

Formulasi krim nanopartikel sediaan kosmetik pemutih kulit yang mengandung ekstrak kulit kayu secang (*Caesalpinia sappan* L.) dan ekstrak biji alpukat (*Persea americana* Mill.)

Laporan Tugas Akhir

**Fenty Yuniar
191FF04027**



**Universitas Bhakti Kencana
Fakultas Farmasi
Program Strata I Farmasi
Bandung
2021**

ABSTRAK**Formulasi krim nanopartikel sediaan kosmetik pemutih kulit yang mengandung ekstrak kulit kayu secang (*Caesalpinia sappan* L.) dan ekstrak biji alpukat (*Persea americana* Mill.)**

Oleh :
Fenty Yuniar
191FF04027

Hiperpigmentasi adalah kondisi dimana terjadi gangguan pada pigmen kulit yang disebabkan oleh peningkatan produksi melanin yang menyebabkan kulit menjadi lebih gelap. Pemutih kulit merupakan bahan yang memiliki khasiat untuk memutihkan kulit, salah satunya dengan menghambat proses pembentukan melanin melalui penghambatan aktivitas enzim tirosinase. Kulit kayu secang dan biji alpukat mengandung senyawa yang dapat berpotensi untuk menghambat enzim tirosinase. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui formulasi krim nanopartikel ekstrak kulit kayu secang dan ekstrak biji alpukat yang memiliki stabilitas fisik yang baik dan memiliki aktivitas penghambatan terhadap enzim tirosinase. Krim nanopartikel dibuat dengan metode homogenisasi dilanjutkan dengan sonikasi. Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa krim nanopartikel memiliki tampilan yang baik secara fisik berupa warna dan bau khas ekstrak, serta berbentuk semisolid. Ukuran partikel pada krim nanopartikel ekstrak kulit kayu secang (F1) dan krim nanopartikel ekstrak biji alpukat (F2) berturut-turut sebesar $55,3 \pm 36,3$ nm dan $15 \pm 6,7$ nm; indeks polidispersitas sebesar 0,288 dan 0,311; serta zeta potensial sebesar -25,3 mV dan -12,5 mV. pH krim nanopartikel memiliki nilai pH sesuai dengan pH fisiologis kulit yaitu 4,5-6,5 dan nilai viskositas sesuai dengan syarat viskositas sediaan krim yaitu 2000-50.000 cP. Pada uji sentrifugasi stabil tidak terjadi pemisahan fase. Pada uji stabilitas emulsi suhu ruang tidak terdapat perbedaan bermakna ($p > 0,05$) pada pH dan viskositas selama penyimpanan 28 hari, sedangkan pada metode *freeze thaw* terdapat perbedaan bermakna ($p < 0,05$) pada pH dan viskositas selama 6 siklus *freeze thaw*, namun perbedaan yang terjadi masih berada pada rentang pH fisiologis kulit dan viskositas sediaan krim. Pada uji efektivitas pemutih kulit, terdapat aktivitas penghambatan enzim tirosinase pada ekstrak kulit kayu secang dengan nilai IC_{50} sebesar 797,07 $\mu\text{g/ml}$, pada ekstrak biji alpukat sebesar 93,02 $\mu\text{g/ml}$ dan pada asam kojat sebesar 14,69 $\mu\text{g/ml}$, sedangkan pada kombinasi ekstrak kulit kayu secang dan ekstrak biji alpukat nilai IC_{50} tidak dapat ditentukan karena konsentrasi sampel yang digunakan terlalu kecil.

Kata Kunci : Krim nanopartikel, pemutih kulit, ekstrak kulit kayu secang, ekstrak biji alpukat

ABSTRACT**Nanoparticle cream formulation for skin whitening cosmetics containing secang bark extract (*Caesalpinia sappan* L.) and avocado seed extract (*Persea Americana* Mill.)**

By:
Fenty Yuniar
191FF04027

Hyperpigmentation is a condition where there is a disturbance in skin pigment caused by an increase melanin production, causing the skin to become darker. Skin whitening is an ingredient that has properties to whiten the skin, one of which is by inhibiting the process of melanin formation through inhibition of the activity of the tyrosinase enzyme. Secang bark and avocado seeds contain substances that have potential effect to inhibit the tyrosinase enzyme. This study aims to determine the formulation of nanoparticle cream of secang bark extract and avocado seed extract which has good physical stability and has inhibitory activity against the tyrosinase enzyme. The nanoparticle cream was made by homogenization method and sonication. The results indicate that the nanoparticle cream has a good appearance physically there is color and odor of the extract, and the form is semisolid. The particle size of cream nanoparticles of secang bark extract (F1) and cream nanoparticle of avocado seed extract (F2) were $55,3 \pm 36,3$ nm and $15 \pm 6,7$ nm; polydispersity index of 0,288 and 0,311 and zeta potential of -25,3 mV and -12,5 mV. The pH of the nanoparticle cream has a pH value according to the physiological pH of the skin 4,5-6,5 and the viscosity value is in the good viscosity of cream which is 2000-50,000 cPs. In centrifugation test there is no phase separation. In the room temperature emulsion stability test there was no significant difference ($p > 0,05$) in pH and viscosity during storage for 28 days, while in the freeze thaw method there was a significant difference ($p < 0,05$) in pH and viscosity for 6 freeze thaw cycles, but the differences that occur are still in the physiological pH range of the skin and good cream viscosity. In the skin whitening effectiveness test, there was an inhibition of the tyrosinase enzyme in the secang bark extract with an IC_{50} value was 797.07 $\mu\text{g/ml}$, avocado seed extract was 93.02 $\mu\text{g/ml}$ and kojic acid 14.69 $\mu\text{g/ml}$, IC_{50} value of combination secang bark extract and avocado seed extract cannot be determined because the concentration of the sample used is too small.

Keywords: Nanoparticle cream, skin whitening cosmetics, secang bark extract, avocado seed extract

LEMBAR PENGESAHAN

Formulasi krim nanopartikel sediaan kosmetik pemutih kulit yang mengandung ekstrak kulit kayu secang (*Caesalpinia sappan* L.) dan ekstrak biji alpukat (*Persea americana* Mill.)

Laporan Tugas Akhir

Diajukan untuk memenuhi persyaratan kelulusan Sarjana Farmasi

Fenty Yuniar
191FF04027

Bandung, 21 Juni 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 Kayu Secang (*Caesalpinia sappan* 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. apt. Deny Puriyani Azhary, M.Si. selaku pembimbing utama dan apt. Dadih Supriadi, M.Si. selaku pembimbing serta yang telah senantiasa membimbing dan mengarahkan penulis dalam menyelesaikan penyusunan Skripsi;
2. apt. Garnadi Jafar, M.Si. selaku penguji I dan apt. Drs. Rahmat Santoso, M. Si., MH. Kes selaku penguji II yang telah memberikan dukungan, bantuan dan saran;
3. Seluruh staf pengajar dan karyawan Jurusan Farmasi Universitas Bhakti Kencana atas ilmu, dukungan dan bantuan yang telah diberikan;
4. Semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu yang telah membantu dalam proses pembuatan 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, 21 Juni 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
DAFTAR SINGKATAN DAN LAMBANG	xi
BAB I. PENDAHULUAN.....	1
I.1. Latar belakang	1
I.2. Rumusan masalah.....	3
I.3. Tujuan dan manfaat penelitian	3
I.3.1. Tujuan umum.....	3
I.3.2. Tujuan khusus.....	3
I.4. Hipotesis penelitian	3
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. Fungsi kulit.....	4
II.1.3. Struktur kulit	5
II.1.4. Sistem penghantaran obat melalui kulit	8
II.2. Sistem pigmentasi pada kulit.....	9
II.2.1. Klasifikasi warna kulit	9
II.2.2. Melanogenesis.....	11
II.3. Hiperpigmentasi	12
II.4. Pemutih kulit	12
II.5. Krim	14
II.5.1. Definisi krim	14
II.5.2. Jenis-jenis krim	14
II.5.3. Ketidakstabilan emulsi dalam krim.....	14
II.6. Nanopartikel.....	15

II.6.1 Karakterisasi nanopartikel.....	15
II.7 Kulit kayu secang	16
II.7.1 Deskripsi kulit kayu secang.....	16
II.7.2 Kandungan senyawa dan khasiat kulit kayu secang.....	17
II.8 Alpukat	17
II.8.1 Deskripsi alpukat.....	17
II.8.2 Kandungan senyawa dan khasiat biji alpukat	18
II.9 Eksipien	18
BAB III. METODOLOGI PENELITIAN	21
III.1. Lokasi dan waktu penelitian	21
III.2. Subyek penelitian.....	21
III.3. Metode pengumpulan data.....	21
III.4. Analisis data.....	21
BAB IV. PROSEDUR PENELITIAN	22
IV.1. Alat	22
IV.2. Bahan	22
IV.3. Pengumpulan bahan.....	22
IV.4. Pembuatan sediaan krim nanopartikel	22
IV.5. Evaluasi sediaan krim nanopartikel	24
IV.5.1. Uji organoleptik.....	24
IV.5.2. Penentuan ukuran partikel, indeks polidispersitas dan zeta potensial	24
IV.5.3. Penetapan pH.....	24
IV.5.4. Uji viskositas	24
IV.5.5. Uji sentrifugasi.....	24
IV.5.6. Uji stabilitas emulsi	24
IV.6. Uji efektivitas pemutih kulit	25
BAB V. HASIL DAN PEMBAHASAN	27
V.1 Uji organoleptik	28
V.2 Penentuan ukuran partikel, indeks polidispersitas dan zeta potensial	29
V.3 Penetapan pH	31
V.4 Uji viskositas.....	32
V.5 Uji sentrifugasi.....	34
V.6 Uji stabilitas emulsi.....	35
V.6.1 Stabilitas suhu ruang	35
V.6.2 Stabilitas metode <i>cycling test</i>	37

V. 7 Uji efektivitas pemutih kulit	40
BAB VI. SIMPULAN DAN SARAN	42
VI.1 Kesimpulan.....	42
VI. 2 Saran	42
DAFTAR PUSTAKA	43

DAFTAR GAMBAR DAN ILUSTRASI

Gambar 2. 1 Struktur kulit	5
Gambar 2. 2 Struktur lapisan epidermis	5
Gambar 2. 3 Struktur keratinosit.....	7
Gambar 2. 4 Struktur lapisan dermis kulit	8
Gambar 2. 5 Rute penghantaran obat melalui kulit	9
Gambar 2. 6 Melanosit (proses transfer melanosom)	10
Gambar 2. 7 Jalur sintesis melanin di dalam melanosit.....	11
Gambar 2. 8 Jalur biosintesis melanin/mekanisme melanogenesis	12
Gambar 2. 9 Kulit kayu secang (<i>Caesalpinia sappan</i> L.).....	16
Gambar 2. 10 Buah dan biji alpukat (<i>Persea americana</i> Mill.).....	17
Gambar 5. 1 Grafik pH krim nanopartikel (Rata-rata dari 3 batch).....	31
Gambar 5. 2 Grafik viskositas krim nanopartikel (Rata-rata dari 3 batch).....	33
Gambar 5. 3 Grafik stabilitas pH suhu ruang (Rata-rata dari 3 batch)	35
Gambar 5. 4 Grafik stabilitas viskositas suhu ruang (Rata-rata dari 3 batch)	36
Gambar 5. 5 Grafik stabilitas pH krim nanopartikel metode <i>freeze thaw</i> (Rata-rata dari 3 batch).....	38
Gambar 5. 6 Grafik stabilitas viskositas krim nanopartikel metode <i>freeze thaw</i> (Rata-rata dari 3 batch).....	39

DAFTAR TABEL

Tabel II. 1 Fitzpatrick skin phototypes (SPT).....	9
Tabel IV. 1 Formulasi nanoemulsi.....	22
Tabel IV. 2 Formulasi basis krim	23
Tabel IV. 3 Formulasi krim nanopartikel	23
Tabel IV. 4 Uji penghambatan enzim tirosinase dari ekstrak kulit kayu secang	25
Tabel IV. 5 Uji penghambatan enzim tirosinase dari ekstrak biji alpukat.....	25
Tabel IV. 6 Uji penghambatan enzim tirosinase dari kombinasi ekstrak kulit kayu secang dan biji alpukat	26
Tabel V. 1 Data hasil pengujian organoleptik	28
Tabel V. 2 Data hasil pengujian ukuran partikel, indeks polidispersitas dan zeta potensial ...	29
Tabel V. 3 Data hasil pengujian sentrifugasi	34
Tabel V. 4 Data hasil pengujian efektivitas pemutih kulit.....	40

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Surat pernyataan bebas plagiasi	48
Lampiran 2 Surat persetujuan untuk dipublikasikan di media on line.....	49
Lampiran 3 Perhitungan bahan	50
Lampiran 4 Hasil pengujian ukuran partikel, indeks polidispersitas dan zeta potensial	51
Lampiran 5 Data hasil pengujian pH krim nanopartikel.....	55
Lampiran 6 Data hasil pengujian viskositas krim nanopartikel.....	56
Lampiran 7 Data hasil pengujian stabilitas emulsi suhu ruang.....	57
Lampiran 8 Data hasil pengujian stabilitas emulsi metode <i>Freeze thaw</i>	61
Lampiran 9 Hasil uji efektivitas pemutih kulit	65
Lampiran 10 Data hasil statistik pengujian pH.....	67
Lampiran 11 Data hasil statistik pengujian viskositas	70
Lampiran 12 Data hasil statistik pengujian stabilitas emulsi suhu ruang (pH).....	73
Lampiran 13 Data hasil statistik pengujian stabilitas emulsi suhu ruang (Viskositas).....	76
Lampiran 14 Data hasil statistik pengujian stabilitas emulsi <i>Freeze thaw</i> (pH).....	79
Lampiran 15 Data hasil statistik pengujian stabilitas emulsi <i>Freeze thaw</i> (Viskositas).....	83
Lampiran 16 Dokumentasi penelitian.....	86

DAFTAR SINGKATAN DAN LAMBANG

SINGKATAN	NAMA
a/m	Air dalam minyak
DOPA	<i>Dihydroxyphenylalanine</i>
F1	Formula 1 krim nanopartikel ekstrak kulit kayu secang
F2	Formula 2 krim nanopartikel ekstrak biji alpukat
F3	Formula 3 krim nanopartikel ekstrak kulit kayu secang dan ekstrak biji alpukat
F4	Formula 4 krim nanopartikel tanpa ekstrak
g	Gram
Kg	Kilogram
m/a	Minyak dalam air
mm	Milimeter
nm	Nanometer
PDI	<i>Polydispersity index</i>
PSA	<i>Particle size analyser</i>
UV	Ultra violet

BAB I. PENDAHULUAN

I.1. Latar belakang

Kulit merupakan lapisan utama yang langsung berinteraksi dengan lingkungan sekitar, dimana kulit ini berfungsi sebagai pelindung jaringan internal dari paparan trauma, radiasi ultraviolet, suhu ekstrim, racun dan bakteri. Fungsi lainnya termasuk persepsi sensori, pengawasan imunologis, termoregulasi dan pengontrol kehilangan cairan (Amirlak, 2018). Kulit adalah organ pelindung bagi tubuh yang rentan mengalami permasalahan baik dari internal maupun eksternal. Paparan sinar matahari atau radiasi sinar ultraviolet yang cukup tinggi merupakan salah satu faktor eksternal yang dapat meningkatkan pigmentasi (proses sintesis melanin) pada kulit dan memicu kondisi hiperpigmentasi sehingga dapat menimbulkan warna lebih gelap dan kecoklatan pada kulit (Baumann, 2009).

Hiperpigmentasi adalah gangguan yang terjadi pada pigmen kulit yang disebabkan oleh adanya peningkatan produksi melanin dan pendistribusian melanin yang tidak merata, sehingga akan menyebabkan penggelapan pada kulit dan timbulnya noda-noda hitam pada bagian tertentu (Adhikari et al., 2008). Hiperpigmentasi karena paparan sinar UV terjadi karena stimulasi aktivitas enzim tirosinase dan meningkatkan jumlah melanosit yang memproduksi melanin, akibatnya transfer melanosom dari melanosit ke keratinosit akan meningkat, sehingga jumlah melanin akan meningkat (Baumann, 2009).

Di Afrika dan Amerika, hiperpigmentasi berada pada urutan lima teratas gangguan kulit yang umum terjadi (Dlova et al., 2019). Sedangkan di Indonesia prevalensi hiperpigmentasi cukup tinggi, hal ini dikarenakan Indonesia merupakan negara yang berada di sekitar garis ekuator yang memiliki iklim tropis dan dikarakterisasi dengan suhu tinggi dan radiasi sinar ultraviolet pada level tertinggi (Ezzedine, 2007). Selain itu tipe kulit orang Indonesia termasuk kedalam golongan tipe 4 dan 5 dalam *Fitzpatrick skin phototypes* dimana jarang terbakar dan selalu menghitam (Sri, 2011). Hiperpigmentasi merupakan salah satu kondisi yang mengakibatkan terjadinya masalah penampilan atau estetika, warna kulit yang gelap kerap kali berdampak pada psikologis yang cukup besar seperti menurunkan rasa percaya diri.

Kulit gelap menyebabkan seseorang menjadi kurang percaya diri terhadap penampilannya, karena menganggap bahwa kulit yang cerah merupakan dasar dari penampilan seseorang. Sehingga untuk memaksimalkan penampilan tersebut, berbagai cara dilakukan terutama untuk memutihkan kulit, salah satunya penggunaan pemutih kulit dengan menghambat proses pembentukan melanin melalui penghambatan aktivitas enzim tirosinase (Lloyd et al., 2011).

Bahan yang dapat digunakan untuk pemutih kulit diantaranya, hidroquinon, asam kojat, dimana bahan-bahan ini bekerja dengan menghambat aktivitas enzim tirosinase. Pemakaian jangka panjang bahan-bahan tersebut dapat menimbulkan efek samping bagi kulit, seperti iritasi, eritema dan okronosis (Fisk et al., 2013). Adanya beberapa efek samping dari obat bahan kimia maka memunculkan perkembangan mengenai pencarian alternatif yang lebih aman sebagai pemutih kulit, diantaranya yaitu dari bahan alam. Bahan alam ini dapat berupa senyawa dari tanaman yang memiliki kelebihan yaitu efek samping yang relatif kecil dibandingkan dengan bahan kimia (Tewari and Tiwari, 2018).

Bahan alam yang dapat digunakan sebagai pemutih yaitu kulit kayu secang (*Caesalpinia sappan* L.) dan biji alpukat (*Persea americana* Mill.). Penelitian sebelumnya menyatakan bahwa, ekstrak kulit kayu secang memiliki aktivitas sebagai pemutih kulit karena dapat mempengaruhi proses melanogenesis melalui penghambatan enzim tirosinase, dimana senyawa yang berperan yaitu brazilin dan brazilein (Laksmiani et al., 2019; Mitani et al., 2013). Sedangkan ekstrak biji alpukat mengandung senyawa katekin yang memiliki aktivitas sebagai pemutih kulit melalui mekanisme penghambatan enzim tirosinase (Laksmiani et al., 2020).

Bahan obat yang digunakan pada kulit harus dapat berdifusi melalui stratum korneum, namun bahan yang bersifat hidrofilik cenderung sulit untuk melewati bagian stratum korneum yang bersifat lipofilik sehingga daya penetrasinya terbatas (Baumann, 2009). Selain itu, lapisan kulit terutama lapisan tanduk merupakan bagian lapisan epidermis yang bersifat selektif dalam memilih senyawa-senyawa tertentu untuk dapat masuk ke lapisan lebih dalam atau lapisan dimana melanosit berada, sehingga diperlukan sistem penghantaran obat yang mampu menembus lapisan tersebut (Rismana et al., 2014). Salah satu sistem penghantaran obat yang digunakan adalah sistem nanopartikel. Nanopartikel dideskripsikan sebagai formulasi suatu partikel yang terdispersi pada ukuran nanometer (1-100 nm), dimana nanopartikel ini memiliki kemampuan untuk menembus ruang-ruang antar sel yang hanya dapat ditembus oleh ukuran partikel koloid (Martien et al., 2012). Oleh karena itu, sistem nanopartikel banyak digunakan pada sistem penghantaran obat terbaru dalam berbagai bentuk sediaan kosmetik dan dermatologikal karena memiliki berbagai keuntungan seperti mencegah hidrasi kulit dan meningkatkan daya penetrasi zat aktif (Rismana et al., 2014).

Dari uraian diatas penulis tertarik untuk meneliti secara ilmiah dan mengkaji formulasi krim nanopartikel ekstrak kulit kayu secang dan ekstrak biji alpukat, serta efektivitasnya sebagai kosmetik pemutih dalam menghambat aktivitas enzim tirosinase.

I.2. Rumusan masalah

Rumusan masalah dalam penelitian ini yaitu :

1. Bagaimana formulasi krim nanopartikel ekstrak kulit kayu secang dan ekstrak biji alpukat yang tepat untuk mendapatkan stabilitas fisik yang baik?
2. Bagaimana efektivitas krim nanopartikel ekstrak kulit kayu secang dan ekstrak biji alpukat dalam menghambat aktivitas enzim tirosinase?

I.3. Tujuan dan manfaat penelitian

I.3.1. Tujuan umum

Untuk mengetahui formulasi krim nanopartikel ekstrak kulit kayu secang dan ekstrak biji alpukat yang memiliki stabilitas fisik yang baik dan memiliki aktivitas penghambatan terhadap enzim tirosinase.

I.3.2. Tujuan khusus

1. Untuk mengetahui formulasi krim nanopartikel ekstrak kulit kayu secang dan ekstrak biji alpukat yang tepat untuk mendapatkan stabilitas fisik yang baik.
2. Untuk mengetahui efektivitas krim nanopartikel ekstrak kulit kayu secang dan ekstrak biji alpukat dalam menghambat aktivitas enzim tirosinase.

I.4. Hipotesis penelitian

Formulasi krim nanopartikel ekstrak kulit kayu secang dan ekstrak biji alpukat memiliki stabilitas fisik yang baik dan efektif dalam menghambat enzim tirosinase.

I.5. Tempat dan waktu penelitian

Penelitian dilaksanakan di Laboratorium Teknologi Farmasi Fakultas Farmasi, Universitas Bhakti Kencana pada bulan Maret-Juni tahun 2021.

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

II.1. Kulit

II.1.1. Definisi kulit

Kulit yakni 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 berlebih 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 hipodermis. Manusia mempunyai luas kulit rata-rata yakni 2 m², bobot 10 kilogram (apabila dengan lemak) ataupun 4 kilogram (apabila tanpa lemak)/ mempunyai berat setara 16% dari bobot tubuh. Kulit mempunyai zona sangat tebal ialah 66 milimeter pada telapak tangan serta kaki, sangat tipis ialah 0,5 milimeter di wilayah penis (Syaifuddin, 2012).

II.1.2. Fungsi kulit

Berikut ini merupakan fungsi dari kulit, diantaranya (Sloane, 2004) :

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

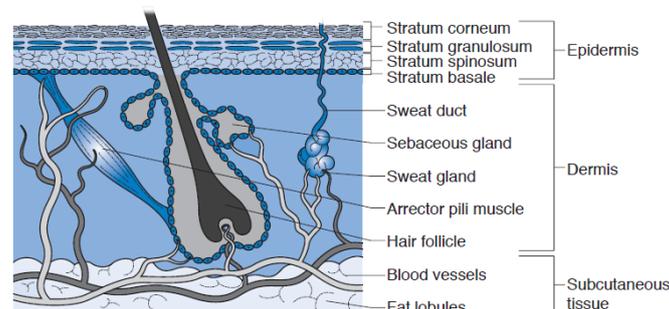
Kulit dapat mensintesis vitamin D bersama dengan radiasi ultraviolet/sinar matahari. Dimana vitamin D ini berguna untuk tumbuh dan berkembangnya tulang.

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.1.3. Struktur kulit

Kulit ialah organ badan yang mempunyai susunan utama ialah lapisan epidermis serta lapisan dermis. Epidermis yakni jaringan epitel berasal dari bagian ektoderm serta lapisan dermis merupakan jaringan ikat yang sedikit padat berasal dari bagian mesoderm. Di bawah lapisan dermis ada selapis jaringan ikat longgar disebut hipodermis (Kalangi, 2014).



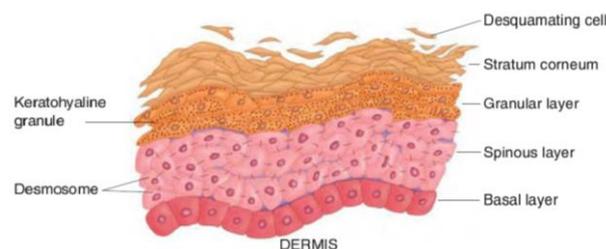
Gambar 2. 1 Struktur kulit

(Aulton and Taylor, 2013)

Berikut ini merupakan struktur kulit, yang terdiri atas (Kalangi, 2014) :

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.



Gambar 2. 2 Struktur lapisan epidermis

(Baumann, 2009)

Terdapat lima lapisan di dalam epidermis, dari bagian dalam ke bagian luar yaitu sebagai berikut :

a. Stratum basale

Lapisan basal berada di bagian terdalam mengandung satu lapis sel. Sel berbentuk silindris, berinti besar, serta memiliki sitoplasma jenis basofilik. Sel disini akan menuju ke permukaan untuk membentuk 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

Tersusun dari banyak lapisan 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 desmosom 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 membatasi lapisan korneum dengan lapisan lainnya di bagian bawah.

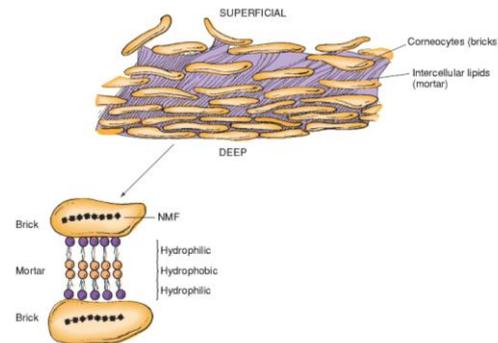
e. Stratum korneum

Lapisan korneum mengandung 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.

Epidermis memiliki empat jenis sel yaitu, sebagai berikut :

a. Keratinosit

Sel yang paling banyak (85-95%) dari permukaan ektoderm dan berperan sebagai derivat kulit lain dan sel induk untuk sel epitel yang ada di atasnya. Keratinosit adalah sel epitel yang telah melalui proses keratinisasi dan membuat lapisan kedap air serta berperan sebagai pelindung bagi tubuh. Tahap keratinisasi terjadi sekitar dua hingga tiga minggu, dimulai dari proses proliferasi mitosis, diferensiasi, kematian sel dan deskuamasi.



Gambar 2. 3 Struktur keratinosit
(Baumann, 2009)

b. Melanosit

Terdapat sebanyak 7-10% di bagian lapisan epidermis, berupa sel yang kecil beserta cabang dendritik yang berbentuk panjang dan tipis, berada di sekitar sel pada stratum basale, sedikit pada dermis dan folikel rambut, serta paling ujung berada pada bagian keratinositnya di bagian basale juga stratum spinosum.

c. Sel Langerhans

Sel dendritik mempunyai bentuk ireguler disekitar keratinosit (stratum spinosum). Sel ini berperan pada respon sistem imun pada kulit dan berperan sebagai sel yang membawa antigen dan dapat menstimulasi terjadinya hipersensitivitas bertipe lambat di kulit.

d. Sel merkel

Bertempat asal dari krista neuralis, ditemukan di folikel rambut, lapisan basal dan membran di mukosa mulut namun jenis sel ini memiliki jumlah paling sedikit. Sel merkel berperan sebagai mekanoreseptor atau reseptor rasa sentuh.

2) Dermis

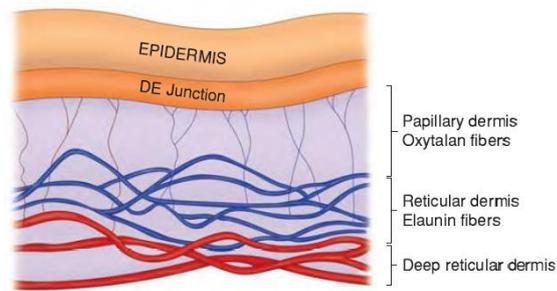
a. Stratum papilaris

Lapisan stratum papilaris memiliki susunan yang cenderung lebih longgar, dengan jumlah papila dermis bervariasi yaitu sekitar 50 hingga 250/mm². Memiliki jumlah paling banyak dan lebih dalam pada area dengan tekanan yang lebih besar, contohnya telapak kaki. Papila terdiri dari banyak pembuluh kapiler, memberikan nutrisi pada bagian epitel di atasnya dan terdapat bagian ujung saraf sensoris yang disebut badan Meissner.

b. Stratum retikularis

Lapisan ini memiliki ketebalan dan kedalaman yang lebih besar. Di bagian yang lebih dalam, bagian rongganya terisi kelenjar sebacea/kelenjar keringat, jaringan lemak juga

folikel rambut. Lapisan ini bersatu dengan hipodermis yaitu jaringan ikat longgar dengan kandungan sel lemak yang banyak.



Gambar 2. 4 Struktur lapisan dermis kulit
(Baumann, 2009)

3) Hipodermis

Hipodermis adalah lapisan di bawah retikularis dermis, berupa jaringan ikat yang cenderung lebih longgar dengan adanya serat-serat kolagen halus. Dibandingkan pada bagian dermis, bagian hipodermis memiliki lebih banyak sel lemak (disebut pannikulus adiposus), dimana banyaknya sel lemak tergantung dari status gizi serta jenis kelamin. Lemak ditemukan sedikit atau tidak ada pada bagian penis atau kelopak mata, sedangkan pada bagian paha, abdomen dan bokong, ketebalannya hingga 3 cm bahkan lebih.

II.1.4. Sistem penghantaran obat melalui kulit

Sistem penghantaran obat topikal merupakan penerapan formulasi pada kulit untuk mengobati gangguan lokal, yaitu tujuannya 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 and Taylor, 2013) :

1) *Shunt routes*

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

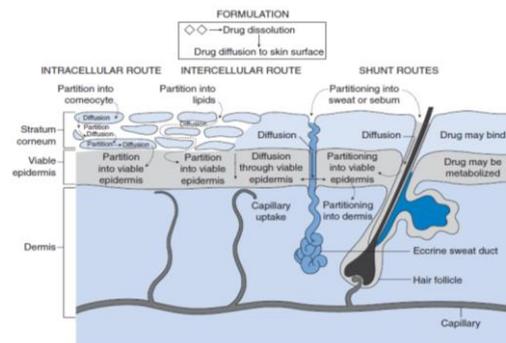
2) *Intercellular route*

Pada rute ini molekul obat akan berpartisipasi 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 berpartisipasi kedalam korneosit yang bersifat hidrofili, lalu berdifusi di dalam korneosit dan berpartisipasi 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*.



Gambar 2. 5 Rute penghantaran obat melalui kulit
(Aulton and Taylor, 2013)

II.2. Sistem pigmentasi pada kulit

II.2.1. Klasifikasi warna kulit

Warna di kulit manusia dipengaruhi oleh 3 jenis pigmen yaitu pigmen melanin, hemoglobin, dan karoten. Karoten yaitu suatu pigmen yang berwarna jingga-kuning secara normal terakumulasi di sel-sel epidermis dan karoten merupakan prekursor pembentukan vitamin A, digunakan untuk mensintesis pigmen untuk penglihatan. Hemoglobin adalah pemberi warna merah pada kulit, sebagai molekul pembawa oksigen di sel darah merah. Serta melanin merupakan pigmen berwarna kuning-coklat sampai kehitaman (Tortora and Derrickson, 2014). Kulit memiliki bermacam-macam warna, mulai dari putih, kuning, coklat, warna kemerahan, bahkan hitam. Warna kulit utamanya dapat dipengaruhi oleh adanya oxyhemoglobin (merah), melanin (coklat), hemoglobin tereduksi (merah kebiruan), lapisan stratum korneum (putih kekuningan atau sedikit abu-abu) dan keratohyalin yang memberi penampilan opaque pada kulit. Warna kulit diklasifikasikan menurut Fitzpatrick *skin phototypes* (SPT) berdasarkan sensitivitas atau kepekaan terhadap paparan sinar UV, yaitu sebagai berikut (Baumann, 2009) :

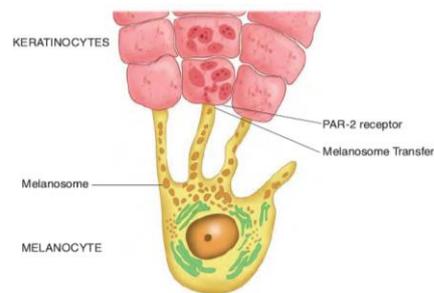
Tabel II. 1 Fitzpatrick skin phototypes (SPT)

<i>Skin phototypes</i> (SPT)	Penampulan kulit	Respon terhadap paparan sinar matahari
I	Putih pucat	tidak <i>tanning</i> , selalu terbakar
II	Putih pucat	kadang <i>tanning</i> , mudah terbakar
III	Putih	<i>tanning</i> (ringan/moderat), kadang terbakar
IV	Sedikit coklat	selalu <i>tanning</i> , terbakar minimal sekali
V	Coklat	<i>tanning</i> , tak pernah terbakar
VI	Coklat tua	mudah <i>tanning</i> , tak pernah terbakar

Pada sistem pigmentasi kulit berperan beberapa sel berupa melanosit, melanosom, dan pigmen melanin, enzim berupa enzim tirosinase dan proses melanogenesis.

1) Melanosit

Melanosit adalah sel berupa sel-sel dendrit besar berasal dari perkembangan melanoblas dari sel kristal neural yang berperan dalam produksi pigmen melanin. Melanosit dapat mensintesis enzim tirosinase dan apabila enzim bersatu dalam melanosom akan mensintesis dan mendeposit melanin. Melanosit berada di dalam stratum basale di lapisan epidermis/dermis dan selnya bercabang banyak (dendrit) diantara korneosit yang berada disekitarnya (Mamoto et al., 2009).



Gambar 2. 6 Melanosit (proses transfer melanosom)

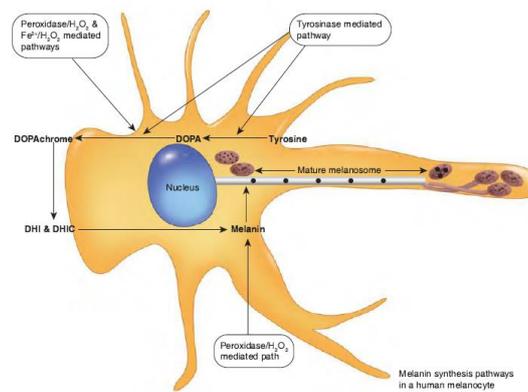
(Baumann, 2009)

2) Melanosom

Melanosom yakni organel yang spesifik, diproduksi melanosit dan berperan dalam transport melanin dari melanosit menuju ke keratinosit (Mamoto et al., 2009).

3) Melanin

Melanin merupakan pigmen yang terdapat pada manusia, fungi dan tumbuhan. Melanin memberi warna pada kulit, mata dan rambut manusia. Pigmen melanin diproduksi oleh sel melanosit di organel yang bernama melanosom. Proses sintesis melanin disebut juga melanogenesis. Melanin berfungsi melindungi kulit dengan menyerap sinar radiasi ultraviolet sehingga dapat mencegah kerusakan DNA pada sel epidermis dan menetralkan radikal bebas yang terbentuk akibat radiasi ultraviolet (Tortora and Derrickson, 2014).

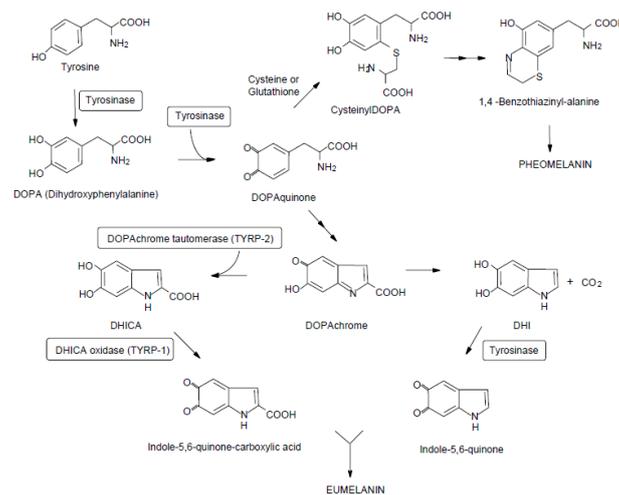


Gambar 2. 7 Jalur sintesis melanin di dalam melanosit
(Baumann, 2009)

Pigmen melanin terdiri dari dua macam yaitu dengan variasi warna yang berbeda, diantaranya eumelanin yang memberi warna cenderung gelap, terutama hitam, coklat dan terdapat nitrogen. Sedangkan feomelanin memberi warna-warna cerah seperti, kuning hingga merah dan terdapat nitrogen juga sulfur (Tranggono and Latifah, 2007).

II.2.2. Melanogenesis

Melanogenesis dimulai dari proses katalisis L-tirosin menjadi DOPA (*Dihydroxyphenylalanine*) oleh enzim tirosinase. Setelah itu, terjadi proses oksidasi yang menyebabkan DOPA berubah jadi dopakuinon. Saat terdapat glution atau sistein, dopakuinon akan bereaksi membentuk sisteinildopa dan turunan benzotiazin yang kemudian berubah jadi feomelanin. Dalam proses pembentukan eumelanin, DOPA yang tidak mengalami reaksi dengan sistein akan membentuk dopakrom, dimana dopakrom ini akan melalui tautomerisasi oleh enzim *Tyrosinase related protein-2* (TYRP-2) jadi asam 5,6-dihidroksi indol-2-karboksilat (DHICA), dan mengalami oksidasi oleh TYRP-1 jadi asam indol-5-6-kuinon-karboksilat. Dopakrom akan melalui pelepasan gugus asam karboksilat berubah jadi 5,6-dihidroksi indol (DHI), dimana DHI ini oleh tirosinase dikatalis menjadi indol-5,6-kuinon. Asam indol-5-6-kuinon-karboksilat serta indol-5,6-kuinon yang telah terbentuk akan berubah menjadi eumelanin (Ebanks et al., 2012).



Gambar 2. 8 Jalur biosintesis melanin/mekanisme melanogenesis
(Ebanks et al., 2009)

II.3. 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 melanin karena peningkatan melanosit 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 dan distribusi melanin yang tidak merata atau secara lokal menyebabkan adanya spot atau pigmentasi lokal. Beberapa jenis hiperpigmentasi diantaranya hiperpigmentasi pasca peradangan, melasma, lentigo dan *freckles* (Lynde et al., 2006).

Faktor penyebab hiperpigmentasi yaitu faktor dari dalam meliputi, hormon, 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, hidrokumarin dan lain-lain (Baumann, 2009).

II.4. Pemutih kulit

Pemutih kulit adalah bahan kimia atau bahan lain yang memiliki khasiat untuk membuat kulit menjadi lebih putih atau membuat noda hitam pada kulit menjadi lebih pucat. Pemutih kulit

sangat berguna untuk wajah yang mengalami bermacam masalah, karena dapat mengurangi warna hitam pada wajah dan mengembalikan kecerahan kulit. Terdapat beberapa mekanisme *depigmenting agent*, diantaranya :

a. Penghambat enzim tirosinase

Tirosinase (polifenol oksidase) adalah suatu enzim monooksigenase yang mempunyai gugus ion logam Cu^{2+} dan memiliki BM 113.000 Da. Enzim tirosinase dapat ditemukan pada tanaman, mikroorganisme dan hewan. Mekanisme pemutih kulit ini berlangsung melalui hambatan berubahnya tirosin jadi L-DOPA lalu menjadi dopakuinon dan bertransformasi menjadi melanin, sehingga tidak terjadi pembentukan melanin (Chang, 2012). Penghambatan pembentukan melanin membuat kulit menjadi lebih cerah. Polifenol adalah kelompok terbesar yang berperan sebagai penghambat tirosinase, contohnya flavonoid yang banyak tersebar pada tanaman di bagian daun, biji, kayu dan bunga (Harborne and Williams, 2000).

Mekanisme penghambatan melanogenesis dapat terjadi melalui beberapa proses, yang pertama, menghambat aktivitas enzim tirosinase secara langsung, contohnya senyawa asam p-kumarat dari tanaman *Rhodiola sachalinensis* dan kuersetin. Mekanisme kedua yaitu mempercepat degradasi enzim tirosinase, contohnya asam linoleat (Chang, 2012).

b. Penghambat transfer melanosom

Mekanisme pencerah kulit ini yaitu bekerja dengan menghambat transfer melanosom menuju ke bagian keratinosit yang ada di epidermis. Contoh zat penghambat transfer melanosom yaitu niacinamide (Baumann, 2009).

c. Agen sitotoksik melanosit

Mekanisme pencerah kulit ini yaitu bekerja dengan menghambat pembuatan energi serta sintesis DNA dari melanosit yang cenderung hiperaktif dan sebagian lain menghambat aktivitas enzim tirosinase. Contoh zat agen sitotoksik melanosit yaitu asam azelaik, mequinol dan monobenzon (Baumann, 2009).

d. Antioksidan

Antioksidan merupakan zat yang dapat menurunkan pigmentasi yang berlebih akibat paparan sinar UV. Pada kondisi *post inflammatory hyperpigmentation*, antioksidan ini bekerja dengan menghambat jalur siklooksigenase sehingga mencegah pembentukan prostaglandin, dengan demikian dapat mencegah peradangan dan aktivasi enzim tyrosinase. Contoh zat antioksidan yaitu vitamin C, Vitamin E, *green tea*, silimarin, dan beberapa ekstrak yang mengandung flavonoid (Baumann, 2009).

II.5. Krim

II.5.1. Definisi krim

Krim merupakan sediaan setengah padat terdiri dari 1/lebih bahan obat yang terdispersi/terlarut di dalam basis yang sesuai. Definisi ini dipakai bagi sediaan setengah padat yang memiliki konsistensi yang relatif/cenderung cair yang diformulasikan kedalam emulsi m/a ataupun a/m (Kemenkes RI, 2020). Penggunaan krim sebagai bahan pembawa bagi komponen obat yang digunakan di kulit. Berikut ini merupakan kualitas dari dasar krim, diantaranya (Anief, 2007) :

- 1) Stabil : stabil selama digunakan untuk pengobatan, maka krim harus berada pada kondisi stabil di suhu kamar dan kelembaban, serta terhindar dari inkompatibilitas.
- 2) Lunak : zat-zat yang digunakan didalam krim harus dalam kondisi halus, sehingga seluruh sediaan akan dalam keadaan homogeny dan juga lunak.
- 3) Mudah dalam pengaplikasian : krim yaitu sediaan yang sangat mudah diaplikasikan dan dibersihkan dari permukaan kulit.
- 4) Terdistribusi/tersebar merata : zat tersebar secara rata pada basis padat ataupun cair saat diformulasikan dan juga pada saat digunakan.

II.5.2. Jenis-jenis krim

Krim dikelompokkan menjadi dua berdasarkan tipenya, yaitu (Widodo, 2013) :

- a. Krim air dalam minyak : pada tipe ini air akan terdispersi didalam minyak. *Cold cream* merupakan contoh dari tipe ini, dimana *cold cream* ini merupakan kosmetik yang dapat memberi sensasi rasa dingin, nyaman saat dipakai pada kulit.
- b. Krim minyak dalam air : pada tipe ini minyak akan terdispersi didalam air. *Vanishing cream* merupakan contoh dari tipe ini, dimana *vanishing cream* ini merupakan kosmetik untuk alas bedak, melembabkan dan pembersih.

II.5.3. Ketidakstabilan emulsi dalam krim

Berikut ini merupakan ketidakstabilan emulsi dalam krim, diantaranya (Syamsuni, 2006) :

- 1) *Creaming* yaitu kondisi dimana terjadi pemisahan menjadi dua bagian, dimana fase disperse lebih banyak dibandingkan lapisan lain dan sifatnya *reversibel* (dengan pengocokan perlahan akan terdispersi kembali).
- 2) *Cracking* atau koalesensi yaitu kondisi dimana emulsi pada krim pecah menjadi dua dikarenakan rusaknya film yang melapisi partikel, juga butir-butir minyak ber koalesensi/bersatu jadi fase yang memisah/tunggal. *Cracking* sifatnya *irreversible* (tidak dapat diperbaiki kembali). *Cracking* dapat terjadi karena peristiwa fisika (contohnya pengadukan, pendinginan dan pemanasan), peristiwa kimia (contohnya perubahan pH,

penambahan alkohol, penambahan CaO/ CaCl₂ eksikatus) dan peristiwa biologis (contohnya bakteri dan jamur).

- 3) Inversi fase yaitu kondisi dimana terjadi perubahan pada tipe emulsi, contohnya emulsi tipe a/m berubah jadi tipe m/a ataupun sebaliknya. Inversi fase bersifat *irreversible* (tidak dapat diperbaiki kembali).

II.6. Nanopartikel

Nanopartikel ialah partikel dengan ukuran 1-100 nanometer. Ada 2 arti dari nanopartikel yakni obat yang dibuat ke ukuran nanometer dengan menggunakan cara tertentu (nanokristal) dan obat yang dienkapsulasi kedalam sistem pembawa dengan ukuran nanometer yakni *nanocarrier* (Abdassah, 2017). Nanopartikel dibuat untuk tujuan mengatasi permasalahan kelarutan sukar larut pada bahan aktif, perbaiki bioavailabilitas relatif buruk, obat bisa langsung menuju ke daerah yang lebih spesifik karena telah dimodifikasi sistem penghantaran obatnya, peningkatan stabilitas bahan aktif dari kerusakan karena lingkungan (oksidasi, hidrolisis dan penguraian), perbaiki absorpsi dari senyawa berbentuk makromolekul, serta dapat meningkatkan afinitas dari sistem karena peningkatan luas permukaan yang kontak dalam jumlah yang sama (Abdassah, 2017).

II.6.1 Karakterisasi nanopartikel

1. Sifat organoleptik

Mengetahui morfologi dari nanopartikel yang mempengaruhi sifat pelepasan zat aktif dari nanopartikel tersebut. Pengamatan ini dapat dilakukan menggunakan mikroskop optik dengan perbesaran yang disesuaikan. Pengamatan kejernihan dilakukan untuk mengetahui morfologi dan ukuran dari *nanocarrier* secara visual. Partikel yang berukuran nanometer tidak bisa terlihat dengan kasat mata, suspensi akan terlihat jernih serta transparan (Abdassah, 2017).

2. Ukuran dan distribusi ukuran nanopartikel

Digunakan alat *Particle Size Analyzer* (PSA) dengan prinsip *Photon Correlation Spectroscopy/Electrophoretic Light Scattering*. Alat ini memiliki rentang ukuran 0,6 μm hingga 7 nm. Gambarannya yaitu partikel kecil dalam suspensi bergerak dengan pola secara acak, lalu sinar laser akan menyinarinya. Semakin lambat gerak brown maka semakin besar ukuran partikelnya. Ukuran dan distribusi partikel adalah karakteristik terpenting karena untuk memprediksi toksisitas, distribusi secara *in vivo* serta kemampuan mencapai target dari suatu sistem nanopartikel (Abdassah, 2017).

3. Morfologi nanopartikel

Bentuk dan keadaan permukaan nanopartikel dapat memberi informasi tentang sifat pelepasan obat. Dapat digunakan mikroskop daya atom, *Transmission Electron Microscopy* (TEM) atau *Scanning Electron Microscopy* (SEM) (Abdassah, 2017).

4. Zeta potensial

Zeta potensial menunjukkan sifat muatan dari permukaan partikel berukuran nanometer melalui interaksi elektrostatik nanopartikel yang memperlihatkan kecenderungan tolak menolak serta agregasi. Zeta potensial < -30 mV dan $> +30$ mV menunjukkan nanopartikel mempunyai stabilitas yang besar/tinggi. Sistem dispersi dengan nilai zeta potensial yang cukup rendah akan memiliki kecenderungan mudah beragregat (Abdassah, 2017).

5. Indeks Polidispersitas

Nanopartikel yang memiliki indeks polidispersitas sebesar 1 menunjukkan distribusi ukuran/sebaran sangat luas serta dapat membentuk sedimentsi karena adanya kandungan partikel yang besar/agregat, sedangkan indeks polidispersitas $< 0,05$ memiliki sistem monodispersi. Pada partikel dengan ukuran 100 hingga 300 nm, umumnya nilai indeks polidispersitasnya $< 0,3$ bisa disebut baik, sedangkan partikel dengan ukuran > 500 nm serta nilai indeks polidispersitas $> 0,5$ disebut besar dan juga teraglomerasi (Abdassah, 2017).

II.7 Kulit kayu secang

II.7.1 Deskripsi kulit kayu secang

Secang merupakan tumbuhan perdu yang tumbuh di dataran yang ketinggiannya mencapai 1000 m di atas permukaan laut contohnya di daerah pegunungan berbatu dengan iklim yang tidak terlalu dingin. Tinggi perdu diantara 5-10 m, berbentuk bulat dan berwarna hijau kecoklatan, daun dan bunganya termasuk majemuk, serta merupakan batang berkayu. Secang memiliki buah berupa polong yang bila telah masak memiliki warna hitam, biji secang berbentuk bulat memanjang memiliki warna kuning kecoklatan dan akar secang merupakan akar tunggang (Hariana, 2006).



Gambar 2. 9 Kulit kayu secang (*Caesalpinia sappan* L.)
(Direktorat Obat Asli Indonesia, 2008)

Menurut USDA (2018), klasifikasi secang yaitu :

Kingdom : Plantae
 Divisio : Tracheophyta
 Class : Magnoliopsida
 Ordo : Fabales
 Famili : Fabaceae
 Genus : *Caesalpinia* L.
 Spesies : *Caesalpinia sappan* L.

II.7.2 Kandungan senyawa dan khasiat kulit kayu secang

Bagian tanaman secang yang berkhasiat yaitu bagian kayu. Secang memiliki khasiat sebagai obat tetanus, luka dalam, diare, disentri, buang air besar disertai darah, memar berdarah atau luka, malaria, radang selaput lendir mata dan pembengkakan. Kayu secang mengandung senyawa aktif yaitu brazilein yang tergolong golongan flavonoid dimana aktivitasnya bisa sebagai antioksidan (Utari et al., 2017). Kayu secang juga memiliki fungsi anti inflamasi, anti-virus, antiproliferatif, antikoagulan, imunostimulan, antikonvulsan dan anti mikroba karena kayu secang mengandung senyawa aktif lain seperti tanin, polifenol, kardenolin, minyak atsiri, antrakuinon, caesalpin, resin, resonin, brazillin, d-alpha phallandren, dan antrakuinon (Widigdyo et al., 2017).

II.8 Alpukat

II.8.1 Deskripsi alpukat

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).



Gambar 2. 10 Buah dan biji alpukat (*Persea americana* Mill.)

(Lianti, 2014)

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

Regnum : Plantae
 Divisio : Spermatophyta
 Subdivision : Angiospermae
 Class : Dicotyledoneae
 Ordo : Laurales
 Famili : Lauraceae
 Genus : *Persea*
 Spesies : *Persea americana* Mill.

II.8.2 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 antimikroba, antioksidan, mengatasi penyakit pencernaan, rematik, mencegah penyakit kardiovaskular, mencegah stroke, pencegah tumor (flavonoid), iritasi kulit, anti radang dan analgesik, penurunan glukosa darah, dan mengatasi karies gigi (Wardany, 2016).

II.9 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 akan 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 krim digunakan konsentrasi 1-20% (Rowe et al., 2009).

2. Cetyl alcohol

Cetyl alcohol adalah 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. Pada krim, salep atau lotion, cetyl alkohol

berperan sebagai emolien, zat pengemulsi serta dapat menyerap air. Pemerian dari 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 agen stiffening 2-10% (Rowe et al., 2009).

3. Cetyl Stearyl Alcohol

Cetyl Stearyl Alcohol atau Cetostearyl Alcohol 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 meningkatkan viskositas serta sebagai pengemulsi. Pemerian cetostearyl alkohol yaitu berwarna putih, berbentuk serpihan atau butiran, larut didalam etanol 95%, minyak serta 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 topikal. Fungsi dalam formulasi kosmetik sebagai emolien dan humektan, kosolven atau pelarut didalam emulsi dan krim. Pemerian berupa cairan bersih dan kental. Konsentrasi sebagai emolien dan humektan yaitu sebesar $\leq 30\%$ (Rowe et al., 2009).

5. Olive oil

Minyak zaitun adalah *fixed oil* (minyak fiksasi) yang diperoleh dengan ekspresi dingin atau cara mekanis lain yang sesuai dari buah berbiji matang (*Olea europaea*). Olive oil berfungsi sebagai zat pembawa berminyak dan biasanya terkandung didalam beberapa jenis sediaan seperti shampo dan kondisioner rambut, produk pembersih, krim dan lotion topikal. Olive oil relatif tidak mengiritasi dan tak beracun saat digunakan sebagai eksipien. Olive oil memiliki pemerian berupa cairan berminyak, kuning atau tidak berwarna juga transparan. Olive oil sedikit larut di dalam etanol (95%), larut dalam eter/kloroform (Rowe et al., 2009).

6. Span 80

Span 80 atau sorbitan mono ester adalah rangkaian campuran ester parsial sorbitol dan mono-dianhydrides dengan asam lemak. Span 80 digunakan sebagai zat pendispersi, surfaktan nonionik lipofilik, pensuspensi, pembasah serta *solubilizing agent*. Span 80 ($C_{24}H_{44}O_6$) memiliki bentuk berupa cairan kental berwarna kuning. Konsentrasi sebagai zat pengemulsi (1-10%) (Rowe et al., 2009).

7. Tween 80

Ester asam lemak polioksietilen sorbitan (polisorbat) adalah satu seri ester asam lemak parsial dari sorbitol dan anhidridanya. Polisorbat yang memiliki 20 unit oxyethylene bersifat hidrofilik, memiliki fungsi sebagai zat pendispersi, pengemulsi (surfaktan nonionik

hidrofilik), pelarut, pensuspensi serta pembasah. Polisorbat ($C_{64}H_{124}O_{26}$) merupakan cairan berwarna kuning dan berminyak, berbau khas, rasanya pahit, tidak beracun serta *non irritant*. Konsentrasi sebagai pengemulsi 1-15% (Rowe et al., 2009).

8. Etanol 96%

Etanol dipakai secara luas di bidang farmasi dan formulasi kosmetika. Etanol (C_2H_6O) digunakan untuk pelarut, pengawet dan desinfektan. Etanol dalam pengembangan pengiriman obat sistem transdermal dipakai sebagai ko-surfaktan serta peningkat penetrasi. Etanol dapat bercampur bersama air, gliserin, kloroform serta eter (Rowe et al., 2009).

BAB III. METODOLOGI PENELITIAN

III.1. Lokasi dan waktu penelitian

Penelitian dilaksanakan di Laboratorium Teknologi Farmasi Fakultas Farmasi, Universitas Bhakti Kencana pada bulan Maret-Juni tahun 2021.

III.2. Subyek penelitian

Subjek pada penelitian ini adalah semua formulasi sediaan krim pemutih ekstrak kulit kayu secang (*Caesalpinia sappan* L.) dan ekstrak biji alpukat (*Persea americana* Mill.) yang diformulasikan kedalam bentuk sediaan nanopartikel.

III.3. Metode pengumpulan data

Jenis penelitian yang dilakukan adalah penelitian eksperimental karena penelitian dilakukan dalam skala laboratorium. Penelitian yang dilakukan yaitu menguji efektivitas krim pemutih kulit menggunakan dua bahan alam yaitu ekstrak kulit kayu secang (*Caesalpinia sappan* L.) dan ekstrak biji alpukat (*Persea americana* Mill.). Tahapan penelitian yang dilakukan yaitu : (1) Pengumpulan bahan meliputi bahan aktif dan bahan tambahan; (2) Formulasi dan pembuatan krim nanopartikel ekstrak kulit kayu secang (*Caesalpinia sappan* L.) dan ekstrak biji alpukat (*Persea americana* Mill.); (3) Evaluasi sifat fisika kimia sediaan krim nanopartikel meliputi penentuan ukuran partikel, zeta potensial, indeks polidispersitas, organoleptik, penetapan pH, viskositas, uji sentrifugasi dan kestabilan emulsi; (4) Uji efektivitas pemutih kulit.

III.4. Analisis data

Analisis data hasil pengujian efektivitas krim pemutih berupa % penghambatan terhadap enzim tirosinase dan data hasil evaluasi sediaan dianalisis menggunakan program pengolahan data statistik. Dilakukan uji normalitas dan uji homogenitas data terlebih dahulu. Jika data berdistribusi normal, analisis data dilakukan dengan uji *One Way Anova*. Jika data berdistribusi tidak normal, analisis data dilakukan dengan uji *Kruskal-Wallis*.