

BAB I

TINJAUAN PUSTAKA

1.1. Tanaman Kayu Manis



Gambar I.1 Kayu Manis (*Cinnamomum burmanni* Nees ex Bl.)

Kayu manis (*Cinnamomum burmanni*) merupakan salah satu tanaman yang digunakan sebagai bahan baku rempah-rempah dan merupakan komoditi ekspor Indonesia yang cukup penting. Sebagian besar kebutuhan kulit kayu manis dipasok dari Indonesia. Hasil utama kayu manis adalah kulit batang, dahan, ranting, dan daun. Kulitnya dapat digunakan langsung dalam bentuk asli ataupun bubuk dan dalam bentuk minyak. Minyaknya dapat diperoleh dari kulit batang, ranting, dahan maupun dari daun dengan cara penyulingan. Selain digunakan sebagai rempah atau pemberi cita rasa (*flavor*), hasil olahan lainnya seperti minyak atsiri yang diperoleh dari kulit kayu manis dapat digunakan dalam industri parfum, kosmetik, farmasi, makanan atau minuman dan lain sebagainya (Harun, 2010:28).

1.1.1. Klasifikasi

Klasifikasi dari tanaman kayu manis (*Cinnamomum burmanni* Nees ex Bl.) adalah sebagai berikut :

Kerajaan	: Plantae
Divisi	: Magnoliophyta
Kelas	: Magnoliopsida
Anak kelas	: Magnoliidae
Bangsa	: Laurales
Suku	: Lauraceae
Marga	: <i>Cinnamomum</i>
Jenis	: <i>Cinnamomum burmanni</i> Nees ex Bl.

(Backer and Brink, 1963:121; Cronquist, 1981:77)

1.1.2. Nama Daerah

Di Indonesia, tanaman kayu manis dikenal dengan beberapa nama daerah. Di Sumatera disebut Holim, Holim manis, Modang siak-siak (Batak); Kanigar, Kayu manis (Melayu); Madang kulit manih (Minang kabau); Huru mentek (Jawa); Kiamis (Sunda); Kanyengar (Madura); Kesingar, Kecingar (Nusa Tenggara); Cingar (Bali); Onte (Sasak); Kaninggu (Sumba); Puu ndinga (Flores) (Heyne, 1987:795).

1.1.3. Morfologi tanaman

Batang pohon kayu manis agak berat, agak lunak, padat dan struktur agak halus, serat lurus, bau seperti *adas* dan warna ros kecoklat-coklatan. Kulit yang

berwarna kelabu, dengan bau kayu manis yang tajam. Bagian yang paling sering digunakan adalah bagian dalam kulit kayu manis (Heyne, 1987:795).

Daun kayu manis tunggal, berbentuk lanset, ujung dan pangkal runcing, tepi rata, panjang 4-14 cm, lebar 1-6 cm, pertulangan daun melengkung, berbau harum ketika diremas, warna daun ketika muda merah pucat, dan setelah daun tua menjadi berwarna hijau. Bunga majemuk, berbentuk malai, tumbuh di ketiak daun, berambut halus, tangkai panjang 4-12 mm, benang sari dengan kelenjar di tengah tangkai sari, mahkota panjang 4-5 mm, dan berwarna kuning. Jenis buahnya berupa buah buni dengan panjang ± 1 cm, ketika masih muda berwarna hijau dan setelah tua menjadi berwarna hitam. Bijinya kecil-kecil, bulat telur, masih muda berwarna hijau dan setelah tua menjadi berwarna hitam. Akar pohon tunggang dan berwarna coklat (Backer and Brink, 1963:121).

1.1.4. Ekologi dan penyebaran

Rismunandar dan Paimin (2001) menjelaskan hanya empat jenis saja yang terkenal dalam dunia perdagangan ekspor maupun lokal, yaitu : *Cinnamomum burmanni*, *Cinnamomum zeylanicum*, *Cinnamomum cassia*, *Cinnamomum cullilawan*. *Cinnamomum burmanni* ini berasal dari Indonesia. Tanaman akan tumbuh baik pada ketinggian 600–1500 mdpl. Tanaman ini banyak dijumpai di Sumatera Barat, Sumatera Utara, Jambi, Bengkulu dengan tinggi tanaman dapat mencapai 15 m sementara *Cinnamomum zeylanicum* dalam dunia perdagangan dikenal dengan *Ceylon cinnamom* tanaman ini masih bisa dijumpai di habitat aslinya pulau Ceyllon (Srilanka), sangat cocok ditanam di dataran rendah sampai 500 mdpl. Tanaman mencapai tinggi 5–6 m dan bercabang lateral. Pemanenan

dapat dilakukan umur tiga tahun, kulitnya berwarna abu-abu. Selain kulit, daun dan akaryapun mengandung minyak atsiri sedangkan *Cinnamomum cassia* merupakan tanaman asli dari Birma dan diperbanyak di Cina selatan. Dalam dunia perdagangan tanaman ini dikenal *Chinese cinnamom*. Warna pucuknya bervariasi dari hijau muda sampai hijau kemerahan, tajuknya berbentuk piramida dan *Cinnamomum cullilawan* hanya dikenal di daerah Ambon dan pulau Seram (Maluku) dengan nama selakat atau selakar. Kayunya termasuk kayu lunak dan berwarna putih sehingga kayunya tidak dapat dimanfaatkan sebagai kayu bangunan. Kulit batang dan akarnya mengandung minyak atsiri.

1.1.5. Khasiat dan penggunaan kayu manis

Kayu manis (*Cinnamomum burmanni* Nees ex Bl.) dapat digunakan diantaranya sebagai peluruh kentut, peluruh keringat, antirematik, penambah nafsu makan, penghilang rasa sakit, dan memiliki aktivitas antioksidan. Selain untuk rempah-rempah juga digunakan sebagai bahan untuk obat, minyak atsirinya dapat digunakan dalam industri parfum, kosmetik, farmasi, makanan/ minuman (Inna *et al.*, 2010:82; Shekar *et al.*, 2012:5; Harun, 2010:28).

Selain itu kayu manis juga diketahui sebagai salah satu tanaman yang mengandung senyawa aktif sinamaldehyd dan eugenol yang berkhasiat sebagai antibakteri (Inna *et al.*, 2010:81).

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Daud *et al.* (2013), ditemukan bahwa minyak kayu manis menunjukkan aktivitas antibakteri terhadap bakteri *Propionibacterium acnes* dan *Staphylococcus epidermidis*. Selain itu, pada penelitian tersebut dibandingkan aktivitas antibakteri dari minyak kayu manis,

minyak mawar, dan minyak pohon teh. Efektivitas terbesar terhadap antibakteri dihasilkan oleh minyak kayu manis.

1.1.6. Kandungan kimia kayu manis

Kandungan kimia dari kulit kayu manis diantaranya minyak atsiri yaitu eugenol, safrol dan sinamaldehyd. Kayu manis juga mengandung kalsium oksalat, zat penyamak, damar, dua jenis insektisida *cinnzelanin* dan *cinnzelanol*, *coumarin* (Inna *et al.*, 2010:82).

1.1.7. Kandungan kimia minyak atsiri kayu manis

Minyak atsiri kayu manis mengandung senyawa-senyawa seperti kamfer, safrol, sinamil aldehyd, sinamil asetat, terpen, sineol, sitral, sitronela, polifenol, dan benzaldehyd. Komponen terbesar adalah sinamaldehyd 55-65% dan eugenol 4-8%, beberapa jenis aldehyda, *benzyl benzoate* dan felandren yang terdapat dalam kulit batangnya (Inaa *et al.*, 2010:82).

Minyak atsiri kayu manis dapat diperoleh dari kulit, batang, ranting, atau daunnya dengan cara penyulingan. Kandungan minyak atsiri dalam kulit kayu manis (*Cinnamomum burmannii* Bl.) yang berasal dari Indonesia sebanyak 1,3-2,7%. Kandungan utama minyaknya adalah *cinnamaldehyde* (65-80%) (Kardinan,2005).

Pada kulit batang kayu manis mengandung paling banyak *cinnamic aldehyde* atau *cinnamaldehyde*, sedangkan pada daun lebih banyak mengandung eugenol dibandingkan *cinnamaldehyde* (Bisset dan Wichtl, 2001). Minyak pada kulit batang kayu manis mengandung cukup banyak aldehyd, termasuk di dalamnya yaitu : *cinnamaldehyde* (70-88%), (*E*)-*o*-*methoxy-cinnamaldehyde* (3-

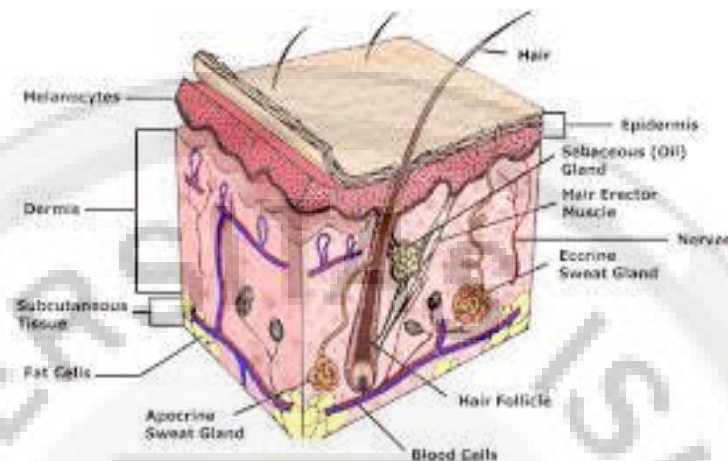
15%), *benzaldehyde* (0,5-2%), *salicylaldehyde* (0,2-1%), *cinnamyl acetate* (0-6%), *eugenol* (< 0,5 %) dan *coumarin* (1,5-4 %) (Bruneton, 1999).

Minyak atsiri yang dihasilkan dari kulit kayu manis dipengaruhi oleh jenis bahannya, cara penyulingan, lama penyulingan serta ukuran bahan pada waktu penyulingan. Letak kulit pada batang akan mempengaruhi kandungan minyak atsiri yang dihasilkan karena proses metabolisme tanaman, dimana semakin dekat pada daun kandungannya semakin tinggi karena proses respirasi tanaman. Minyak atsiri kayu manis bisa diperoleh dengan destilasi air dan uap, dengan destilasi uap terjadi pemecahan dari sebagian eugenol dan aceteugenol, dengan destilasi uap air merusakkan komponen-komponen aromatiknya lebih kecil (Harun, 2010:29).

Mekanisme penghambatan bakteri oleh minyak atsiri melibatkan beberapa aksi dan hal ini dimungkinkan karena sifat hidrofobitasnya. Kandungan minyak atsiri dapat mempengaruhi lapisan *lipid bilayer* membran sel, sehingga menjadikannya lebih permeabel, sehingga menyebabkan kebocoran isi sel vital. Penurunan aktivasi enzim bakteri juga merupakan mekanisme aksi penghambatan bakteri oleh minyak atsiri (Inna *et al.*, 2010:81).

1.2. Kulit

1.2.1. Anatomi fisiologi kulit



Gambar I.2 Struktur kulit (dr. Budiyo S., 2011:37)

Kulit merupakan pembungkus elastik yang melindungi tubuh dari pengaruh lingkungan baik itu cuaca, polusi, temperatur udara, dan sinar matahari.

Kulit terdiri dari tiga lapisan, yaitu (Budiyo, 2011:38) :

a. Epidermis

Epidermis dibagi lagi menjadi 4 lapisan :

1) Lapisan basal/ stratum germinativum

Terdiri atas sel- sel kuboid yang tegak lurus terhadap dermis. Tersusun sebagai tiang pagar atau palisade. Sebagai lapisan terbawah dari epidermis.

Terdapat melanosit yaitu sel dendritik yang membentuk melanin (melindungi kulit dari sinar matahari).

2) Lapisan malpighi/ stratum spinosum

Merupakan lapisan epidermis yang paling tebal. Terdiri atas sel polygonal.

Sel-sel mempunyai protoplasma yang menonjol yang terlihat seperti duri.

3) Lapisan granular/ stratum granulosum

Terdiri atas butir-butir granul keratohialin yang basofilik. Lapisan ini terdapat pada kulit normal.

4) Lapisan tanduk/ korneum

Terdiri atas 20-25 lapis sel tanduk tanpa inti.

Setiap kulit yang mati banyak mengandung keratin yaitu protein fibrous insoluble yang membentuk barier/ pertahanan terluar kulit yang berfungsi mengusir mikroorganisme patogen, mencegah kehilangan cairan yang berlebihan dari tubuh, unsur utama yang memadatkan/ mengeraskan rambut dan kuku, dan setiap kulit akan berganti tiap 3-4 minggu (Budiyono, 2011:38).

Epidermis atau lapisan kulit paling luar akan bertambah tebal jika sering digunakan. Misalnya melakukan aktivitas sehari-hari. Persambungan antara epidermis dan dermis disebut rete ridge yang berfungsi sebagai tempat pertukaran nutrisi yang essensial atau penting dan terdapat kerutan yang disebut fingers prints atau sidik jari (Budiyono, 2011:38).

b. Dermis (korium)

Dermis merupakan lapisan dibawah epidermis. Terdiri atas jaringan ikat yang memiliki 2 lapisan, pars papilaris yang terdiri atas sel fibroblast yang memproduksi kolagen dan retikularis yang memiliki banyak pembuluh darah, tempat akar rambut, kelenjar keringat dan kelenjar sebaceous (Budiyono, 2011:38).

c. Jaringan subkutan (hipodermis/ supcutis)

Jaringan subkutan adalah lapisan terdalam yang banyak mengandung sel liposit yang menghasilkan lemak. Merupakan jaringan adipose, yaitu sebagai bantalan antara kulit dan struktur internal seperti otot dan tulang, sebagai jaringan mobilitas kulit, perubahan kontur tubuh dan penyekatan panas, sebagai bantalan terhadap trauma, dan tempat penumpukan energi (Budiyono S., 2011:37-38).

1.2.2. Kelenjar-kelenjar pada kulit

a. Kelenjar sebacea

Kelenjar ini berfungsi mengontrol sekresi minyak ke dalam ruang antara folikel rambut dan batang rambut yang akan melumasi rambut menjadi halus lentur dan lunak (Budiyono, 2011:39).

b. Kelenjar keringat

Kelenjar ini dapat dikalsifikasikan menjadi dua kategori, yaitu (Budiyono, 2011:39) :

- 1) Kelenjar ekrin, yaitu kelenjar yang terdapat di semua bagian kulit yang berfungsi melepaskan keringat sebagai reaksi peningkatan suhu lingkungan dan suhu tubuh. Kecepatan sekresi keringat dikendalikan oleh saraf simpatik. Pengeluaran keringat misalnya terjadi pada tangan, kaki, ketiak, punggung, dahi, yaitu sebagai reaksi tubuh terhadap stress, nyeri dan lain-lain.
- 2) Kelenjar apokrin yaitu kelenjar yang terdapat di aksil, anus, skrotum, labiya mayora, dan bermuara pada folikel rambut. Kelenjar ini sangat aktif pada masa pubertas, pada wanita terutama kelenjar ini akan membesar dan mengecil pada saat siklus haid berlangsung. Kelenjar

apokrin memproduksi keringat yang keruh seperti susu yang diuraikan oleh bakteri menghasilkan bau khas pada aksila. Pada telinga bagian luar terdapat kelenjar apokrin khusus yang disebut kelenjar seruminosa yang menghasilkan serumen (wax) yang terasa berminyak jika diraba.

1.2.3. Fungsi kulit

Fungsi kulit secara umum antara lain (Budiyono S., 2011:39-40) :

- a. Sebagai lapisan perlindungan dari ;
 - 1) Masuknya benda-benda dari luar (benda asing atau serangan bakteri).
 - 2) Melindungi dari trauma yang terus-menerus.
 - 3) Mencegah keluarnya cairan yang berlebihan dari tubuh.
 - 4) Menyerap berbagai senyawa lipid vitamin A dan D yang larut lemak.
 - 5) Memproduksi melanin guna mencegah kerusakan kulit dari sinar UV.
- b. Sebagai pengontrol/ pengatur suhu
Bertahan pada suhu dingin dan kondisi panas yang membuat peredaran darah meningkat sehingga terjadi penguapan keringat.
- c. Sebagai jalan untuk proses hilangnya panas dari tubuh
 - 1) Proses radiasi: pemindahan panas ke benda lain yang suhunya lebih rendah.
 - 2) Proses konduksi: pemindahan panas dari tubuh ke benda lain yang lebih dingin yang bersentuhan dengan tubuh.
 - 3) Proses evaporasi: membentuk hilangnya panas lewat konduksi.

4) Kecepatan hilangnya panas dipengaruhi oleh suhu permukaan kulit yang ditentukan oleh beredarnya darah ke kulit (total aliran darah N: 450 mL/menit).

d. Sebagai lapisan sensibilitas

Pengindera suhu, merasakan nyeri, sentuhan dan rabaan.

e. Sebagai penjaga keseimbangan air

1) Stratum korneum dapat menyerap air sehingga mencegah kehilangan air serta elektrolit yang berlebihan dari bagian internal tubuh dan mempertahankan kelembaban dalam jaringan subkutan.

2) Air mengalami evaporasi (respirasi tidak kasat mata) kurang lebih 600 mL/hari untuk orang dewasa.

f. Sebagai tempat produksi vitamin D

Kulit yang terpapar sinar UV akan mengubah substansi untuk mensintesis vitamin D.

1.2.4. Jenis kulit

Kulit terbagi menjadi beberapa jenis, yaitu :

1) Kulit kering

Biasanya jenis kulit ini dimiliki oleh orang yang memiliki bakat alergi, kurang gizi, terlalu banyak menggunakan sabun antiseptik, dan usia lanjut. Gejalanya yaitu kulit kusam, bersisik, cepat keriput, belang putih-cokelat, dan mengalami dehidrasi (Dwikarya, 2003:5).

2) Kulit berminyak

Kulit berminyak biasanya dimiliki oleh orang-orang yang berpori-pori besar, para remaja, dan penderita jerawat. Gejala dari kulit berminyak antara lain memiliki komedo atau jerawat di wajah, noda kecoklatan yang terletak di dalam kulit akibat timbunan pigmen di kulit jangat, dan jerawat bernanah akibat pecahnya pembuluh darah kapiler karena sering memijit jerawat (Dwikarya, 2003:6).

3) Kulit kombinasi

Biasanya kulit tampak lembut dan tidak berkeriput tetapi terkadang mengalami jerawat di zona T (hidung, dahi, dan dagu) saja (Dwikarya, 2003:7).

4) Kulit normal

Kulit normal tampak kenyal, lembut, dan indah dipandang mata (Dwikarya, 2003:7).

1.3. Jerawat

1.3.1. Definisi jerawat

Jerawat adalah kondisi gangguan folikel kelenjar lemak (sebum) kulit, akibat adanya gangguan keratinisasi folikel (keratosis kecil) disertai produksi sebum yang meningkat dan menyebabkan terjadinya penyumbatan aliran sebum, ditandai dengan adanya komedo, papul, pustul, dan nodus (Mutschler, 1991:585).

1.3.2. Epidemiologi

Jerawat mempengaruhi lebih dari 85% dari remaja tapi sering berlanjut sampai dewasa. Lebih dari 2 juta kunjungan pasien ke dokter per tahun untuk pasien dalam rentang usia 15-19 tahun, usia rata-rata pada presentasi untuk pengobatan adalah 24 tahun, dengan 10 % dari kunjungan adalah pasien dengan usia antara 35 dan 44 tahun (William, 2005:1463).

Umumnya insiden terjadi pada umur 14-17 tahun pada wanita, 16-19 tahun pada pria dan masa itu lesi yang pradominan adalah komedo dan papul dan jarang terlihat beradang. Diketahui pula bahwa ras Oriental (Jepang, Cina, Korea) lebih jarang menderita *acne vulgaris* dibanding dengan ras Kaukasia (Eropa dan Amerika), dan lebih sering terjadi nodul-kistik pada kulit putih daripada Negro. (Wasiaatmadja, 1997:181-183).

1.3.3. Penyebab terjadinya jerawat

Menurut Mitsui (1997), penyebab terjadinya jerawat adalah :

1. Hormonal

Sekresi kelenjar sebaceous yang hiperaktif dipacu oleh pembentukan hormon testosteron (androgen) yang berlebihan, sehingga pada usia pubertas akan banyak timbul jerawat pada wajah, dada, punggung, sedangkan pada wanita selain hormon androgen, produksi lipida dari kelenjar sebaceous dipacu oleh hormon *luteinizing* saat menjelang menstruasi.

2. Makanan

Menurut penelitian yang dilakukan oleh sebuah institusi kecantikan kulit di Amerika Serikat (*Academy of Dermatology*) mengatakan bahwa jerawat tidak

disebabkan oleh makanan. Tidak ada makanan yang secara signifikan dapat menimbulkan jerawat, tetapi ternyata sebuah hasil studi kasus yang terbaru, membuktikan hal yang bertolak belakang. Para pakar peneliti di *Colorado State University Department of Health and Exercise* menemukan bahwa makanan yang mengandung kadar gula dan kadar karbohidrat yang tinggi memiliki pengaruh yang cukup besar dalam menimbulkan jerawat. Secara ilmiah dapat dibuktikan bahwa mengonsumsi terlalu banyak gula dapat meningkatkan kadar insulin dalam darah, dimana hal tersebut memicu produksi hormon androgen yang membuat kulit jadi berminyak dan kadar minyak yang tinggi dalam kulit merupakan pemicu paling besar terhadap timbulnya jerawat.

3. Kosmetik

Penggunaan kosmetika yang melekat pada kulit dan menutupi pori-pori, jika tidak segera dibersihkan akan menyumbat saluran kelenjar palit dan menimbulkan jerawat yang disebut komedo. Kosmetik yang paling umum menjadi penyebab timbulnya jerawat yaitu kosmetik pelembab yang langsung menempel pada kulit.

4. Infeksi bakteri

Propionibacterium acne (*Corynebacterium acne*) dan *Staphylococcus epidermidis* biasanya ditemukan pada lesi-lesi akne. Berbagai *strain Propionibacterium acne* dan *Staphylococcus epidermidis* dapat menghidrolisis trigliserida menjadi asam lemak bebas dan gliserol, asam lemak bebas tersebut memungkinkan terjadinya lesi komedo.

1.3.4. Patogenisitas dan gejala penyakit

Jerawat terjadi apabila saluran ke permukaan kulit untuk mengeluarkan sebum yang diproduksi oleh kelenjar minyak rambut pada lapisan dermis tersumbat. Dalam keadaan normal, sel-sel folikel rambut dapat keluar. Akan tetapi, jika terjadi jerawat, sel-sel folikel rambut bersama dengan sebum akan menggumpal dan menyumbat saluran folikel rambut pada lapisan epidermis kulit sehingga membentuk komedo yang menonjol di permukaan kulit. Komedo ini berkembang menjadi inflamasi (*inflammatory acne*) apabila terinfeksi oleh bakteri, terutama bakteri *Propionibacterium acnes*. Bakteri ini menggunakan gliserol dalam sebum sebagai nutrisi. *Propionibacterium acnes* membentuk asam lemak dari sebum, yang menyebabkan sel-sel neutrofil menunjukkan respon untuk mengeluarkan enzim yang dapat merusak dinding folikel rambut. Keadaan ini dapat menyebabkan inflamasi sehingga timbul pustula dan papula pada kulit ketika sembuh (Radji, 2010:205).

Akne dapat disertai rasa gatal, namun umumnya keluhan penderita adalah keluhan estetika. Komedo adalah gejala patognomonik bagi akne berupa papul miliar yang di tengahnya mengandung sumbatan sebum, bila berwarna hitam mengandung unsur melanin disebut komedo hitam atau komedo terbuka (*black comedo, open comedo*). Sedang bila berwarna putih karena letaknya lebih dalam sehingga tidak mengandung unsur melanin disebut komedo putih atau komedo tertutup (*white comedo, close comedo*) (Wasitaatmadja, 2007).

Ada berbagai penilaian derajat keparahan *acne vulgaris* yang dikenal sebagai *Combined Acne Severity Classification*, yaitu (Lehmann, 2002) :

Tabel I.1 *Combined Acne Severity Classification*

Tingkat Keparahan	Jumlahnya
Ringan	Komedo < 20, atau lesi inflamasi 15 atau jumlah total lesi < 30
Sedang	Komedo 20-100, atau lesi inflamasi 15-50 atau jumlah total lesi 30-125
Berat	Kista > 5, atau jumlah total komedo > 100 atau lesi inflamasi > 50 atau jumlah total lesi > 125

1.3.5. Pengobatan *Acne vulgaris*

Usaha pengobatan jerawat dapat dilakukan dengan 4 cara :

1. Pengobatan sistemik

Terapi pengobatan ini ditujukan terutama untuk mengurangi reaksi radang, menekan produksi sebum, dan mempengaruhi perkembangan hormonal. Golongan obat sistemik misalnya : pemberian antibiotik (tetrasiklin, eritromisin, dan klindamisin). Antibiotik oral diindikasikan untuk pengobatan jerawat pada dada, punggung, atau bahu, dan pada pasien dengan inflamasi penyakit pada kombinasi topikal telah gagal atau tidak ditoleransi. Terapi antibiotik oral umumnya dilakukan 3-6 bulan. Penghentian diikuti oleh terapi topikal jangka panjang (William, 2005:1469).

2. Pengobatan topikal

Obat-obat topikal tidak dapat mengurangi sebum yang diproduksi oleh kelenjar minyak rambut pada lapisan kulit karena produksi sebum berhubungan dengan faktor hormonal seseorang. Perubahan hormon individu dapat mengurangi produksi sebum. Obat-obat topikal untuk komedo antara lain sediaan asam salisilat, retinoid, tretionin, tazaroten, dan adapalen. Jerawat yang disertai peradangan dapat diobati dengan antibiotik yang dapat menghilangkan atau menghambat pertumbuhan bakteri *Propionibacterium acnes*, antara lain eritromisin dan benzamisin. Beberapa sediaan topikal juga sering digunakan, yaitu

salep yang mengandung benzoil peroksida atau tretionin. Sediaan isotretionin dapat digunakan untuk jerawat yang semakin parah. Akan tetapi, sediaan ini harus digunakan secara hati-hati terutama untuk wanita hamil, walaupun hanya untuk beberapa hari, karena mempunyai efek teratogenik (Radji, 2010:205-206).

3. Bedah kulit

Tindakan bedah kulit kadang-kadang diperlukan terutama untuk memperbaiki jaringan parut akibat *acne vulgaris* meradang yang berat, yang sering menimbulkan jaringan parut (Wasitaatmadja, 1997:181-183).

1.4. Antibakteri

1.4.1. Bakteri

Nama bakteri berasal dari bahasa Yunani "*bacterion*" yang berarti batang atau tongkat. Sekarang nama itu dipakai untuk menyebut sekelompok mikroorganisme bersel satu, tubuhnya bersifat prokariotik, yaitu tubuhnya terdiri atas sel yang tidak mempunyai pembungkus inti. Bakteri berkembang biak dengan membelah diri, karena begitu kecil maka akan hanya dapat dilihat dengan menggunakan mikroskop. Bakteri walaupun bersel satu tetapi mempunyai beberapa organel untuk melaksanakan beberapa fungsi hidup. Bakteri secara umum mampu melakukan proses kehidupannya seperti pertumbuhan, menghasilkan energi dan bereproduksi secara independen dari sel lainnya. Bakteri dapat ditemukan dalam bentuk yang bervariasi antara lain bentuk kokus (bulat), silindris, ataupun bentuk batang (Pelczar, 1986).

Bakteri hidup tersebar di alam, antara lain di tanah, udara, air, dan makanan. Secara garis besar bakteri dapat dibedakan atas bakteri Gram positif dan bakteri Gram negatif. Bakteri Gram positif yaitu bakteri yang pada pengenceran Gram tetap mengikat warna cat pertama (Gram A) karena tahan terhadap alkohol dan tidak mengikat warna cat yang kedua (warna kontras) sehingga bakteri berwarna ungu. Bakteri Gram negatif yaitu bakteri yang pada pengecatan Gram warna cat yang pertama (Gram A) dilunturkan karena tidak tahan terhadap alkohol dan mengikat warna yang kedua (warna kontras) sehingga bakteri berwarna merah. Bakteri Gram negatif mengandung lipid, lemak atau substansi seperti lemak dalam persentase lebih tinggi daripada yang dikandung bakteri Gram positif (Pelczar, 1986).

1.4.2. Antibakteri

Antibakteri adalah zat yang dapat mengganggu pertumbuhan atau bahkan mematikan bakteri dengan cara mengganggu metabolisme mikroba yang merugikan. Faktor-faktor yang berpengaruh pada aktivitas zat antibakteri adalah pH, suhu stabilitas senyawa tersebut, jumlah bakteri yang ada, lamanya inkubasi, dan aktivitas metabolisme bakteri. Mekanisme zat antibakteri dalam membunuh atau menghambat pertumbuhan bakteri bervariasi dan kompleks, umumnya dapat menyebabkan perubahan pada komponen makromolekul dari bakteri. Perubahan yang terjadi yaitu rusaknya membran sel, membran inaktif protein secara *irreversible* dan menyebabkan kerusakan asam nukleat. Pengendalian mikroorganisme khususnya bakteri yang dapat dilakukan baik secara kimia seperti pemberian antibiotik dan zat-zat kimia lainnya, ataupun pengendalian secara fisik

seperti pemberian panas, pendinginan, radiasi, dan pengeringan (Pelczar *et al.*, 2005:22-24).

1.4.3. Pengukuran aktivitas antimikroba

Aktivitas antibakteri adalah suatu aktivitas mematikan atau menghambat mikroorganisme seperti bakteri dengan menggunakan zat antibakteri. Zat antibakteri adalah zat yang mengganggu pertumbuhan dan metabolisme melalui penghambatan pertumbuhan bakteri (Pelczar *et al.*, 2005:22).

Pengukuran aktivitas antibakteri dapat dilakukan dengan metode dilusi (pengenceran) atau dengan metode difusi.

a. Metode dilusi

Metode ini menggunakan antimikroba dengan konsentrasi yang berbeda-beda dimasukkan pada media cair. Media tersebut langsung diinokulasikan dengan bakteri dan diinkubasi. Tujuan dari percobaan ini adalah menentukan konsentrasi terkecil suatu zat antibakteri dapat menghambat pertumbuhan atau membunuh bakteri uji. Metode dilusi agak membutuhkan waktu lama dalam pengerjaannya sehingga jarang digunakan (Jawetz *et al.*, 2001).

b. Metode difusi

Metode yang paling sering digunakan adalah metode difusi agar dengan menggunakan cakram kertas, cakram kaca, pencetak lubang. Prinsip metode ini adalah mengukur zona hambatan pertumbuhan bakteri yang terjadi akibat difusi zat yang bersifat sebagai antibakteri di dalam media padat melalui pencadangan. Daerah hambatan pertumbuhan bakteri adalah daerah jernih di sekitar cakram. Luas daerah hambatan berbanding lurus dengan aktivitas antibakteri, semakin

kuat daya aktivitas antibakterinya maka semakin luas daerah hambatannya. Metode ini dipengaruhi oleh banyak faktor fisik dan kimia, misalnya : pH, suhu, zat inhibitor, sifat dari media dan kemampuan difusi, ukuran molekul dan stabilitas dari bahan obat (Jawetz *et al.*, 2001).

1.4.4. Pertumbuhan dan perkembangan bakteri

Menurut Pelczar dan Chan (1988), pertumbuhan dan perkembangan bakteri dipengaruhi oleh :

1. Zat makanan (nutrisi)

Sumber zat makanan bagi bakteri diperoleh dari senyawa karbon, nitrogen, sulfur, fosfor, unsur logam (natrium, kalsium, magnesium, mangan, besi, tembaga dan kobalt), vitamin dan air untuk fungsi-fungsi metabolik dan pertumbuhannya.

2. Keasaman dan kebasaaan (pH)

Kebanyakan bakteri mempunyai pH optimum pertumbuhan antara 6.5 – 7.5, namun beberapa spesies dapat tumbuh dalam keadaan sangat asam atau sangat alkali.

3. Temperatur

Proses pertumbuhan bakteri tergantung pada reaksi kimiawi dan laju reaksi kimia yang dipengaruhi oleh temperatur. Berdasarkan ini maka bakteri dapat diklasifikasikan sebagai berikut :

- a. Bakteri psikofil, yaitu bakteri yang dapat hidup pada temperatur 0 – 30°C, temperatur optimum adalah 10 – 20°C.
- b. Bakteri mesofil, yaitu bakteri yang dapat hidup pada temperatur 5 – 60°C, temperatur optimum adalah 25 - 40°C.

- c. Bakteri termofil, yaitu bakteri yang dapat hidup pada temperatur 50 – 100°C, temperatur optimum adalah 55 - 65°C.

4. Oksigen

Beberapa spesies bakteri dapat hidup dengan adanya oksigen dan sebaliknya spesies lain akan mati. Berdasarkan kebutuhan akan oksigen, bakteri dapat dikelompokkan sebagai berikut :

- a. Aerobik yaitu bakteri yang membutuhkan oksigen untuk pertumbuhan.
- b. Anaerobik yaitu bakteri yang dapat tumbuh tanpa oksigen.
- c. Anaerobik fakultatif yaitu bakteri yang dapat tumbuh dengan oksigen ataupun tanpa oksigen.
- d. Mikroaerofilik yaitu bakteri yang dapat tumbuh baik dengan adanya sedikit oksigen.

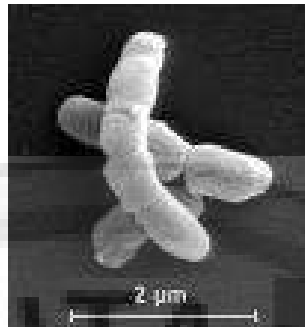
5. Tekanan osmosa

Medium yang baik bagi pertumbuhan bakteri adalah medium isotonis terhadap isi sel bakteri.

6. Kelembaban

Secara umum bakteri tumbuh dan berkembang biak dengan baik pada lingkungan yang lembab. Kebutuhan akan air tergantung dari jenis bakterinya.

1.5. Bakteri *Propionibacterium acnes*



Gambar 1.3 Bakteri *Propionibacterium acnes*

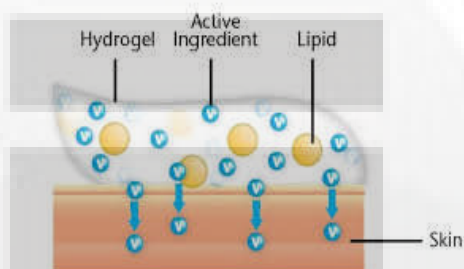
Salah satu bakteri yang mengakibatkan timbulnya jerawat pada permukaan kulit yaitu *Propionibacterium acnes*. Klasifikasi *Propionibacterium acnes* (Brook, Botel dan Morse, 2005) :

Kerajaan	: Bacteria
Divisi	: Actinobacteria
Kelas	: Actinobacteridae
Bangsa	: Actinomycetales
Suku	: Propionibacteriaceae
Marga	: <i>Propionibacterium</i>
Jenis	: <i>Propionibacterium acnes</i>

Propionibacterium acnes termasuk dalam kelompok bakteri *Corynebacterium*. Bakteri ini merupakan basil Gram positif yang tidak membentuk spora merupakan kelompok berbeda dari bakteri. Bakteri ini termasuk flora normal kulit. *P. acnes* berperan pada patogenesis jerawat dengan menghasilkan lipase yang memecah asam lemak bebas dari lipid kulit. Asam lemak ini dapat mengakibatkan inflamasi jaringan ketika berhubungan dengan sistem imun dan mendukung terjadinya akne (Jawetz *et al.*, 2007:214).

Mekanisme terjadinya jerawat adalah bakteri *P. acnes* yang merusak *stratum corneum* dan *stratum germinat* dengan cara mensekresikan bahan kimia yang menghancurkan dinding pori. Kondisi ini dapat menyebabkan inflamasi. Asam lemak dan minyak kulit akan tersumbat dan mengeras. Jika jerawat disentuh maka inflamasi akan meluas sehingga padatan asam lemak dan minyak kulit yang mengeras akan membesar (Athikomkulchai *et al.*, 2008).

1.6. Emulgel



Gambar I.4 Struktur emulgel

Emulgel adalah bentuk gabungan dari sediaan emulsi dan gel yang stabil dengan penambahan *gelling agent* dimana kapasitas gel dari sediaan emulgel membuat formulasi emulsi menjadi lebih stabil dengan penurunan tegangan permukaan atau antar muka dan peningkatan viskositas fasa air pada waktu yang bersamaan (Baibhav *et.al*, 2011:66).

Emulgel memiliki beberapa kelebihan dibandingkan sediaan lainnya, antara lain (Panwar *et.al*, 2011:336) :

- a. Dapat membawa obat yang bersifat hidrofobik dan tidak larut air. Seringkali obat-obat yang bersifat hidrofobik tidak dapat dicampurkan

secara langsung kedalam basis gel biasa karena kelarutan menjadi penghalang utama dan menjadi masalah ketika obat akan dilepaskan.

- b. Stabilitas yang lebih baik. Sediaan transdermal atau topikal lain memiliki stabilitas yang lebih rendah bila dibandingkan dengan emulgel. Misalnya sediaan serbuk bersifat higroskopis, krim yang menunjukkan inversi fasa atau *breaking* dan salep dapat menjadi tengik karena menggunakan basis berminyak.
- c. Kapasitas penyerapan obat yang lebih baik. Sedangkan gel yang merupakan konstituen dengan jaringan yang lebih luas dapat menyerap obat lebih baik.
- d. Memungkinkan biaya produksi yang lebih rendah. Pembuatan emulgel terdiri dari tahapan yang pendek dan sederhana sehingga memungkinkan untuk diproduksi. Tidak ada alat khusus yang diperlukan untuk memproduksi emulgel. Selain itu, bahan yang digunakan merupakan bahan yang mudah didapat dan ekonomis. Oleh karena itu, dapat menurunkan biaya produksi dari sediaan emulgel.
- e. Tidak memerlukan proses sonikasi yang intensif. Dalam membuat molekul vesikular memerlukan sonikasi intensif yang dapat menyebabkan kebocoran atau degradasi obat. Namun, permasalahan ini tidak ditemukan dalam pembuatan emulgel karena tidak memerlukan sonikasi.
- f. Pelepasan terkendali. Emulgel dapat dibuat menjadi sediaan lepas terkendali untuk obat-obat dengan waktu paruh ($t_{1/2}$) pendek.

1.6.1. Pengertian emulsi

Emulsi adalah suatu dispersi dimana fasa terdispersi terdiri dari bulatan-bulatan kecil zat cair yang terdistribusi ke seluruh pembawa yang tidak bercampur. Dalam batasan emulsi fasa terdispersi dianggap sebagai fasa dalam dan medium pendispersi dianggap sebagai fasa luar atau fasa kontinyu (Ansel, 1989:376).

Terdapat dua macam tipe emulsi, yaitu emulsi tipe M/A (emulsi minyak dalam air) dan tipe A/M (emulsi air dalam minyak). Emulsi M/A merupakan minyak sebagai fase dalam terdispersi dalam air sebagai fase luar/fase kontinyu. Sedangkan emulsi A/M terbentuk bila fasa dalam/ fasa terdispersi adalah air dan fasa luar/ fasa kontinyu/ fasa pendispersi adalah minyak (Anief, 2000:132).

Emulsi yang dipakai pada kulit sebagai obat luar bisa dibuat sebagai emulsi M/A atau emulsi A/M, tergantung pada berbagai faktor seperti sifat zat terapeutik yang akan dimasukkan ke dalam emulsi, keinginan untuk mendapatkan efek emolien atau pelembut jaringan dari preparat tersebut, dan keadaan permukaan kulit. Emulsi A/M lebih lembut jika digunakan pada kulit, karena tipe emulsi ini mencegah mengeringnya kulit dan tidak mudah hilang bila terkena air. Sebaliknya, jika diinginkan preparat yang mudah dihilangkan dari kulit dengan air, harus dipilih suatu emulsi M/A (Ansel; 1989:377).

1.6.2. Pengertian gel

Gel merupakan 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 (Ansel, 1989:390).

Komponen air pada gel lebih tinggi jika dibandingkan pada salep dan krim, sehingga memudahkan disolusi obat dalam jumlah besar dan akan membuat obat dengan mudah berpenetrasi melintasi pembawa yang berupa cairan. Meskipun demikian, gel memiliki keterbatasan terutama dalam pengiriman obat hidrofobik atau tidak dapat larut air, sehingga untuk mengatasi keterbatasan ini dibuat suatu sediaan emulgel sehingga bahan obat yang bersifat hidrofobik tetap mendapatkan keuntungan yang diberikan oleh sediaan gel (Baibhav *et.al*, 2011).

1.6.3. Formulasi emulgel

Untuk membuat sediaan emulgel, diperlukan beberapa komponen penting yaitu sebagai berikut (Panwar *et.al*, 2011) :

a. Bahan berair

Bahan ini digunakan untuk membuat fasa air dari emulsi. Bahan yang umumnya digunakan adalah air dan alkohol.

b. Minyak

Bahan ini digunakan untuk membuat fasa minyak dari emulsi. Untuk emulsi topikal biasanya minyak mineral digunakan baik merupakan komponen tunggal atau kombinasi dengan paraffin cair atau padat. Minyak tersebut secara luas digunakan sebagai pembawa bahan obat.

c. Bahan pengemulsi

Bahan pengemulsi digunakan baik untuk membentuk emulsi selama pembuatan ataupun untuk mengontrol stabilitas selama penyimpanan. Bahan pengemulsi yang biasa digunakan dalam formulasi emulgel adalah polietilen glikol 40 stearat, sorbitan monooleat, dan

monolaurat (Span 80 dan Span 20), polioksietilen sorbitan monooleat dan monolaurat (Tween 80 dan Tween 20), asam stearat dan natrium stearat.

d. Bahan pembentuk gel (*Gelling agent*)

Bahan ini digunakan untuk meningkatkan konsistensi dan viskositas sediaan farmasi.

e. Peningkat permeasi

Merupakan agen yang berpartisi kedalam kulit dan berinteraksi dengan konstituen kulit untuk menginduksi peningkatan permeabilitas kulit.

1.7. Preformulasi

1.7.1. Karbomer 940

Karbomer atau karbopol merupakan polimer sintetik dari asam akrilik. Pemerianaanya berupa serbuk berwarna putih, halus, bersifat asam dan higroskopis. Karbomer larut dalam air dan gliserin, serta etanol 95% (setelah dinetralkan). Digunakan sebagai bahan *bioadhesive*, pengemulsi, pembentuk gel, pensuspensi dan pengikat tablet, selain itu digunakan pada formulasi sediaan farmasetika seperti krim, gel, losion dan salep sebagai bahan yang dapat memperbaiki reologi. Karbomer dengan konsentrasi 0,5-2,0% digunakan sebagai bahan pembentuk gel (*gelling agent*). Karbomer dalam larutan 0,2% memiliki pH sebesar 2,5-4,0 serta memiliki kembali viskositasnya. Viskositas akan berkurang apabila pH kurang dari 3 atau lebih besar dari 12 (Rowe *et.al*, 2009:110-114).

1.7.2. Gliseril monostearat (GMS)

Gliseril monostearat berwarna putih krem, seperti lilin padat, berbentuk manik-manik, serpihan, atau bubuk. Saat disentuh berupa lilin, memiliki bau dan rasa menyerupai lemak. Rumus empiris Gliseril monostearat $C_{21}H_{42}O_6$ berat molekul 358,6 nilai HLB 3,8, dan titik leleh $55-60^{\circ}C$. Larut dalam etanol panas, eter, kloroform, aseton panas, minyak mineral, dan minyak tetap. Praktis tidak larut dalam air, tetapi mungkin tersebar dalam air dengan bantuan dari sejumlah kecil sabun atau surfaktan lainnya. Banyak jenis gliseril monostearat digunakan sebagai pengemulsi nonionik, *stabilizer*, pelembab, dan *plastisizer* dalam berbagai produk makanan, farmasi, dan kosmetik. Jika disimpan pada suhu hangat, gliseril monostearat akan mengalami kenaikan nilai asam. Antioksidan efektif yang dapat ditambahkan, seperti *butylated hydroxytoluene* dan *propyl gallate*. Gliseril monostearat dengan konsentrasi 5-20% digunakan sebagai emulgator. Gliseril monostearat harus disimpan dalam wadah tertutup rapat ditempat yang sejuk dan kering, dan terlindung dari cahaya (Rowe *et.al*, 2009:291-292).

1.7.3. Trietanolamin

Trietanolamin berupa cairan kental, jernih, berwarna agak kuning, agak berbau amonia, dan bersifat basa. Titik didih trietanolamin $335^{\circ}C$, pH 10,5, titik leleh $20-21^{\circ}C$ dan sangat higroskopis. Trietanolamin digunakan sebagai emulgator. Senyawa ini larut dalam air, metanol, aseton, dan karbon tetraklorida. Trietanolamin dapat berubah warna menjadi coklat saat terkena udara dan cahaya, 85% kelas trietanolamin cenderung bergumpal dibawah suhu $15^{\circ}C$. Pemanasan dan pencampuran sebelum digunakan membuat campuran homogen.

Trietanolamin harus disimpan dalam wadah kedap udara terlindung dari cahaya, ditempat yang sejuk dan kering (Rowe *et.al*, 2009:754-755).

1.7.4. Asam stearat

Asam stearat berupa massa padat berwarna putih atau kekuning-kuningan, agak mengkilap, kristal padat atau serbuk putih kekuningan, dan sedikit berbau. Digunakan dalam sediaan krim dengan konsentrasi 1-20%. Memiliki titik leleh 69-70°C. Digunakan sebagai lubrikan pada tablet dan kapsul, emulgator dan *stabilizer*. Mudah larut dalam benzene, karbo tetraklorida, kloroform, dan eter. Larut dalam etanol, heksan dan propilenglikol (Rowe *et.al*, 2009:697-698).

1.7.5. Metil paraben

Metil paraben memiliki ciri-ciri serbuk hablur halus, berwarna putih, hampir tidak berbau dan tidak mempunyai rasa kemudian agak membakar diikuti rasa tebal (Depkes, 1979; Rowe, dkk., 2009). Metil paraben banyak digunakan sebagai pengawet dan antimikroba dalam kosmetik, produk makanan dan formulasi farmasi dan digunakan baik sendiri atau dalam kombinasi dengan paraben lain atau dengan antimikroba lain. Pada kosmetik, metil paraben adalah pengawet antimikroba yang paling sering digunakan. Jenis paraben lainnya efektif pada kisaran pH yang luas dan memiliki aktivitas antimikroba yang kuat. Metil paraben meningkatkan aktivitas antimikroba dengan panjangnya rantai alkil, namun dapat menurunkan kelarutan terhadap air, sehingga metil paraben sering dicampur dengan bahan tambahan yang berfungsi meningkatkan kelarutan. Kemampuan pengawet metil paraben ditingkatkan dengan penambahan propilenglikol (Rowe *et.al*, 2009).

1.7.6. Propilenglikol

Propilenglikol merupakan cairan kental, jernih, tidak berwarna, rasa khas, dan praktis tidak berbau. Stabil pada suhu rendah dan tidak stabil pada suhu tinggi karena mudah teroksidasi, dan mudah terurai karena pengaruh udara. Senyawa ini larut dalam air, aseton, kloroform, etanol 95%, gliserin, eter, dan beberapa minyak essensial, tetapi tidak larut dalam minyak mineral. Propilenglikol dapat digunakan sebagai humektan, pelarut, *stabilizer*, dan desinfektan. Propilenglikol dengan konsentrasi tertentu ($\approx 15\%$) digunakan sebagai humektan. Untuk sediaan topikal, propilenglikol dianggap dapat meminimalkan iritasi dibandingkan gliserin (Rowe *et.al*, 2009:592-594).

1.7.7. Propil paraben

Pemerian propil paraben yaitu berbentuk serbuk hablur kecil, tidak berasa, tidak berwarna, dan tidak berbau. Propil paraben memiliki kelarutan yang sukar larut dalam air, mudah larut dalam etanol dan dalam eter, sukar larut dalam air mendidih. Propil paraben memiliki berat molekul 180,20, suhu lebur 95°C sampai 98°C , dan pKa/ pKb 8,4. Stabilitas propil paraben yaitu tidak tahan panas sehingga disimpan ditempat yang sejuk dan kering. Propil paraben inkompatibel dengan zat magnesium alumunium silikat, magnesium trisilikat, *yellow iron* oksida, dan *ultramarine blue* dapat mengikat propil paraben sehingga aktivitas sebagai pengawetnya berkurang. Propil paraben dapat mengalami perubahan karena terhidrolisis dengan adanya alkali lemah dan asam kuat. Wadah dan penyimpanan yang baik untuk propil paraben yaitu pada penyimpanan dalam

wadah tertutup rapat (Depkes RI jilid III, 1979; Depkes RI jilid IV, 1995:535; Rowe *et.al*, 2009:526-527).

1.7.8. Tokoferol

Tokoferol atau nama lainnya yaitu vitamin E memiliki pemerian yaitu berbentuk padat seperti lilin (*wax*) atau cairan seperti minyak, tidak berasa atau sedikit berasa, berwarna putih kecoklatan, kekuningan jernih, dan tidak berbau atau sedikit berbau. Tokoferol memiliki kelarutan yang praktis tidak larut air, larut dalam etanol (95%) P, dan dapat bercampur dengan eter P, dengan aseton P, dengan minyak nabati, dan dengan kloroform P. Tokoferol memiliki berat molekul 1513, titik lebur 37° - 41° , dan pH larutan 4,5 – 7,5. Stabilitas vitamin E stabil pada suhu ruangan akan tahan hingga 4 tahun, dapat bereaksi dengan basa dan asam, dan dapat lebih stabil dengan penambahan propilenglikol. Vitamin E memiliki fungsi sebagai bahan antioksidan. Wadah dan penyimpanan yang baik untuk vitamin E yaitu pada penyimpanan disimpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya (Depkes RI jilid III, 1979:606-610; Rowe *et.al*, 2009:764-765).

1.7.9. Aquadest

Pemerian aquadestilata yaitu berbentuk cairan, tidak berasa, berwarna jernih atau tidak berwarna, dan tidak berbau. Aquadestilata memiliki berat molekul 18,02; bobot jenis $1,00 \text{ gr/cm}^3$; dan pH larutan 7. Stabilitas aquadestilata lebih mudah terurai dengan adanya bahan yang mudah terhidrolisis, dapat bereaksi dengan garam-garam anhidrat menjadi bentuk hidrat, material-material

organik dan kalsium koloidal (Rowe *et.al*, 2009:672; Depkes RI jilid III, 1979:96).

1.8. Hipotesa

Minyak kayu manis memiliki aktivitas dalam menghambat pertumbuhan bakteri *P. acnes* penyebab jerawat. Minyak kayu manis dapat diformulasi menjadi sediaan emulgel yang memenuhi persyaratan farmasetika.

