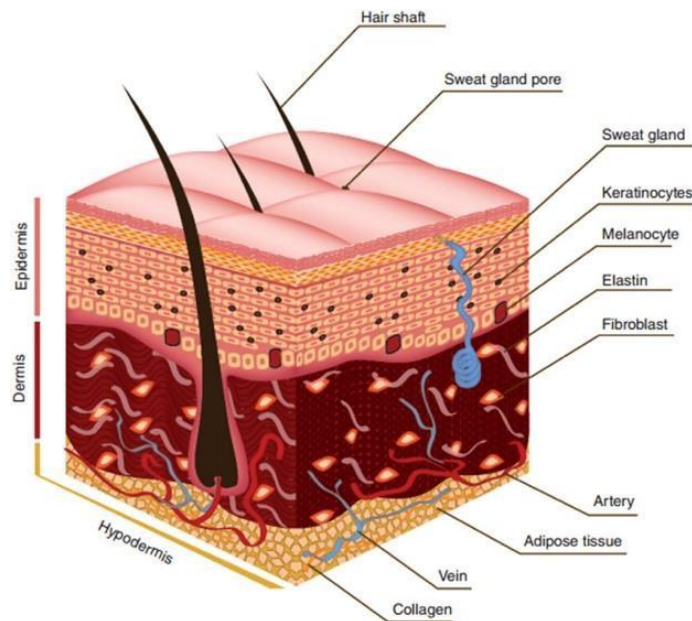


## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Struktur dan Fungsi Kulit

Kulit merupakan organ terbesar dan berfungsi sebagai pelindung utama tubuh, yang menutupi seluruh permukaan luar dan berperan sebagai penghalang fisik pertama terhadap lingkungan. Fungsi kulit meliputi pengaturan suhu, perlindungan dari sinar ultraviolet (UV), cedera, mikroorganisme, dan racun (Lv et al., 2024).



**Gambar 1.** Struktur anatomi kulit (Yousef et al., 2024)

Selain itu, kulit juga berperan dalam respon imun, persepsi sensorik, pengendalian kehilangan cairan yang tidak terlihat, dan menjaga keseimbangan homeostasis secara keseluruhan. Kulit memiliki kemampuan adaptasi yang tinggi dengan ketebalan dan fungsi yang bervariasi di berbagai bagian tubuh (Lv et al., 2024). Kulit adalah organ yang secara terus-menerus memperbarui diri dan melapisi permukaan tubuh, berperan sebagai pemisah dari dunia luar namun tetap terhubung secara dinamis. Kulit melindungi tubuh dari berbagai ancaman

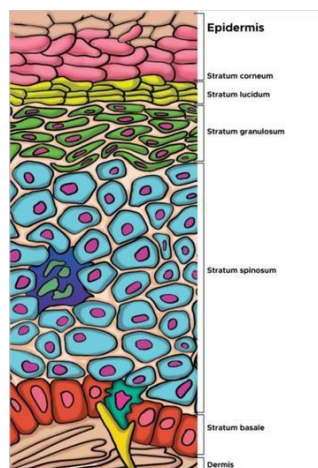
eksternal, seperti gangguan mekanis dan kimia, panas, infeksi, air, serta radiasi elektromagnetik (Lv et al., 2024).

### 2.1.1 Struktur dan Fungsi Kulit

Struktur kulit terbagi menjadi dua kompartemen utama: epidermis, yaitu lapisan epitel yang melapisi permukaan, dan dermis, lapisan dalam yang berperan sebagai jaringan ikat penyedia nutrisi. Kedua kompartemen ini bekerja sama dalam membentuk struktur matriks khusus, yakni membran dasar, yang memisahkan keduanya secara fisik dan berfungsi sebagai antarmuka yang stabil dan dinamis (Prawira et al., 2018).

#### 1. Epidermis

Epidermis merupakan epitelium yang terus mengalami regenerasi dan terdiri dari beberapa lapisan atau strata. Dimulai dari lapisan basal (atau stratum basale) yang terletak tepat di atas dermis, kemudian berlanjut ke lapisan spinosus dan granular, hingga lapisan paling atas, yaitu stratum korneum (Baroni et al., 2012).



**Gambar 2.** Struktur epidermis (Yousef et al., 2024).

Fungsi utama epidermis adalah melindungi kulit dari berbagai ancaman lingkungan yang mungkin berbahaya dengan menyediakan penghalang imunologis secara fisik, kimia, biokimia (antimikroba,

kekebalan bawaan), dan adaptif. Epidermis terbagi menjadi empat lapisan yaitu :

a. Lapisan sel basal (*stratum germinativum*)

Terdiri dari keratinosit berbentuk kolom yang terhubung pada zona membran dasar dengan sumbu panjang yang tegak lurus terhadap dermis. Sel-sel basal ini membentuk satu lapisan dan saling melekat satu sama lain serta dengan sel-sel skuamosa yang lebih atas melalui sambungan desmosomal. Ciri khas sel basal adalah nukleusnya yang oval atau memanjang, berwarna gelap, serta adanya pigmen melanin yang ditransfer dari melanosit di sekitarnya. Lapisan basal merupakan tempat utama bagi sel-sel yang aktif melakukan mitosis di epidermis untuk menghasilkan sel-sel pada lapisan epidermis luar (Kolarsick et al., 2006).

b. Lapisan sel skuamosa (*stratum spinosum*)

Lapisan sel skuamosa, atau *stratum spinosum*, terletak di atas lapisan basal dan terdiri dari sekitar 5–10 lapisan sel. Sel-sel di lapisan ini memiliki bentuk, struktur, dan karakteristik subseluler yang bervariasi, tergantung pada lokasinya. Misalnya, sel spinosus yang berada di atas lapisan basal memiliki bentuk polihedral dengan nukleus yang bulat, sementara sel-sel di bagian atas lapisan ini cenderung lebih besar, lebih pipih saat bergerak menuju permukaan kulit, dan mengandung granula lamelar (Kolarsick et al., 2006).

c. Lapisan granular (*stratum granulosum*)

Lapisan granular atau *stratum granulosum* adalah lapisan epidermis yang paling superfisial dan masih mengandung sel-sel hidup. Granula keratohyalin bersifat basofilik dan memiliki bentuk serta ukuran yang tidak teratur, berperan dalam membentuk matriks interfibrilar yang mengikat filamen keratin dalam sel tanduk. Tindakan enzimatik dari granula keratohyalin membantu dalam pembentukan keratin "lunak" di epidermis, dengan cara memotong filamen keratin secara berkala. Sebaliknya, rambut dan kuku tidak mengandung granula keratohyalin,

dan filamen tonofibril yang ada dalam sitoplasma sel akan mengeras karena penggabungan ikatan disulfida, menghasilkan keratin "keras" pada struktur tersebut. Selain itu, enzim lisosom yang jumlahnya rendah di stratum basalis dan stratum spinosum, ditemukan dalam jumlah tinggi di lapisan granular, karena lapisan ini merupakan zona keratogenik di epidermis. Di sini, sel-sel mengalami proses diferensiasi menjadi sel tanduk pada lapisan berkerak (Kolarsick et al., 2006).

d. Lapisan terkeratinisasi

Lapisan terkeratinisasi terdiri dari sel-sel tanduk (korneosit), berfungsi memberikan perlindungan mekanis pada epidermis di bawahnya dan juga berperan sebagai penghalang untuk mencegah kehilangan air serta melindungi tubuh dari invasi zat asing. Korneosit ini mengandung banyak protein dan sedikit lipid, serta dikelilingi oleh matriks lipid ekstraseluler yang menyatu. Sel-sel tanduk yang berbentuk besar, pipih, dan polihedral telah kehilangan nukleusnya selama proses diferensiasi dan dianggap mati (Kolarsick et al., 2006).

2. Dermis

Dermis adalah lapisan jaringan ikat yang mengandung kolagen dan serat elastis, sangat kaya pembuluh darah, dan memiliki jaringan pembuluh limfatik yang baik. Dermis juga menampung kelenjar keringat, kelenjar sebacea, dan folikel rambut, serta memberikan dukungan mekanis yang kuat dan lentur. Lapisan ini mengandung berbagai sel, seperti fibroblas dan makrofag. Fibroblas bertugas untuk sintesis dan pemeliharaan matriks ekstraseluler, sementara makrofag membantu membersihkan bahan asing dan jaringan yang rusak akibat cedera (Baroni et al., 2012). Dermis terhubung ke epidermis melalui membran dasar. Dermis terdiri dari 2 lapisan jaringan ikat, papiler dan retikuler, yang menyatu tanpa batas yang jelas. Lapisan papiler adalah lapisan dermal bagian atas, yang lebih tipis dan terdiri dari jaringan ikat longgar yang bersentuhan dengan epidermis. Lapisan retikuler adalah lapisan yang lebih dalam, yang lebih tebal dan kurang seluler. Lapisan ini terdiri dari jaringan

ikat padat yang terdiri dari bundel serat kolagen. Dermis menaungi kelenjar keringat, rambut, folikel rambut, otot, neuron sensorik, dan pembuluh darah (Yousef et al., 2024).

### 3. Hipodermis

Di bawah dermis, terdapat hipodermis atau kompartemen lemak subkutan, yang berfungsi untuk melindungi tubuh dari guncangan mekanis, serta menjaga suhu tubuh dengan melindungi dari panas dan dingin eksternal. Hipodermis juga berperan dalam metabolisme dan penyimpanan energi. Secara keseluruhan, dermis dan hipodermis bekerja bersama sebagai penghalang utama kulit terhadap cedera traumatis dan suhu ekstrem (Baroni et al., 2012). Hipodermis, yang juga dikenal sebagai fascia subkutan, terletak di bawah dermis. Lapisan ini merupakan lapisan kulit terdalam dan mengandung lobulus adiposa, neuron sensorik, pembuluh darah, dan pelengkap kulit yang sedikit, seperti folikel rambut (Yousef et al., 2024).

## 2.2 Hiperpigmentasi dan Faktor Penyebabnya

### 2.2.1 Pengertian Hiperpigmentasi

Hiperpigmentasi adalah penggelapan kulit yang dapat terjadi karena berbagai faktor, umumnya akibat peningkatan penumpukan melanin di epidermis dan/atau dermis. Dalam kasus yang lebih jarang, hiperpigmentasi bisa disebabkan oleh penumpukan pigmen endogen atau eksogen, seperti hemosiderin, zat besi, atau logam berat. Selain itu, faktor seperti karotenoid, vaskularitas, dan ketebalan kulit juga dapat mempengaruhi tampilan hiperpigmentasi.



**Gambar 3.** Kulit penderita hiperpigmentasi (Yousef et al., 2024)

Gangguan hiperpigmentasi wajah dapat terjadi pada semua jenis kulit, namun lebih sering ditemukan pada individu dengan kulit berwarna (tipe kulit *Fitzpatrick* III–VI). Pada kelompok ini, masalah dispigmentasi sering kali menjadi keluhan dermatologis utama. Karena hiperpigmentasi pada wajah mudah terlihat, kondisi ini dapat sangat mempengaruhi kualitas hidup. Oleh karena itu, penting untuk mendiagnosis dan menangani gangguan ini dengan tepat guna mencapai hasil yang baik bagi pasien dan memperbaiki kualitas hidup mereka (Syder et al., 2023).

### **2.2.2 Jenis-Jenis Hiperpigmentasi**

#### **1. Melasma**

Melasma adalah kondisi hipermelanosis yang tidak teratur, dengan warna cokelat muda hingga gelap pada wajah. Melasma berkembang secara perlahan dan umumnya bersifat simetris. Meskipun dapat dialami oleh siapa saja tanpa memandang jenis kelamin atau ras, kondisi ini lebih sering terjadi pada wanita dan individu Hispanik yang tinggal di daerah tropis. Istilah melasma, yang berasal dari bahasa Yunani *melas* yang berarti hitam, digunakan untuk menggambarkan hipermelanosis cokelat yang didapat pada wajah dan kadang-kadang leher. Kloasma adalah istilah lain yang kadang digunakan untuk menggambarkan kondisi ini, yang berasal dari kata Yunani *kloazein* yang berarti —menjadi hijau. Karena itu, hipermelanosis yang dimaksud seharusnya disebut melasma, bukan

kloasma. Berbagai faktor penyebab diduga berperan dalam perkembangan melasma (Sanchez et al., 1981).

Melasma dikenal sebagai gangguan pigmentasi yang sering terjadi, terutama pada wanita usia subur. Kondisi ini umumnya terlihat sebagai bercak kecoklatan atau keabu-abuan yang simetris di wajah, termasuk dahi, pipi, hidung, dan dagu. Melasma dipicu oleh beberapa faktor, di antaranya paparan sinar UV, perubahan hormonal selama kehamilan, penggunaan kontrasepsi oral, dan terapi penggantian hormon. Melasma sering disebut sebagai "topeng kehamilan" karena prevalensinya yang tinggi pada wanita hamil. Penelitian menunjukkan bahwa estrogen dan progesteron memiliki peran penting dalam perkembangan melasma dengan mempengaruhi aktivitas melanosit (Cario, 2019).

Melasma diproduksi melalui proses yang disebut melanogenesis. Proses ini dimulai dengan oksidasi tirosin menjadi DOPA oleh enzim tirosinase, yang kemudian diubah menjadi dopakuinon dan selanjutnya menjadi melanin. Aktivitas tirosinase dapat dipicu oleh berbagai faktor eksternal seperti paparan sinar UV dan internal seperti perubahan hormonal dan peradangan. Sinar UV merangsang produksi melanin sebagai mekanisme pertahanan tubuh terhadap kerusakan DNA akibat radiasi. Namun, paparan berlebihan dapat mengakibatkan akumulasi melanin yang berlebihan dan memicu hiperpigmentasi (Cario, 2019). Melanin diproduksi melalui proses yang disebut melanogenesis, dimulai dengan konversi tirosin menjadi DOPA oleh enzim tirosinase, yang kemudian diubah menjadi dopakuinon dan melanin. Aktivitas tirosinase dapat dipicu oleh paparan sinar UV, perubahan hormonal, dan peradangan. Sinar UV merangsang produksi melanin untuk melindungi kulit dari kerusakan DNA, tetapi paparan yang berlebihan menyebabkan akumulasi melanin dan hiperpigmentasi (Cario, 2019).

## 2. Hiperpigmentasi Pasca-Inflamasi (PIH)

Hiperpigmentasi pasca-inflamasi (*Post - Inflammatory Hyperpigmentation* atau PIH) merupakan kondisi yang umum setelah

cedera atau inflamasi kulit, yang dapat terjadi pada berbagai kelompok usia dan jenis kelamin. PIH lebih sering terlihat pada individu dengan tipe kulit IV-VI (Syder et al., 2023). Hiperpigmentasi pasca-inflamasi (PIH) terjadi akibat kerusakan atau peradangan pada kulit, seperti yang disebabkan oleh jerawat atau eksim, yang kemudian memicu peningkatan produksi melanin. Proses peradangan ini mengaktifkan enzim tirosinase dalam melanosit, yang mempercepat sintesis melanin.

### 3. *Freckles* (Ephelides)

*Freckles* atau Ephelides merupakan bintik-bintik berpigmen pada kulit yang biasanya muncul pada individu Kaukasia. Bintik-bintik ini sering ditemukan di area wajah, namun juga dapat muncul di lengan dan punggung. Bintik pertama kali muncul sekitar usia 5 tahun sebagai bercak berwarna coklat muda pada kulit yang terpapar sinar matahari. Jumlah, ukuran, dan intensitas pigmentasinya meningkat selama bulan-bulan musim panas, dan pada musim dingin, bintik-bintik ini cenderung lebih sedikit, lebih terang, dan lebih kecil. Secara histologis, bintik-bintik tersebut menunjukkan peningkatan produksi melanin tanpa adanya perubahan jumlah melanosit. Bintik-bintik ini biasanya berhenti berkembang sebelum masa remaja dan bisa bertahan hingga dewasa, meskipun terkadang menjadi kurang terlihat seiring berjalannya waktu (Zhang et al., 2004).

### 4. *Age Spots* (Lentigines)

*Age Spots* atau yang disebut bintik-bintik hati, lentigo, atau lentigo surya adalah lesi berpigmen berwarna coklat muda hingga hitam dengan berbagai ukuran (beberapa mm hingga beberapa cm) yang biasanya berkembang pada kulit yang terpapar sinar matahari secara kronis. Secara histologis, bintik-bintik penuaan menunjukkan *rete ridge* berbentuk tongkat yang memanjang yang mengandung banyak melanosit dan peningkatan produksi melanin tanpa atipia seluler.

Telah diketahui bahwa bintik-bintik penuaan sangat terkait dengan paparan sinar matahari kronis dan dikaitkan dengan kerusakan akibat sinar matahari dan peningkatan risiko kanker kulit, namun, mekanisme yang mendasari perkembangannya masih kurang dipahami. Kumpulan pigmen yang disebabkan oleh paparan sinar matahari. Bintik-bintik ini paling umum terjadi pada orang-orang yang berusia di atas 50 tahun. Bintik-bintik ini biasanya muncul di tangan tetapi dapat muncul hampir di mana saja, terutama area yang terpapar sinar matahari seperti wajah, lengan bawah, dan bahu. Lentigo adalah kumpulan pigmen kulit superfisial yang disebut melanin yang telah terkumpul di dalam lapisan atas kulit yang disebut epidermis. Lentigo biasanya muncul di kemudian hari dan dapat muncul pada semua jenis kulit (Choi et al., n.d.).

#### 5. *Post-Sun Exposure Hyperpigmentation*

Hiperpigmentasi yang disebabkan oleh paparan sinar matahari berlebih, sering disebut sebagai "*sun spots*" atau "*solar lentigines*" adalah respons kulit terhadap kerusakan akibat radiasi ultraviolet (UV) dari matahari. Proses ini melibatkan peningkatan produksi melanin, pigmen yang memberikan warna pada kulit, sebagai cara tubuh melindungi kulit dari kerusakan DNA lebih lanjut yang disebabkan oleh paparan sinar UV. Hiperpigmentasi ini umumnya muncul di area kulit yang sering terpapar matahari, seperti wajah, tangan, bahu, dan punggung. Secara klinis, solar lentigines terlihat sebagai bercak berwarna cokelat atau hitam dengan ukuran yang bervariasi, biasanya berbentuk bulat atau oval. Kondisi ini lebih sering ditemukan pada orang yang lebih tua, karena paparan sinar matahari yang terus-menerus sepanjang hidup mereka. Paparan sinar matahari yang berlebihan juga dapat memperburuk kondisi ini pada individu yang lebih muda, terutama apabila mereka tidak menggunakan perlindungan seperti tabir surya saat terpapar sinar matahari dalam waktu lama (Bastiaens et al., 2004).

Proses terbentuknya hiperpigmentasi akibat paparan sinar matahari dimulai dengan kerusakan sel kulit akibat radiasi UV, yang merangsang melanosit untuk menghasilkan lebih banyak melanin. Paparan sinar UV juga memicu pembentukan radikal bebas yang merusak kolagen dan elastin pada kulit, menyebabkan peradangan dan kerusakan pada DNA. Sebagai respons terhadap kerusakan ini, melanosit meningkatkan aktivitas tirosinase, enzim yang berperan dalam produksi melanin, yang kemudian disimpan dalam sel-sel kulit untuk melindungi kulit dari kerusakan lebih lanjut (Bastiaens et al., 2004).

6. Bertambahnya Pigmentasi Karena Obat atau Bahan Kimia (*Drug-Induced Hyperpigmentation*)

Hiperpigmentasi yang timbul akibat penggunaan obat-obatan atau bahan kimia tertentu dikenal dengan istilah drug-induced hyperpigmentation (DIH). Kondisi ini terjadi sebagai efek samping dari penggunaan obat-obatan tertentu, baik yang digunakan untuk mengatasi kondisi medis maupun obat yang mengandung zat aktif yang mempengaruhi produksi melanin pada kulit. Beberapa jenis obat yang sering dikaitkan dengan hiperpigmentasi ini termasuk obat antimalaria, antibiotik, antikonvulsan, dan obat-obatan hormonal seperti kontrasepsi oral dan terapi penggantian hormon (Giménez et al., 2019).

Mekanisme terjadinya hiperpigmentasi akibat obat dan bahan kimia ini melibatkan interaksi antara zat tersebut dengan melanosit, yaitu sel penghasil melanin di kulit. Beberapa obat dapat meningkatkan aktivitas tirosinase, enzim yang berperan penting dalam produksi melanin. Selain itu, bahan kimia yang menyebabkan iritasi atau peradangan pada kulit dapat merusak lapisan epidermis, yang kemudian merangsang melanosit untuk menghasilkan lebih banyak melanin sebagai respons terhadap kerusakan tersebut. Paparan sinar matahari dapat memperburuk kondisi ini karena sinar UV juga memicu produksi melanin lebih lanjut, yang semakin memperburuk hiperpigmentasi (Giménez et al., 2019).

## 7. Addison's Disease

Penyakit *addison*, atau *insufisiensi adrenal primer*, adalah kondisi langka pada sistem endokrin yang terjadi ketika kelenjar adrenal tidak menghasilkan cukup hormon kortisol dan aldosteron. Kekurangan hormon-hormon ini menyebabkan berbagai gejala, salah satunya adalah hiperpigmentasi, atau penggelapan kulit. Proses penggelapan ini disebabkan oleh peningkatan aktivitas melanosit, yang dipicu oleh peningkatan kadar hormon adrenokortikotropik (ACTH). Biasanya, ACTH diproduksi oleh kelenjar pituitari untuk merangsang kelenjar adrenal memproduksi kortisol. Namun, pada penyakit Addison, produksi ACTH meningkat karena rendahnya kadar kortisol. Kadar ACTH yang tinggi ini memicu peningkatan produksi hormon yang merangsang melanosit (MSH), yang kemudian merangsang melanosit untuk menghasilkan lebih banyak melanin, pigmen yang memberikan warna pada kulit. Akibatnya, hiperpigmentasi sering muncul di area kulit yang lebih sering terpapar gesekan atau lipatan kulit, seperti di sekitar mata, mulut, siku, lutut, dan lipatan tubuh lainnya (Kemp et al., 2016).

### 2.2.3 Proses Melanogenesis dan Faktor Pemicu Hiperpigmentasi

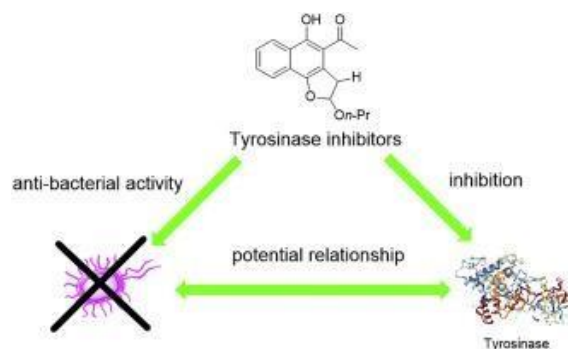
Melanin diproduksi melalui proses yang disebut melanogenesis. Proses ini dimulai dengan oksidasi tirosin menjadi DOPA oleh enzim tirosinase, yang kemudian diubah menjadi dopakuinon dan melanin. Aktivitas tirosinase dapat dipicu oleh berbagai faktor eksternal seperti paparan sinar UV dan internal seperti perubahan hormonal dan peradangan. Paparan sinar UV merangsang produksi melanin untuk melindungi kulit dari kerusakan DNA akibat radiasi. Namun, paparan berlebihan dapat mengakibatkan akumulasi melanin yang berlebihan dan memicu hiperpigmentasi (Cario, 2019).

## 2.3 Enzim Tirosinase

### 2.3.1 Peran Tirosinase dalam Biosintesis Melanin

Tirosinase adalah enzim tembaga yang berfungsi mengkatalisis oksidasi senyawa fenolik mono- dan di-fenolik (seperti L-Tyr dan L-DOPA) menjadi

dopakuinon, yang terjadi bersamaan dengan reduksi oksigen molekuler menjadi air. Selain itu, inhibitor tirosinase juga diuji untuk potensi pengobatan kanker, misalnya flavonoid dari *Blumea balsamifera* yang menunjukkan aktivitas antikanker yang signifikan terhadap tumor rongga mulut kecoklatan. Tirosinase merupakan enzim kunci dalam biosintesis melanin dan telah ditemukan pada berbagai spesies, termasuk bakteri, jamur, tumbuhan, dan hewan (Yuan et al., 2020).



**Gambar 4.** Abstrak grafis enzim tirosinase (Yuan et al., 2020)

Ini merupakan skema yang menggambarkan hubungan antara aktivitas antibakteri dan aktivitas penghambatan tirosinase dari suatu senyawa, yang kemungkinan merupakan turunan dari asam kojat atau senyawa fenolik lainnya. Struktur kimia di bagian atas menunjukkan molekul senyawa yang diuji, ditandai dengan keberadaan gugus hidroksi, gugus karbonil pada cincin aromatik, serta substituen propil, yang mengindikasikan karakteristik senyawa penghambat tirosinase. Label —*tyrosinase inhibitors* menunjukkan bahwa senyawa ini berfungsi menghambat enzim tirosinase, enzim kunci dalam proses pembentukan melanin, sehingga penting dalam pengembangan kosmetik pencerah kulit dan pengobatan hiperpigmentasi. Panah yang mengarah ke bagian kanan bawah mengilustrasikan kemampuan senyawa dalam menghambat tirosinase, sedangkan panah kiri bawah menunjukkan adanya hubungan potensial antara aktivitas penghambatan tirosinase dan aktivitas antibakteri. Artinya, senyawa yang efektif menghambat tirosinase juga mungkin memiliki efek sebagai antibakteri, atau sebaliknya. Hal ini diperkuat oleh simbol silang ungu pada gambar bakteri, yang

menunjukkan kemampuan senyawa tersebut dalam membunuh atau menghambat pertumbuhan bakteri (Yuan et al., 2020).

Secara umum, struktur tirosinase dari berbagai sumber, termasuk bakteri (*B. megaterium* dan *S. castaneoglobisporus*), jamur (*Aspergillus oryzae* dan *A. bisporus*), serta tanaman (*Juglans regia*), dapat dibagi menjadi tiga domain: domain sentral, domain N-terminal, dan domain transmembran. Di domain sentral, terdapat dua ion tembaga yang terhubung oleh oksigen dan masing-masing terikat pada tiga residu histidin yang terkonservasi, yang penting untuk stabilitas situs aktif enzim. Kekurangan melanin yang tidak normal dapat menyebabkan masalah kesehatan seperti albinisme, sementara akumulasi melanin yang berlebihan dapat mengarah pada hiperpigmentasi atau bahkan melanoma pada manusia (Yuan et al., 2020).

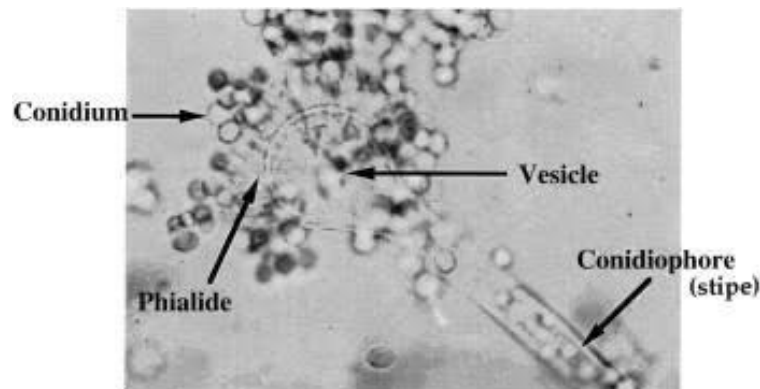
### **2.3.2 Biosintesis Melanin pada Bakteri dan Inhibitor Tirosinase**

Biosintesis melanin pada bakteri dapat dikategorikan menjadi tiga jalur tergantung pada enzim yang terlibat: tirosinase, 1,3,6,8-*tetrahydroxynaphthalene synthase* (RppA), dan sitokrom P-450 (P450-mel). Tirosinase berperan sebagai enzim pembatas laju produksi melanin, karena langkah-langkah selanjutnya dapat terjadi secara spontan pada pH fisiologis. Oleh karena itu, banyak penelitian difokuskan pada pengembangan penghambat tirosinase untuk mencegah pencoklatan yang tidak diinginkan pada buah-buahan atau sebagai terapi untuk gangguan hiperpigmentasi. Beberapa inhibitor tirosinase alami yang efektif, seperti asam askorbat, sulfat, dan flavonoid, telah ditemukan dan dievaluasi. Selain itu, inhibitor tirosinase juga diuji untuk potensi pengobatan kanker, misalnya *flavonoid* dari *Blumea balsamifera* yang menunjukkan aktivitas antikanker yang signifikan terhadap tumor rongga mulut (Yuan et al., 2020).

## 2.4 *Aspergillus Oryzae*

### 2.4.1 *Aspergillus Oryzae*: Karakteristik Umum

*Aspergillus oryzae* memiliki beberapa struktur utama yang mendukung pertumbuhannya, antara lain:



**Gambar 5.** Morfologi *aspergillus oryzae* (Gomi, 2014)

- Hifa : Struktur uniseluler yang tumbuh dengan cara memperpanjang ujung terminal dan bercabang membentuk miselium. Hifa ini berfungsi untuk menembus substrat untuk memperoleh nutrisi.
- Miselium : Jaringan hifa yang terbentuk dan berkembang pesat, dapat menutupi permukaan cawan petri dalam beberapa hari inkubasi.
- Konidiofor : Struktur yang berkembang dari miselium untuk menghasilkan spora, yang dikenal sebagai konidia. Konidiofor muncul setelah miselium berkembang.
- Konidia : Spora berbentuk bulat hingga lonjong, berukuran 5–8  $\mu\text{m}$ , yang berfungsi untuk memperbanyak jamur (Gomi, 2014).

#### 2.4.2 Kondisi Pertumbuhan *Aspergillus Oryzae*

Jamur ini tumbuh optimal pada suhu antara 32 hingga 36 °C, dengan batas maksimum mencapai 44 °C. *Aspergillus oryzae* berkembang baik di lingkungan dengan pH 5 hingga 6 dan membutuhkan tingkat aktivitas air minimal 0,8 untuk tumbuh secara optimal. Pertumbuhan hifa akan terus berlanjut dalam media cair hingga miselium terpapar udara. Namun, struktur yang mengandung spora hanya terbentuk pada media agar yang padat. Ketika tumbuh pada agar, miselium awalnya berwarna putih karena hanya tumbuh hifa vegetatif. Saat konidiofor mulai muncul, koloni berubah menjadi hijau kekuningan. Koloni yang matang dan segar dengan konidia yang terbentuk berwarna hijau, coklat saat tua (Mold Busters, n.d.).

### 2.5 Fermentasi

Fermentasi adalah proses biologi di mana mikroorganisme seperti bakteri, jamur, atau ragi mengubah bahan organik (biasanya karbohidrat) menjadi produk-produk lain, seperti alkohol, gas, atau asam, dalam kondisi tanpa oksigen (anaerob) (Dzurendova et al., 2021). Proses ini melibatkan konversi energi kimia dari bahan organik menjadi produk yang berguna bagi mikroorganisme tersebut. Fermentasi digunakan secara luas dalam industri pangan, produksi minuman beralkohol, pembuatan roti, serta dalam biosintesis produk seperti antibiotik dan biofuel (Amara et al., 2023). Fermentasi juga dapat dilakukan dalam kondisi aerobik (dengan oksigen), yang memungkinkan produksi enzim dan bahan baku lainnya oleh mikroorganisme seperti *Aspergillus oryzae* dalam industri pangan dan farmasi (Budi et al., 2023). Dalam fermentasi menggunakan *Aspergillus oryzae*, sumber karbon yang umum digunakan adalah glukosa. Glukosa, sebagai gula sederhana, sangat efisien dalam mendukung pertumbuhan jamur dan produksi biomassa. Dalam proses fermentasi, glukosa diserap oleh *Aspergillus oryzae* dan digunakan untuk menghasilkan protein, lipid, dan enzim yang bermanfaat. Selain itu, glukosa juga memungkinkan kontrol yang lebih mudah

terhadap pH dan aerasi, yang penting untuk mengoptimalkan hasil fermentasi (Yafetto et al., 2022).

## **2.6 Sumber karbon**

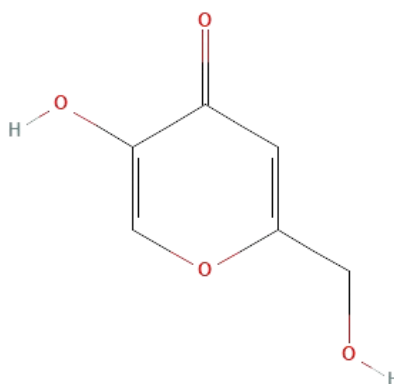
### **2.6.1 Glukosa**

Glukosa sering digunakan sebagai sumber karbon utama karena kesederhanaannya dan efisiensinya. Jamur filamentous seperti *Aspergillus oryzae* diketahui memiliki kemampuan untuk mengolah gula sederhana seperti glukosa dan fruktosa, menjadikannya ideal untuk produksi biomassa. Glukosa, khususnya, telah banyak dipelajari dan diterapkan dalam fermentasi terendam dan fermentasi berbasis padatan untuk membudidayakan jamur, karena mendukung pertumbuhan sel jamur dan produksi metabolit berharga seperti protein, lipid, dan enzim. Komposisi media, termasuk konsentrasi glukosa dan nutrisi lainnya, berperan penting dalam efisiensi proses fermentasi dan hasil biomassa jamur yang diinginkan (Yafetto et al., 2022). Selain glukosa, faktor lingkungan lain seperti pH dan aerasi juga memainkan peran penting dalam mengoptimalkan pertumbuhan *Aspergillus oryzae* selama fermentasi. Misalnya, *Aspergillus oryzae* tumbuh optimal dalam rentang pH antara 5 hingga 7, tergantung pada kondisi sistem fermentasi yang spesifik. Hal ini menjadikan media berbasis glukosa sangat cocok untuk fermentasi *Aspergillus oryzae*, karena pH dapat dikendalikan untuk memastikan pertumbuhan optimal dan hasil maksimal dari biomassa jamur (Daba et al., 2021).

### **2.6.2 Proses Metabolisme Glukosa dalam Fermentasi**

*Aspergillus oryzae* memanfaatkan glukosa melalui jalur glikolisis, yang mengubah glukosa menjadi asam piruvat. Dari sini, tergantung pada kondisi fermentasi seperti kadar oksigen dan pH, piruvat dapat diubah menjadi produk lain, seperti asam laktat atau etanol. Selain menghasilkan energi, glukosa sebagai sumber karbon utama dalam fermentasi mendukung pertumbuhan biomassa yang tinggi dari *Aspergillus oryzae* dan produksi enzim serta protein yang dapat digunakan dalam aplikasi pangan dan industri (Dzurendova et al., 2021). Glukosa sebagai sumber karbon yang mudah dimetabolisme mendukung produksi

mycoprotein yang kaya asam amino esensial, penting untuk kebutuhan nutrisi manusia. Selain glukosa, kondisi lingkungan seperti suhu, pH, dan ketersediaan oksigen sangat mempengaruhi efisiensi fermentasi *Aspergillus oryzae*. Optimasi parameter ini penting untuk meningkatkan yield biomassa dan efisiensi proses fermentasi (Amara et al., 2023).



**Gambar 6.** Struktur kimia asam kojat (Zohri et al., 2024)

## 2.7 Asam kojat

### 2.7.1 Karakteristik Umum Asam Kojat

Asam kojat adalah senyawa organik yang pertama kali diisolasi oleh Kinoshita pada tahun 1907 dan diproduksi oleh beberapa jenis jamur, seperti *Aspergillus oryzae* dan *Penicillium spp* (Zohri et al., 2024). Senyawa ini memiliki berbagai manfaat, terutama dalam industri kosmetik dan farmasi. Salah satu kegunaan utama asam kojat adalah kemampuannya dalam menghambat sintesis melanin, yang membuatnya efektif sebagai bahan aktif dalam produk perawatan kulit untuk mengatasi hiperpigmentasi, seperti melasma, flek hitam, dan bekas jerawat. Asam kojat bekerja dengan menghambat enzim tirosinase, yang berperan dalam proses konversi tirosin menjadi melanin (Oda et al., 2011).

### 2.7.2 Struktur Kimia dan Sifat Fisik

Asam kojat memiliki rumus kimia  $C_6H_6O_4$  dan termasuk dalam kelas asam hidroksi aromatik. Struktur kimianya terdiri dari cincin benzena yang mengandung dua gugus fungsional utama: gugus hidroksil (-OH) pada posisi 5 dan gugus karbonil (-COOH) pada posisi 4 cincin benzena. Gugus hidroksil

memberikan sifat polar pada senyawa ini, sedangkan gugus karbonil memberikan sifat asam (Zohri et al., 2024).

Nama Kimia	: 5-hidroksi-2-(hidroksimetil)-4H-piran-4-on
Rumus Kimia	: $C_6H_6O_4$
Berat Molekul	: 142,1 g/mol
Titik Leleh	: $151^{\circ}C - 154^{\circ}C$
Titik Didih	: $401,67^{\circ}C$ pada tekanan 760 mmHg
Spektrum UV	: 280 – 284 nm
Bentuk Kristal	: Jarum prisma tak berwarna (mengkristal tanpa perubahan di bawah sublimasi vakum).
Sifat Keasaman	: Merupakan kuinon-piron aktif polifungsional dengan sifat asam lemah, memiliki gugus hidroksil ( $OH^-$ ) reaktif pada karbon 5.
Kelarutan	: Larut dalam metanol, etanol, air, aseton, dimetil sulfoksida; sulit larut dalam kloroform dan eter (Zohri et al., 2024).

### 2.7.3 Keamanan dan Stabilitas Asam Kojat

Meskipun asam kojat menawarkan berbagai manfaat, penggunaannya perlu memperhatikan dosis yang tepat. Umumnya, konsentrasi asam kojat dalam produk kosmetik berkisar antara 1% hingga 4%. Dengan dosis yang tepat, asam kojat dapat memberikan efek pencerahan kulit yang efektif tanpa menimbulkan efek samping. Namun, penggunaan yang berlebihan atau dalam konsentrasi tinggi dapat menyebabkan iritasi, alergi, atau dermatitis kontak pada kulit sensitif. Selain itu, asam kojat dapat meningkatkan kepekaan kulit terhadap sinar ultraviolet (UV), yang berisiko menyebabkan kulit terbakar akibat paparan sinar matahari. Oleh karena itu, disarankan untuk menggunakan produk yang mengandung asam kojat di malam hari atau mengaplikasikan tabir surya di siang hari untuk melindungi kulit dari kerusakan akibat paparan sinar matahari (Phasha et al., 2022).

## **2.8 Ekstraksi Cair Cair**

### **2.8.1 Definisi**

Ekstraksi cair-cair adalah teknik pemisahan senyawa berdasarkan perbedaan kelarutan dalam dua pelarut yang tidak saling bercampur. Metode ini digunakan secara luas dalam industri farmasi, kimia, dan bioteknologi untuk isolasi dan pemurnian senyawa aktif dari larutan kompleks (Nurleni et al., 2023). Prinsip utama ekstraksi cair-cair didasarkan pada hukum distribusi Nernst, yang menyatakan bahwa pada kesetimbangan, rasio konsentrasi zat terlarut dalam dua fase yang tidak saling bercampur adalah konstan (Aji et al., 2017). Keberhasilan ekstraksi sangat dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti pH larutan, rasio pelarut terhadap volume larutan, dan suhu ekstraksi. pH medium dapat mempengaruhi kelarutan senyawa dan distribusinya antara fase air dan organik. Asam kojat, misalnya, lebih mudah terekstrak dalam kondisi pH rendah karena berada dalam bentuk molekul netral yang lebih larut dalam etil asetat (Stefyana Hernawati, 2019). Selain itu, rasio yang tepat antara fase organik dan fase air sangat penting untuk mencapai efisiensi ekstraksi optimal (Mardikasari et al., 2020). Suhu juga dapat mempengaruhi kelarutan dan koefisien distribusi senyawa target. Pada beberapa kasus, peningkatan suhu dapat meningkatkan efisiensi ekstraksi, tetapi juga dapat menyebabkan degradasi senyawa tertentu (Nurleni et al., 2023).

### **2.8.2 Pemilihan Pelarut untuk Ekstraksi Asam Kojat**

Pemilihan pelarut sangat penting dalam ekstraksi cair-cair karena mempengaruhi efisiensi pemisahan dan kemurnian senyawa hasil ekstraksi. Pelarut ideal harus memiliki selektivitas tinggi terhadap senyawa target, tidak bercampur dengan fase air, stabil secara kimia, dan mudah diuapkan untuk proses pemurnian selanjutnya (Aji et al., 2017). Etil asetat sering digunakan sebagai pelarut dalam ekstraksi asam kojat karena memiliki kelarutan yang baik terhadap senyawa ini dan tidak bercampur dengan air. Selain itu, etil asetat memiliki titik didih yang relatif rendah ( $\sim 77^{\circ}\text{C}$ ), sehingga dapat dengan mudah diuapkan pada tahap pemurnian lanjutan melalui teknik evaporasi atau distilasi vakum (Stefyana Hernawati, 2019). Alternatif lain seperti kloroform dan butanol juga dapat digunakan, tetapi etil asetat lebih disukai karena lebih ramah lingkungan dan

memiliki toksisitas yang lebih rendah dibandingkan dengan pelarut organik lainnya (Mardikasari et al., 2020).

## **2.9 Kromatografi**

### **2.9.1 Definisi Kromatografi**

Kromatografi adalah teknik pemisahan yang digunakan untuk memisahkan komponen-komponen dalam campuran berdasarkan perbedaan afinitas atau kecenderungan komponen-komponen tersebut untuk berinteraksi dengan dua fase yang berbeda, yaitu fase diam dan fase gerak. Fase diam adalah media tempat komponen campuran berinteraksi, sementara fase gerak bergerak melalui fase diam, membawa komponen dengan laju yang berbeda. Proses ini memanfaatkan perbedaan dalam kecepatan gerak komponen campuran sepanjang fase diam untuk memisahkan mereka secara efektif (Rohim, n.d.).

### **2.9.2 Jenis-Jenis Kromatografi**

Kromatografi dapat dibagi menjadi dua kategori utama berdasarkan media yang digunakan, yaitu kromatografi kolom dan kromatografi planar.

#### **a) Kromatografi Kolom**

Kromatografi kolom adalah teknik pemisahan di mana fase diam berupa bahan pengisi kolom, biasanya berupa bahan padat atau gel, yang ditempatkan dalam tabung kolom. Fase gerak yang digunakan mengalir melalui kolom ini untuk memisahkan komponen dalam sampel. Proses pemisahan terjadi ketika komponen-komponen campuran berinteraksi dengan fase diam, menyebabkan komponen-komponen tersebut bergerak dengan kecepatan yang berbeda. Teknik ini umumnya digunakan untuk pemisahan senyawa dalam jumlah besar atau untuk pemurnian senyawa tertentu (Syafi'i et al., 2018).

#### **b) Kromatografi Planar**

Kromatografi planar adalah teknik pemisahan di mana fase diam berupa lapisan tipis yang terletak di permukaan datar, seperti pelat tipis atau kertas saring. Fase gerak bergerak melalui fase diam ini akibat gaya kapilaritas atau gaya lainnya. Kromatografi planar mencakup kromatografi

lapis tipis (KLT) dan kromatografi kertas. Teknik ini lebih sering digunakan untuk pemisahan komponen-komponen dalam jumlah kecil, dan umumnya digunakan dalam analisis kualitatif (Rohim, n.d.).

### 2.9.3 Kromatografi Liquid

*Liquid chromatography–mass spectrometry* (LC-MS) merupakan satu-satunya teknik kromatografi cair yang menggunakan spektrometer massa sebagai detektornya. Penggunaan LC-MS dalam penelitian bioanalisis mulai berkembang sejak akhir tahun 1980-an. Keunggulan utama teknik ini terletak pada kemampuannya dalam menganalisis berbagai jenis senyawa, termasuk senyawa yang bersifat termolabil, sangat polar, bermassa molekul tinggi, bahkan protein (Bowers et al., 2019). Beberapa kelebihan utama dari LC-MS antara lain:

1. Spesifisitas tinggi

LC-MS menghasilkan data analisis yang sangat spesifik dan akurat berkat penggunaan spektrometer massa sebagai detektor.

2. Aplikasi luas dan praktis

Berbeda dengan GC-MS yang terbatas pada molekul volatil (umumnya di bawah 500 Da), LC-MS mampu menganalisis senyawa polar dengan berat molekul tinggi. Selain itu, proses preparasi sampelnya sederhana karena tidak memerlukan proses derivatisasi.

3. Fleksibilitas metode

LC-MS memungkinkan pengembangan berbagai jenis pengujian dengan cepat dan fleksibel sesuai kebutuhan.

4. Kaya informasi

LC-MS menghasilkan informasi kualitatif dan kuantitatif secara bersamaan. Spektrometer massa bekerja dengan cara mengionisasi molekul, kemudian memisahkan dan mengidentifikasi ion berdasarkan rasio massa terhadap muatan ( $m/z$ ) dan fragmentasinya (Agilent Technologies Inc., 2019).

Dua komponen penting dalam sistem LC-MS adalah sumber ion (*ion source*) dan analisis massa (*mass analyzer*). *Ion source* berfungsi membentuk ion dari molekul target, sedangkan *mass analyzer* akan memisahkan dan mendeteksi

ion-ion tersebut. Pemilihan jenis *ion source* dan *mass analyzer* disesuaikan dengan sifat kepolaran senyawa yang dianalisis karena masing-masing memiliki keunggulan dan keterbatasannya sendiri. Hasil analisis LC-MS/MS ditampilkan dalam bentuk kromatogram, yang menunjukkan puncak-puncak analit berdasarkan waktu retensinya. Dari kromatogram tersebut, dapat diperoleh informasi mengenai berat molekul dan jumlah senyawa dalam sampel (Alegantina et al., n.d.).

Pada prinsipnya, LC-MS memisahkan senyawa berdasarkan perbedaan kepolaran. Sistem ini terdiri dari kolom sebagai fase diam dan cairan sebagai fase gerak. Fase gerak didorong oleh tekanan tinggi menggunakan pompa, sedangkan sampel dimasukkan melalui penyuntikan. Di dalam kolom, terjadi pemisahan senyawa karena adanya perbedaan interaksi antara senyawa dengan fase diam. Senyawa yang memiliki interaksi lemah akan keluar lebih cepat, sedangkan senyawa dengan interaksi kuat akan keluar lebih lambat. Setelah keluar dari kolom, senyawa-senyawa tersebut akan masuk ke detektor, dianalisis, dan ditampilkan dalam bentuk kromatogram (Alegantina et al., n.d.).

## **2.10 Formulasi Krim dengan Asam Kojat**

### **2.10.1 Komponen Formulasi Krim**

Formulasi krim antihiperpigmentasi memerlukan kombinasi bahan aktif dan eksipien yang mendukung stabilitas dan efikasi. Komponen utama meliputi:

- Bahan Aktif : Asam kojat sebagai agen pemutih.
- Emulgator : Untuk menjaga kestabilan emulsi krim.
- Peningkat penetrasi : Untuk menembus lapisan kulit dan mencapai lapisan yang lebih dalam.
- Pengawet : Untuk mencegah kontaminasi mikroba.

Krim adalah bentuk sediaan semi-padat yang sering digunakan dalam bidang farmasi dan kosmetik untuk penggunaan topikal. Krim ini umumnya berupa emulsi yang bisa berbentuk minyak dalam air (O/W) atau air dalam minyak (W/O) dan mengandung bahan aktif untuk tujuan medis atau kosmetik. Proses formulasi krim memerlukan pemilihan bahan dasar yang tepat, termasuk

emulgator, pengental, serta bahan tambahan lainnya, guna memastikan stabilitas dan keefektifan sediaan tersebut. Krim umumnya digunakan untuk aplikasi topikal, memberikan manfaat untuk perawatan kulit, serta memiliki kemampuan untuk melembapkan dan menutrisi kulit. Krim memiliki banyak manfaat dalam perawatan kulit, di antaranya sebagai pelembab, pelindung, dan pengobatan topikal. krim dapat membantu memperbaiki kelembapan kulit dengan membentuk lapisan pelindung yang mengunci air, sehingga menjaga kulit tetap terhidrasi. Selain itu, krim juga sering digunakan untuk memberikan efek terapeutik, seperti mengurangi peradangan, meredakan gatal, atau sebagai pencerah kulit, tergantung pada bahan aktif yang digunakan dalam formulasi (Nealma, 2020).

Salah satu karakteristik penting dari krim adalah kemampuannya dalam mempertahankan kelembapan kulit. Penggunaan bahan emolien, seperti isopropil miristat, membantu meningkatkan penetrasi bahan aktif ke dalam lapisan kulit. Penetrasi yang baik memungkinkan bahan aktif untuk bekerja lebih efektif. Penetrasi ini penting dalam meningkatkan efektivitas terapi kulit, baik untuk perawatan estetika maupun medis (Saeedi et al., 2019). Dan penggunaan Pengawet dalam produk kosmetik, termasuk krim, berfungsi untuk mencegah kontaminasi mikroba yang dapat merusak kualitas dan keamanan produk. Mikroba seperti bakteri, jamur, atau ragi dapat berkembang biak dalam produk kosmetik, terutama yang mengandung air, menciptakan risiko infeksi atau reaksi kulit yang merugikan bagi pengguna. Oleh karena itu, pengawet ditambahkan untuk menjaga kestabilan dan keamanan produk selama masa pakainya. Penggunaan pengawet ini sangat penting dalam memastikan produk tetap aman untuk digunakan oleh konsumen sepanjang umur simpannya. Tanpa pengawet, produk kosmetik bisa terkontaminasi mikroba yang dapat menyebabkan kerusakan produk dan masalah kulit bagi penggunanya (Saeedi et al., 2019).

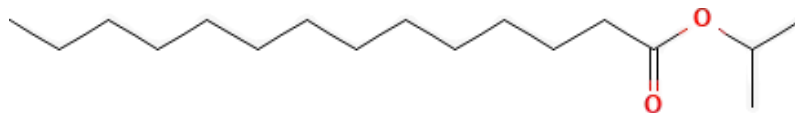
### **2.10.2 Stabilitas dan Efikasi Krim**

Stabilitas fisik dan kimia krim adalah aspek penting dalam formulasi produk. Stabilitas fisik mencakup homogenitas dan ketahanan emulsi terhadap pemisahan fase. Stabilitas kimia mengacu pada kemampuan bahan aktif untuk tetap efektif selama masa simpan. Faktor-faktor yang mempengaruhi stabilitas

krim termasuk pH, suhu, jenis emulgator, dan pengawet yang digunakan dalam formulasi. Evaluasi mutu fisik krim meliputi berbagai pengujian, seperti pengukuran pH, viskositas, daya sebar, dan uji stabilitas selama penyimpanan. Pengujian ini bertujuan memastikan bahwa krim memenuhi standar kualitas yang diperlukan untuk penggunaan yang aman dan efektif (Nealma, 2020). Stabilitas krim yang mengandung asam kojat dipengaruhi oleh pH dan keberadaan ion logam yang dapat memicu degradasi senyawa aktif. Oleh karena itu, formulasi harus dirancang sedemikian rupa agar pH berada pada kisaran optimal (pH 4-5). Efikasi krim diuji melalui analisis aktivitas tirosinase dan pengamatan klinis untuk memastikan pengurangan hiperpigmentasi secara signifikan (Nealma, 2020).

## 2.11 Morfologi Bahan

### 2.11.1 Isopropil Miristat



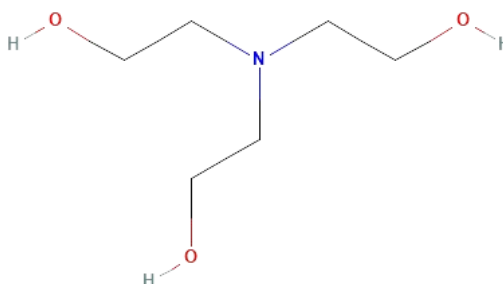
**Gambar 7.** Struktur kimia isopropil miristat (Dionisio et al., 2018)

Sinonim	: <i>Isopropyl myristate</i> , IPM
Rumus Kimia	: $C_{17}H_{34}O_2$
Berat Molekul	: 270.45 g/mol
Pemerian	: Isopropil miristat adalah cairan bening, tidak berwarna, dan hampir tidak berbau. Memiliki viskositas rendah dan tekstur licin yang menjadikannya ideal dalam berbagai formulasi farmasi dan kosmetik.
Titik Lebur	: Isopropil miristat memiliki titik lebur yang sangat rendah, sehingga pada suhu ruang tetap berbentuk cair.
Klasifikasi	: Isopropil miristat termasuk dalam kelompok ester lemak.

Morfologi : Berupa cairan bening, tidak berwarna, dengan tekstur licin dan sifat fisikokimia yang membuatnya mudah larut dalam pelarut organik dan minyak, tetapi tidak larut dalam air.(Dionisio et al., 2018)

Isopropil miristat  $C_{17}H_{34}O_2$  adalah ester yang terbentuk dari reaksi antara isopropil alkohol dan asam miristat. Isopropil miristat merupakan pelembab dengan karakteristik polar yang digunakan dalam kosmetik dan sediaan medis topikal untuk meningkatkan penyerapan kulit. Isopropil miristat telah banyak dipelajari dan digunakan sebagai peningkat penetrasi kulit. Saat ini, penggunaan utama isopropil miristat secara resmi diindikasikan sebagai bahan aktif dalam obat kumur pedikulisida tanpa resep(Dionisio et al., 2018).

### 2.11.2 Tietanolamin



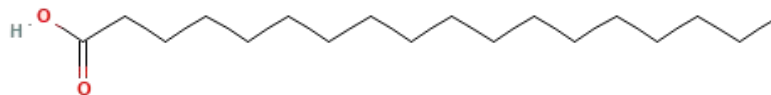
**Gambar 8.** Struktur kimia trietanolamin (Dionisio et al., 2018)

Sinonim	: TEA, 2,2',2''-Nitrilotriethanol, Tris(2-hidroksietil) amina
Rumus Kimia	: $C_6H_{15}NO_3$
Berat Molekul	: 149,19 g/mo
Pemerian	: Trietanolamin adalah cairan kental, tidak berwarna hingga kuning pucat, dengan bau khas amonia. Senyawa ini bersifat higroskopis dan larut dalam air serta pelarut organik polar.
Titik Lebur	: $21,2^{\circ}C$

Klasifikasi	: Trietanolamin termasuk dalam golongan amina tersier dan alkohol.
Morfologi	: Dalam kondisi standar, trietanolamin berbentuk cairan kental yang jernih atau sedikit kekuningan (Dionisio et al., 2018).

Trietanolamin adalah senyawa amino tersier yang merupakan amonia yang masing-masing hidrogennya digantikan oleh gugus 2-hidroksi etil. Senyawa ini berperan sebagai penyangga dan surfaktan. Senyawa ini merupakan senyawa amino tersier, triol, dan alkohol amino. Senyawa ini secara fungsional terkait dengan trietilamin. Senyawa ini merupakan basa konjugat dari trietanolammonium. Trolamin, yang juga disebut sebagai trietanolamin (TEA), merupakan amina tersier dan triol (Dionisio et al., 2018).

### 2.11.3 Asam Stearat



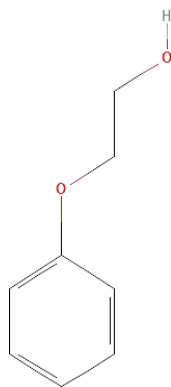
**Gambar 9.**Struktur kimia asam stearat (Dionisio et al., 2018)

Sinonim	: Asam oktadekanoat, <i>Stearic acid</i>
Rumus Kimia	: $C_{18}H_{36}O_2$
Berat Molekul	: 284,48 g/mol
Pemerian	: Asam stearat berupa padatan putih atau sedikit kekuningan, tidak berbau, dan memiliki tekstur lilin. Senyawa ini tidak larut dalam air tetapi larut dalam pelarut organik seperti etanol dan eter.
Titik Lebur	: 69,6°C
Klasifikasi	: Asam stearat termasuk dalam golongan asam lemak jenuh rantai panjang.

Morfologi : Asam stearat berbentuk kristal padat dengan struktur lamelar yang mempengaruhi sifat fisiknya, seperti titik lebur dan kelarutan (Dionisio et al., 2018).

Asam stearat, juga disebut asam oktadekanoat, adalah salah satu jenis asam lemak jenuh yang bermanfaat yang berasal dari banyak lemak dan minyak hewani dan nabati. Asam oktadekanoat adalah komponen asam lemak jenuh rantai lurus  $C_{18}$  dari banyak lipid hewani dan nabati. (Dionisio et al., 2018).

#### 2.11.4 Fenoksietanol



**Gambar 10.** Struktur kimia fenoksietanol (Dionisio et al., 2018)

Sinonim : 2-FENOKSIETANOL

Rumus Kimia :  $C_8H_{10}O_2$

Berat Molekul : 138.16 g/mol

Pemerian : Fenoksietanol adalah senyawa organik yang berupa cairan bening dengan bau yang lembut dan sedikit mirip dengan etanol. Senyawa ini banyak digunakan dalam industri kosmetik dan farmasi sebagai pengawet.

Titik Lebur :  $10-12^{\circ}C$  yang berarti senyawa ini berubah dari padat ke cair pada suhu tersebut.

Klasifikasi : Fenoksietanol termasuk dalam kelas senyawa ether fenil (fenol eter) dan alkohol. Senyawa ini sering digunakan

sebagai pengawet dan antiseptik dalam berbagai produk kosmetik dan farmasi.

**Morfologi** : Fenoksietanol adalah cairan jernih, tidak berwarna, dan tidak mudah menguap pada suhu kamar. Ia stabil pada suhu normal dan biasanya ditemukan dalam produk-produk yang membutuhkan sifat antimikroba (Dionisio et al., 2018).

Fenoksietanol adalah senyawa organik yang termasuk dalam kelompok alkohol dan eter fenil. Senyawa ini memiliki rumus kimia  $C_8H_{10}O_2$  dan biasanya ditemukan dalam bentuk cairan bening, tidak berwarna, dengan bau yang lembut. Fenoksietanol sering digunakan sebagai pengawet atau antiseptik dalam produk-produk kosmetik, farmasi, serta produk perawatan pribadi lainnya, seperti sabun, sampo, dan lotion, karena memiliki kemampuan untuk menghambat pertumbuhan mikroorganisme (Dionisio et al., 2018).

#### **2.11.5 Akuades**

Akuades, atau aqua destillata, adalah istilah yang merujuk pada air yang telah melalui proses distilasi untuk menghilangkan kotoran, mineral, dan mikroorganisme. Elektronik: Untuk membersihkan komponen elektronik yang sensitif terhadap kontaminasi tersebut menjadi air murni, sehingga menghasilkan air dengan kemurnian tinggi.

<b>Sinonim</b>	: Air suling, Air distilasi
<b>Rumus Kimia</b>	: $H_2O$
<b>Berat Molekul</b>	: 18,01528 g/mol
<b>Pemerian</b>	: Cairan jernih, tidak berwarna, tidak berbau, dan tidak berasa.
<b>Titik Lebur</b>	: $0^{\circ}C$ ( $32^{\circ}F$ )
<b>Klasifikasi dan Morfologi</b>	: $100^{\circ}C$ ( $212^{\circ}F$ ) pada tekanan 1 atm
<b>Struktur Kimia</b>	: Molekul air terdiri dari dua atom hidrogen yang terikat secara kovalen pada satu atom oksigen, membentuk struktur molekul $H_2O$ dengan sudut ikatan sekitar $104,5^{\circ}$ (Dionisio et al., 2018).

Penggunaan Akuades:

- Laboratorium
- Sebagai pelarut dalam pembuatan larutan kimia dan untuk membersihkan peralatan laboratorium.
- Industri Farmasi
- Digunakan dalam produksi obat-obatan dan produk medis lainnya.
- Kosmetik
- Sebagai bahan dasar dalam pembuatan produk perawatan kulit dan rambut.
- Industri Makanan dan Minuman
- Digunakan dalam proses produksi yang memerlukan air dengan kemurnian tinggi.

## **2.12 Evaluasi Krim**

### **2.12.1 Organoleptik**

Uji organoleptik merupakan pengenalan awal yang sederhana seobjektif mungkin. Uji organoleptik dilakukan dengan pengamatan terhadap bentuk, warna, bau, dan rasa (Depkes RI, 2000).

### **2.12.2 Homogenitas**

Homogenitas dilakukan untuk melihat penyebaran zat aktif pada suatu sediaan krim. Uji homogenitas dilakukan dengan cara mengamati warna sediaan secara visual dan memperhatikan apakah ada bagian-bagian yang tidak tercampur dengan baik di dalam suatu sediaan krim. Krim dinyatakan homogen jika terdapat persamaan warna yang merata secara keseluruhan dan tidak ada partikel di dalam krim (Ida & Sitti, 2012).

### **2.12.3 pH**

pH merupakan bagian penting yang ada di setiap sediaan yang bertujuan untuk mengukur keasaman suatu sediaan (Ansel, 2005). Permukaan kulit memiliki pH pada rentang 4,5 – 8,5 oleh karena itu pH sediaan yang akan dibuat memiliki rentang tersebut. Pada rentang tersebut bahan aktif lebih stabil dan dapat mengurangi bahan pengawet yang digunakan (Thamrin, 2012).

#### **2.12.4 Viskositas**

Viskositas adalah gesekan interval, gaya viskos melawan gerakan sebagai fluida relatif terhadap yang lain. Viskositas memiliki alMektildis,2018 disebut sebagai viskometer yang berfungsi untuk mengukur koefisien zat. Persyaratan untuk nilai viskositas krim adalah 2000 – 50000 cP (Mektildis,2018).

#### **2.12.5 Daya sebar**

Daya sebar adalah kemampuan suatu sediaan untuk menyebar ditempat dimana sediaan itu diaplikasikan dan salah satu karakteristik yang bertanggung jawab dalam efektivitas sediaan. Persyaratan daya sebar krim yaitu 5 cm – 7 cm (Lumentut, 2018). Penentuan daya sebar dilakukan dengan extensometer, yaitu dimana sampel diletakkan dengan volume tertentu di pusat antara dua lempeng gelas, dimana lempeng atasnya dibebani dengan anak timbangan yang diletakkan diatasnya (Khairunnissa, 2016).

