

Formulasi krim nanopartikel sediaan kosmetik pemutih kulit yang mengandung Ekstrak Kulit Delima (*Punica granatum* L.) dan Ekstrak Biji Alpukat (*Persea americana* Mill.)

Laporan Tugas Akhir

Erna Diastuti

191FF04023



Universitas Bhakti Kencana

Fakultas Farmasi

Program Strata I Farmasi

Bandung

2021

ABSTRAK

Formulasi krim nanopartikel sediaan kosmetik pemutih kulit yang mengandung ekstrak kulit delima (*Punica granatum L.*) dan ekstrak biji alpukat (*Persea americana Mill.*)

Oleh :

Erna Diastuti

191FF04023

Hiperpigmentasi adalah keadaan perubahan warna pada kulit menjadi lebih gelap, dikarena adanya peningkatan sintesis melanin atau peningkatan jumlah melanosit pada lapisan kulit. Produk kosmetik di Indonesia yang mengandung zat kimia seperti hidrokuinon sudah banyak dipasarkan, yang dimana hidrokuinon sendiri mempunyai efek samping pengelupasan kulit menjadi berwarna kemerahan dan menipis. Kulit buah delima (*Punica granatum L.*) dan biji alpukat (*Persea americana Mill.*) merupakan tanaman yang mengandung senyawa yang mempunyai aktivitas menghambat enzim tirosinase. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui formula sediaan krim nanopartikel stabilitas fisik yang baik dan memiliki aktivitas penghambat terhadap enzim tyrosinase. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa ekstrak kulit delima dan ekstrak biji alpukat dapat diformulasikan menjadi krim nanopartikel antihiperpigmentasi yang baik, memiliki pH dan viskositas yang baik dan stabil. Memiliki ukuran partikel, indeks polidispersitas dan zeta potensial yang memenuhi syarat. Pada pengujian statistik pH dan viskositas selama penyimpanan 28 hari memiliki nilai $>0,05$ yang artinya tidak terdapat perbedaan bermakna. Hasil uji aktivitas menunjukkan bahwa ekstrak kulit delima dengan nilai IC_{50} 363 $\mu\text{g/ml}$ dan ekstrak biji alpukat 93,02 $\mu\text{g/ml}$ memiliki daya hambat aktivitas enzim tirosinase yang kuat. Sedangkan untuk krim dengan ekstrak kombinasi tidak memiliki aktivitas sebagai pemutih wajah.

Kata Kunci: krim nanopartikel, nanoemulsi, pemutih kulit, ekstrak kulit delima, ekstrak biji alpukat

ABSTRACT

Nanoparticle cream formulation for skin whitening cosmetic preparations containing pomegranate peel extract (Punica granatum L.) and avocado seed extract (Persea americana Mill.)

By:

Erna Diastuti

191FF04023

Hyperpigmentation is a state of discoloration of the skin to become darker, due to increased cutaneous deposition, either due to increased synthesis of melanin or an increase in the number of melanocytes in the skin layer. There are many cosmetic products in Indonesia that contain chemicals such as hydroquinone, where hydroquinone itself has the side effect of exfoliating the skin to become reddish and thin. Pomegranate peel (Punica granatum L.) and avocado seed (Persea americana Mill.) are plants that contain compounds that have activity that inhibits the tyrosinase enzyme. This study aims to determine the formulation of nanoparticle cream preparations with good physical stability and inhibitory activity against the tyrosinase enzyme. The results of this study indicate that pomegranate peel extract and avocado seed extract can be formulated into good antihyperpigmentation nanoparticle creams, have good and stable pH and viscosity. Have qualified particle size, polydispersity index and zeta potential. In statistical tests of pH and viscosity during 28 days of storage, the value was > 0.05 , which means that there was no significant difference. The activity test results showed that pomegranate peel extract with IC₅₀ value of 363 g/ml and avocado seed extract 93.02 g/ml had a strong inhibitory power of the tyrosinase enzyme activity. Meanwhile, creams with combination extracts did not have activity as a face whitener.

Keywords: *Nanoparticle cream, Nanoemulsions, skin whitening, pomegranate bark extract, avocado seed extract.*

LEMBAR PENGESAHAN

Formulasi krim nanopartikel sediaan kosmetik pemutih kulit yang mengandung Ekstrak Kulit Delima (*Punica granatum L.*) dengan Ekstrak biji alpukat (*Persea americana Mill.*)

Proposal Penelitian

Diajukan untuk memenuhi persyaratan kelulusan Sarjana Farmasi

Erna Diastuti

191FF04023

Bandung, 11 januari, 2021

Menyetujui,

Pembimbing Utama,



(apt. Deny Puriyani Azhary, M.Si.)

NIDN. 0416057103

Pembimbing Serta,



(apt. Dadih Supriadi, M.Si.)

NIDN. 0414097802

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa, karena atas berkat dan rahmat-Nya, penulis dapat menyelesaikan Laporan Tugas Akhir berjudul “Formulasi Krim Nanopartikel sediaan Kosmetik Pemutih Kulit yang Mengandung Ekstrak Kulit Delima (*Punica granatum* L.) dan Ekstrak Biji Alpukat (*Persea americana* Mill.)”.

Laporan Tugas Akhir ini disusun untuk memenuhi persyaratan kelulusan Program Strata 1 pada jurusan Farmasi Universitas Bhakti Kencana. Penulis menyadari bahwa, penyusunan Laporan Tugas Akhir ini tidak terlepas dari dukungan berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis mengucapkan terima kasih kepada:

1. Dr. apt. Entris Sutrisno, S.Farm., MH Kes selaku Rektor Universitas Bhakti Kencana.
2. Dr. apt. Patonah Hasimun., M.Si selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Bhakti Kencana Bandung
3. apt. Aris Suhardiman., M.Si selaku Ketua Prodi S1 Farmasi.
4. apt. Deny Puriyani Azhary, M.Si. selaku pembimbing utama yang telah senantiasa membimbing dan mengarahkan penulis dalam menyelesaikan penyusunan Skripsi.
5. apt. Dadih Supriadi, M.Si. selaku pembimbing serta yang telah senantiasa membimbing dan mengarahkan penulis dalam menyelesaikan penyusunan Skripsi.
6. Selaku penguji yang telah memberikan dukungan, bantuan dan saran;
7. Seluruh staf pengajar dan karyawan Jurusan Farmasi Universitas Bhakti Kencana atas ilmu, dukungan dan bantuan yang telah diberikan;
8. Fenty Yuniar, Erika Dinda selaku team skripsi nanopartikel yang telah memberi dukungan dalam menyelesaikan penyusunan Skripsi;
9. Orang tua/wali dan keluarga tercinta yang telah memberikan dukungan penuh dalam menyelesaikan penyusunan Skripsi.

Penulis menyadari akan keterbatasan kemampuan dan pengetahuan penulis dalam penyusunan Laporan Tugas Akhir ini. Oleh karena itu, penulis sangat terbuka untuk menerima saran dan kritik yang bersifat membangun demi perbaikan dan kesempurnaan skripsi ini.

Bandung, 2021

Penulis

DAFTAR ISI

ABSTRAK	i
ABSTRACT	ii
LEMBAR PENGESAHAN	iii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI	v
DAFTAR GAMBAR DAN ILUSTRASI	viii
DAFTAR TABEL	ix
DAFTAR LAMPIRAN	x
BAB I. PENDAHULUAN	1
I.1. Latar Belakang	1
I.2. Rumusan masalah	2
I.3. Tujuan dan manfaat penelitian	2
I.4. Hipotesis penelitian	2
I.5. Tempat dan waktu Penelitian	3
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	4
II.1. Kulit	4
II.1.1. Definisi Kulit	4
II.1.2. Struktur Kulit	4
II.1.3. Fungsi Kulit	6
II.1.4. Sistem penghantaran obat melalui kulit	7
II.2. Hiperpigmentasi	8
II.3. Buah Delima (<i>Punica granatum L.</i>)	9
II.3.1. Definisi Buah Delima (<i>Punica granatum L.</i>)	9
II.3.2. Klasifikasi Buah Delima (<i>Punica granatum L.</i>)	9
II.3.3. Kandungan Senyawa dan Khasiat Kulit Buah Delima	10
II.4. Biji Alpukat (<i>Persea americana Mill.</i>)	10
II.4.1 Definisi Biji Alpukat (<i>Persea americana Mill.</i>)	10
II.4.2. Klasifikasi Biji Alpukat (<i>Persea americana Mill.</i>)	10
II.4.3. Kandungan Senyawa dan Khasiat Biji Alpukat	11
II.5. Eksiipien	11
BAB III. METODOLOGI PENELITIAN	13
III.1 Lokasi dan Waktu Penelitian	13

III.2 Subyek Penelitian	13
III.4 Metode Pengumpulan Data	13
III.5 Analisis Data	13
BAB IV. PROSEDUR PENELITIAN	14
IV.1. Pengumpulan dan Pemeriksaan Bahan	14
IV.2. Alat.....	14
IV.3. Bahan	14
IV.4. Prosedur Pembuatan.....	14
IV.4.1 Pembuatan Nanoemulsi	14
IV.4.2 Pembuatan basis krim	15
IV.4.3 Pembuatan krim nanopartikel	15
IV.5. Evaluasi Sediaan Krim Nanopartikel.....	16
IV.5.1. Penentuan ukuran partikel, indeks polidispersitas dan zeta potensial	16
IV.5.2. Stabilitas emulsi	16
IV.5.3. Uji sentrifugasi.....	16
IV.5.4. Uji viskositas.....	16
IV.5.5. Uji derajat keasaman (pH)	17
IV.5.6. Uji aktivitas penghambat enzim tirosinase	17
BAB V. HASIL DAN PEMBAHASAN	18
V.1 Pembuatan Nanoemulsi.....	18
V.2 Pembuatan basis krim.....	19
V.3 Pembuatan Sediaan krim Nanopartikel	20
V.3.1 Uji Organoleptik.....	21
V.4 Uji stabilitas emulsi	22
V.4.1 Stabilitas pH emulsi	22
V.4.2 Stabilitas viskositas emulsi	24
V.5 Penentuan ukuran partikel, indeks polidispersitas dan zeta potensial.....	25
V.5.1 Ukuran Partikel	25
V.5.2 Zeta potensial	26
V.6 Uji Sentrifugasi.....	27
V.7 Pengujian stabilitas (<i>freeze and thaw</i>).....	28
V.7.1 Stabilitas pH <i>freeze thaw</i>	28
V.7.2 Stabilitas Viskositas <i>freeze thaw</i>	29
V.8 Uji Aktivitas Penghambat Enzime Tirosinase.....	30

BAB VI. KESIMPULAN DAN SARAN	32
VI.1 Kesimpulan	32
VI.2 Saran.....	32
DAFTAR PUSTAKA.....	33
LAMPIRAN.....	35

DAFTAR GAMBAR DAN ILUSTRASI

Gambar II.1 Struktur Lapisan Kulit	4
Gambar II.2 Rute penghantaran obat melalui kulit.....	7
Gambar II.3 Buah delima (<i>Punica granatum</i> L.).....	9
Gambar II.4 Biji alpukat (<i>Persea americana</i> Mill.).....	10
Gambar V.1 Hasil nanoemulsi	18
Gambar V.2 Grafik evaluasi pH nanoemulsi	19
Gambar V.3 basis krim	20
Gambar V.4 Krim nanopartikel	21
Gambar V.5 Grafik evaluasi pH krim nanopartikel.....	23
Gambar V.6 Grafik evaluasi viskositas krim nanopartikel.....	24
Gambar V.7 hasil uji sentrifugasi	27
Gambar V.8 Stabilitas pH (<i>freeze thaw</i>)	28
Gambar V.9 Stabilitas viskositas (<i>freeze thaw</i>)	29

DAFTAR TABEL

Tabel IV.1 Formula Nanoemulsi	14
Tabel IV.2 Formula basis krim	15
Tabel IV.3 Formula krim nanopartikel	15
Tabel V.1 Formula nanoemulsi.....	18
Tabel V.2 Formula basis krim	19
Tabel V.3 Formula krim nanopartikel	20
Tabel V.4 Data hasil uji organoleptik krim nanopartikel	21
Tabel V.5 Data hasil pengujian ukuran partikel, indeks polidispersitas dan zeta potensial	25
Tabel V.6 Hasil Uji sentrifugasi	27
Tabel V.7 Hasil Uji Aktivitas Penghambat Enzime Tirosinase.....	31

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Surat pernyataan bebas plagiasi	35
Lampiran 2 Surat persetujuan untuk dipublikasikan di media on line.....	35
Lampiran 3 Formulasi sediaan krim nanopartikel	36
Lampiran 4 Hasil pengujian ukuran partikel, indeks polidispersitas dan zeta potensial	38
Lampiran 5 Data hasil statistik pengujian pH.....	42
Lampiran 6 Data hasil statistik pengujian viskositas	43
Lampiran 7 Data hasil statistik pengujian pH (<i>freeze thaw</i>).....	44
Lampiran 8 Data hasil statistik pengujian viskositas (<i>freeze thaw</i>).....	45
Lampiran 9 Dokumentasi penelitian.....	46
Lampiran 10 Hasil Pengujian Aktivitas Penghambat Enzime Tirosinase.....	49
Lampiran 11 Bukti Screenshoot WA Izin Menggunakan Tanda Tangan Secara Virtual.....	50

BAB I. PENDAHULUAN

I.1. Latar Belakang

Kulit ialah salah satu organ terbesar pada tubuh yang melapisi keseluruhan tubuh, berguna untuk menutupi dan melindungi daging dan berbagai organ yang ada di dalam tubuh. Kulit memiliki fungsi mencegah kehilangan cairan pada tubuh secara berlebihan, dan menahan terhadap kemungkinan masuknya zat-zat di lingkungan seperti zat kimia, mikroorganisme dan sinar ultraviolet. Selain itu berfungsi untuk proteksi terhadap gaya mekanik seperti pergesekan, getaran dan deteksi perubahan fisik di lingkungan, maka dapat terhindar dari stimulus-stimulus yang tidak nyaman. Kulit memiliki lapisan-lapisan yaitu epidermis, dermis dan hypodermis (Magdalena et al., 2016).

Hiperpigmentasi yakni salah satu kasus kulit yang disebabkan karena adanya peningkatan zat melanin kulit. Peningkatan sintesis melanin secara lokal maupun distribusi melanin yang tidak merata yang dapat memunculkan pigmentasi lokal maupun mencuat bercak hitam pada bagian tertentu (spot) (Purnamasari et al., 2020). Hiperpigmentasi karena paparan sinar UV terjadi karena stimulasi aktivitas enzim tirosinase dan tingkatan jumlah melanosit yang memproduksi melanin, akibatnya transfer melanosom dari melanosit ke keratinosit hendak meningkat, sehingga jumlah melanin menjadi meningkat.

Produk kosmetik di Indonesia yang memiliki zat kimia semacam hidrokuinon telah banyak dipasarkan, yang dimana hidrokuinon sendiri memiliki dampak samping pengelupasan kulit jadi bercorak kemerahan serta menipis. BPOM sudah melarang pemakaian hidrokuinon di dalam kosmetik, sebaliknya asam tirosinase cuma buat penyembuhan hiperpigmentasi. Bersumber pada perihal tersebut wajib untuk tidak menggunakan zat kimia dalam kosmetik yang bisa menimbulkan terbentuknya iritasi pada kulit (BPOM RI. 2008). Peningkatan produk kosmetik yang berawal dari bahan utama alam yang memberikan efektivitas sebagai pemutih wajah diharapkan memiliki aktivitas yang dapat menghambat enzim tirosinase yang bekerja menghambat melanin. Sementara itu, kulit buah delima (*Punica granatum L.*) dan biji alpukat (*Persea americana Mill.*) merupakan tanaman yang mempunyai aktivitas antihiperpigmentasi. Penelitian sebelumnya menyatakan bahwa, ekstrak kulit delima memiliki aktivitas sebagai pemutih kulit karena dapat mempengaruhi proses melanogenesis melalui penghambatan enzim tyrosinase, dimana senyawa yang berperan yaitu polifenol seperti asam oleat dan asam galat (Bhakti et al. 2016). Sedangkan ekstrak biji alpukat mengandung senyawa katekin yang memiliki aktivitas sebagai pemutih kulit melalui

mekanisme penghambatan enzim tirosinase (Laksmiani et al., 2020).

Penggunaan nanoteknologi di bagian kosmetik dan farmasi dari mulai sistem koloid (*colloidal system*) tergolong nanoemulsi, nanosuspensi, dan nanopartikel. Nanoemulsi merupakan ketepatan homogenisasi penyaluran dua bahan cair yang tidak larut satu sama lain. Krim nanopartikel terbukti dapat meningkatkan atau menjaga keelastisan terhadap kulit. Penerapan krim nanopartikel yang berukuran minim dari 300 nm, hingga kelembaban kulit akan bertambah sebesar 5% dibandingkan dengan krim biasa yang memiliki ukuran partikel diatas 1000 nm (Rahmi et al., 2013).

Penelitian ini bertujuan untuk memformulasikan krim nanopartikel sebagai anti hiperpigmentasi yang memiliki kombinasi ekstrak kulit buah delima dan ekstrak biji alpukat. Sediaan krim ini dipilih agar mempunyai keunggulan dari bentuk sediaan yang lain seperti memiliki penyebaran yang merata, lebih cepat berpenetrasi pada kulit, mudah diusap dan mudah dicuci oleh air, terlebih pada sediaan krim emulsi minyak dalam air (M/A). Hasil penelitian ini diharapkan dapat menghasilkan sediaan krim dengan efek anti hiperpigmentasi dari ekstrak kulit delima dan ekstrak biji alpukat yang baik, stabil, efektif dan aman.

1.2. Rumusan masalah

Dalam penelitian ini, ada beberapa permasalahan yang berkaitan dengan pembuatan sediaan krim nanopartikel antihiperpigmentasi, diantaranya adalah :

1. Bagaimana formulasi sediaan krim nanopartikel antihiperpigmentasi dengan menggunakan kombinasi ekstrak kulit buah delima dan ekstrak biji alpukat yang tepat untuk mendapatkan stabilitas fisik yang baik?
2. Apakah dengan menggunakan kombinasi dua zat aktif tersebut akan memberikan aktivitas sebagai antihiperpigmentasi yang baik dalam menghambat aktivitas enzim tirosinase?

1.3. Tujuan dan manfaat penelitian

Dengan dilakukannya penelitian ini bertujuan untuk mengetahui formula sediaan krim nanopartikel yang menggunakan kombinasi zat aktif dari bahan alam sebagai antihiperpigmentasi memberikan aktivitas yang baik terhadap kulit dan supaya bisa mengurangi penggunaan zat aktif dari bahan kimia yang dapat memberikan efek samping kurang baik terhadap kulit.

1.4. Hipotesis penelitian

Dengan menggunakan kombinasi zat aktif dari bahan alam yang memiliki aktivitas sebagai antihiperpigmentasi yang akan mengurangi terjadinya peningkatan melanin yang

menyebabkan noda hitam atau bercak di tempat-tempat tertentu, sehingga formula ini akan jauh lebih baik dari formula krim yang mengandung bahan kimia di pasaran.

1.5. Tempat dan waktu Penelitian

Waktu penelitian dilakukan pada bulan februari hingga agustus 2021 dan bertempat di Laboratorium Teknologi Farmasi, Universitas Bhakti Kencana Bandung di Jl. Soekarno Hatta No. 754 Bandung.

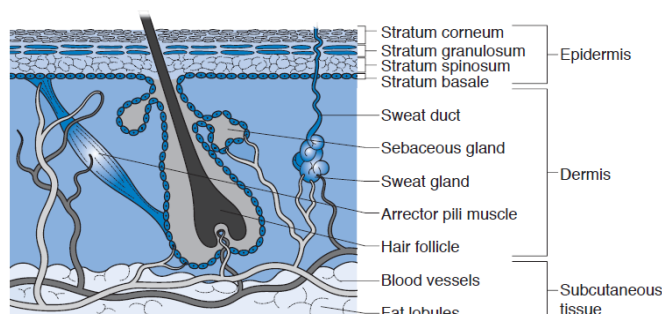
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

II.1. Kulit

II.1.1. Definisi Kulit

Kulit ialah bagian terluar dari manusia dan memiliki banyak fungsi, termasuk bertindak sebagai penghalang air, melindungi tubuh dari suhu ekstrim, dan mencegah kerusakan dari sinar matahari dan bahan kimia berbahaya. Dalam manfaat melindungi dari sinar matahari yang berbahaya, kulit terkena sinar ultraviolet (UV). Radiasi ultraviolet (UV) dari matahari memiliki berbagai efek buruk pada kulit, salah satunya adalah mengakibatkan hiperpigmentasi (Magdalena et al., 2016).

II.1.2. Struktur Kulit



Gambar II.1 Struktur Lapisan Kulit

(Aulton & Taylor, 2013)

Menurut (Kalangi, 2013) struktur kulit terdiri dari 3 bagian yaitu : epidermis (lapisan atas), dermis (lapisan tengah), dan hipodermis atau subkutan (lapisan bawah).

1. Epidermis

Lapisan paling luar dari kulit dengan adanya epitel berlapis gepeng dengan lapisan tanduk, disusun dengan lapis-lapis sel (keratinosit) dan tidak memiliki pembuluh darah. Sel keratinosit diregenerasi dengan mitosis sel pada lapisan basal dan bertahap bergeser ke bagian permukaan dari epitel. Selama proses, sel akan mengalami perubahan, pembesaran dan filamen keratin terkumpul dalam sitoplasma, kemudian akan menuju permukaan lalu sel ini mati kemudian akan lepas atau terkelupas dengan sendirinya, dimana membutuhkan waktu 20-30 hari untuk mencapai permukaan.

a. Stratum basale

Lapisan basal berada di bagian terdalam mengandung satu lapis sel yang berderet di atas permukaan membran basal dan melekat pada dermis di bagian bawahnya. Sel berbentuk silindris ataupun kuboid, berinti besar apabila dibandingkan dengan ukuran selnya, serta memiliki sitoplasma jenis basofilik. Sel-sel pada lapisan ini menuju ke permukaan untuk memberikan sel-sel pada lapisan yang lebih atas atau dekat dengan permukaan. Geraknya akan lebih cepat apabila terdapat luka, dan regenerasi atau pembaharuan dalam keadaan normalnya relatif cepat.

b. *Stratum spinosum*

Lapisan ini tersusun dari banyak lapis sel dengan bentuk poligonal disertai inti bentuk lonjong, dan sitoplasma mengarah kebiruan. Jika diamati menggunakan lensa objektif yang dibesarkan 45x akan terlihat taju-taju dengan adanya desmosome yang melekatkan satu sel dengan sel lain di dinding sel yang bersebelahan dengan sel lainnya.

c. *Stratum granulosum*

Lapisan granulosum memiliki lapis sel gepeng hingga 2-4, dimana di lapisan ini terdapat beberapa granula basofilik (granula kerato-hialin).

d. *Stratum lusidum*

Lapisan lusidum tersusun oleh lapisan sel gepeng sebanyak 2-3 yang dapat ditembus oleh adanya cahaya, tidak terdapat organel atau inti pada sel di lapisan lusidum ini. Lapisan lusidum memiliki adhesi yang kurang sehingga hanya memperlihatkan garis berupa celah yang memisahkan lapisan stratum korneum dari lapisan-lapisan lain di bagian bawah.

e. *Stratum korneum*

Lapisan korneum mengandung lapisan dengan sel-sel mati yang tidak berinti, berbentuk pipih, dan terdapat keratin sebagai pengganti sitoplasma. Permukaan pada lapisan ini berupa sisik dari zat tanduk yang mengalami dehidrasi dan akan mengelupas.

2. Dermis

Dermis terletak dibawah epidermis yang dipisahkan oleh membrane basal. Dermis memiliki ketebalan sekitar 15 sampai 40 kali tebal epidermis, terdiri dari 3 lapisan yaitu :

- a. *Papillary layer*, terdapat pada area yang paling dekat dengan epidermis, memiliki komponen serat tipis, banyak terdapat kapiler dan di ujungnya terdapat saraf sensorik dan sitoplasma.
 - b. *Subpapillary layer*, terdapat di bawah area papillary layer berisi komponen yang sama dengan lapisan papiler.
 - c. *Reticular layer* merupakan bagian terbesar di dermis memiliki jaringan ikat yang padat dan terdiri dari komponen serat.
3. Hipodermis

Hipodermis atau subkutis merupakan lapisan tebal yang terdapat di jaringan ikat subkutan areolar, mengandung banyak jaringan adiposa dan terletak di bawah dermis. Batas dermis dan subkutis tidak terlihat jelas karena serat dari kedua lapisan tersebut bersatu. Adanya lapisan ini penting karena memungkinkan otot untuk bergerak bebas sehingga tidak terjadi ketegangan pada kulit yang dapat mengakibatkan robeknya jaringan. Hipodermis berfungsi untuk penyimpanan energi, pengaturan temperatur, dan sebagai pelindung mekanik tubuh.

II.1.3. Fungsi Kulit

Berikut ini merupakan fungsi dari kulit, diantaranya (Magdalena et al., 2016):

- a. Perlindungan

Kulit memiliki fungsi yaitu melindungi tubuh dari kondisi *water loss*, mikroorganisme, dan bahan kimia juga bahan mekanik yang menyebabkan iritasi.
- b. Pengaturan suhu tubuh

Didalam kulit terdapat pembuluh darah serta kelenjar keringat untuk menjaga dan pengaturan suhu tubuh.
- c. Ekskresi

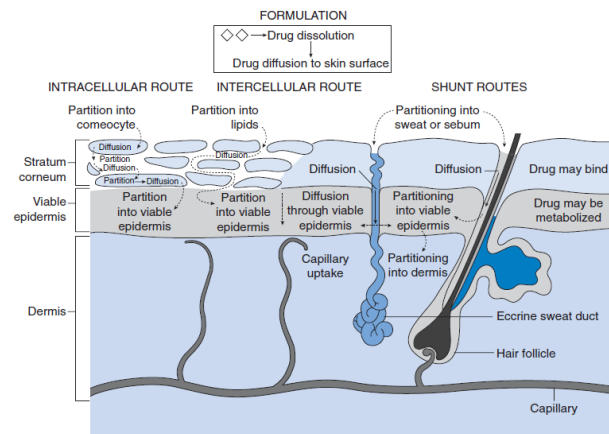
Melalui kelenjar, kulit mengekskresikan air, zat berlemak dan berbagai ion seperti Natrium.
- d. Sintesis Vitamin D

Kulit dapat mensintesis vitamin D bersama dengan radiasi ultraviolet/sinar matahari. Dimana vitamin D ini berguna untuk tumbuh dan berkembangnya tulang (Sloane, 2004).
- e. Sensori

Kulit memiliki struktur saraf sensorik khusus pada epidermis, dermis dan hipodermis yang dapat mendeteksi berbagai stimulus dari lingkungan seperti, perubahan suhu, sentuhan, tekanan dan nyeri.

II.1.4. Sistem penghantaran obat melalui kulit

Sistem penghantaran obat topikal merupakan penerapan formulasi pada kulit untuk mengobati gangguan lokal, yaitu tujuannya adalah untuk mempertahankan *Active Pharmaceutical Ingredient* (API) dalam kulit.. Setelah molekul obat berada di lapisan luar stratum korneum, molekul obat tersebut memiliki tiga potensi rute penghantaran untuk melintasi kulit, yaitu (Aulton & Taylor, 2013):



Gambar II.2 Rute penghantaran obat melalui kulit

(Aulton & Taylor, 2013)

1) *Shunt routes*

Pada rute ini molekul obat akan berpartisi melalui kelenjar keringat atau sebum sebelum berdifusi melawan arus keluar dari kelenjar.

2) *Intercellular route*

Pada rute ini molekul obat akan berpartisi ke dalam *lipid bilayer* diantara korneosit, kemudian berdifusi melalui rute yang berliku-liku dalam *lipid domain* secara terus-menerus mengikuti mortar di '*brick wall*'.

3) *Intracellular route*

Pada rute ini molekul obat akan berpartisi kedalam korneosit yang bersifat hidrofil, lalu berdifusi di dalam korneosit dan berpartisi ke dalam *intercellular lipid domain*. Setelah itu, molekul obat akan berdifusi melalui daerah lipoidal yang sebelumnya telah berulang kali berpartisi dan berdifusi melalui keratin dalam korneosit dan kemudian *intercellular lipid*.

II.2. Hiperpigmentasi

Hiperpigmentasi adalah keadaan perubahan warna pada kulit menjadi lebih gelap, dikarenakan deposisi kutaneus meningkat, baik karena peningkatan sintesis melanin atau peningkatan jumlah melanosit pada lapisan kulit. Meningkatnya jumlah melanosit yang memproduksi melanin, mengakibatkan peningkatan transfer melanosom dari melanosit ke keratinosit, sehingga jumlah melanin akan lebih tinggi. Jumlah melanin yang tinggi dan abnormal akan menyebabkan kondisi hiperpigmentasi. Peningkatan proses melanogenesis secara lokal serta distribusi melanin yang tidak merata dapat menimbulkan pigmentasi setempat atau spot. Beberapa jenis hiperpigmentasi diantaranya hiperpigmentasi pasca peradangan, melasma, lentigo dan *freckles* (Lynde et al., 2006).

Hiperpigmentasi secara umum dapat diakibatkan oleh dua faktor yaitu faktor dalam meliputi, hormone, faktor genetik mempengaruhi ukuran dari melanin dan inflamasi, sedangkan faktor luar yang umum terjadi yaitu paparan sinar UV dan obat-obatan. Faktor lingkungan contohnya paparan sinar matahari menyebabkan aktivitas enzim tirosinase meningkat sehingga produksi melanin meningkat, maka akumulasi didalam keratinosit akan memberi warna coklat (*tanning*). Hiperpigmentasi dapat diatasi dengan penggunaan bahan-bahan penghambat enzim tirosinase seperti hidroquinon, aloesin, arbutin, asam kojik, hidroksikumarin dan lain-lain (Angelia et al., 2019).

Skin whitening adalah bahan kimia atau bahan lain yang memiliki khasiat untuk memutihkan kulit atau memucatkan noda hitam pada kulit. Pemutih kulit sangat berguna bagi wajah yang mengalami berbagai masalah, karena dapat mengurangi warna hitam pada wajah dan mengembalikan kecerahan kulit. Pada proses melanogenesis memiliki system yang sangat rumit dan terbagi tiga bagian, yaitu transport, degradasi dan sintesis melanin. Tirosinase memiliki bentuk yang paling berperan dalam sintesis melanin memberikan warna kulit pada manusia. Salah satu factor yang terpenting ialah stress oksidatif dapat meningkatkan sintesis melanin (Hu et al., 2020).

Stress oksidatif juga dapat merubah suatu keadaan dimana oksidasi dan reduksi (redoks) pada sel membran protein dalam sel kulit yang akan mengakibatkan terjadinya melanogenesis. Tirosinase ialah enzim penting yang mengkatalis dan menentukan kecepatan proses produksi melanin. Oleh karena itu, penghambatan aktivitas tirosinase adalah mekanisme yang paling penting dalam penurunan regulasi produksi melanin. Bahan aktifnya memiliki efek anti tirosinase dan dapat menghambat biosintesis melanin, yang berkaitan dengan gangguan pigmentasi seperti flek hitam. (Ahdyani et al., 2020).

Nanoteknologi adalah studi tentang nanopartikel, termasuk pengembangan sintesis. Nanopartikel dapat diartikan sebagai partikel yang memiliki ukuran 1 nm - 100 nm. Nanopartikel juga dipakai dalam berbagai aplikasi, termasuk pengembangan formulasi farmasi dan kosmetik (Aspadih et al., 2020) Ukuran partikel yang kecil dapat meningkatkan suatu kelarutan pada zat aktif atau obat karena dapat memperbesar luas permukaan sehingga dapat mengembang. Dimana hal ini dapat menyebabkan pendistribusian terhadap zat aktif ke tempat tujuan melalui aliran darah dan memiliki kemampuan penyerapan ke tempat tujuan semakin besar (Aspadih et al., 2020).

II.3. Buah Delima (*Punica granatum L.*)

II.3.1. Definisi Buah Delima (*Punica granatum L.*)

Delima ialah tumbuhan yang berkembang sampai 5- 8 meter. tumbuhan ini diperkirakan berasal dari iran, namun telah dikembangkan di wilayah mediterania. Delima berasal dari Timur Tengah tersebar di wilayah subtropik hingga tropic, dari dataran rendah hingga di dasar 1. 000 mdpl. Tumbuhan ini menggemari tanah kunci gembok yang tidak terendam air, dengan air tanah yang tidak dalam. Delima kerap ditanam di kebun- kebun selaku tumbuhan hias, tumbuhan obat, ataupun sebab buahnya yang bisa dimakan.

II.3.2. Klasifikasi Buah Delima (*Punica granatum L.*)



Gambar II.3 Buah delima (*Punica granatum L.*)

Kerajaan	: Plantae
Divisi	: Magnoliophyta
Kelas	: Magnoliopsida
Subkelas	: Rosidae
Ordo	: Myrtales
Famili	: Lythraceae

Genus	: Punica
Spesies	: P.granatum
Nama binomial	: Punica granatum Lasam
Sinonim	: Punica malus, Linnaeus 1758

II.3.3. Kandungan Senyawa dan Khasiat Kulit Buah Delima

Kulit buah *Punica granatum L.* memiliki kandungan kimia antara lain asam galat, asam elagat, asam kafeat, antosianidin, elagitanin (punikalin, punicalagin, granatin), flavan-3-ol, flavonol, flavon, flavonon (Pebriana. 2010)

Berdasarkan dari hasil penelitian (Magdalena et al., 2016) menyatakan bahwa ekstrak kulit buah delima (*Punica granatum L.*) dengan konsentrasi rentang 0,5% - 1% sudah menunjukkan adanya aktivitas yang dapat menghambat enzim tirosinase atau efek antihiperpigmentasi.

II.4. Biji Alpukat (*Persea americana Mill.*)

II.4.1 Definisi Biji Alpukat (*Persea americana Mill.*)

Pohon alpukat memiliki tinggi ± 10 m, memiliki batang berkayu dan berdaun tunggal, bunga majemuk berwarna putih kekuningan, buahnya berbentuk buni, bulat telur dan terdapat bintik, daging pada buah bila telah matang akan lunak, berwarna kuning/kuning keunguan, memiliki biji yang bulat berdiameter 2,5 hingga 5 cm dengan keping biji berwarna putih kemerahan (Depkes RI, 2001).

II.4.2. Klasifikasi Biji Alpukat (*Persea americana Mill.*)



Gambar II.4 Biji alpukat (*Persea americana Mill.*)

Menurut Herbie (2015), klasifikasi buah alpukat yaitu sebagai berikut :

Regnum	: Plantae
Divisio	: Spermatophyta

Subdivision	: Angiospermae
Class	: Dicotyledoneae
Ordo	: Laurales
Famili	: Lauraceae
Genus	: <i>Persea</i>
Spesies	: <i>Persea americana</i> Mill.

II.4.3. Kandungan Senyawa dan Khasiat Biji Alpukat

Biji alpukat mengandung senyawa tanin sebagai senyawa fitokimia, berfungsi menjaga ketahanan membran mukosa, tanin dapat menyebabkan permeabilitas lapisan permukaan luar mukosa turun dan pertahanan terhadap infeksi bakteri meningkat, zat kimia yang mengiritasi, khususnya iritasi mekanik. Selain itu mengandung kalium, oleat, linoleat, asam linolenat dan serat larut yang menyebabkan kadar kolesterol turun dan meningkatkan fungsi jantung. Biji alpukat memiliki khasiat sebagai penurun kadar kolesterol, antimikroba, manfaat sebagai antioksidan, untuk mengatasi penyakit pencernaan, rematik dan pencegah penyakit dalam seperti mencegah penyakit kardiovaskular, menurunkan kolesterol dan mencegah stroke, pencegah tumor (flavonoid), iritasi kulit, anti radang dan analgesik, penurunan glukosa darah, dan mengatasi karies gigi (Wardany, 2016).

II.5. Eksipien

1. Asam stearat

Asam stearat merupakan salah satu turunan asam karboksilat dengan rantai panjang. Asam stearat adalah senyawa lemak jenuh karena tidak mengandung ikatan rangkap di dalam rantainya. Pada penggunaan topikal, asam stearat dipakai untuk zat pengemulsi dan juga dalam pembuatan krim dengan dinetralisasi menggunakan basa atau trietanolamin. Asam stearat yang dinetralkan sebagian membentuk krim dasar bila dicampur dengan 5–15 kali beratnya sendiri dari cairan berair. Pemerian asam stearat berupa bubuk putih atau kristal padat, larut dalam propilenglikol dan juga etanol 95%. Pada konsentrasi 1-20% (Rowe et al., 2009).

2. Cetyl alcohol

Cetyl alcohol ialah campuran alkohol alifatik padat yang terutama terdiri dari 1-heksadekanol ($C_{16}H_{34}O$). Dalam sediaan farmasi, cetyl alcohol dipakai dalam sediaan suppositoria, emulsi, lotion, krim, salep dan tablet. Pemerian cetyl alcohol yaitu berupa wax atau lilin, berbentuk serpihan berwarna putih. Cetyl alcohol dapat meningkatkan tekstur, stabilitas serta

konsistensi emulsi air dalam minyak. Konsentrasi sebagai zat pengemulsi 2-5%, emolien 2-5% dan *stiffening agent* 2-10% (Rowe et al., 2009).

3. Cetyl Stearyl Alcohol

Cetyl Stearyl Alkohol atau Cetostearyl Alkohol merupakan campuran alkohol alifatik padat terutama terdiri dari stearyl ($C_{18}H_{38}O$) dan cetyl ($C_{16}H_{34}O$) alkohol. Cetostearyl alkohol dapat berperan sebagai peningkat viskositas serta bertindak sebagai pengemulsi. Pemerian Cetostearyl alkohol yaitu berwarna putih, berbentuk serpihan atau butiran, larut dalam etanol 95%, minyak dan eter (Rowe et al., 2009).

4. Gliserin

Gliserin ialah bahan tambahan yang biasa dipakai dalam formulasi di bidang farmasi meliputi sediaan *ophthalmic*, oral, parenteral serta topical. Fungsi dalam formulasi kosmetik sebagai emolien dan humektan, kosolven atau pelarut didalam emulsi dan krim. Pemerian berupa cairan bening dan kental. Konsentrasi sebagai emolien dan humektan yaitu sebesar $\leq 30\%$ (Rowe et al., 2009).

BAB III. METODOLOGI PENELITIAN

III.1 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian ini akan dilaksanakan di Laboratorium Universitas Bhakti Kencana Bandung dan berlangsung selama kurang lebih 3 bulan, dimulai pada bulan februari hingga bulan mei 2021 Penelitian tugas akhir ini akan dilakukan secara eksperimental.

III.2 Subyek Penelitian

Pembuatan krim nanopartikel dari Ekstrak Delima (*Punica granatum* L.) dan Ekstrak Biji Alpukat (*Persea americana* Mill.) yang akan diformulasikan sebagai sediaan krim pemutih kulit.

III.4 Metode Pengumpulan Data

Penelitian ini dilakukan secara eksperimental karena penelitian ini dilakukan dalam skala laboratorium. Pengujian yang akan dilakukan adalah aktivitas penghambat enzim tirosinase pada sediaan krim pemutih nanopartikel dan menguji stabilitas sediaan meliputi penentuan ukuran partikel, penetapan pH, viskositas dan kestabilan emulsi.

III.5 Analisis Data

Analisis data yang akan diproses menggunakan program pengolahan data statistik. Dilakukan uji normalitas dan uji homogenitas data terlebih dahulu. Jika data berdistribusi normal, analisis data dilakukan dengan uji *oneway* ANOVA.