

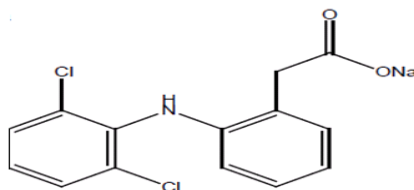
BAB II TINJAUAN PUSTAKA

A. Hasil Penelitian Terdahulu

Natrium diklofenak (Na diklofenak) merupakan suatu anti radang *non steroid* yang digunakan pada pengobatan *osteoarthritis* dan *rhematoid arthritis*. Untuk mengurangi efek iritasi pada saluran cerna, Na diklofenak diberikan melalui rute transdermal (Anita Sukmawati, 2009). Rute transdermal untuk penghantaran obat memiliki keuntungan dibanding jalur lain, diantaranya adalah menghindari efek lintas pertama hepar, memberikan penghantaran obat secara berkelanjutan, memiliki efek samping yang lebih rendah, dan memperbaiki kepatuhan pasien (Trotta *et al.* 2005). Na CMC sebagai *gelling agent* merupakan polimer turunan selulosa yang cepat mengembang bila diberikan bersama air panas mempunyai sifat netral, campurannya jernih, dan daya ikat terhadap zat aktif kuat (Aponno, 2014). Menurut Maulina & Sugihartini (2015) basis Na CMC terdapat kelebihan apabila dibandingkan dengan menggunakan basis carbopol, antara lain : Nilai pH yang lebih tinggi dibandingkan basis carbopol yang bersifat asam dan nilai daya sebar basis Na CMC yang lebih tinggi.

B. Natrium diklofenak

Natrium diklofenak atau asam benzenasetat, memiliki nama kimia {*o*-(2,6-diklorofenil)-amino} monosodium $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$, dengan BM 318,13. Pemerriannya berupa serbuk hablur hampir putih, higroskopik, melebur pada suhu $284^{\circ}C$. Kelarutannya mudah larut dalam metanol, larut dalam etanol, agak sukar larut dalam air, praktis tidak larut dalam klorofom dan dalam eter (Depkes RI,1995).



Gambar 2.1. Struktur Na diklofenak (Depkes, 1995)

Na diklofenak adalah golongan obat *non steroid* dengan aktivitas antiinflamasi, analgesik dan antipiretik. Na diklofenak mempunyai aktivitas dengan menghambat enzim siklooksigenase sehingga pembentukan prostaglandin terhambat. Na diklofenak cepat diabsorpsi setelah pemberian oral dan mempunyai waktu paruh yang pendek. Obat ini dianjurkan untuk kondisi peradangan kronis seperti artritis reumatoid dan osteoarthritis serta untuk pengobatan nyeri otot rangka akut (Katzung, 2002). Na diklofenak diabsorpsi cepat dan sempurna melalui sasaran cerna. Obat ini terikat 99% pada protein plasma dan mengalami efek metabolisme lintas pertama (*first-pass*) sebesar 40-50%. Walaupun waktu paruh singkat yakni 1-3 jam, diklofenak diakumulasi di cairan sinovial yang menjelaskan efek terapi di sendi jauh lebih panjang dari waktu paruh obat tersebut (Wilmana & Gan, 2008).

Efek samping yang dapat terjadi meliputi distress gastrointestinal, pendarahan gastrointestinal dan timbulnya ulserasi lambung, sekalipun timbulnya ulkus lebih jarang terjadi daripada dengan beberapa antiinflamasi *non-steroid* (AINS) lainnya. Peningkatan serum amino transferases lebih umum terjadi dengan obat ini daripada dengan AINS lainnya (Katzung, 2014). Waktu paruh biologis Na diklofenak juga singkat, sekitar 120 menit (Chandy, 2010). Oleh karena waktu paruh biologisnya singkat, Na diklofenak harus sering diberikan (Nokhodci, 2011) dan untuk pemberian per oral seringkali diberikan dengan dosis yang lebih tinggi sehingga dapat memperparah efek samping disaluran pencernaan. Pemberian Na diklofenak secara intramuskular menyebabkan rasa sakit dan seringkali menimbulkan kerusakan jaringan pada tempat injeksi (Sweetman, 2009). Karena beberapa kerugian Na diklofenak pada penggunaan per oral, maka Na diklofenak dikembangkan ke arah penggunaan topikal sebagai salah satu solusi alternatif dan beberapa produknya sudah beredar di pasaran (Banning, 2008).

C. Gel

1. Definisi

Bentuk-bentuk sediaan topikal ada beberapa macam antara lain krim, gel, salep, dan pasta (Lachman *et al*, 2008). Gel merupakan sistem

semipadat terdiri dari suspensi yang dibuat dari partikel anorganik yang kecil atau molekul organik yang besar terpenetrasi oleh suatu cairan (Anonim, 2014). Gel fase tunggal dari makromolekul organik yang tersebar serba sama dalam suatu cairan sedemikian hingga tidak terlihat adanya ikatan antar molekul makro yang terdispersi (Depkes, RI 1995). Bentuk sediaan gel bersifat hidrofilik, sehingga meningkatkan kepatuhan pasien dibandingkan sediaan obat yang berminyak (Abhinav *et al*, 2011).

Sediaan semi padat digunakan pada kulit, dimana umumnya sediaan tersebut berfungsi sebagai pembawa pada obat-obat topikal, sebagai pelunak kulit, atau sebagai pembalut pelindung atau pembalut penyumbat (*oklusif*). Sejumlah kecil bentuk sediaan semi padat topikal ini digunakan pada membran mukosa, seperti jaringan rektal, jaringan *buccal* (dibawah lidah), mukosa vagina, membran uretra, saluran telinga luar, mukosa hidung, dan kornea. Membran mukosa memungkinkan penyerapan yang lebih baik ke sirkulasi sistemik, karena kulit normal bersifat relatif tidak dapat ditembus (Lachman *et al*, 1994).

2. *Gelling Agent*

Gelling agent adalah bahan tambahan yang digunakan untuk mengentalkan dan menstabilkan berbagai macam sediaan obat, dan sediaan kosmetik. Beberapa bahan penstabil dan pengental juga termasuk dalam kelompok bahan pembentuk gel. Jenis-jenis bahan pembentuk gel biasanya merupakan bahan berbasis polisakarida atau protein. Contoh dari *gelling agent* antara lain Na CMC, metil selulosa, asam alginat, sodium alginat, kalium alginat, kalsium alginat, agar, karagenan, *locust bean gum*, pektin dan gelatin (Raton *et al.*, 1993).

Gelling agent merupakan komponen polimer dengan bobot molekul tinggi yang merupakan gabungan molekul-molekul dan lilitan-lilitan dari molekul polimer yang akan memberikan sifat kental dan gel yang diinginkan. Molekul polimer berikatan melalui ikatan silang membentuk struktur jaringan tiga dimensi dengan molekul pelarut terperangkap dalam jaringan (Clegg, 1995). Pemilihan *gelling agent* dalam sediaan farmasi dan

kosmetik harus *inert*, aman, tidak bereaksi dengan komponen lain. Penambahan *gelling agent* dalam formula perlu dipertimbangkan yaitu tahan selama penyimpanan dan tekanan *tube* selama pemakaian topikal. Beberapa gel, terutama polisakarida alami peka terhadap penurunan derajat mikrobial. Penambahan bahan pengawet perlu untuk mencegah kontaminasi dan hilangnya karakter gel dalam kaitannya dengan mikrobial (Lieberman *et al*, 1996).

3. Komponen Pembentuk Gel

Komponen pembentuk gel terdiri dari Na diklofenak sebagai zat aktif, Na CMC sebagai *gelling agent*, DMSO dan Tween 80 sebagai *enhancer*, nipagin sebagai bahan pengawet serta akuades sebagai zat tambahan. Berikut uraian bahan yang digunakan dalam sediaan gel Na diklofenak :

a. Na CMC

Na CMC adalah garam natrium dari asam selulosa glikol dan dengan demikian berkarakter ionik. Disebabkan oleh proses pembuatannya, produk yang dibutuhkan dalam farmasetika mengandung jumlah natrium klorida yang berbeda-beda, dan menyebabkan rasa asin yang lemah. Larutannya dalam air praktis bereaksi netral dan tidak memiliki aktivitas permukaan (Voight, 1994). Na CMC merupakan bahan yang tidak toksik dan tidak menyebabkan iritasi serta biokompatibel dengan kulit dan juga membran mukosa yang cocok digunakan untuk aplikasi biomedis, seperti sebagai material dalam penanganan luka (Kulicke *et al*, 1996).

Na CMC mudah terdispersi dalam air membentuk larutan koloidal, tetapi tidak larut dalam berbagai pelarut organik dan dapat meningkatkan viskositas (Lachman *et al*, 1994). Na CMC secara luas digunakan untuk formulasi sediaan farmasi oral dan topikal, terutama karena tingkat viskositas yang dimilikinya sebagai bahan tambahan sediaan peroral dan topikal. Pada konsentrasi yang tinggi, yaitu 3-6% Na CMC digunakan sebagai basis dalam pembuatan gel dan pasta, glikol sering kali dimasukkan untuk mencegah penguapan (Rowe *et al.*, 2003).

Tabel 2.1. Parameter Na CMC

Fungsi	Konsentrasi (%)
Zat pengemulsi	0,25 – 1,0
Zat pembentuk gel	3,0 – 6,0
Injeksi	0,05 – 0,75
Sediaan topikal	0,1 – 1,0
Pengikat	1,0 – 6,0

(Rowe *et al.*, 2003)

b. Triethanolaminum (TEA)

Triethanolaminum berbentuk larutan viskos yang bening, tidak berwarna hingga sedikit kuning yang memiliki bau sedikit amoniak. Triethanolaminum digunakan sebagai agen pembasa dan agen pengemulsi. Triethanolaminum dapat berubah menjadi coklat ketika terpapar udara dan cahaya. Triethanolaminum harus disimpan dalam wadah bebas udara yang terlindung dari cahaya, dalam tempat dingin dan kering. Triethanolaminum dapat bercampur dengan air, metanol, karbon tetraklorida, aseton, dapat larut dalam benzena dan etil eter dengan perbandingan 1:20 dan 1:63 dalam suhu 20⁰C (Rowe *et al.*, 2009).

c. Propilen Glikol

Nama lain propilen glikol yaitu metil glikol, propilenglikolum, propana-1,2-diol, dan lain-lain. Propilen glikol adalah cairan jernih, tidak berwarna, kental, praktis, tidak berbau manis, rasa sedikit tajam mirip gliserin. Propilen glikol mempunyai rumus molekul C₃H₈O dan berat molekul 76,09. Propilen glikol memiliki titik leleh -59⁰C. Propilen glikol larut dalam aseton, kloroform, etanol (95%), gliserin, air, larut pada 1 dari 6 bagian dari eter, tidak larut dalam minyak mineral ringan atau *fixed oil*, tetapi melarutkan beberapa minyak esensial. Propilen glikol berfungsi sebagai pengawet antimikroba, humektan, *plasticizer*, dan pelarut (Rowe *et al.*, 2009).

d. Nipagin / Metil Paraben

Nama lain metil paraben yaitu nipagin, metagin, solbrol, metil *p*-hidroksibenzoat, dan lain-lain. Rumus molekul yaitu C₃H₈O₃ dan berat molekul 152,15. Metil paraben memiliki titik leleh 125-128⁰C. Metil paraben berbentuk serbuk hablur kecil, tidak berwarna atau serbuk

hablur, putih, tidak berbau atau berbau khas lemah, sedikit rasa terbakar (Depkes, 2014). Metil paraben dapat digunakan sendiri atau dikombinasikan dengan paraben lain. Penggunaan metil paraben dalam sediaan topikal yaitu 0,02-0,3% (Rowe *et al*, 2009).

e. Tween 80

Pada suhu 25°C, Tween 80 berwujud cair, berwarna kekuningan dan berminyak, memiliki aroma yang khas, dan berasa pahit. Larut dalam air dan etanol, tidak larut dalam minyak mineral. Kegunaan Tween 80 antara lain sebagai zat pembasah, emulgator, dan peningkat kelarutan. Selain fungsi tersebut, Tween 80 juga berfungsi sebagai peningkat penetrasi (Agoes, 1993).

Tween 80 dapat menurunkan tegangan antarmuka antara obat dan medium sekaligus membentuk misel sehingga molekul obat akan terbawa oleh misel larut ke dalam medium (Martin *et al*, 1993). Penggunaan surfaktan pada kadar yang lebih tinggi akan berkumpul membentuk agregat yang disebut misel (Shargelet *et al*, 1993). Salah satu sifat penting dari surfaktan adalah kemampuan untuk meningkatkan larutan bahan yang tidak larut atau sedikit larut dalam medium dispersi. Surfaktan pada konsentrasi rendah, menurunkan tegangan permukaan dan menaikkan laju kelarutan obat (Martin *et al*, 1993).

f. Dimetilsulfoksida (DMSO)

DMSO merupakan salah satu zat yang dapat meningkatkan penetrasi pada sediaan transdermal yang disebabkan oleh kemampuan DMSO untuk memindahkan bentuk air dari stratum korneum dan disertai oleh pemindahan lemak dan perubahan konfigurasi protein. DMSO sangat higroskopis sehingga meningkatkan hidrasi jaringan dan permeabilitasnya. DMSO mempunyai mekanisme dapat berperan sebagai *enhancer* yang berpenetrasi ke dalam membran kulit melalui proses difusi yaitu dengan merubah konformasi keratin stratum corneum dari α -

helical conformation menjadi β - sheet conformation (Trommer and Neubert, 2006).

4. Sifat dan Karakteristik Gel (Lachman *et al*, 1994)

a. Swelling

Gel dapat mengembang karena komponen pembentuk gel dapat mengabsorpsi larutan sehingga terjadi penambahan volume. Pelarut akan berpenetrasi di antara matriks gel dan terjadi interaksi antara pelarut dengan gel. Pengembangan gel kurang sempurna bila terjadi ikatan saling silang antar polimer didalam matriks gel yang dapat menyebabkan kelarutan komponen gel berkurang.

b. Sineresis

Suatu proses yang terjadi akibat adanya kontraksi didalam massa gel. Cairan yang terjat akan keluar dan berada di atas permukaan gel. Pada waktu pembentukan gel terjadi tekanan yang elastis, sehingga terbentuk massa gel yang tegar.

c. Efek suhu

Efek suhu mempengaruhi struktur gel. Gel dapat terbentuk melalui penurunan temperatur tapi dapat juga pembentukan gel terjadi setelah pemanasan hingga suhu tertentu. Polimer seperti MC, HPMC, terlarut hanya pada air yang dingin membentuk larutan yang kental. Pada peningkatan suhu larutan tersebut membentuk gel. Fenomena pembentukan gel atau pemisahan fase yang disebabkan oleh pemanasan.

d. Efek eletrolit

Konsentrasi elektrolit yang sangat tinggi akan berpengaruh pada gel hidrofilik dimana ion berkompetisi secara efektif dengan koloid terhadap pelarut yang ada dan koloid digaramkan (melarut). Gel yang tidak terlalu hidrofilik dengan konsentrasi elektrolit kecil akan meningkatkan rigiditas gel dan mengurangi waktu untuk menyusun diri sesudah pemberian tekanan geser. Gel Na-alginat akan segera mengeras dengan adanya sejumlah konsentrasi ion kalsium yang disebabkan karena

terjadinya pengendapan parsial dan alginat sebagai kalsium alginat yang tidak larut.

e. Elastisitas dan rigiditas

Sifat ini merupakan karakteristik dari gel gelatin agar dan nitroselulosa, selama transformasi dari bentuk sol menjadi gel terjadi peningkatan elastisitas dengan peningkatan konsentrasi pembentuk gel. Bentuk struktur gel resisten terhadap perubahan atau deformasi dan mempunyai aliran viskoelastik. Struktur gel dapat bermacam-macam tergantung dari komponen pembentuk gel.

f. Rheologi

Larutan pembentuk gel (*gelling agent*) dan dispersi padatan yang terflokulasi memberikan sifat aliran pseudoplastis yang khas, dan menunjukkan jalan aliran non-Newton yang dikarakterisasi oleh penurunan viskositas dan peningkatan laju aliran.

5. Kelebihan dan Kekurangan Sediaan Gel (Lachman *et al*, 1994)

a. Kelebihan sediaan gel

Sediaan untuk hidrogel memiliki efek pendinginan pada kulit saat digunakan, penampilan sediaan yang jernih dan elegan. Sediaan gel pada pemakaian di kulit setelah kering meninggalkan film tembus pandang, elastis, daya lekat tinggi yang tidak menyumbat pori sehingga pernapasan pori tidak terganggu, mudah dicuci dengan air, pelepasan obatnya baik, dan kemampuan penyebarannya pada kulit baik.

b. Kekurangan sediaan gel

Sediaan untuk hidrogel harus menggunakan zat aktif yang larut didalam 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, kandungan surfaktan yang tinggi dapat menyebabkan iritasi dan harga lebih mahal. Penggunaan emolien golongan ester harus diminimalkan atau dihilangkan untuk mencapai kejernihan yang tinggi. Sediaan gel untuk hidroalkoholik memiliki gel dengan kandungan alkohol yang

tinggi dapat menyebabkan pedih pada wajah dan mata, penampilan yang buruk pada kulit bila terkena pemaparan cahaya matahari, alkohol akan menguap dengan cepat dan meninggalkan film yang berpori atau pecah-pecah sehingga tidak semua area tertutupi atau kontak dengan zat aktif.

6. Faktor-faktor yang mempengaruhi kestabilan suatu sediaan gel antara lain adalah temperatur, cahaya, kelembaban, oksigen, pH, mikroorganisme, dan bahan-bahan tambahan yang digunakan dalam formulasi sediaan gel.



D. Difusi

1. Definisi

Difusi adalah proses perpindahan massa molekul suatu zat yang berhubungan dengan adanya perbedaan konsentrasi aliran molekul melalui suatu batas, misalnya membran polimer. Difusi pasif merupakan bagian terbesar dari proses trans-membran bagi umumnya obat. Tenaga pendorong untuk difusi ini adalah perbedaan konsentrasi obat pada kedua sisi membran sel (Martin *et al.*, 1993).

Formulasi suatu sediaan transdermal yang baik harus dapat memberikan pelepasan obat yang optimal dan deposisi obat ke dalam lapisan kulit yang ingin dicapai yaitu stratum korneum, epidermis, atau dermis. Studi penetrasi kulit secara *in vitro* dilakukan untuk mengukur kecepatan dan jumlah senyawa yang melewati kulit, dimana hal tersebut bergantung pada obat, bentuk sediaan, bahan eksperimen, bahan peningkat penetrasi, dan variabel formulasi lainnya (Witt dan Bucks, 2003).

Salah satu metode untuk menguji daya penetrasi suatu sediaan secara *in vitro* yaitu dengan menggunakan sel difusi *Franz*. Sel difusi *Franz* terbagi atas dua kompartemen yaitu kompartemen donor dan kompartemen reseptor dan dipisahkan oleh suatu membran atau potongan kulit. Membran yang digunakan dapat berupa kulit manusia atau kulit hewan atau membran selofan. Membran diletakkan diantara kedua kompartemen yang dilengkapi dengan O-ring untuk menjaga letak membran. Selanjutnya kompartemen reseptor diisi dengan larutan penerima. Suhu pada sel dijaga dengan sirkulasi air menggunakan *water jacket* disekeliling kompartemen reseptor. Sediaan yang akan diuji diaplikasikan pada membran kulit. Kemudian pada *interval* waktu tertentu cairan dari kompartemen reseptor diambil beberapa ml dan segera digantikan dengan cairan yang sama sejumlah cairan yang diambil. Selanjutnya jumlah obat yang terpenetrasi melalui kulit dapat dianalisis dengan metode yang sesuai (Fang You-Jia *et al.*, 2001).

2. Uji Difusi

Metode difusi ini dilakukan berdasarkan hukum Fick, menurut hukum Fick I, molekul obat berdifusi dari konsentrasi tinggi ke konsentrasi rendah. *J* atau *Fluks* menggambarkan jumlah obat yang melewati membran tiap satu satuan waktu tertentu.

Persamaan :

$$J = dM / S.dt \quad (1)$$

Dimana : M = massa (gram)

S = luas permukaan batas (cm²).

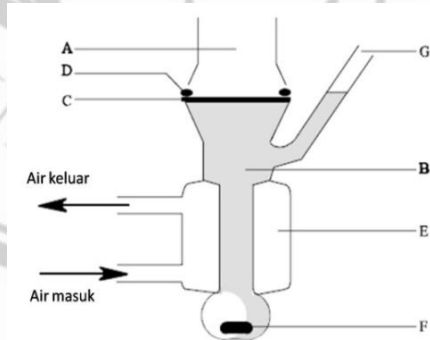
Besarnya *fluks* berbanding lurus dengan gradien konsentrasi, dC/Dx :

$$J = -D dC / Dx \quad (2)$$

Dimana : D = koefisien difusi (cm²/detik)

C = konsentrasi (gram/cm³)

Tanda negatif pada persamaan di atas menandakan difusi terjadi dalam arah yang berlawanan dengan kenaikan konsentrasi. Jadi difusi terjadi dalam arah penurunan konsentrasi difusan, dengan demikian *fluks* selalu bernilai positif. Difusi akan berhenti jika tidak terdapat lagi gradien konsentrasi (Martin *et al*, 1993).



Gambar 2.2. Sel Difusi *Frans* (Bosman *et al*, 1996)

Keterangan :

A: Kompartemen donor,

B: Kompartemen reseptor,

C:Membran,

D: Cincin O,

E: Water jacket,

F: Batang pengaduk,

G: Tempat pengambilan sampel

[Sumber : Bosman *et al*,1996].

Sejumlah metode percobaan dan bejana difusi telah dilaporkan dalam pustaka. Contoh-contoh peralatan tersebut yang paling utama digunakan dalam penelitian transpor farmasetika dan biologis. Bejana difusi dengan konstruksi sederhana, alat tersebut terbuat dari gelas, plastik tembus pandang, atau bahan polimer, mudah dirakit dan di bersihkan, dan dapat memungkinkan untuk melihat cairan, bisa juga dilengkapi dengan pengaduk berputar.

Peralatan ini dapat dihubungkan dengan termostat dan pengambilan serta penetapan kadar sampel dapat dilakukan secara otomatis. Pada alat ini terdapat dua kompartemen yaitu donor dan reseptor yang disekat oleh membran. Sampel di ambil di bagian kompartemen reseptor dan ditetapkan kadarnya menggunakan metode analitik seperti KCKT, spektrofotometer UV, florometri atau massa dibawah kondisi yang terkendali.

Jumlah kumulatif zat aktif yang terpenetrasi per luas area difusi ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) dapat dihitung dengan rumus :

$$Q = \frac{C_n V + \sum_{i=1}^{n-1} C_i S}{A}$$

Keterangan :

Q = Jumlah kumulatif zat per luas difusi ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)

C_n = Konsentrasi zat ($\mu\text{g}/\text{ml}$) pada sampling ke-n

$\sum_{i=1}^{n-1} C_i S$ = Jumlah konsentrasi zat ($\mu\text{g}/\text{ml}$) pada sampling pertama (menit ke-30 hingga sebelum menit ke-n)

V = Volume sel difusi Franz (ml)

S = Volume sampling (ml)

A = Luas membran (cm^2)

Pada keadaan tunak, dapat dihitung *fluks* zat yang berpenetrasi melalui membran dengan rumus :

$$J = \frac{Q}{t}$$

Keterangan :

J = laju penetrasi zat (fluks) ($\mu\text{g cm}^{-2} \text{jam}^{-1}$)

Q = jumlah kumulatif zat yang berpenetrasi melalui membran ($\mu\text{g cm}^{-2}$)

t = waktu (jam)

(Bosman *et al*, 1996).

Beberapa faktor yang mempengaruhi kecepatan difusi sebagai berikut :

1. Ukuran partikel

Semakin kecil ukuran partikel, semakin cepat partikel itu akan bergerak sehingga kecepatan difusi semakin tinggi.

2. Ketebalan membran

Semakin tebal membran, semakin lambat kecepatan difusi.

3. Luas suatu area

Semakin besar luas area, semakin cepat kecepatan difusinya.

4. Jarak

Semakin besar jarak antara dua konsentrasi, semakin lambat kecepatan difusinya.

5. Suhu

Semakin tinggi suhu, partikel mendapatkan energi untuk bergerak dengan lebih cepat. Maka, semakin cepat pula kecepatan difusinya.

6. Konsentrasi obat

Semakin besar konsentrasi obat, semakin cepat pula kecepatan difusinya.

7. Koefisien difusi

Semakin besar koefisien difusi, maka besar kecepatan difusinya.

8. Viskositas

Semakin besar viskositas, maka besar kecepatan difusinya.

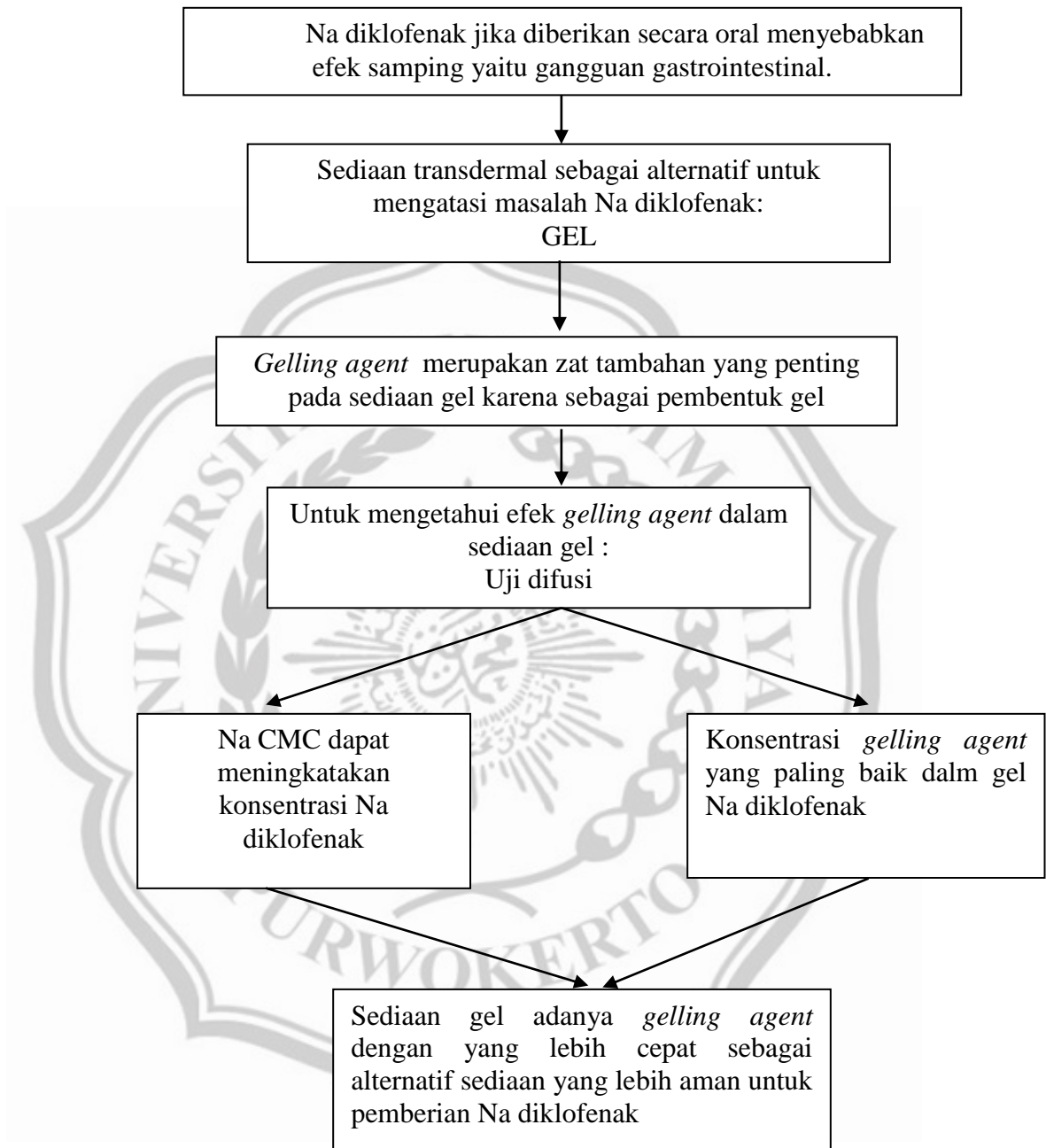
9. Koefisien partisi

Difusi pasif dipengaruhi oleh koefisien partisi, yaitu semakin besar koefisien partisi maka semakin cepat difusi obat.

(Annur, 2008).



C. KERANGKA KONSEP



Gambar 2.3. Kerangka konsep penelitian

E. HIPOTESIS

Penambahan variasi konsentrasi Na CMC sebagai *gelling agent* dalam formulasi gel Na diklofenak dapat berpengaruh menurunkan laju difusi.

