

BAB I

TINJAUAN PUSTAKA

1.1. Tanaman Pepaya



Gambar 1.1 Pepaya (*Carica papaya* L.) (Sumber: Victor M. Jimenez, *et al.*, 2014: 19).

Dalam klasifikasi tanaman, pepaya termasuk dalam famili Caricaceae. Famili ini memiliki empat genus, yaitu *Carica*, *Jarilla*, *Jacaranta*, dan *Cylicomorpha*. Ketiga genus pertama merupakan tanaman asli Amerika tropis, sedangkan genus keempat merupakan tanaman yang berasal dari Afrika. Genus *Carica* memiliki 24 spesies, salah satu di antaranya adalah pepaya (Kalie, 2008: 10).

1.1.1. Klasifikasi Tanaman Pepaya

Pepaya (*Carica papaya* L.) diklasifikasikan sebagai berikut:

Kingdom : Plantae (Tumbuh-tumbuhan)

Divisi : Spermatophyta (Tumbuhan berbiji)

Sub-divisi : Angiospermae (Biji tertutup)

Kelas : Dicotyledonae (Biji berkeping dua)

Bangsa : Violales

Suku : Caricaceae

Marga : Carica

Jenis : *Carica papaya* L.

(Hutapea, 1991).

1.1.2. Morfologi Tanaman Pepaya

Pepaya merupakan tanaman herba. Batangnya berongga, biasanya tidak bercabang, dan tingginya dapat mencapai 10 m. Daunnya merupakan daun tunggal, berukuran besar, dan bercangap. Tangkai daun panjang dan berongga. Bunganya terdiri dari tiga jenis, yaitu bunga jantan, bunga betina, dan bunga sempurna. Bentuk buah bulat sampai lonjong. Batang, daun, dan buahnya mengandung getah yang memiliki daya enzimatis, yaitu dapat memecah protein. Pertumbuhan tanaman pepaya termasuk cepat karena antara 10-12 bulan setelah ditanam buahnya telah dapat dipanen (Kalie, 2008: 10).

1.1.3. Nama Daerah Tanaman Pepaya

(Sumatera) kabaelo, peute, pertek, pastelo, ralempaya, betik, embetik, botik, bala, si kailo, kates, kepaya, kustela, papaya, pepaya. (Jawa) gedang, katela gantung, kates, ghedhang. (Kalimantan) buah medung, pisang malaka, buah dong, majan, pisang mantela, gadang, bandas. (Nusa tenggara) gedang, kates, kampaja, kalujawa, padu, kaut, panja, kalailu, paja, kapala, hango. (Sulawesi) kapalay, papaya, pepaya, kaliki, sumoyori, unti jawa. (Maluku) tele, palaki, papae,

papaino, papau, papaen, papai, papaya, sempain, tapaya, kapaya. (Irian) sampein, asawa, menam, siberiani, tapaya (DepKes RI, 1989: 119).

1.1.4. Kandungan Nutrisi Dan Khasiat

Buah pepaya mengandung enzim proteolitik (papain dan *chymopapain*) yang menyerupai enzim pepsin, *beta-cryptoxanthin*, beta-karoten, pektin, D-galaktosa, l-arabinosa, papayotimin papain, fitokinase, *folic acid*, vitamin (A, C, dan E), kalium, dan serat. Papain terdapat di getah pepaya dan berbentuk seperti susu keluar dari sayatan buah yang belum masak. Papain membantu mencerna protein di lambung dan digunakan untuk membantu pencernaan yang kurang baik, radang lambung, dan mengurangi ketebalan jaringan parut. Untuk pemakaian luar, getah pepaya yang mengandung enzim papain digunakan untuk pengobatan luka yang dalam dan lambat sembuhnya, tumor kulit, keloid, tersiram air panas, kutil, bisul, dan menghaluskan kulit (Dalimartha dan Adrian, 2013: 58,59).

Menurut Hartanti Sulihandari (2013), di dalam buah pepaya terdapat banyak kandungan zat gizi yang baik bagi kesehatan, di antaranya protein, karbohidrat, serta lemak. Tidak hanya itu, buah pepaya juga mengandung banyak serat, kalium, vitamin C, vitamin A, serta vitamin B kompleks sehingga buah pepaya banyak dimanfaatkan sebagai produk olahan makanan, minuman maupun obat herbal. Vitamin C yang terkandung dalam buah pepaya sangat baik untuk daya imun tubuh serta mempercepat proses penyembuhan luka. Ekstrak buah pepaya juga dapat mempercepat penyembuhan pada luka. Kandungan vitamin C pada ekstrak buah pepaya mampu meningkatkan pembentukan kolagen pada jaringan yang mengalami luka, serta dapat mencegah terjadinya infeksi pada

bagian lain oleh mikroba. Selain kandungan vitamin C, ekstrak buah pepaya juga mengandung enzim papain. Enzim ini berfungsi mempercepat proses pencernaan protein, memecah makanan menjadi berbagai macam protein atau asam amino sehingga dapat diserap oleh tubuh, dan membantu penyembuhan luka (mempunyai sifat antiseptik) (Sulihandari, 2013: 103-104).

1.1.5. Kandungan Kimia

Tabel 1.1 Perbandingan nutrisi pada buah pepaya masak, mentah, dan daun pepaya

Jenis zat	Buah masak	Buah mentah	Daun pepaya
Energi	46 kalori	26 kalori	79 kalori
Air	86,7 gram	92,3 gram	75,4 gram
Protein	0,5 gram	2,1 gram	8 gram
Lemak	Sedikit sekali	0,1 gram	2 gram
Karbohidrat	12,2 gram	4,9 gram	11,9 gram
Vitamin A	365 IU	50 IU	18250 IU
Vitamin B	0,04 mg	0,02 mg	0,15 mg
Vitamin C	78 mg	19 mg	140 mg
Kalsium	23 mg	50 mg	353 mg
Besi	1,7 mg	0,4 mg	0,8 mg
Fosfor	12 mg	16 mg	63 mg

(Sumber: Kalie, 1992: 2).

1.2. Papain

Papain adalah suatu zat (enzim) yang dapat diperoleh dari getah tanaman pepaya dan buah pepaya muda. Getah pepaya tersebut terdapat hampir di semua bagian tanaman pepaya, kecuali bagian akar dan biji. Kandungan papain paling banyak terdapat dalam buah pepaya yang masih muda. Dalam dunia perdagangan, dikenal dua macam papain, yaitu papain kasar (*crude papain*) dan papain murni (*crystal papain*) (Winarno, 1986).

Papain murni (*crystal papain*) adalah hasil pemisahan dan pemurnian papain kasar menjadi empat macam proteolitik, yaitu papain, chimopapain A, chimopapain B, dan papaya peptidase (Warisno, 2003). Chimopapain A dan chimopapain B sifatnya agak mirip, maka keduanya dapat disebut sebagai chimopapain saja. Keempat jenis enzim proteolitik tersebut biasanya disebut papain saja atau papain kasar. Sifat daya enzimatis papain kasar ini sangat tinggi karena terdiri dari gabungan keempat enzim tersebut. Papain murni banyak digunakan dalam industri farmasi (Kalie, 1999).

Tabel 1.2. Sifat fisik enzim papain

Karakteristik fisik	Keterangan
Penampakan	Amorf/granul
Warna	Putih hingga kecokelatan
Bau	Berbau lemah
Kelarutan	Larut dalam air
Kelembaban	Kurang dari 8%
Ukuran partikel	99% melewati saringan 250 micron 98% melewati saringan 180 micron

(Sumber: Ismaya, 2013: 7).

Aktivitas enzim papain cukup spesifik karena papain hanya dapat mengkatalisis proses hidrolisis dengan baik pada kondisi pH serta suhu dalam kisaran waktu tertentu. Papain mempunyai pH optimum 7,2 pada substrat BAEE (benzoil arginil etil ester); pH 6,5 pada substrat kasein; pH 7,0 pada albumin dan pH 5,0 pada gelatin (Muchtadi, 1992). Suhu optimal papain sendiri adalah 50° hingga 60°C. Papain relatif tahan terhadap suhu, dibandingkan dengan enzim proteolitik lainnya seperti bromelin dan lisin (Winarno, 1986).

Aktifitas enzim dapat dilakukan dengan mengukur kecepatan reaksi yang dikatalisis oleh enzim tersebut. Dalam keadaan normal, kecepatan reaksi yang diukur sesuai dengan aktivitas enzim yang ada. Satu unit aktivitas enzim didefinisikan sebagai jumlah enzim yang menyebabkan perubahan absorban 0,001/menit pada kondisi optimumnya, berarti perubahan substrat dari suatu mikromolekul produk meningkatkan kenaikan absorban sebesar 0,001 (Lidya, dkk., 2000). Aktifitas enzim dipengaruhi oleh beberapa faktor antara lain konsentrasi substrat, pH konsentrasi, suhu, lama inkubasi dan racun enzim (Soedarmadji, 2002).

1.3. Enzim

Enzim adalah konstituen esensial dari makhluk hidup. Metabolisme dalam sel hidup melibatkan ribuan reaksi kimia yang umumnya dapat berlangsung karena keberadaan enzim. Pada umumnya, setiap tahap alur reaksi yang meliputi penguraian dan biosintesis dikatalisis atau dikontrol oleh suatu enzim yang bersifat spesifik untuk reaksi tertentu. Banyak sekali enzim yang berasal dari hewan, tanaman, atau mikroba digunakan dalam aplikasi farmasetik (Agoes, 2009: 213).

1.3.1. Struktur Enzim

Enzim tanpa kecuali, merupakan protein. Aktivitas katalitik dan spesifisitasnya sangat berkaitan dengan susunan konformasi protein secara rinci. Dalam beberapa hal, enzim membentuk kompleks dengan gugusan prostetik (koenzim atau kofaktor) atau suatu logam. Protein adalah polimer berbobot

molekul tinggi dari asam amino yang berikatan satu sama lain dalam bentuk kovalen struktur linier yang dinamakan ikatan peptida. Ikatan peptida adalah - CO - NH -; R dan R' adalah rantai samping dari monomer yang membangun (*building block*) polimer protein asam amino (Agoes, 2009: 213).

1.3.2. Enzim Proteolitik

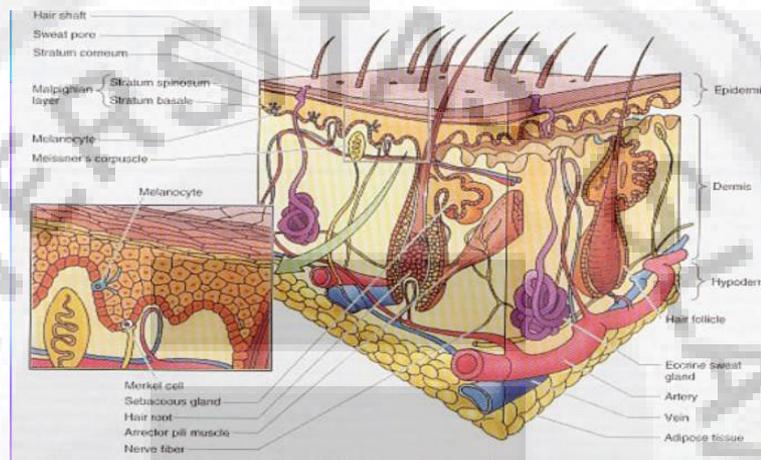
Papain cukup banyak mengandung berbagai macam enzim yang bersifat proteolitik (pengurai protein). Adapun sifat enzim proteolitik adalah senang menyerang bahan-bahan protein dalam makanan. Bila enzim ini dicampurkan ke dalam makanan maka protein makanan akan terpecah-pecah menjadi peptida yang selanjutnya akan terpecah-pecah lagi menjadi bentuk-bentuk yang lebih sederhana yang disebut asam amino (Warisno, 2003: 83).

Dalam getah pepaya terkandung enzim-enzim protease yaitu papain dan kimopapain. Kadar papain dan kimopapain dalam buah pepaya muda berturut-turut 10% dan 45%. Lebih dari 50 asam amino terkandung dalam getah pepaya kering antara lain asam aspartat, treonin, serin, asam glutamat, prolin, glisin, alanin, valin, isoleusin, leusin, tirosin, phenilalanin, histidin, lysin, arginin, triptophan dan sistein. Papain merupakan satu dari enzim paling kuat yang dihasilkan oleh seluruh bagian tanaman pepaya. Contoh enzim proteolitik lainnya adalah bromelain pada nanas, renin pada sapi dan babi. Pemakaiannya masih jarang lantaran sulit diekstrak dan aktivitasnya lebih rendah dibanding papain (Muchtadi, 1992).

Papain termasuk enzim hidrolase yang mengkatalisis reaksi hidrolisis suatu substrat dengan pertolongan molekul air. Aktivitas katalisis papain

dilakukan melalui hidrolisis yang berlangsung pada sisi-sisi aktif papain. Pemisahan gugus-gugus amida yang terdapat di dalam protein tersebut berlangsung melalui pemutusan ikatan peptida (Budiman, 2003).

1.4. Kulit



Gambar 1.2 Struktur kulit (Perdanakusuma, 2007: 3).

1.4.1. Anatomi Fisiologis Kulit

a. Epidermis

Epidermis merupakan epitel tipis (skuamosa) berlapis, dengan beberapa lapisan yang terlihat jelas. Jenis sel yang utama disebut keratinosit. Keratinosit yang merupakan hasil pembelahan sel pada lapisan epidermis yang paling dalam *stratum basale* (lapisan basal) tumbuh terus ke arah permukaan kulit, dan sewaktu bergerak ke atas keratinosit mengalami proses yang disebut diferensiasi terminal untuk membentuk sel-sel lapisan permukaan (*stratum korneum*) (Graham-Brown & Burns, 2002).

Epidermis tersusun atas epitelium berlapis dan terdiri atas sejumlah lapisan sel yang disusun atas dua lapis yang jelas tampak yaitu selapis lapisan tanduk dan selapis zona germinalis.

b. Dermis

Korium atau dermis tersusun atas jaringan fibrus dan jaringan ikat yang elastis. Pada permukaan dermis tersusun papil-papil kecil yang berisi ranting-ranting pembuluh darah kapiler. Ujung akhir saraf sensoris, yaitu puting peraba, terletak di dalam dermis. Kelenjar keringat yang berbentuk tabung berbelit-belit dan banyak jumlahnya, terletak di sebelah dalam dermis, dan salurannya yang keluar melalui dermis dan epidermis bermuara di atas permukaan kulit di dalam lekukan halus yang disebut pori.

c. Hipodermis/Subkutis

Merupakan lapisan di bawah dermis atau hipodermis yang terdiri dari lapisan lemak. Lapisan ini terdapat jaringan ikat yang menghubungkan kulit secara longgar dengan jaringan di bawahnya. Jumlah dan ukurannya berbeda-beda menurut daerah di tubuh dan keadaan nutrisi individu. Berfungsi menunjang suplai darah ke dermis untuk regenerasi. Fungsi dari hipodermis/subkutis adalah melekat ke struktur dasar, isolasi panas, cadangan kalori, kontrol bentuk tubuh dan *mechanical shock absorber* (Perdanakusuma, 2007: 3).

1.4.2. Fungsi Kulit

a. Kulit sebagai organ pengatur panas

Suhu tubuh seseorang adalah tetap, meskipun terjadi perubahan suhu lingkungan. Hal ini dipertahankan karena penyesuaian antara panas yang hilang

dan panas yang dihasilkan, yang diatur oleh pusat pengatur panas. Pusat ini segera menyadari bila ada perubahan pada panas tubuh karena suhu darah yang mengalir melalui medula oblongata. Suhu normal (sebelah dalam) tubuh, yaitu suhu visera dan otak adalah 36°C sampai 37,5°C. Suhu kulit sedikit lebih rendah.

b. Kulit sebagai indra peraba

Rasa sentuhan yang disebabkan rangsangan pada ujung saraf di dalam kulit berbeda-beda menurut ujung saraf yang dirangsang. Perasaan panas, dingin, sakit, semua ini perasaan yang berlainan. Di dalam kulit terdapat tempat-tempat tertentu, yaitu tempat perabaan; beberapa sensitif (peka) terhadap dingin, beberapa terhadap panas, dan lain lagi terhadap sakit.

c. Tempat penyimpanan

Kulit dan jaringan di bawahnya bekerja sebagai tempat penyimpanan air. Jaringan adiposa di bawah kulit merupakan tempat penyimpanan lemak yang utama pada tubuh.

d. Beberapa kemampuan melindungi dari kulit

Epidermis menghalangi cedera pada struktur di bawahnya dan karena menutupi ujung akhir saraf sensorik di dalam dermis, maka kulit mengurangi rasa sakit. Bila epidermis rusak, misalnya karena terbakar sampai derajat ketiga, proteksi ini hilang dan setiap sentuhan terasa nyeri, dan eksudasi cairan dari dermis yang sekarang terbuka itu menyebabkan hilangnya cairan dan elektrolit dengan akibatnya pasien berada dalam bahaya dehidrasi yang dapat menimbulkan keadaan yang lebih parah (Pearce, 2011: 290-296).

1.5. Luka

Luka adalah rusak atau hilangnya jaringan tubuh yang terjadi karena adanya suatu faktor yang mengganggu sistem perlindungan tubuh. Faktor tersebut seperti trauma, perubahan suhu, zat kimia, ledakan, sengatan listrik, atau gigitan hewan. Bentuk dari luka berbeda tergantung penyebabnya, ada yang terbuka dan tertutup. Salah satu contoh luka terbuka adalah insisi, dimana terdapat robekan linier pada kulit dan jaringan di bawahnya. Salah satu contoh luka tertutup adalah hematoma, dimana pembuluh darah yang pecah menyebabkan berkumpulnya darah di bawah kulit (Pusponegoro, 2005: 66-88).

Luka juga didefinisikan sebagai kerusakan fisik akibat dari terbukanya atau hancurnya kulit yang menyebabkan ketidakseimbangan fungsi dan anatomi kulit normal (Nagori *and* Solanki, 2011: 392-405). Pada kehidupan sehari-hari sering terjadi kecelakaan kecil yang berkaitan dengan kulit, misalnya kulit terkena benda tajam atau sebagainya sehingga menyebabkan pendarahan. Pendarahan semacam ini tidak dapat dianggap remeh karena apabila dibiarkan akan menyebabkan infeksi (Pusponegoro, 2005: 66-88). Proses fisiologis penyembuhan luka dapat dibagi ke dalam 4 fase utama:

a. Respons inflamasi akut terhadap cedera

1) Mencakup hemostasis

Hemostasis adalah vasokonstriksi sementara dari pembuluh darah yang rusak terjadi pada saat sumbatan trombosit dibentuk dan diperkuat juga oleh serabut fibrin untuk membentuk sebuah bekuan.

2) Respons jaringan yang rusak

Jaringan yang rusak dan sel mast melepaskan histamin dan mediator lain sehingga menyebabkan vasodilatasi dari pembuluh darah sekeliling yang masih utuh serta meningkatnya penyediaan darah ke daerah tersebut sehingga menjadi merah dan hangat. Permeabilitas kapiler-kapiler darah meningkat dan cairan yang kaya akan protein mengalir ke dalam spasi interstitial, menyebabkan edema lokal dan mungkin hilangnya fungsi di atas sendi tersebut.

b. Fase destruktif

Pembersihan terhadap jaringan mati atau yang mengalami devitalisasi dan bakteri oleh polimorf (polimorfonuklear) dan makrofag. Polimorf menelan dan menghancurkan bakteri. Meski demikian, penyembuhan berhenti bila makrofag mengalami deaktivasi. Sel-sel tersebut tidak hanya mampu menghancurkan bakteri dan mengeluarkan jaringan yang mengalami devitalisasi serta fibrin yang berlebihan, tetapi juga mampu merangsang pembentukan fibroblas yang melakukan sintesa struktur protein kolagen.

c. Fase proliferaif

Fibroblas meletakkan substansi dasar dan serabut-serabut kolagen serta pembuluh darah baru mulai menginfiltirasi luka. Begitu kolagen diletakkan, maka terjadi peningkatan yang cepat pada kekuatan regangan luka. Kapiler-kapiler dibentuk oleh tunas endotelial, suatu proses yang disebut angiogenesis. Bekuan fibrin yang dihasilkan pada fase I dikeluarkan begitu kapiler baru menyediakan enzim yang diperlukan. Tanda-tanda inflamasi mulai berkurang. Jaringan yang

dibentuk dari gelung kapiler baru yang menopang kolagen dan substansi dasar disebut jaringan granulasi karena penampaknya yang granuler. Warnanya merah terang.

d. Fase maturasi

Epitelisasi, kontraksi, dan reorganisasi jaringan ikat. Dalam setiap cedera yang mengakibatkan hilangnya kulit, sel epitel pada pinggir luka dan dari sisa-sisa folikel rambut, serta glandula sebacea dan glandula sudorifera, membelah dan mulai bermigrasi di atas jaringan granula baru. Apabila jaringan tersebut bertemu dengan sel-sel epitel lain yang juga mengalami migrasi, maka mitosis berhenti, akibat inhibisi kontak. Kontraksi luka disebabkan karena miofibroblas kontraktile yang membantu menyatukan tepi-tepi luka. Terdapat suatu penurunan progresif dalam vaskularitas jaringan parut, yang berubah dalam penampilannya dari merah kehitaman menjadi putih. Serabut-serabut kolagen mengadakan reorganisasi dan kekuatan regangan luka meningkat (Morison, 1992: 2-4).

1.6. Sediaan Hidrogel

1.6.1. Gel

Gel kadang-kadang disebut jeli, merupakan sistem semipadat terdiri dari suspensi yang dibuat dari partikel anorganik yang besar, terpenetrasi oleh suatu cairan (DepKes RI, 1995: 7-8).

1.6.2. Hidrogel

Hidrogel adalah jaringan polimer hidrofilik terikat silang yang memiliki kapasitas mengembang (*swelling*) dengan menyerap air atau cairan biologis

namun tidak larut karena adanya ikatan silang (Hassan *and* Peppas, 2000: 2472). Beberapa bahan, jika diletakkan bersama air dalam jumlah berlebih, mampu memelar (*to swell*) secara cepat dan mempertahankan air dalam jumlah cukup besar dalam struktur pemelaran. Bahan tidak larut dalam air dan mempertahankan struktur jaringan 3 dimensi. Gel air seperti ini dinamakan hidrogel (kadang-kadang dinamakan pula *aquagel*) (Agoes, 2008: 41).

Hidrogel dapat memberikan respon (mengerut atau memelar) melalui pengaruh lingkungan dan besarnya respon dapat dikontrol. Kondisi lingkungan ini meliputi pH, suhu, bidang elektrik, kekuatan ion, tipe garam, pelarut, stress external, cahaya, dan kombinasi dari semuanya. Sifat unik inilah yang menyebabkan hidrogel banyak digunakan dalam farmasi, biomedikal, pertanian, dan sebagainya (Agoes, 2008: 41-42).

1.6.3. Keuntungan Sediaan Hidrogel

- a. Efek pendinginan pada kulit saat digunakan.
- b. Penampilan sediaan yang jernih dan elegan.
- c. Pada pemakaian di kulit setelah kering meninggalkan film tembus pandang.
- d. Elastis, daya lekat tinggi yang tidak menyumbat pori sehingga pernapasan pori tidak terganggu.
- e. Mudah dicuci dengan air.
- f. Pelepasan obatnya baik.
- g. Kemampuan penyebarannya pada kulit baik.

1.6.4. Kekurangan Sediaan Hidrogel

- a. Harus menggunakan zat aktif yang larut di dalam air sehingga diperlukan penggunaan peningkat kelarutan seperti surfaktan agar gel tetap jernih pada berbagai perubahan temperatur, tetapi gel tersebut sangat mudah dicuci atau hilang ketika berkeringat.
- b. Kandungan surfaktan yang tinggi dapat menyebabkan iritasi.
- c. Harga lebih mahal

(Lachman, 1994: 496).

1.7. Polimer

Polimer dapat berasal dari sumber alam, hasil sintesis, atau semi sintesis (alam dimodifikasi secara kimia). Di antara polimer alam adalah asam nukleat, protein, polisakarida, dan kompleks protein dengan polisakarida. Polimer hasil sintesis antara lain poliester, poliuretan, poliamida, polikarbonat, polisiloksan, poliolefin, senyawa polivinil, akrilat dan lain sebagainya. Semuanya tersusun berupa rantai panjang dari unit berulang (monomer) yang dapat mencapai bobot molekul ratusan atau ribuan Dalton.

Sifat polimer merupakan kombinasi antara sifat kimia dan strukturnya. Rantai polimer dapat berbentuk linier, bercabang (dengan berbagai panjang dan frekuensi), atau berorientasi menurut arah tunggal. Struktur dan komposisi kimia menyebabkan sifat dan penggunaan akhir polimer yang bervariasi. Faktor-faktor ini akan mempengaruhi sifat polimer, seperti kelarutan, metode pengolahan, dan pencetakan penuangan. Sifat material yang dipengaruhi oleh kimia polimer antara

lain fleksibilitas rantai (rantai samping), gugus polar kimia, dan jumlah komponen rantai samping (atau rantai samping) (Agoes, 2008: 42).

Pada umumnya, polimer yang mengandung ikatan rantai utama mudah terhidrolisis sehingga mudah mengalami degradasi. Untuk memodifikasi sifat polimer dapat dilakukan teknik terpolimerisasi atau teknik pencampuran modifikasi sifat polimer. Untuk memodifikasi sifat polimer, pada waktu sintesis (formulasi) adakalanya ditambahkan beberapa komponen, seperti zat pemlastis (*plasticizer*) dapat ditambahkan untuk memperoleh produk yang lebih fleksibel. Pemilihan aditif secara spesifik dan kuantitas dalam polimer akan menentukan sifat akhir polimer serta dapat mempengaruhi interaksi dengan lingkungan sekitar dan sebaliknya (Agoes, 2008: 43). Polimer memiliki beberapa faktor, diantaranya adalah:

a. Faktor struktural

Polimer ada yang berbentuk linier, bercabang, atau berbentuk jaringan. Rantai polimer ada yang berbentuk teratur, acak, dan tidak terstruktur. Derajat polimerisasi monomer akan menentukan panjang rantai polimer yang berarti juga bobot molekul (BM) polimer. Hal ini akan mempengaruhi secara keseluruhan sifat polimer. Semakin tinggi BM, maka akan semakin meningkat gaya tegang (*tensile strength*) dan resistensi terhadap stres retakan (*crack*) sampai mencapai maksimum. Jika proses tarik-menarik antar-rantai polimer tinggi maka akan membentuk kristal. Pemanasan bahan polimer di atas suhu leburnya menyebabkan sifat individual rantai polimer menjadi transparan (Agoes, 2008: 43-44).

b. Faktor kimia

Sifat bahan dipengaruhi oleh keadaan kimia polimer, fleksibilitas rantai (dan rantai samping), serta gugus polar kimia (dan atau rantai samping). Komposisi kimia juga mempengaruhi hidrofobisitas dan hidrofilisitas, absorpsi air, resistensi terhadap suhu, kelarutan, sifat elektrik, dan resistensi terhadap lingkungan fisiologis. Pada umumnya, polimer yang mengandung rantai cabang utama segera terhidrolisis dengan mudah. Untuk memodifikasi sifat polimer dapat dilakukan dengan cara kopolimerisasi atau terpolimerisasi dan teknik pencampuran. Sifat polimer dapat ditingkatkan dengan cara penambahan bermacam zat selama proses polimerisasi (Agoes, 2008: 44).

1.8. Formulasi Hidrogel

Untuk membuat sediaan hidrogel, diperlukan beberapa komponen penting yaitu sebagai berikut:

a. Bahan pembentuk gel (*gelling agent*)

Bahan ini digunakan untuk meningkatkan konsistensi dan viskositas sediaan farmasi (Panwar, *et al.*, 2011: 337).

b. Polimer

Polimer digunakan untuk memberikan bentuk pada struktur gel dan membentuk lapisan film. Semakin tinggi BM, maka akan semakin meningkat gaya tegang (*tensile strength*) dan resistensi terhadap stres retakan (*crack*) sampai mencapai maksimum (Agoes, 2008: 43-44).

c. Humektan

Bahan ini digunakan untuk memberikan kelembaban pada kulit. Keadaan kulit yang lembab akan membantu proses penyembuhan luka.

d. *Plasticizer*

Bahan ini digunakan untuk memberikan sifat elastisitas pada sediaan sehingga saat digunakan pada kulit, sediaan tidak mengalami kerusakan.

1.9. Preformulasi Hidrogel

a. Polivinil alkohol (PVA)

Polivinil alkohol merupakan polimer sintetik yang larut dalam air diwakili oleh rumus $(C_2H_4O)_n$. Nilai n untuk bahan yang tersedia secara komersial terletak di antara 500 dan 5000, setara dengan kisaran berat molekul sekitar 20.000-200.000. Polivinil alkohol memiliki fungsi sebagai *coating agent*, pelumas, agen penstabilisasi, dan agen peningkat viskositas. Polivinil alkohol digunakan dalam farmasi untuk sediaan topikal dan sediaan untuk mata.

Polivinil alkohol memiliki kelarutan larut dalam air, sedikit larut dalam etanol 95%, tidak larut dalam pelarut organik. Disolusi membutuhkan proses dispersi (pembasahan) dalam bentuk padat dalam air pada suhu kamar diikuti dengan memanaskan campuran sekitar $90^\circ C$ selama 5 menit. Berat jenis untuk bentuk padat 1,19-1,31 pada $25^\circ C$, dan 1,02 untuk 10% b/v larutan pada $25^\circ C$, memiliki pH antara 4,5-6,5

Polimer polivinil alkohol dengan rumus molekul $(C_2H_4O)_n$, merupakan salah satu polimer hidrofilik berbentuk bubuk halus, berwarna putih kekuningan,

tidak berbau dan memiliki densitas $1,3 \text{ gram/cm}^3$ (pada 20°C). Polivinil alkohol merupakan polimer yang larut dalam air, tidak toksik, non karsinogenik, mempunyai ketercampuran hayati yang baik dan memiliki sifat fisik yang elastis, serta memiliki kemampuan yang tinggi untuk mengembang dalam air. Polivinil alkohol berbentuk padatan kering, butiran atau bubuk, memiliki bentuk film yang baik, tidak korosif, lembut dan bersifat adesif serta kekuatan tarik yang baik. Larutan polivinil alkohol dapat menurunkan tegangan permukaan air dan berguna sebagai koloid pelindung. (Rowe, *et. al.*, 2006: 592-593).

b. Natrium alginat

Natrium alginat digunakan dalam berbagai formulasi sediaan oral dan topikal. Dalam formulasi topikal, natrium alginat banyak digunakan sebagai agen peningkat viskositas, agen penstabilisasi (penguat) dan pensuspensi dalam pasta, krim, gel, dan sebagai bahan penstabil bagi emulsi minyak dalam air. Kerekatan hidrogel yang berasal dari natrium alginat juga telah diteliti, begitu juga dengan pelepasan obat dari tablet untuk mukosa mulut serta gel bukal. Sistem hidrogel yang mengandung alginat juga telah diteliti sebagai penghantaran protein dan peptida.

Dalam terapi, natrium alginat telah digunakan sebagai agen hemostatik perban bedah. Digunakan juga untuk mengobati luka karena mengandung sejumlah besar natrium alginat yang dapat meningkatkan sifat pembentuk gel. Spons yang terdiri dari natrium alginat dan kitosan menghasilkan pelepasan obat secara berkelanjutan dan dapat berguna sebagai pembalut luka atau sebagai jaringan matriks rekayasa. Natrium alginat tidak berbau dan tidak berasa, serbuk

berwarna putih hingga berwarna kuning-kecoklatan. Memiliki pH 7,2 untuk 1% b/v larutan.

Kelarutan dari natrium alginat adalah praktis tidak larut dalam etanol (95%), eter, kloroform, dan campuran etanol/air dimana etanol jumlahnya lebih besar 30%. Selain itu, praktis tidak larut dalam pelarut organik lainnya dan larutan asam berair dimana pH kurang dari 3. Perlahan-lahan larut dalam air membentuk solusi koloid kental. Asam alginat diekstraksi dari rumput laut coklat dan dinetralkan dengan natrium bikarbonat untuk membentuk natrium alginat (Rowe, *et. al.*, 2006: 656-657).

c. Gliserin

Gliserin digunakan dalam berbagai formulasi sediaan farmasi, termasuk untuk sediaan yang digunakan pada mulut, mata, topikal, dan parenteral. Dalam formulasi farmasi topikal dan kosmetik, gliserin digunakan terutama untuk pelembab dan emolien. Gliserin digunakan juga sebagai *plasticizer* dari gelatin dalam produksi kapsul lunak gelatin dan suppositoria gelatin.

Gliserin memiliki berbagai macam fungsi seperti pengawet antimikroba, emolien, humektan, *plasticizer*, pelarut, bahan pemanis dan agen tonisitas. Gliserin memiliki karakteristik berupa cairan jernih, tidak berwarna, tidak berbau, cairan bersifat higroskopis, memiliki rasa yang manis (kira-kira 0,6 kali sukrosa). Gliserin digunakan sebagai humektan dengan konsentrasi kurang dari 30%. Gliserin larut dalam air (Rowe, *et. al.*, 2006: 301-302).

d. Polietilen glikol

Polietilen glikol memiliki fungsi sebagai basis salep, *plasticizer*, pelarut, basis supositoria, dan lubrikan untuk sediaan tablet dan kapsul. Polietilen glikol bersifat stabil, merupakan zat hidrofilik yang tidak dapat mengiritasi kulit. Tidak mudah menembus ke dalam kulit tetapi bersifat larut dalam air dan mudah dihapus dari kulit dengan cara mencucinya. Pada lapisan film, tingkat kepadatan dari polietilen glikol dapat berguna sebagai *plasticizer* dengan polimer pembentuk film.

Polietilen glikol dengan bobot molekul 200 hingga 600 berbentuk cairan dan polietilen glikol dengan bobot molekul lebih dari 1000 memiliki bentuk padatan pada suhu kamar. Polietilen glikol dengan BM 200 hingga 600 memiliki karakter yang jernih, tidak berwarna atau agak kuning, berupa cairan kental. Memiliki sedikit bau khas dan rasa yang pahit, serta rasa sedikit terbakar. Polietilen glikol (PEG) 400 memiliki titik beku 40°C. Semua jenis polietilen glikol dapat larut dalam air. Memiliki pH antara 4,0 hingga 7,0 (Rowe, *et. al.*, 2006: 545-546).

e. Agar murni

Agar murni berbentuk kering, hidrofilik, merupakan kompleks polisakarida dari ganggang *agarocyt* dari Rhodophyceae. Agar murni digunakan sebagai zat pengemulsi, bahan penstabilisasi, basis supositoria, suspending agent, *sustained-release agent*, bahan pengikat tablet, bahan pengental dan bahan peningkat viskositas. Agar murni berupa padatan yang transparan, tidak berbau, tidak berasa, berupa serbuk kasar atau halus. Memiliki warna oranye-kekuningan

yang lemah, kuning-keabuan, hingga berwarna kuning pucat. Agar murni bersifat rapuh saat berbentuk kering. Untuk membentuk larutan yang kental, agar murni dilarutkan di dalam air mendidih, praktis tidak larut dalam etanol 95% dan air dingin. Larutan agar murni stabil pada pH 4 hingga 10 (Rowe, *et. al.*, 2006: 14-15).

f. *Aquadest*

Aquadest merupakan cairan jernih, tidak berwarna, dan tidak berbau. Senyawa ini digunakan sebagai pelarut. *Aquadest* memiliki inkompatibilitas dengan bahan yang mudah terhidrolisis, dapat bereaksi dengan garam-garam anhidrat, serta material-material organik dan kalsium koloidal (Rowe, *et. al.*, 2009: 766-770).

1.10. *Freeze-Thaw* (Beku-Leleh)

Proses beku-leleh lebih aman dibandingkan metode lainnya karena tidak dibutuhkan katalisator. Namun demikian, penggunaan proses beku-leleh tersebut menghasilkan sifat fisika yang tidak maksimal antara lain fraksi gel dan sifat mekanik dari hidrogel karena hanya terjadi ikatan silang secara fisika dalam struktur makromolekulnya (Stasko, *et al.*, 2009: 63-66).

Polivinil alkohol (PVA) gel yang dibuat dengan teknik pembekuan dan pencairan telah menunjukkan banyak sifat yang lebih baik. Hal utama yang harus diperhatikan adalah kekuatan mekanik akan meningkat karena adanya kristal yang berfungsi sebagai ikatan silang secara fisik. Siklus pembekuan pada suhu -20°C dan pencairan pada suhu 25°C yang terjadi secara berulang akan mengakibatkan

pembentukan kristal yang tetap setelah kontak dengan air atau cairan biologis pada suhu 37°C. Hidrogel PVA (polivinil alkohol) menunjukkan peningkatan kekuatan mekanik pada hidrogel karena adanya kristalin yang terbentuk mampu mendistribusikan beban mekanik yang diberikan secara lebih baik. Selain itu, gel yang dihasilkan memiliki daya elastisitas yang tinggi dan mampu diperpanjang hingga lima atau enam kali dari panjang asalnya (Hassan *and* Peppas, 1999: 2076).

1.11. Hipotesis

Enzim papain yang terdapat di dalam getah buah pepaya (*Carica papaya* L.) muda dapat diformulasikan menjadi sediaan hidrogel, memiliki aktivitas sebagai pembalut luka dan memiliki efektivitas dalam menjaga kelembaban luka pada kulit.