

PENGARUH DIMETIL SULFOKSIDA TERHADAP PENETRASI KETOKONAZOL MELALUI MEMBRAN SEL DIFUSI FRANZ

Auzal Halim¹, Maizel Fitri² dan Maria Dona Octavia²

¹Fakultas Farmasi, Universitas Andalas, Padang

²Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi (STIFARM) Padang

ABSTRACT

Evaluation about the effect of dimethyl sulfoxide in ketoconazole gel formulation and its penetration using Franz diffusion cell membrane has been done. This gel formulation was using base are dimethyl sulfoxide and tragacanth. The vertical type cell of Franz diffusion cell, was used for the penetration test and its quantity determination was done by using spectrophotometry method. The ketoconazole penetration quantity and its capacity of penetrating from dimethyl sulfoxide and tragacanth base are F1: 8.34 μ g/mL and 21.275%, F2: 10.36 μ g/mL and 13.705% F3: 6.56 μ g/mL and 16.318% then F4: 10.36 μ g/mL and 26.030%.

Keywords : Ketoconazole, dimethyl sulfoxide, gel.

ABSTRAK

Telah dilakukan uji pengaruh dimetil sulfoksida terhadap penetrasi ketokonazol melalui membran sel difusi Franz. Formulasi gel ketokonazol ini menggunakan basis dimetil sulfoksida dan tragacanth. Untuk uji penetrasi dilakukan dengan menggunakan sel difusi Franz dan penetapan kadar zat aktif yang berpenetrasi dengan menggunakan metoda spektrofotometri. Hasil pemeriksaan penetrasi ketokonazol dari keempat formula gel yang menggunakan basis dimetil sulfoksida dan tragakan adalah: F1: 8,34 μ g/mL, daya penetrasinya 21,275%, F2: 5,4 μ g/mL, daya penetrasinya 13,705%, F3: 6,56 μ g/mL, daya penetrasinya 16,318%, F4: 10,36 μ g/mL, daya penetrasinya 26,030%.

Kata kunci : Ketokonazol, dimetil sulfoksida, gel.

PENDAHULUAN

Perkembangan suatu sediaan obat adalah suatu proses yang terjadi dengan sangat pesat dan terus menerus. Rancangan dari bentuk sediaan yang tepat memerlukan pertimbangan karakteristik kimia, fisika dan biologi dari semua bahan obat dan bahan-bahan farmasetik yang digunakan harus tercampurkan satu dengan lainnya untuk menghasilkan suatu produk obat yang stabil, manjur, menarik, mudah dibuat dan aman (Voight, 1994). Agar menghasilkan kerja obat yang optimal, maka harus dipertimbangkan bentuk sediaan dan rute pemberian obat. Salah satu rute pemberian obat yaitu secara topikal atau transdermal. Preparat topikal adalah suatu sediaan yang digunakan pada kulit, terutama untuk memberikan suatu

efek kerja lokal atau efek sistemik dari obat. Tujuan sediaan topikal dengan efek kerja lokal adalah untuk menghasilkan efek pada tempat-tempat spesifik jaringan epidermis (Shargel & Andrew, 1988).

Obat-obat diberikan secara topikal, atau digunakan pada kulit, terutama untuk bekerja pada tempat pemakaian atau untuk efek sistemik dari obat. Walaupun pada umumnya diinginkan dalam pengobatan penyakit kulit, untuk obat yang dalam pemakaiannya mengandung bahan obat supaya meresap melalui permukaan dan masuk ke dalam kulit, biasanya tidak dimaksudkan untuk penggunaan sistemik dari obat (Ansel, 1989). 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. Gel dalam mana makro molekulnya disebarkan ke seluruh cairan sampai tidak terlihat ada batas di antaranya, cairan ini disebut gel satu fase. Dalam hal dimana gel terdiri dari kelompok-kelompok partikel kecil yang berbeda, maka gel ini dikelompokkan sebagai sistem dua fase dan sering pula disebut magma atau susu. Gel dan magma dianggap sebagai dispersi koloid oleh karena masing-masing mengandung partikel-partikel dengan ukuran koloid (Ansel, 1989).

Dalam sediaan topikal, ketokonazol tidak diabsorpsi secara sistemik, tetapi ditahan di stratum korneum dan di batas stratum korneum dan stratum granulosum, sehingga hanya sedikit atau bahkan tidak ada ketokonazol yang berpenetrasi sampai ke lapis dalam epidermis (Tjay dan Rahardja, 2002). Oleh karena itu pemilihan basis yang tepat sangat mempengaruhi lepasnya ketokonazol dari basis. Dimetil sulfoksida adalah Suatu cairan higroskopis tidak berwarna atau kristal, larut dalam air, praktis larut dalam alkohol, dalam kloroform, dalam eter dan benzena. Dimetil sulfoxsida merupakan zat yang sangat polar mempunyai aktifitas farmakologi yaitu sebagai antiinflamasi, analgesik lokal, bakteriostasis lemah, diuresis, vasodilator. Dimetil sulfoxsida dapat membantu penetrasi obat kedalam kulit, sehingga dapat meningkatkan efek obat (Martindale, 2007).

Berdasarkan hal di atas, peneliti tertarik untuk mengadakan penelitian mengenai pengaruh dimetil sulfoxida terhadap penetrasi ketokonazol melalui membran sel difusi Franz.

METODE PENELITIAN

Alat dan Bahan

Alat-alat yang digunakan adalah pH meter E 520, piknometer, beacker glass, lumpang, stamfer, sel difusi Franz tipe

vertikal, spektrofotometer UV-Vis, termometer, timbang digital, pipet volum.

Bahan yang digunakan adalah ketokonazol (Kimia Farma), dimetil sulfoksida, tragakan, metanol, aquadest, kulit mencit.

Prosedur Penelitian

Pemeriksaan bahan baku ketokonazol dan bahan pembantu

1. Pemeriksaan bahan baku

Pemeriksaan ketokonazol dilakukan menurut persyaratan Farmakope Indonesia edisi IV 1995, meliputi pemeriks: kelarutan, penetapan kadar dan organoleptis.

2. Pemeriksaan bahan pembantu

- a. Pemeriksaan Dimetil sulfoksida dilakukan menurut persyaratan dalam *Handbook of Pharmaceutical Excipientas*, meliputi pemeriks organoleptis kelarutan, dan bobot jenis.
- b. Pemeriksaan Tragakan dilakukan menurut persyaratan dalam *Handbook of Pharmaceutical Excipientas* , meliputi pemerian, kelarutan.

Pembuatan formula basis gel

Dibuat terlebih dahulu formulasi basis tanpa zat aktif sebanyak 60 g di antaranya:

1. Formula Basis Gel 1:

Bahan :

Dimetil sulfoksida : 1 mL

Tragakan : 2 g

Aqua destilasi ad : 60 mL

2. Formula Basis Gel 2:

Bahan :

Dimetil sulfoksida : 2 mL

Tragakan : 2 g

Aqua destilasi ad : 60 mL

3. Formula Basis Gel 3:

Bahan :

Dimetil sulfoksida : 3 mL

Tragakan : 2 g

Aqua destilasi ad : 60 mL

4. Formula Basis Gel 4:

Bahan :

Dimetil sulfoksida : 4 mL

Tragakan : 2 g

Aqua destilasi ad : 60 mL

Cara Kerja :

- Tragakan dikembangkan didalam lumpang dengan air mendidih sebanyak 20 x dari jumlah tragakan, dan diaduk hingga bercampur homogen.
- Kemudian ditambahkan dimetil sulfoksida sedikit demi sedikit sambil diaduk hingga homogen.
- Ditambahkan aquadest hingga volume yang diinginkan.

Evaluasi basis gel

- a. Pemeriksaan Organoleptis (Depkes RI, 1979).
Meliputi pemeriksaan bentuk, bau dan warna yang dilakukan secara visual.
- b. Pemeriksaan Homogenitas (Lubis, 2008).
Pemeriksaan dilakukan sebagai berikut, 0,1 g basis dioleskan pada sekeping kaca transparan, harus menunjukkan susunan yang homogen dan tidak boleh terlihat adanya bintik-bintik partikel.
- c. Pengukuran pH (Carter, 1975; Martin, *et al.*, 1990; Pertiwi, 2008)
Pemeriksaan ini dilakukan dengan menggunakan alat pH meter. Pertama alat ini dikalibrasi dengan menggunakan larutan dapar pH 7 sehingga posisi jarum alat menunjukkan harga pH tersebut diatas. Kemudian elektroda dicuci dengan air suling, dikeringkan dengan kertas tissue, dikalibrasi lagi dengan larutan dapar pH 4 setelah itu dicuci lagi elektroda kemudian dikeringkan. Pengujian pH dilakukan dengan mengencerkan dasar gel dengan air (1:10), kemudian elektroda dicelupkan kedalam larutan tersebut dan jarum

akan bergerak menunjukkan harga pH sediaan.

Pembuatan gel ketokonazol

Formula gel yang akan dibuat adalah :

R/ Ketokonazol	1 g
Basis gel ad	50 g

Cara pembuatan :

- Ketokonazol 1 g digerus halus lalu ditambahkan dasar gel yang telah jadi sedikit demi sedikit terus digerus sampai homogen.
- Terakhir dimasukkan kedalam wadah yang tertutup baik dan bermulut lebar kemudian disimpan pada tempat yang sejuk.

Evaluasi gel ketokonazol

1. Evaluasi organoleptis, homogenitas, dan pH sediaan dilakukan dengan cara yang sama dengan evaluasi dasar gel.
2. Uji iritasi kulit (Depkes RI, 1985)
Caranya sebagai berikut : Sediaan uji 100 mg gel, dioleskan pada kulit lengan bagian dalam kemudian ditutupi dengan kain kasa dan plaster, kemudian lihat gejala yang timbul setelah 24 jam pemakaian. Uji iritasi ini dilakukan untuk masing-masing formula pada 5 orang panelis.
3. Uji daya tercuci (Lubis, 2008; Pertiwi, 2008)
Pemeriksaan daya tercuci dari sediaan dilakukan dengan cara 1 g gel dioleskan pada telapak tangan manusia lalu dicuci dengan sejumlah air tertentu yang terukur jumlahnya. Jika noda-noda tidak terdapat lagi berarti sediaan telah tercuci. Dicatat volume air yang terpakai.
4. Uji daya menyebar (Voight, 1994)
Pemeriksaan daya menyebar dilakukan dengan menghitung pertambahan luas penyebaran gel setelah diberi beban tertentu dengan menggunakan rumus : πr^2 (luas lingkaran). Sediaan sebanyak 0,5 g diletakkan secara hati-

hati diatas kertas grafik yang dilapisi kaca transparan, dibiarkan sesaat (15 detik) dan dihitung luas daerah yang diberikan oleh sediaan, kemudian ditutup lagi dengan plastik tranparan diberi beban tertentu (Tampa beban, 5, 10, 20, 50 g) dan dibiarkan selama 60 detik lalu hitung pertambahan luas yang diberikan oleh sediaan.

Penetapan kadar Ketokonazol

1. Penentuan panjang gelombang serapan maksimum ketokonazol dalam metanol. Larutan induk dibuat dengan menimbang ketokonazol 100 mg, dilarutkan dengan metanol secukupnya hingga 100 mL. Kemudian 5 mL larutan diencerkan dengan metanol sehingga 50 mL sehingga diperoleh konsentrasinya 100 µg/mL. Serapan diukur dengan spektrofotometer UV sehingga didapatkan panjang gelombang serapan maksimum dari zat, sebagai blanko digunakan metanol.
2. Pembuatan Kurva kalibrasi ketokonazol dalam metanol
Pertama dibuat larutan induk ketokonazol dengan konsentrasi 100 mg, dilarutkan dengan metanol 100 mL, lakukan pengenceran sehingga didapatkan konsentrasi (10; 50; 100; 150; 200) µg /mL. Serapan zat dari masing-masing konsentrasi diukur dengan spektrotometer UV pada panjang gelombang maksimum. Kurva kalibrasi dibuat dengan menghubungkan konsentrasi dengan serapan ketokonazol, lalu persamaan regresinya ditentukan.
3. Pemeriksaan kadar ketokonazaol di dalam sediaan gel
Sediaan gel sejumlah 5 g setara dengan 100 mg ketokonazol dilarutkan kedalam metanol secukupnya hingga 100 mL, kemudian disaring. Dipipet 5 mL larutan kemudian diencerkan dengan

metanol hingga 50 mL sehingga diperoleh konsentrasinya ketokonazol 100 µg/mL. Kadarnya ditentukan dengan spektrometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum, dengan menggunakan persamaan garis lurus pada kurva kalibrasi.

Uji daya penetrasi gel

1. Penyediaan kulit mencit sebagai membran penetrasi
Mencit yang telah dikorbkan diambil seluruh kulit kecuali bagian kepala dan kaki dengan bantuan gunting bedah. Bagian kulit yang telah dipotong dibersihkan dari lemak-lemak yang menempel, bulu-bulunya digunting kemudian dicukur dengan hati-hati sampai kulit mencit tersebut bersih dari bulu-bulunya, setelah itu kulitnya dibersihkan dengan menggunakan air suling dan dibilas dengan larutan NaCl fisiologis.
2. Uji Penetrasi
Komponen cairan penerima diisi dengan, metanol sebanyak 125 mL. Masing-masing formula gel ditimbang sebanyak 250 mg (setara dengan 0,5 mg ketokonazol) lalu dioleskan secara merata pada kulit mencit yang diletakan pada alat difusi Franz. Sel difusi Franz ini diletakan pada bejana kaca berisi air yang dilengkapi dengan termostat dan termometer untuk pengaturan suhu. Suhu air pada bejana kaca diatur $37 \pm 1^\circ\text{C}$. Megnetik stirrer dihidupkan, suhu dijaga antara $37 \pm 1^\circ\text{C}$. Pengambilan sampel dilakukan pada menit ke 15, 30, 45, 60, 75, dan 90. Pengambilan sampel 5 mL dari setiap kali pengambilan sampel, jumlah yang diambil diganti dengan metanol. Selanjutnya diukur dengan spektrofotometer UV pada panjang gelombang serapan maksimum dari ketokonazol.

Analisis Data

Dari hasil penelitian, data yang diperoleh dengan menggunakan tabel dan grafik. Dibuat grafik hubungan antara ketokonazol yang berpenetrasi persatuan

waktu, untuk melihat pengaruh sifat fisika gel ketokonazol. Dan penarikan kesimpulan dengan menggunakan analisis regresi dan kolerasi.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Tabel I. Hasil Pemeriksaan Ketokonazol

No	Pemeriksaan	Persyaratan (Depkes RI, 1979; Depkes RI,1995)	Pengamatan
1.	Pemerian - Bentuk - Warna - Bau - Rasa	Serbuk Putih Tidak berbau Tidak berasa	Serbuk halus Putih Tidak berbau Tidak berasa
2.	Kelarutan Dalam air Dalam Metanol	Praktis tidak larut (>10.000) Larut (10 – 30)	Praktis tidak larut (0,01g : >10 mL) Larut (1g : 30 mL)
3.	Penetapan kadar	Tidak kurang dari 98,0 % sampai 102,0 %	100,8 %

Tabel II. Hasil Pemeriksaan Dimetil Sulfoksida

No	Pemeriksaan	Persyaratan (Handbook, 1995)	Pengamatan
1.	Pemerian - Bentuk - Warna - Bau	Cairan Tidak berwarna Tidak berbau	Cairan Putih Tidak berbau
2.	Kelarutan - Dalam air - Dalam metanol	Larut Tidak larut	Larut Tidak larut

Tabel III. Hasil Pemeriksaan Tragacanth

No	Pemeriksaan	Persyaratan (Depkes RI, 1995)	Pengamatan
1.	Pemerian - Bentuk - Warna - Bau - Rasa	Serbuk Putih kekuningan Tidak berbau Tidak berasa	Serbuk Putih kekuningan Tidak berbau Tidak berasa
2.	Kelarutan - Dalam air - Dalam metanol	Tidak larut Tidak larut	Tidak larut Tidak larut

Tabel IV. Hasil Pemeriksaan Organoleptis Formula Basis dan Gel Ketokonazol

No	Formula	Basis			Gel		
		Bentuk	Warna	Bau	Bentuk	Warna	Bau
1.	I	Sp	P	Tb	Sp	Tk	Tb
2.	II	Sp	P	Tb	Sp	Tk	Tb
3.	III	Sp	P	Tb	Sp	Tk	Tb
4.	IV	Sp	P	Tb	Sp	Tk	Tb

Keterangan :

Sp = Setengah padat

P = Putih

Tk = Transparant kekuningan

Tb = Tidak berbau

Tabel V. Hasil Pemeriksaan Homogenitas Formula Basis dan Gel Ketokonazol

No	Formula	Basis	Gel
1.	I	Homogen	Homogen
2.	II	Homogen	Homogen
3.	III	Homogen	Homogen
4.	IV	Homogen	Homogen

Tabel VI. Hasil Pemeriksaan pH Formula Basis dan Gel Ketokonazol

No	Formula	Basis	Gel
1.	I	5,98	5,77
2.	II	5,55	5,62
3.	III	5,56	5,82
4.	IV	5,59	5,89

Tabel VII. Hasil Pemeriksaan Daya Tercuci Formula Gel Ketokonazol

No	Volume air (mL)	Gel			
		Formula I	Formula II	Formula III	Formula IV
1.	10 mL	-	-	-	-
2.	20 mL	-	-	-	-
3.	30 mL	-	-	-	-
4.	40 mL	+	+	+	+
5.	50 mL	+	+	+	+

Keterangan :

- = tidak tercuci

+ = tercuci

Tabel VIII. Hasil Pemeriksaan Uji Iritasi Kulit Formula Gel Ketokonazol

No	Panelis	Gel			
		Formula I	Formula II	Formula III	Formula IV
1.	I	-	-	-	-
2.	II	-	-	-	-
3.	III	-	-	-	-
4.	IV	-	-	-	-
5.	V	-	-	-	-

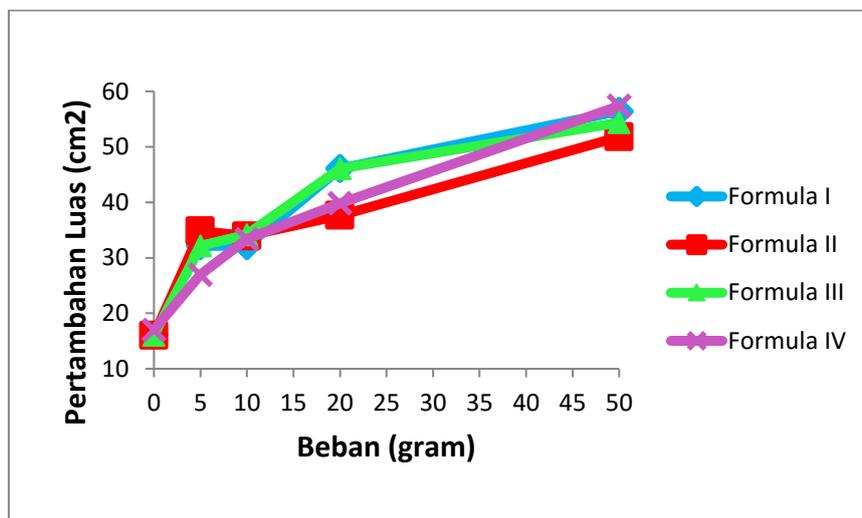
Keterangan :

- = tidak mengiritasi

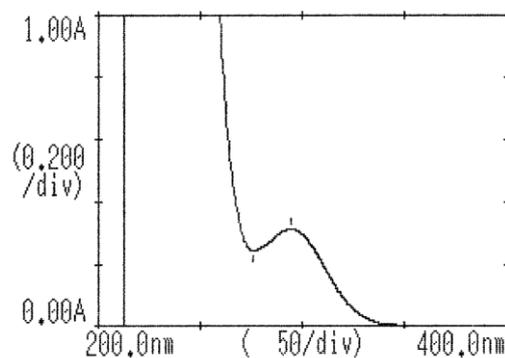
+ = mengiritasi

Tabel IX. Hasil Pemeriksaan Daya Menyebar Formula Gel Ketokonazol

No.	Beban (g) / 60 dt	Gel Ketokonazol			
		Formula I	Formula II	Formula III	Formula IV
1.	Tanpa beban	16,05	16,05	16,05	17,03
2.	5	32,18	34,83	32,18	26,96
3.	10	32,18	13,94	34,18	33,37
4.	20	46,10	37,63	46,10	39,82
5.	50	56,43	51,79	54,37	57,37



Gambar 1. Kurva daya menyebar formula gel ketokonazol

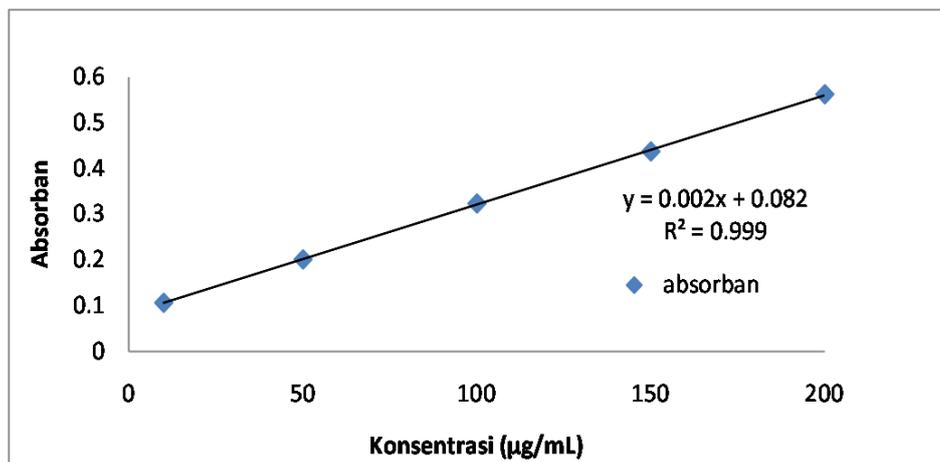


Gambar 2. Spektrum UV untuk penentuan panjang gelombang maksimum ketokonazol dalam metanol.

Dari data di atas didapatkan spektrum UV untuk penentuan panjang gelombang maksimum ketokonazol dalam metanol: 294,5 nm dan absorban: 0,314

Tabel X. Hasil Pengukuran Serapan Ketokonazol Pada Panjang Gelombang 294,5 nm

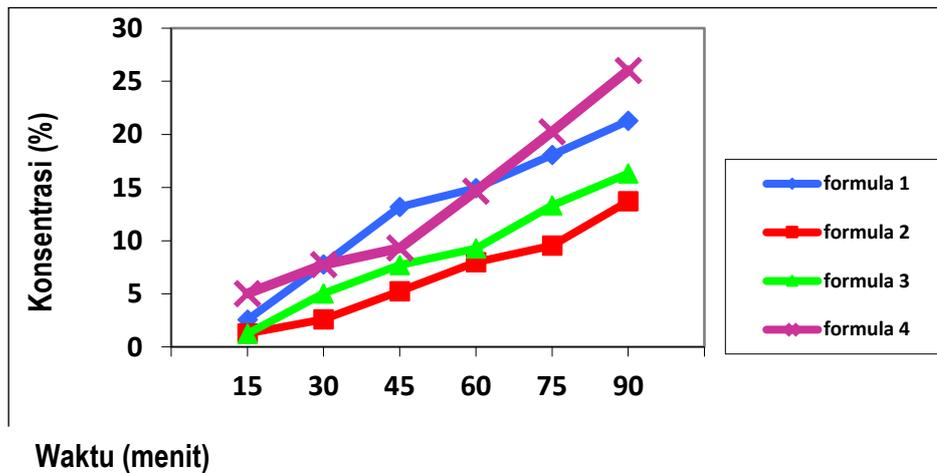
No	Kosentrasi	Serapan
1	10 µg/mL	0,107
2	50 µg/mL	0,202
3	100 µg/mL	0,314
4	150 µg/mL	0,438
5	200 µg/mL	0,563



Gambar 3. Kurva kalibrasi ketokonazol

Tabel XI. Hasil Perhitungan Kadar Ketokonazol (%) yang Berpenetrasi Persatuan Waktu (menit) dari Formula Gel

No	Waktu (menit)	Konsentrasi (%)			
		Formula 1	Formula 2	Formula 3	Formula 4
1	15	2,551 %	1,269%	1,243%	5,025 %
2	30	7,755 %	2,588 %	5,024%	7,738 %
3	45	13,163 %	5,228 %	7,711%	9,296 %
4	60	14,948 %	7,969 %	9,253 %	14,673 %
5	75	18,061 %	9,543 %	13,333 %	20,251 %
6	90	21,275 %	13,705 %	16,318 %	26,030 %



Gambar 4. Hasil perhitungan kadar ketokonazol (%) yang berpenetrasi persatuan waktu (menit) dari formula gel

Tabel XII. Hasil Pemeriksaan Kadar Ketokonazol dalam Formula Gel

No	Sediaan	Serapan	Kadar (%)
1.	Formula I	0,278	98%
2.	Formula II	0,279	98,5%
3.	Formula III	0,283	100,5 %
4.	Formula IV	0,281	99,5 %

Dari hasil pemeriksaan didapatkan hasil yang memenuhi persyaratan yang tercantum di Farmakope Indonesia, dan juga sesuai dengan persyaratan yang berlaku pada beberapa buku-buku standar lainnya. Pemeriksaan bahan yang dilakukan diantaranya pengamatan pemerian bahan meliputi bentuk, bau, warna dan rasa, juga dilakukan pemeriksaan kelarutan bahan terhadap pelarut tertentu dan penetapan kadar bahan berkhasiat. Pemeriksaan bahan-bahan ini dilakukan bertujuan untuk mengetahui apakah bahan yang akan digunakan masih dalam keadaan murni atau tidak, sehingga bahan-bahan yang digunakan dapat menghasilkan suatu formula yang diharapkan. Hasil pemeriksaan ketokonazol yang dilakukan

memenuhi persyaratan menurut Farmakope Indonesia Edisi IV tahun 1995, meliputi : pemerian, kelarutan, dan penetapan kadar. (Tabel I). Hasil pemeriksaan dimetil sulfoksida cairan memenuhi persyaratan dalam *Handbook of Pharmaceutical Excipients* tahun 1994, meliputi : pemerian, kelarutan (Tabel II). Hasil pemeriksaan tragacanth memenuhi persyaratan dalam *Handbook of Pharmaceutical Excipients* tahun 1994, meliputi : pemerian, kelarutan (Tabel III).

Pada penelitian ini, bentuk sediaan yang diformulasikan adalah dalam bentuk sediaan gel. Penelitian terhadap formulasi gel ini dilakukan karena gel merupakan salah satu sediaan setengah padat yang dimaksudkan untuk pemakaian luar, mudah dipakai, memberikan dispersi obat yang

baik pada permukaan kulit dan mudah dicuci dengan air. Absorpsi obat yang optimal adalah pada obat yang larut air dan larut minyak, maka bentuk pembawa yang cocok untuk memperoleh absorpsi yang optimal adalah bentuk gel atau basis salep emulsi (Anief, 1994; Anief, 1997).

Bahan-bahan yang digunakan dalam formula gel diantaranya dimetil sulfoksida, tragakan. Dimetil sulfoksida adalah suatu cairan higroskopis tidak berwarna atau seperti kristal. Larut dalam air praktis larut dalam alkohol, dalam kloroform, dalam eter dan benzena. Dimetil sulfoksida merupakan zat yang sangat polar mempunyai aktifitas farmakologi yaitu sebagian penetrasi membran, anti inflamasi, analgesik lokal, bakteriostatis lemah, diuresis, vasodilatasi. Dimetil sulfoksida dapat membantu penetrasi obat ke dalam kulit, sehingga dapat meningkatkan efek obat (Martindale, 2005). Tragakan merupakan eksudat dari tanaman *Astragalus gumnifera*. Tragakan sangat mudah mengalami hidrasi, untuk mempercepat hidrasi biasanya dilakukan pemanasan. Mucilago tragacanth lebih kental dari mucilago dari gom arab. Mucilago tragakan baik sebagai stabilisator suspensi saja, tetapi bukan sebagai emulgator.

Dispersi tragakan dalam air sangatlah kental sehingga untuk memperoleh emulsi dengan viskositas yang baik, hanya diperlukan tragakan sebanyak 1/10 kali gom arab. Emulgator ini hanya bekerja optimum pada pH 4,5- 6. Tragakan dibuat corpus emulsi dengan penambahan sekaligus air 20 x berat tragakan. Tragakan hanya berfungsi sebagai pengental tidak dapat membentuk koloid pelindung. Jumlah tragakan yang dibutuhkan untuk pembentuk tergantung pada tujuan penggunaan. Sebagai pelumasan biasanya digunakan dengan konsentrasi 2 - 3% sedangkan sebagai pembawa pada topikal digunakan sekitar 5%. Penggunaan tragacanth kurang disukai karena

viskositasnya dipengaruhi oleh pH dan film yang ditinggalkan pada kulit cenderung membentuk flek dan mudah terdegasi oleh mikroba (Depkes RI, 1995).

Ketokonazol berupa serbuk putih atau hampir putih, praktis tidak larut, dalam air, mudah larut dalam metilen klorida, larut dalam metanol, dan agak sukar larut dalam alkohol. Ketokonazol mempunyai pKa 2,9 dan 6,5 dengan koefisien partisi oktanol atau air yaitu 5400.

Ketokonazol bersifat fungistatik, tetapi pada konsentrasi tinggi bersifat fungisid. Mekanisme kerja ketokonazol yaitu melalui perubahan membran sel. Pada konsentrasi tinggi ketokonazol mempunyai efek fisiko kimia langsung dengan membran sel jamur yang menyebabkan ketokonazol bersifat fungisid. Ketokonazol merupakan derivat dari imidazol. Mekanisme kerjanya berdasarkan pengikatan pada enzim sitokrom P450, sehingga sintesa ergosterol yang perlu untuk pembentukan membran sel jamur, dirintangi dan terjadi kerusakan membran itu. Pada penggunaan sistemis, enzim manusia juga dapat dirintangi, yang mengakibatkan efek samping tertentu. Bekerja fungistatik terhadap dermatofit dan ragi, juga bakteriostatis lemah terhadap kuman gram-positif. Obat ini terutama digunakan sebagai obat topikal, dan ketokonazol yang juga dapat digunakan secara sistemis (Tjay dan Rahardja, 2002).

Pada penelitian ini telah dilakukan beberapa evaluasi sediaan, untuk mengetahui apakah formulasi gel ketokonazol memenuhi syarat sesuai dengan peraturan yang berlaku dan yang telah ditetapkan, bila digunakan sebagai obat topikal. Hasil pemeriksaan organoleptis dari basis dan gel yang diamati yaitu berbentuk setengah padat, tidak berbau dan basis berwarna putih, sedangkan gel berwarna bening, yang dilakukan secara visual, untuk mengetahui ciri khas dan kondisi gel yang dilakukan. Selama menunjukkan tidak adanya

perubahan organoleptis pada formulasi gel ketokonazol ini, hal ini dapat dilihat pada Tabel IV.

Pada pemeriksaan homogenitas, didapatkan hasil bahwa dari keempat tipe formulasi gel ketokonazol ini menunjukkan susunan yang homogen dan tidak terlihat adanya bintik-bintik partikel (Tabel V). Hal ini dilakukan untuk melihat terbagi merata atau tidaknya zat berkhasiat yaitu ketokonazol dalam suatu pembawa. Pemeriksaan homogenitas ini dilakukan dengan mengamati secara visual selapis tipis gel, dari keempat tipe formulasi gel ketokonazol pada kaca objek.

Pemeriksaan pH dilakukan dari keempat tipe formulasi gel ketokonazol, ternyata didapatkan hasil bahwa pH dari keempat tipe formulasi gel berkisar antara 5,62- 5,89 (Tabel VI) Nilai pH yang didapat tidak berada dalam rentang pH normal kulit yaitu 4,5 - 6,5, hal ini disebabkan karena, ketokonazol bila ditinjau dari strukturnya adalah bersifat basa. Penentuan nilai pH ini menggunakan alat pH meter, yaitu dengan menggunakan suatu elektroda yang dicelupkan pada suatu sediaan. Sebelum dilakukan pemeriksaan pH terlebih dulu alat dikalibrasi dengan menggunakan larutan standar

Pemeriksaan daya tercuci dilakukan untuk menunjukkan kemampuan sediaan gel untuk dapat tercuci dengan sejumlah air tertentu. Pada pemeriksaan daya tercuci untuk keempat formula gel dengan menggunakan sejumlah volume air yaitu 10 mL – 50 mL, dan didapatkan hasil bahwa gel ketokonazol dapat tercuci dengan semua volume air yang digunakan (tabel VII).

Dari hasil uji iritasi kulit yang telah dilakukan, didapatkan hasil bahwa keempat formula gel ketokonazol, tidak menunjukkan adanya reaksi iritasi kulit (Tabel VIII). Uji iritasi merupakan uji kepekaan yang dilakukan secara uji tempel dengan mengoleskan sediaan uji langsung pada kulit, untuk mengetahui apakah

sediaan uji dapat menimbulkan reaksi iritasi kulit atau tidak. Uji ini dilakukan selama 24 jam, dengan cara mengoleskan selapis tipis gel pada kulit lengan bagian dalam pada kelima sukarelawan, dan tidak terjadi iritasi.

Pemeriksaan daya menyebar bertujuan untuk mengetahui kemampuan dari sediaan untuk dapat menyebar di atas permukaan kulit saat pemakaian. Pemeriksaan harusnya dilakukan dengan menggunakan alat penetrometer, tetapi karena keterbatasan alat maka pemeriksaan dilakukan dengan cara manual dengan prinsip menghitung pertambahan luas, setelah diberi beban tertentu dan pada rentang waktu tertentu (Voight, 1994). Dari hasil yang didapat keempat formula gel ini setelah diberi beban berturut-turut (tanpa beban, 5 gram, 10 gram, 20 gram, 50 gram) memberikan pertambahan luas yaitu F1: 56,43. F2: 51,79. F3: 57,43. F4: 51,79. pada formula gel. Pertambahan luas yang berbeda ini disebabkan oleh komposisi basis yang digunakan. Data yang didapat dari uji daya menyebar ini bukan merupakan data yang absolut, karena tidak ada literatur yang menyatakan angka pasti untuk uji ini, jadi data ini merupakan data relatif. Dari hasil pemeriksaan didapatkan hasil bahwa gel ketokonazol memiliki daya menyebar yang lebih baik yaitu formula IV (Tabel IX dan Gambar 1).

Pemeriksaan kadar ketokonazol dalam keempat formula gel, terlebih dulu ditentukan panjang gelombang serapan maksimum ketokonazol dalam metanol, dan didapatkan hasil yaitu 294,5 nm (Tabel X dan Gambar 2). Lalu dilanjutkan dengan pembuatan kurva kalibrasi ketokonazol, dengan cara mengukur serapan ketokonazol dengan beberapa konsentrasi, pada panjang gelombang 294,5 nm dengan alat spektrofotometer UV-Vis. Dari data serapan, didapatkan persamaan garis lurus $Y = 0,082 + 0,002 X$ (Gambar 3). Hasil pemeriksaan kadar yang dilakukan pada keempat formula gel ketokonazol untuk

tipe F1: 98%. F2: 98,5%. F3: 100,5%. F4: 99,5%. Dari keempat hasil yang didapat masih berada dalam rentang yang diperbolehkan. Penentuan batas deteksi (BD) dan batas kuantitasi (BK), didapat dari persamaan garis lurus didapatkan hasil di mana BD adalah 1,1375 µg/mL dan BK adalah 3,7916 µg/mL. Penentuan batas deteksi dan kuantitasi ini digunakan untuk menggambarkan validasi alat, karena serapan zat yang berpenetrasi relative.

Pada uji penetrasi yang dilakukan pada keempat formula gel, dengan menggunakan alat uji penetrasi yaitu sel difusi Franz, dan menggunakan pengaduk magnet yang dimasukkan dalam alat sel difusi yang berisi metanol dengan volume 125 mL dengan suhu $37 \pm 1^\circ\text{C}$. Suhu yang digunakan bertujuan untuk membuat keadaan yang sama dengan suhu tubuh manusia, dalam hal ini digunakan termostat untuk menjaga suhu cairan dalam sel difusi. Sedangkan pengaduk magnet berfungsi untuk menyeragamkan distribusi ketokonazol yang berpenetrasi dalam cairan penerima. Dalam uji penetrasi ini digunakan kulit mencit sebagai membran penetrasi, dimana gel yang akan diuji dioleskan merata pada kulit mencit dan diletakkan pada alat sel difusi. Proses penetrasi zat aktif melalui membran semipermeabel (kulit mencit) dan terdistribusi merata dalam cairan penerima terjadi secara difusi pasif. Hasil yang didapatkan dari penetrasi gel ketokonazol yaitu F1: 21,275%; F2: 13,705%; F3: 16,318%; F4: 26,030% yang dilakukan selama 90 menit (Tabel XI dan Gambar 4).

KESIMPULAN

Dari penelitian yang telah dilakukan dapat diambil kesimpulan, bahwa gel ketokonazol yang dibuat dengan basis yang mengandung dimetil sulfoksida yang dibuat berbagai konsentrasi memberikan daya penetrasi yang berbeda dengan nilai

pada masing-masing formula yaitu: F1: 8,34 µg/mL, daya penetrasinya 21,275%, F2: 5,4 µg/mL, daya penetrasinya 13,705%, F3: 6,56 µg/mL, daya penetrasinya 16,318%, F4: 10,36 µg/mL, daya penetrasinya 26,030%.

DAFTAR PUSTAKA

- Anief, M. (1994). *Farmasetika*. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press.
- Anief, M. (1997). *Formulasi obat topikal dengan dasar penyakit kulit*. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press.
- Ansel, H.C. (1989). *Pengantar bentuk sediaan farmasi*. (Edisi IV). Penerjemah : F. Ibrahim. Jakarta: Penerbit Universitas Indonesia.
- Barry, B.W. (2001). Novel Mechanisme and devices to enable successful transdermal delivery. *J. Of Pharmaceutical Sciences*. 22, (3); 158-168.
- Erizal, T., dan Dewi S.P. (2001). Sintesis hidrogel polilamida (PAAM)- Ko-Alginat dengan iritasi sinar gamma dan karakterisasinya. *Ind. J. Of Materialis Science*. 58. (1); 14-18.
- Carter, J.S. (1975). *Dispensing for pharmaceutical student*. (12nd Ed). London : Pitman Medical.
- Dachriyanus. (2004). *Analisis struktur senyawa kimia organik secara spektroskopi*. Padang: Andalas University Press.
- Departemen Farmakologi dan Terapeutik Fakultas Kedokteran Indonesia. (2007). *Farmakologi dan terapi*

- (Edisi 5). Jakarta: Fakultas kedokteran Universitas Indonesia.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. (1979). *Farmakope Indonesia*. (Edisi III). Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. (1995). *Farmakope Indonesia*. (Edisi IV). Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. (1985). *Formularium kosmetika Indonesia*. (Cetakan I). Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Djuanda, A. (1999). *Ilmu penyakit kulit dan kelamin*. (Edisi Ketiga). Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Ganiswara, S.G. (1995). *Farmakologi dan terapi*. (Edisi IV). Jakarta: Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Kligman, A.M., Pagnoni, A and Stoudemager, T. (1999). Topical retinonal improves cellulite. *J. Of Dermatological Treatment*. 10, (5); 119-125.
- Kubata, S., Tamure, Y., Morioka, K., and Itoh. Y. (2003). Variabel pressure-scanningelectron microscopic observation of walleye Pollack surini gel. *J. Of Food Scieince*. 68, (1) ; 307-311.
- Lachman, L.H.A, Lieberman dan J.L. Kanig. (1989). *Teori dan praktek farmasi industri jilid 1*. (Edisi III). Penerjemah: S.Suyatmi. Jakarta: Penerbit Universitas Indonesia.
- Lubis, D. H. (2008). *Uji penetrasi krim griseofulvin secara invitro*. (Skripsi). Padang: Universitas Andalas.
- Martin, A.N., J. swarbick and A. Cammarata. (1990). *Farmasi fisik*. (Edisi III). Penerjemah: Yoshita. Jakarta: Universitas Indonesia Press.
- Martindale, (2007). *The complete drug reference*. Edition 35. London: Pharmaceutical Press.
- Pertiwi, S.A. (2008). *Penggunaan virgin coconut oil (VCO) dalam formulasi krim asam salisilat dan pengaruh basis krim terhadap liberasinya*. (Skripsi). Padang: Universitas Andalas.
- Patil, S. (2010). Synthesis of ketokonazole imperty by novel method. *J. Of Chemical and Pharma Ceutical Research*. 2, (3); 117 -119.
- Rawlings, A.V. (2006). Cellulite and its treatment. *Int. J. Of Cosmetic Science*. 7, (2); 28- 34.
- Shargel, L. dan Andrew, B. (1988). *Biofarmasetika dan farmakokinetika terapan*. Penerjemah: Fasich. Surabaya: Universitas Airlangga Press.
- Sishu, N.A. (2006). Penetration of Hydrogel of Griseofulvin for Dermal Application. *Int. J.Of Pharmaceutical*. 32, (6); 20-24.
- Shekar B. C., Kiran R, S., Babu B, N. (2010). Preparation and evaluation of gastro retentive floating tablets of ketokonazole. *Int. J. Of Ppharma*.

Research and Development. 2, (9); 26-28.

Tjay, T.H dan Rahardja, K. (2002). *Obat – obat penting, khasiat dan penggunaan dan efek-efek sampingnya*. Jakarta : PT.Media komputindo.

Voight, R. (1994). *Buku pelajaran teknologi farmasi*. (Edisi ke-5). Penerjemah : S. Noerono. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press.

Wade, A and Paul, J.W. (1994). *Handbook of pharmaceutical excipientas*. (2nd Ed). London: The Pharmaceutical Press.

Wattimena, J.R dan Soebito, S. (1990). *Senyawa obat, buku pelajaran kimia farmasi*. (Edisi Kedua). Yogyakarta: Gadjah Mada University Press.