (-85,4997) yang lebih positif dibanding nilai ChemPLP senyawa EHP.

Secara invitro, aktivitas antibakteri EHP terbukti relatif lebih baik dalam menghambat pertumbuhan bakteri jika dibandingkan dengan antibiotik amoksisilin dan sefadroksil dengan KHM 0,15 bpj untuk bakteri *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* dan *Escherichia coli*. Selain itu, Purwanggana dkk, 2017 melakukan proses docking senyawa EHP dengan reseptor 3MZD diperoleh nilai ChemPLP sebesar -91,2811⁽¹⁶⁾. Nilai ini jauh lebih baik dari pada nilai *ChemPLP Acyl Cloxacillin* yang merupakan ligan nativenya (-81,9278). Hal ini menunjukkan bahwa senyawa EHP memiliki afinitas yang lebih kuat untuk berikatan dengan reseptor atau enzim pengangkut D-Alanil-D-Alanin (DACA) sehingga mampu menghambat pembentukan peptidoglikan pada dinding sel bakteri dan berpotensi menjadi kandidat antibakteri untuk diformulasikan dalam bentuk sediaan gel. Pada penelitian ini, EHP digunakan sebagai bahan aktif antibakteri dalam sediaan gel antijerawat menggunakan formula standar. Dilakukan uji stabilitas sediaan gel pada suhu 40°C dengan RH ± 75% selama 4 minggu meliputi evaluasi fisika (organoleptik, homogenitas, daya sebar, viskositas dan sifat alir), kimia (pH), dan mikrobiologi (Uji diameter daerah hambat sediaan gel). Hasil penelitian ini diharapkan dapat menghasilkan produk gel antijerawat dengan bahan aktif EHP yang memenuhi syarat uji fisika, kimia sediaan gel serta memiliki aktivitas antibakteri yang poten dan tidak mengiritasi kulit.

BAHAN DAN METODE

BAHAN. Bahan yang digunakan antara lain senyawa 1,5-bis(3'-etoksi-4'-hidroksifenil)-1,4-pentadien-3-on (EHP) hasil sintesis dan sudah dikarakterisasi, media Tryptic soy agar (TSA), kaldu pepton, NaCl, klindamisin fosfat, tretinoin (Science chemical), Carbopol 940 (Corel Pharma Chem), trietanolamin, propilen glikol (PT. Brataco), etanol 96% (Mallinckrodt chemical), aquadest, bakteri uji yang digunakan *Propionibacterium acnes*, hewan uji kelinci.

Alat. Alat-alat yang digunakan antara lain timbangan analitik (AND GR-200), timbangan mikro (Mettler MT5), Viskometer Brookfield RV, overhead stirrer (aerostar), mortir dan stamper, cawan petri, alat-alat gelas (Pyrex), alat-alat volumetrik (Pyrex), pH meter (Hanna HI 2211), kertas saring, spatula, cawan penguap, kertas perkamen, Laminar Air Flow cabinet, autoklaf (Hirayama), lampu spiritus, vortex

(KMC-1300V), oven (Memmert), climatic chamber (Memmert), jarum ose, rak tabung, jangka sorong, kassa steril, plester hipafix dan kapas.

METODE. Optimasi Kecepatan (rpm) Pengadukan Pembuatan Gel. Carbopol 940 dikembangkan dalam air didiamkan selama 24 jam kemudian di netralkan dengan trietanolamin sedikit demi sedikit sambil dihomogenkan dengan homogenizer sampai terbentuk basis gel (campuran 1). Dilarutkan bahan aktif EHP dan tretinoin dalam etanol 96% kemudian dicampur dengan propilen glikol (campuran 2). Campuran 2 ditambahkan sisa aquadest kemudian ditambahkan ke dalam basis gel (campuran 1) sedikit demi sedikit dan dihomogenkan dengan menggunakan homogenizer. Optimasi kecepatan (rpm) 300, 900, 1100 dan 1300 rpm dengan waktu pengadukan 15 menit, kemudian diamati homogenitas sediaan pada setiap kecepatan pengadukan sehingga diperoleh kecepatan optimum.

Optimasi Waktu Pengadukan Pembuatan Gel. Carbopol 940 dikembangkan dalam air didiamkan selama 24 jam kemudian netralkan dengan trietanolamin sedikit demi sedikit sambil dihomogenkan dengan homogenizer sampai terbentuk basis gel (campuran 1). Dilarutkan bahan aktif EHP dan tretinoin dalam etanol 96% kemudian dicampur dengan propilen glikol (campuran 2). Campuran 2 ditambahkan sisa aquadest kemudian ditambahkan ke dalam basis gel (campuran 1) sedikit demi sedikit dan dihomogenkan dengan menggunakan homogenizer. Optimasi waktu pengadukan 5, 10, 15 dan 20 menit dengan kecepatan (rpm) pengadukan pembuatan gel, kemudian diamati homogenitas sediaan pada setiap waktu pengadukan sehingga diperoleh waktu pengadukan optimum.

Pembuatan Formula Sediaan Gel. Carbopol 940 dikembangkan dalam air didiamkan selama 24 jam kemudian dinetralkan dengan trietanolamin sedikit demi sedikit sambil dihomogenkan dengan homogenizer sampai terbentuk basis gel (campuran 1). Dilarutkan bahan aktif EHP dan tretinoin dalam etanol 96% kemudian dicampur dengan propilen glikol (campuran 2). Campuran 2 ditambahkan sisa aquadest kemudian ditambahkan ke dalam basis gel (campuran 1) sedikit demi sedikit dan dihomogenkan dengan menggunakan homogenizer dengan kecepatan (rpm) dan waktu pengadukan yang optimal dengan formula sebagaimana Tabel 1.

Tabel 1. Formula sediaan gel.

Bahan	Formula (%)			
	F1	F2	F3	F4
EHP	0,04	0,06	0,08	0,1
Tretinoin	0,01	0,01	0,01	0,01
Carbopol 940	1,0	1,0	1,0	1,0
Trietanolamin	1,0	1,0	1,0	1,0
Propilen glikol	15	15	15	15
Etanol 96%	10	10	10	10
Aquadest ad	100	100	100	100

Evaluasi Sediaan Gel Antijerawat. Sediaan gel dievaluasi pada suhu penyimpanan 40 °C dengan RH±75% selama 4 minggu, diuji secara fisika (organoleptik, daya sebar, homogenitas, viskositas, sifat alir), dan kimia (pH) pada minggu ke-0, 2, 4.

Pemeriksaan Organoleptis. Pemeriksaan yang dilakukan meliputi bentuk, warna dan bau sediaan yang diamati secara visual.

Uji Homogenitas. Gel dioleskan di atas kaca objek, kemudian kaca objek tersebut dikatupkan dengan kaca objek lainnya dan dilihat apakah gel tersebut homogen atau tidak. Homogenitas ditunjukkan dengan tidak adanya butiran kasar.

Uji Viskositas dan Sifat Alir. Uji viskositas dilakukan dengan menggunakan viskometer Brookfield tipe RV. Sediaan yang akan diperiksa dikocok terlebih dahulu, kemudian dimasukkan dalam wadah berupa gelas piala 600 mL. Spindel no 7 diturunkan ke dalam batas sediaan hingga batas yang ditentukan. Pengukuran dilakukan dengan kecepatan (RPM) diatur mulai dari 1; 2; 2,5; 4 kemudian dibalik 4; 2,5; 2; 1. Data yang diperoleh diplotkan terhadap tekanan geser (dyne/cm^2) dan kecepatan geser (rpm). Pemeriksaan viskositas dilakukan pada minggu ke-0, 2 dan 4 suhu ± 40 °C.

Uji Daya Sebar. Sediaan gel dioleskan pada cincin Teflon yang mempunyai diameter luar 55 mm dengan ketebalan 3 mm dan diameter dalam 15 mm dengan beralaskan kaca. Bagian dalam cincin Teflon dipenuhi dengan gel kemudian diratakan dengan spatula sampai didapatkan permukaan yang rata tanpa gelembung udara, kemudian cincin Teflon tersebut diangkat secara hati-hati sehingga didapat olesan gel dengan diameter 15 mm dengan ketebalan 3 mm, ditutup dengan lempeng kaca, ditambahkan beban seberat 200 gram, dan didiamkan selama 3 menit. Setelah itu dipindahkan dan diukur diameter permukaan gel yang melebar dengan menggunakan jangka sorong.

Uji pH. Penentuan pH sediaan gel menggunakan pH meter. Elektrode dicuci dan dibilas dengan air suling dan dikalibrasi dengan larutan dapar pH 4 dan 7. Sediaan gel yang akan diukur disiapkan dengan kadar 10%. Elektrode pH meter dicelupkan sampai ujung elektrode tercelup ke dalam sediaan. pH yang didapat dicatat, pembacaan dilakukan 3 kali.

Pengolahan Data. Hasil evaluasi stabilitas sediaan gel meliputi viskositas, sifat alir, daya sebar dan pH dianalisa secara statistik menggunakan ANOVA satu arah dengan tingkat kepercayaan (p) = 0,05 atau 5 % menggunakan IBM SPSS 2.7.

Uji Daya Hambat Sediaan Gel. Uji daya hambat senyawa EHP dalam sediaan gel terhadap mikroba uji (metode difusi agar) dimasukkan 0,5 mL suspensi mikroba 25% T ke dalam masing-masing cawan petri steril, dan ditambahkan 15-20 mL media Tryptic soy agar (TSA). Kemudian segera dihomogenkan dengan menggoyangkan cawan petri secara perlahan, dan dibiarkan memadat pada suhu kamar selama 15-30 menit. Setelah memadat dimasukkan cakram yang telah dijenuhkan dengan sediaan gel dengan formula berbeda ke dalam agar tersebut. Kemudian diinkubasi untuk *Propionibacterium acnes* pada suhu 37°C selama 18-24 jam sedangkan *Propionibacterium acnes* diinkubasi pada suhu 37 °C selama 24-48 jam dalam keadaan anaerob. Diukur zona bening yang terbentuk dengan satuan millimeter (mm). Zona bening tersebut menunjukkan adanya daerah hambatan mikroba. Sebagai kontrol positif digunakan gel antiacne yang sudah beredar di pasaran, klindamisin dan tetrasikilin serta kontrol negatif digunakan placebo gel.

Uji Iritasi Secara In Vivo. Skrining hewan coba dilakukan 7 hari sebelum uji coba. Hewan yang dipilih adalah kelinci sehat berbulu putih dan berjenis kelaminacak (jantan dan betina). Uji iritasi dilakukan secara *in vivo* pada kelinci sehat dengan berat 2-2,5 kg sebanyak 2 ekor. sebelum perlakuan kelinci tersebut dicukur bulu punggungnya 2 kotak

sebelah kiri dan 2 kotak sebelah kanan dengan lebar kira-kira 5 cm x 5 cm. pencukuran ini dilakukan 24 jam sebelum diberi perlakuan. sebelum perlakuan, kulit kelinci dibersihkan dengan kapas yang dibasahi dengan aquadest. Bahan uji berupa sediaan gel dengan bahan aktif ehp (1), gel antiacne di pasaran(2), placebo gel (3), aquadest (4) dioleskan secukupnya pada area uji. setelah bahan uji dioleskan, area uji lalu ditutup dengan kasa steril dan plester hipafix, serta didiamkan selama 24 jam, selanjutnya perban dilepas dan sampel yang masih menempel pada kulit kelinci dibersihkan dan dihilangkan menggunakan kapas yang dibasahi oleh aquadest. diamati adanya gejala toksik yang timbul yaitu iritasi primer berupa edema dan eritema dengan cara memberi skor 0 sampai 4 tergantung tingkat keparahan reaksi kulit yang dilihat.

pengamatan dilakukan setelah 24, 48 dan 72 jam setelah pemberian⁽¹⁷⁾.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Optimasi Kecepatan (rpm) Pengadukan Sediaan Gel. Optimasi kecepatan pengadukan dilakukan untuk mendapatkan kecepatan pengadukan optimum dalam pembuatan sediaan gel. Pada kecepatan pengadukan sediaan gel 1300 rpm sediaan gel kurang homogen. Pada kecepatan pengadukan 300 rpm, 900 rpm, 1100 rpm semua formula homogen. Kecepatan pengadukan 300 rpm menghasilkan sediaan gel dengan gelembung udara paling sedikit dengan demikian dipilih rpm 300 dalam pembuatan sediaan gel. Hasil optimasi kecepatan pengadukan diperlihatkan pada Tabel 2.

Tabel 2. Hasil optimasi kecepatan pengadukan (rpm).

Waktu Pengadukan (menit)	Formula	Kecepatan Pengadukan Homogenitas			
		300	900	1100	1300
15 menit	I	H/+	H/++	H/+++	T/+++
	II	H/+	H/++	H/+++	T/+++
	III	H/++	H/++	H/+++	T/+++
	IV	H/++	H/++	H/+++	T/+++

Keterangan: T = Sediaan gel kurang homogen, H = Sediaan gel sudah homogen, + = Gelembung udara yang terjat sedikit, ++ = Gelembung udara yang terjat sedang, +++ = Gelembung udara yang terjat banyak.

Optimasi Waktu Pengadukan (menit) Sediaan Gel. Optimasi waktu pengadukan dilakukan untuk memperoleh waktu pengadukan yang optimum dalam pembuatan sediaan gel. Optimasi waktu pengadukan menunjukkan pengadukan selama 15 menit dapat menghasilkan sediaan yang homogen dan gelembung udara terjat sedang. Waktu pengadukan selama 5 menit menghasilkan sediaan gel yang belum

homogen sedangkan waktu pengadukan selama 20 menit menghasilkan sediaan yang homogen tetapi gelembung udara yang terjat banyak. Waktu pengadukan yang dipilih adalah 15 menit karena gelembung udara terjat sedang dan menghasilkan sediaan yang homogen. Hasil optimasi waktu pengadukan diperlihatkan pada Tabel 3.

Tabel 3. Hasil optimasi waktu pengadukan (menit).

Kecepatan Pengadukan (rpm)	Formula	Menit/ Homogenitas			
		5	10	15	20
300	I	T/+++	H/+	H/++	H/+++
	II	T/+++	H/+	H/++	H/++
	III	T/+++	H/++	H/++	H/+++
	IV	T/+++	H/++	H/++	H/+++

Keterangan: T = Sediaan gel kurang homogen, H = Sediaan gel sudah homogen, + = Gelembung udara yang terjat sedikit, ++ = Gelembung udara yang terjat sedang, +++ = Gelembung udara yang terjat banyak.

Uji Organoleptik. Pengamatan sediaan gel EHP secara organoleptik dilakukan selama 4 minggu dengan interval waktu pengamatan setiap 2 minggu. Formulasi blangko memiliki warna putih bening, aroma khas Carbopol dan berbentuk setengah padat. Sedangkan pada Formula I, II, III, IV memiliki

warna kuning muda, aromatik lemah, serta berbentuk setengah padat. Hasil tersebut dikarenakan senyawa EHP disintesis dari bahan baku etil vanillin yang berbau khas aromatik. Hasil evaluasi organoleptik diperlihatkan pada Tabel 4.

Tabel 4. Hasil evaluasi organoleptik sediaan gel EHP.

Minggu Ke-	Formula	Organoleptik		
		Warna	Aroma	Bentuk
0	Blangko	putih bening	khas Carbopol	setengah padat
2		putih bening	khas Carbopol	setengah padat
4		putih bening	khas Carbopol	setengah padat
0	I	kuning muda	aromatik lemah	setengah padat
2		kuning muda	aromatik lemah	setengah padat
4		kuning muda	aromatik lemah	setengah padat
0	II	kuning muda	aromatik lemah	setengah padat
2		kuning muda	aromatik lemah	setengah padat
4		kuning muda	aromatik lemah	setengah padat
0	III	kuning	aromatik lemah	setengah padat
2		kuning	aromatik lemah	setengah padat
4		kuning	aromatik lemah	setengah padat
0	IV	kuning	aromatik lemah	setengah padat
2		kuning	aromatik lemah	setengah padat
4		kuning	aromatik lemah	setengah padat

Uji Homogenitas. Hasil pemeriksaan homogenitas sediaan menunjukkan bahwa keempat formula yang dibuat dengan waktu dan kecepatan optimasi dimulai dari pembentukan sediaan gel sampai minggu ke-4 adalah homogen, tidak terjadi

pemisahan antara bahan aktif dan basis gel. Sediaan yang homogen menunjukkan bahwa bahan-bahan yang digunakan dalam formula telah bercampur sempurna. Hasil evaluasi homogenitas diperlihatkan pada Tabel 5.

Tabel 5. Hasil evaluasi homogenitas sediaan gel EHP.

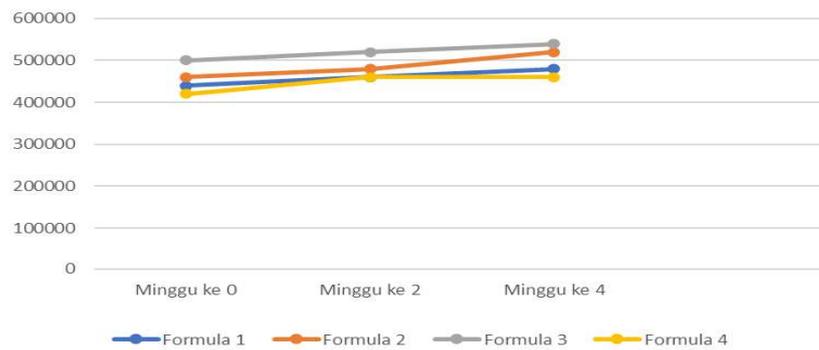
Minggu ke-	Formula	Homogenitas
0	I	H/++
2		H/+
4		H/+
0	II	H/++
2		H/++
4		H/+
0	II	H/++
2		H/++
4		H/+
0	IV	H/++
2		H/++
4		H/+
0	Blangko	H/++
2		H/++
4		H/++

Keterangan: T = Sediaan gel kurang homogen, H = Sediaan gel sudah homogen, + = Gelembung udara yang terjat sedikit, ++ = Gelembung udara yang terjat sedang, +++ = Gelembung udara yang terjat banyak.

Uji Viskositas. Uji viskositas bertujuan untuk menguji tingkat kekentalan dari gel yang dapat mempengaruhi kestabilan dari gel selama penyimpanan. Viskositas sediaan akan mempengaruhi sifat sediaan seperti sifat alir, efektivitas dan kemampuan sebar. Semakin tinggi viskositas suatu gel maka semakin rendah daya sebar. Hasil pemeriksaan viskositas sediaan gel EHP ditunjukkan

grafik hasil evaluasi viskositas sediaan gel EHP ditunjukkan pada Gambar 2.

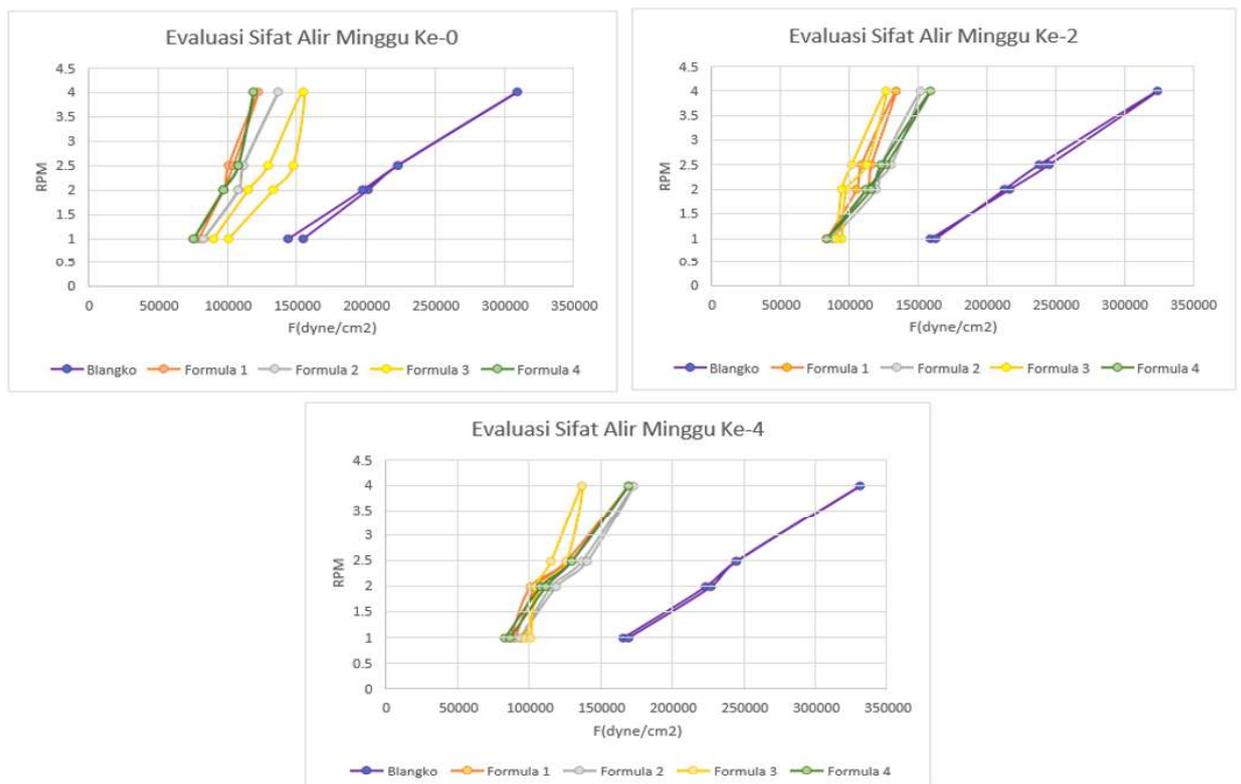
Berdasarkan hasil analisis statistik, terdapat hubungan antara viskositas sediaan pada formula 1 sampai formula 4 menunjukkan bahwa sediaan memiliki nilai $p > 0,05$ yang berarti H_0 diterima dan dapat disimpulkan bahwa viskositas sediaan stabil pada penyimpanan selama 1 bulan.



Gambar 2. Hasil evaluasi viskositas sediaan gel EHP .

Uji Sifat Alir. Hasil evaluasi sifat alir sediaan gel EHP pada minggu ke-0, ke-2, dan ke-4 ditunjukkan pada rheogram sediaan gel EHP pada minggu ke-0; 2; dan 4 pada Gambar 3. Uji sifat alir dilakukan dengan mengukur viskositas sediaan gel pada 5 titik RPM (3 naik dan 2 turun). Sediaan gel EHP diukur

dengan spindle nomor 7 pada RPM 1, 2, 2.5, 4. Data hasil pengujian sifat alir sediaan gel EHP, skala yang ditunjukkan pada setiap RPM dikalikan dengan KV viskometer Brookfield dan menjadi data F sebagai sumbu X kemudian diplotkan dengan RPM sebagai sumbu Y.



Gambar 3. Reogram Hasil evaluasi sifat alir sediaan gel EHP.

Hasil uji sifat alir blangko sediaan gel pada minggu ke-0 = 0,9969 minggu ke-2 = 0,9989 minggu ke-4 = 0,9982, pada formula 1 minggu ke-0 = 0,9860 minggu ke-2 = 0,9641 minggu ke-4 = 0,9784, pada formula 2 minggu ke-0 = 0,9847 minggu ke-2 = 0,9783 minggu ke-4 = 0,9913, pada formula 3 minggu ke-0 = 0,9054 minggu ke-2 = 0,9231 minggu ke-4 = 0,9425, pada formula 4 minggu ke-0 = 0,9540 minggu ke-2 = 0,9939 minggu ke-4 = 0,9958. Berdasarkan Analisa regresi linear didapatkan nilai regresi mendekati 1, hal ini menunjukkan bahwa melalui titik 0,0 yaitu aliran pseudoplastis. Suatu sediaan yang memiliki sifat alir

pseudoplastis saat diaplikasikan akan mengalir jika adanya tekanan tidak memotong (*shearing stress*). Gel EHP mudah keluar serta akan kembali ke bentuk semula dengan partikel yang masih tetap terdispersi merata setelah dikeluarkan dari *tube*.

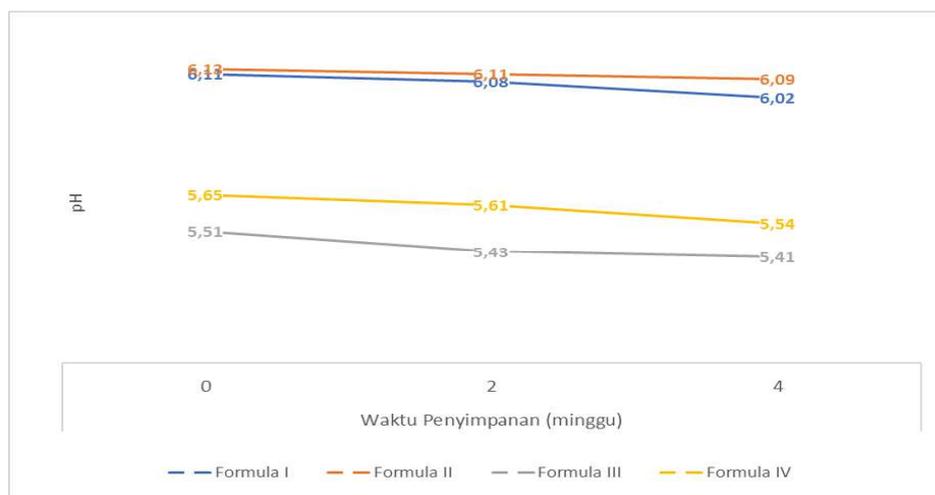
Daya Sebar. Kemampuan sebar sediaan dari formula 1 sampai formula 4 dengan lama penyimpanan 1 bulan memiliki nilai $p > 0,05$ sehingga H_0 diterima dan menunjukkan bahwa kemampuan sebar sediaan tidak ada perbedaan bermakna selama penyimpanan selama 1 bulan. Grafik daya sebar ditunjukkan pada Tabel 6.

Tabel 6. Hasil evaluasi daya sebar sediaan gel EHP.

Formula	Waktu Penyimpanan(minggu)	Diameter(mm)	Jari-jari(mm)	Kemampuan menyebarkan $F = \pi r^2(\text{mm}^2)$
I	0	59,80	29,90	2807,19
	2	59,10	29,55	2741,86
	4	59,19	29,60	2750,21
II	0	63,45	31,73	3160,33
	2	63,13	31,56	3128,54
	4	62,80	31,40	3095,91
III	0	65,37	32,69	3354,49
	2	64,55	32,28	3270,86
	4	64,17	32,09	3232,46
IV	0	64,10	32,05	3225,42
	2	63,85	31,93	3200,31
	4	63,44	31,72	3159,34

Uji pH. pH sediaan pada formula 1 sampai formula 4 dengan lama penyimpanan 1 bulan sebagaimana ditunjukkan Gambar 4 memiliki nilai $p > 0,05$ sehingga H_0 diterima dan menunjukkan bahwa pH sediaan tidak ada perbedaan bermakna selama penyimpanan 1 bulan. Pada formula 1 sampai formula 4 terjadi penurunan pH namun masih mendekati

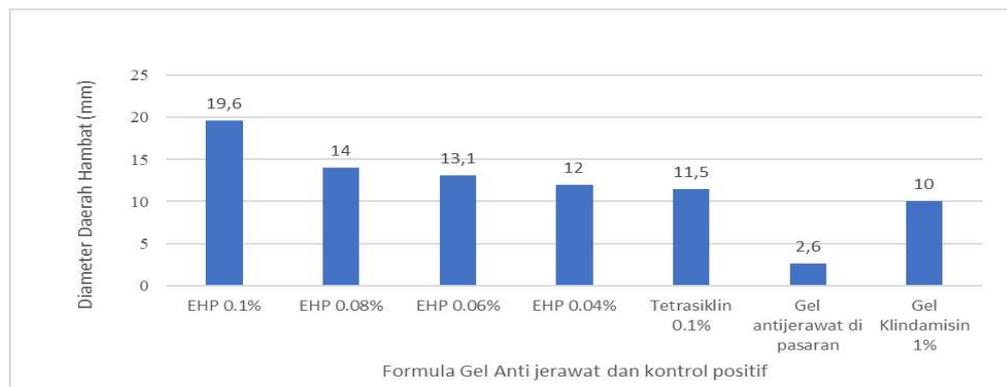
pH kulit 4,5-6,5 sehingga tidak mengiritasi kulit. Perubahan pH pada suatu sediaan harus dikendalikan karena dapat menyebabkan efek merugikan seperti terjadinya iritasi pada saat penggunaan sediaan ataupun zat aktif pada sediaan menjadi tidak aktif akibat pH yang tidak sesuai.



Gambar 4. Grafik pH sediaan gel.

Uji Daya Hambat Sediaan Gel Terhadap Pertumbuhan *Propionibacterium acnes*. Hasil uji daya hambat sediaan gel antijerawat ditunjukkan Gambar 5. Uji ini dilakukan untuk melihat kemampuan sediaan gel dalam menghambat bakteri *Propionibacterium acnes*. Berdasarkan hasil pengujian ini menunjukkan bahwa formula IV dapat menghambat

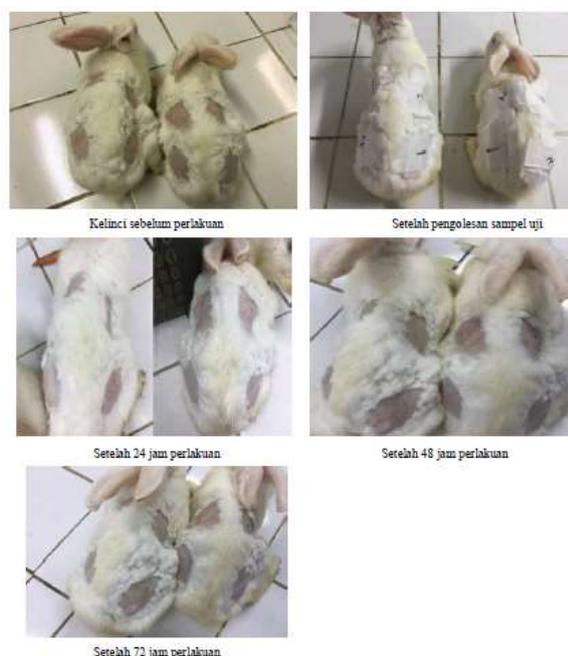
bakteri *Propionibacterium acnes* dengan nilai DDH sebesar 19,6 mm lebih besar dibandingkan dengan kontrol positif yaitu tetrasiklin, klindamisin dan gel antijerawat di pasaran. Hal ini menunjukkan bahwa potensi senyawa EHP sebagai zat aktif antibakteri dalam sediaan gel sangat kuat.



Gambar 5. Grafik diameter daerah hambat sediaan gel antijerawat dengan bahan aktif EHP.

Uji Iritasi Gel Anti Jerawat. Sediaan topikal digunakan dalam jangka waktu yang panjang dan diharuskan untuk memastikan bahwa sediaan tersebut tidak menyebabkan adanya respon toksik setelah penggunaan seperti iritasi, toksik atau respon alergi pada penggunaan jangka berulang pada jangka waktu yang lama. Pada sediaan topikal, hal terpenting adalah tidak boleh memberikan kemerahan pada kulit. Hasil pengamatan uji iritasi terhadap kelinci yang ditunjukkan Gambar 6 yang memperlihatkan bahwa selama 24 jam dan 48 jam kemudian dilanjutkan selama 72 jam ternyata tidak ditemukan tanda-tanda adanya iritasi seperti eritema maupun edema.

Sediaan topikal, kosmetika digunakan dalam jangka waktu panjang dan diharuskan untuk memastikan bahwa sediaan tersebut tidak menyebabkan adanya respon toksik setelah penggunaan seperti iritasi, toksik atau respon alergi pada penggunaan berulang pada jangka waktu yang lama. Pada sediaan topikal hal terpenting adalah tidak boleh memberikan kemerahan pada kulit. Dari hasil uji iritasi terhadap kulit punggung kelinci yang telah dicukur, baik blangko, sediaan gel dipasaran dan sediaan gel EHP tidak menimbulkan iritasi atau kemerahan. Dengan demikian sediaan gel dari bahan aktif EHP aman digunakan sebagai gel antijerawat.



Gambar 6. Uji iritasi secara *in vivo* pada kulit kelinci.

SIMPULAN

Senyawa EHP potensial untuk dijadikan bahan aktif dalam sediaan gel antijerawat dengan karbopol sebagai gelling agent. Sediaan gel dengan bahan aktif EHP 0.1%; tretionin 0,01%; carbopol 940 1,0%; trietanolamin 1,0 %; propilenglikol 15%; etanol (96%) 10%; dapat menghambat bakteri *Propionibacterium acnes* dengan nilai diameter daerah hambat sebesar 19,6 mm, uji iritasi formula terhadap kulit kelinci tidak menimbulkan iritasi.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih penulis sampaikan kepada Direktorat Riset dan Pengembangan Kementerian Riset dan Pendidikan Tinggi, atas dana hibah penelitian yang diberikan melalui program penelitian terapan tahun 2020.

DAFTAR PUSTAKA

- David SP. Anatomi fisiologi kulit dan penyembuhan luka. Surabaya: Universitas Airlangga; 2007. h 1-8.
- Diah SS, Darusman LK, Triwahyuni W. Efektivitas krim anti jerawat kayu secang *Caesalpinia sappan* terhadap *Propionibacterium acnes* pada kulit kelinci. 2013; 11(2): 175–81.
- Dhillon KS, Varshney KR. Study of microbiological spectrum in *Acne vulgaris*: an in vitro study. Scholars Journal of Applied Medical Science. 2013 ; 1 (6): 724-727.
- Lindsay J. Staphylococcus: molecular genetics, Inggris: Caister Aca Pr; 2008 ; h 165-173.
- Atmaja, WSM. Penuntun ilmu kosmetik medik. 1997; Jakarta: UI Press.
- Ansel, H.C. Pengantar bentuk sediaan farmasi. Edisi keempat. Jakarta. UI Press. 2005 ; h: 217-218.
- Wyatt EL, Sutter SH, Drake LA. Dermatological pharmacology, Hardman, JG, Limbird IE, Goodman and Gillman's the pharmacological basis of therapeutic, 10th ed., 2001 ;1795-814, McGraw Hill, New York.
- Abbasi MA, Kusar A, Rehman A, Saleem H, Jahangir SM, Zahra S. Preparation of new formulation of antiacne cream and their efficacy. African Journal of Pharmacy and Pharmacology. 2010 ; Vol.4(6); 298-303. ISSN 1996-0816.
- Purwati V. Uji Aktivitas Antibakteri Penyebab Jerawat Dari Daun Dewa. Padang: Fakultas Farmasi Universitas Andalas. 2010 ; h. 92-93.
- Kumesan YAN, Yamlean PVY, Supriati HS, Studi P, Unsrat F. Formulasi dan uji aktivitas gel antijerawat ekstrak umbi bakung (*Crinum asiaticum L.*) terhadap bakteri *Staphylococcus aureus* secara *in vitro*. 2013; 2(2):18–27.
- Sari, R., Nurbaeti, S.N., Pratiwi, L., Optimasi kombinasi karbopol 940 dan HPMC terhadap sifat fisik gel ekstrak dan fraksi metanol daun kesum (*Polygonum minus* Huds.) dengan metode *simplex lattice design*. Pharmaceutical Sciences and Research. 2016 ; 3(2), 72-79.
- Mumpuni E, Indriana P, Sulastri E, Rusnawan E. Sintesis dan uji antioksidan senyawa 1,5-bis(3'-etoksi-4'-hidroksifenil)-1,4-pentadien-3-on (EHP). JIFI.; 2010 ; 8(2):93-102.
- Mumpuni E. Sintesis organik gelombang mikro senyawa 1,5-Bis(3'-Etoksi-4'-Hidroksifenil)-1,4-Pentadien-3-on (EHP) dan Uji In Silico Inhibisi COX-2 serta uji aktifitas farmakologi. 2016; (April): 4–5.
- Mumpuni E, Agus N, Andarini M, Sudarmanto A. The molecular docking of 1,5-diphenil-1,4-pentadien-3-on derivatives as the inhibitor of COX-2 enzyme. Dalam: Henk Timmerman International Seminar & Awards (HTSIA) on Structure Based Drug Design. Yogyakarta; Oktober 7th, .2009.
- Koriyanti U. Reproduksi 1,5-bis (3'-etoksi-4'-hidroksifenil)-1,4 pentadien-3-on (EHP) dan Potensinya Sebagai Antibakteri.(skripsi). Jakarta: Fakultas Farmasi Universitas Pancasila. 2016.
- Purwanggana A, Mumpuni E, Mulatsari E. In vitro and in silico antibacterial activity of 1.5-bis (3'-ethoxy-4'-hydroxyphenyl)-1-4-pentadiene-3-one. Int J Phar Pharm Sci. 2018 ; 10(5).
- Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia Nomor 7 Tahun 2014 tentang Pedoman uji toksisitas non klinik secara *in vivo*.