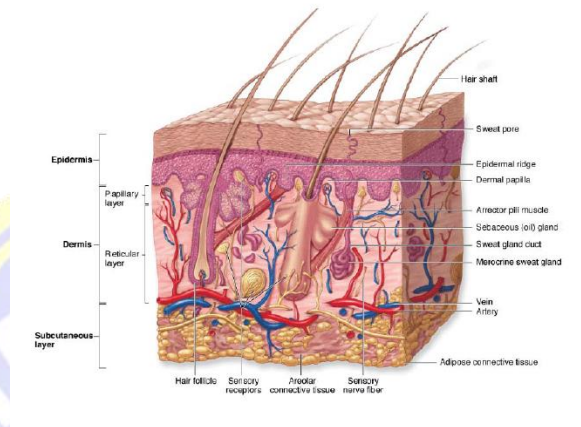


BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

1.1 Kulit

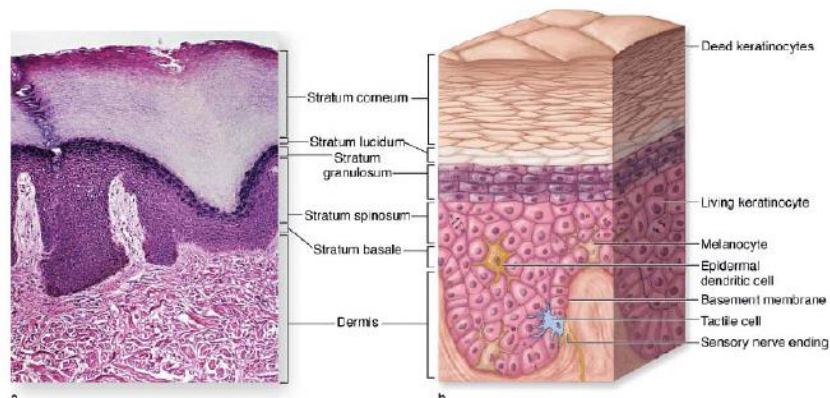


Gambar 2. 1 Struktur Kulit (Mescher, 2010)

Kulit adalah lapisan luar tubuh manusia yang memiliki berbagai fungsi penting untuk melindungi dan menjaga kesehatan tubuh. Kulit memberikan perlindungan terhadap berbagai faktor eksternal seperti suhu ekstrem, radiasi matahari, kelembaban berbahaya, bakteri, dan bahan kimia. Dengan sifatnya yang fleksibel dan elastis, kulit memungkinkan tubuh untuk bergerak dengan cara yang kompleks. Selain itu, kulit juga mengirimkan impuls saraf yang memberikan informasi mengenai fenomena yang terjadi di lingkungan sekitar, yang berperan penting dalam respons tubuh terhadap rangsangan eksternal. Fungsi kulit dibagi menjadi dua kategori utama yaitu fungsi pasif dan fungsi aktif. Fungsi pasif kulit berfokus pada perlindungan tubuh, yang mencakup perlindungan terhadap suhu luar, radiasi matahari, dan kelembaban berbahaya. Kulit juga melindungi tubuh dari benturan, tekanan, dan gesekan berlebihan, karena sifat fleksibilitasnya yang mampu menyerap sebagian energi dari tindakan mekanis. Selain itu, kulit bertindak sebagai penghalang terhadap bahan kimia serta mikroorganisme dan agen biologis yang berpotensi merusak tubuh. Fungsi pasif kulit juga mencakup aspek sosial, karena kulit memberikan penampilan luar dan karakteristik pribadi yang penting dalam membangun hubungan sosial. Di sisi lain, fungsi aktif kulit mencakup berbagai mekanisme yang mendukung keseimbangan tubuh. Kulit membantu mengatur suhu tubuh melalui mekanisme pertahanan dan adaptasi, termasuk peran sistem peredaran darah.

Kulit juga berperan dalam pengaturan metabolisme air dan elektrolit tubuh melalui aktivitas ekskresi, serta berpartisipasi dalam pertahanan terhadap infeksi dan patogen. Selain itu, kulit memiliki peran dalam penyerapan (resorpsi) zat tertentu dan metabolisme protein, lipid, dan vitamin, seperti sintesis vitamin D3. Kulit juga berfungsi dalam mengirimkan informasi sensorik terkait kelembaban, suhu, dan tekanan. Secara struktural, kulit terdiri dari tiga lapisan utama yaitu epidermis, dermis, dan jaringan subkutan (adiposa). Di dalamnya terdapat berbagai pelengkap seperti folikel rambut, kelenjar sebacea dan keringat, serta kuku, bersama dengan pembuluh darah dan saraf yang mendukung berbagai fungsi vital kulit (Rostkowska *et al.*, 2023).

1.1.1 Epidermis



Gambar 2. 2 Struktur Epidermis (Mescher, 2010)

Epidermis adalah lapisan kulit terluar yang terdiri dari epitel berlapis gepeng dengan lapisan tanduk. Lapisan ini hanya terdiri dari jaringan epitel dan tidak memiliki pembuluh darah maupun limfa, sehingga semua nutrisi dan oksigen diperoleh melalui kapiler di lapisan dermis. Epitel berlapis gepeng di epidermis tersusun oleh banyak lapisan sel yang disebut keratinosit. Sel-sel ini terus diperbarui melalui mitosis di lapisan basal dan secara bertahap digeser ke permukaan epidermis. Selama proses tersebut, sel-sel tersebut mengalami diferensiasi, membesar, dan mengumpulkan filamen keratin dalam sitoplasmanya. Saat mendekati permukaan, sel-sel ini mati dan terlepas secara permanen. Proses ini memakan waktu antara 20 hingga 30 hari. Perubahan bentuk sel-sel epidermis selama proses ini disebut sitomorfosis. Perbedaan bentuk sel pada berbagai lapisan epitel memungkinkan pengamatan potongan histologis tegak lurus terhadap permukaan kulit. Epidermis terbagi menjadi lima

lapisan, yaitu dari dalam ke luar: stratum korneum, stratum lusidum, stratum granulosum, stratum spinosum, dan stratum basal dan pada epidermis terdapat empat jenis sel, yaitu keratinosit, melanosit, sel langerhans, dan sel merkel (Mescher, 2010).

1.1.1.1 Stratum Korneum

Lapisan ini, yang juga dikenal sebagai lapis tanduk yang terdiri dari beberapa lapisan sel mati yang pipih, tidak memiliki inti, dan sitoplasmanya digantikan oleh keratin. Sel-sel pada lapisan paling atas berbentuk sisik yang terdehidrasi dan terus-menerus terkelupas (Mescher, 2010).

1.1.1.2 Stratum Lusidum

Lapisan ini juga dikenal sebagai lapis bening yang terdiri dari 2-3 lapisan sel gepeng yang transparan dan sedikit eosinofilik. Sel-sel di lapisan ini tidak memiliki inti atau organel. Meskipun terdapat beberapa desmosom, ikatan antar sel pada lapisan ini lemah, sehingga pada preparat sering terlihat garis celah yang memisahkan stratum korneum dari lapisan di bawahnya (Mescher, 2010).

1.1.1.3 Stratum Granulosum

Lapisan ini juga dikenal sebagai lapis berbutir yang terdiri dari 2-4 lapisan sel gepeng yang mengandung sejumlah besar granula basofilik, yang dikenal sebagai granula keratohialin. Dengan menggunakan mikroskop elektron, granula ini terlihat sebagai partikel amorf tanpa membran, namun dikelilingi oleh ribosom. Mikrofilamen menempel pada permukaan granula tersebut (Mescher, 2010).

1.1.1.4 Stratum Spinosum

Lapisan ini juga dikenal dengan lapis taju yang terdiri dari beberapa lapisan sel yang berukuran besar dan berbentuk poligonal dengan inti yang lonjong. Sitoplasmanya tampak kebiruan. Ketika diamati dengan pembesaran objektif 45x, dinding sel yang berbatasan satu sama lain menunjukkan taju-taju yang seakan menghubungkan sel-sel tersebut. Pada taju inilah terletak desmosom yang berfungsi untuk mengikat sel-sel satu dengan lainnya pada lapisan ini. Semakin ke atas, bentuk sel menjadi semakin gepeng (Mescher, 2010).

1.1.1.5 Stratum Basal

Lapisan ini juga dikenal dengan lapis basal dan lapis benih, terletak di bagian paling dalam dan terdiri dari satu lapisan sel yang tersusun berderet-deret di atas membran

basal serta melekat pada dermis yang ada di bawahnya. Sel-selnya berbentuk kuboid atau silindris, dengan inti yang besar dibandingkan dengan ukuran sel, dan sitoplasmanya bersifat basofilik. Pada lapisan ini, sering terlihat aktivitas mitotik sel, proliferasi selnya berfungsi untuk regenerasi epitel. Sel-sel di lapisan ini bergerak ke arah permukaan untuk menggantikan sel-sel yang ada pada lapisan yang lebih superfisial. Proses pergerakan ini menjadi lebih cepat ketika terjadi luka, dan regenerasinya berlangsung lebih cepat pada kondisi normal (Mescher, 2010).

1.1.1.6 Keratinosit

Keratinosit merupakan jenis sel yang paling banyak ditemukan (85-95%), yang berasal dari ektoderm permukaan. Sel ini merupakan sel epitel yang menjalani proses keratinisasi, yang menghasilkan lapisan pelindung kedap air bagi tubuh. Proses keratinisasi berlangsung selama 2-3 minggu, dimulai dengan proliferasi melalui mitosis, diikuti dengan diferensiasi, kematian sel, dan pengelupasan (deskuamasi). Pada tahap akhir diferensiasi, sel mengalami penuaan, penebalan membran sel, dan kehilangan inti serta organel lainnya. Keratinosit juga berfungsi sebagai sel induk bagi sel epitel yang terletak di lapisan atasnya, serta bagi derivat kulit lainnya (Mescher, 2010).

1.1.1.7 Melanosit

Melanosit terdiri dari 7-10% sel epidermis, merupakan sel kecil dengan cabang dendritik panjang tipis dan berakhir pada keratinosit di stratum basal dan spinosum. Terletak di antara sel pada stratum basal, folikel rambut dan sedikit dalam dermis. Dengan pewarnaan rutin sulit dikenali. Dengan reagen DOPA (3,4- dihidroksi-fenilalanin), melanosit akan terlihat hitam. Pembentukan melanin terjadi dalam melanosom, salah satu organel sel melanosit yang mengandung asam amino tirosin dan enzim tirosinase terlibat dalam serangkaian reaksi yang mengubah tirosin menjadi melanin. Melanin ini berfungsi sebagai pelindung yang menyerap radiasi ultraviolet berbahaya (Mescher, 2010).

1.1.1.8 Sel Langerhans

Sel Langerhans merupakan sel dendritik dengan bentuk yang tidak teratur, yang ditemukan terutama di antara keratinosit pada stratum spinosum. Sel ini tidak tampak jelas dengan pewarnaan HE. Sel Langerhans berperan dalam respons imun kulit, berfungsi sebagai sel pembawa antigen yang memicu reaksi hipersensitivitas tipe lambat pada kulit (Mescher, 2010).

1.1.1.9 Sel Merkel

Sel merkel merupakan sel yang paling sedikit jumlahnya, berasal dari krista neuralis, dan ditemukan pada lapisan basal kulit tebal, folikel rambut, serta membran mukosa mulut. Sel ini memiliki ukuran besar dengan cabang sitoplasma yang pendek. Serat saraf tak bermielin menembus membran basal, melebar seperti cakram, dan berakhir di bagian bawah sel merkel. Kemungkinan besar, badan merkel ini berfungsi sebagai mekanoreseptor atau reseptor untuk rasa sentuhan (Mescher, 2010).

1.1.2 Dermis

Dermis memiliki ketebalan sekitar 1–3 mm dan menentukan elastisitas dan ketahanan seluruh struktur kulit. Dermis terutama terdiri dari protein dalam bentuk kolagen (75%) dan elastin (2–4%). Lapisan kulit ini juga mengandung zat higroskopis, misalnya asam hialuronat, yang mengatur jumlah air di kulit. Proteoglikan memberikan hidrasi dan viskositas pada dermis, sementara elastin bertanggung jawab atas fleksibilitas dan elastisitas normal. Dermis terdiri dari sekitar 60–70% air. Seiring bertambahnya usia, kulit manusia mengandung semakin sedikit air dan mengendur (Rostkowska et al., 2023). Dermis terdiri atas stratum papilaris dan stratum retikularis, batas antara kedua lapisan tidak tegas, serat antaranya saling menjalin. Pada stratum papilaris tersusun dengan lebih longgar, yang dapat dilihat dari adanya papila dermis dengan jumlah yang bervariasi antara 50-250/mm². Jumlah papila paling banyak dan lebih dalam ditemukan di area yang menerima tekanan terbesar, seperti pada telapak kaki. Sebagian besar papila mengandung pembuluh-pembuluh kapiler yang memberi nutrisi untuk epitel di atasnya, sementara sebagian lainnya mengandung badan akhir saraf sensoris, yaitu badan Meissner. Tepat di bawah epidermis, serat-serat kolagen tersusun dengan rapat. Pada stratum retikularis lebih tebal dan lebih dalam. Berkas-berkas kolagen yang kasar dan sejumlah kecil serat elastin membentuk jaringan yang padat dan tidak teratur. Pada bagian yang lebih dalam, jaringan ini lebih terbuka, dengan rongga-rongga yang terisi oleh jaringan lemak, kelenjar keringat, kelenjar sebacea, dan folikel rambut (Mescher, 2010).

Kelenjar sebacea tersebar di seluruh tubuh, dan meskipun melakukan tugas yang sama dengan kelenjar keringat, ukuran dan bentuknya bervariasi di berbagai area kulit. Kelenjar ini mengeluarkan sebum, yang pada permukaan kulit berfungsi sebagai pengawet dan pelumas serta melindungi dari infeksi biologis. Serat otot polos juga ditemukan di

beberapa area, seperti pada folikel rambut, skrotum, preputium, dan puting payudara. Pada kulit wajah dan leher, serat otot skelet menyusup ke jaringan ikat dermis, yang berfungsi untuk ekspresi wajah. Lapisan retikular menyatu dengan hipodermis atau fascia superfisial di bawahnya, yang merupakan jaringan ikat longgar yang banyak mengandung sel lemak. Di dalam dermis jumlah sel relatif sedikit yang merupakan sel-sel jaringan ikat seperti sel fibroblas, sel lemak, sedikit makrofag dan sel mast (Mescher, 2010).

1.1.3 Hipodermis

Lapisan ini juga disebut dengan subkutan yang terletak di bawah dermis retikularis. Lapisan ini terdiri dari serat-serat jaringan ikat yang saling terjalin dan padat serta serpihan lemak. Pembuluh darah yang mensuplai kulit juga melewati lapisan ini. Lapisan hipodermis memiliki sifat isolasi termal dan melindungi organ-organ internal dari cedera (Rostkowska et al., 2023). Pada area tertentu, seperti punggung tangan, lapisan ini memungkinkan kulit bergerak lebih bebas di atas struktur di bawahnya. Di area lain, serat-serat yang menghubungkan dengan dermis lebih banyak, sehingga kulit lebih sulit untuk digerakkan. Sel-sel lemak lebih banyak ditemukan di hipodermis dibandingkan dermis, dan jumlahnya dipengaruhi oleh jenis kelamin serta kondisi gizi seseorang. Lemak subkutan cenderung terakumulasi di area tertentu. Tidak ada atau hanya sedikit lemak ditemukan di jaringan subkutan kelopak mata atau penis, namun di daerah perut, paha, dan bokong, lemak bisa mencapai ketebalan lebih dari 3 cm. Lapisan lemak ini disebut pannikulus adiposus (Mescher, 2010).

1.2 Aging

Penuaan kulit merupakan proses menurunnya fungsi dan kapasitas kulit secara progresif. Terdapat dua faktor yang berperan pada terjadinya penuaan kulit, yaitu faktor intrinsik dan ekstrinsik. Faktor intrinsik antara lain genetik, metabolisme sel, dan hormonal sedangkan yang termasuk faktor ekstrinsik antara lain radiasi ultraviolet, inframerah, dan karsinogen lingkungan seperti polusi udara. Secara kumulatif faktor tersebut mengubah struktur dan fungsi setiap lapisan kulit secara progresif yang akhirnya mengubah tampilan kulit. Penuaan intrinsik merupakan proses yang tidak terelakan dan pada proses ini kulit mengalami perubahan morfologi dan fisiologi seperti kering, keriput, kendur, dan proses penyembuhan luka menjadi lebih lambat. Pada penuaan ekstrinsik, kulit mengalami kerut dalam, kehilangan elastisitas, dan permukaan kulit menjadi kasar. Berbagai tumor jinak

hingga lesi prekanker kulit juga dapat terjadi akibat penuaan ekstrinsik (Yusharyahya, 2021).

1.2.1 Penuaan Intrinsik

Pada penuaan kulit secara instrinsik, lapisan epidermis menjadi lebih tipis sehingga daerah kontak permukaan dermis dan epidermis menipis dan pertukaran nutrisi ke epidermis berkurang. Hal ini membuat kulit lebih rentan terhadap lecet dan robekan meskipun hanya terkena trauma ringan. Kemampuan proliferasi sel basal juga menurun. Pada lapisan dermis, jumlah sel mast dan fibroblas berkurang dibandingkan kulit yang lebih muda, serta terjadi penurunan pada serat kolagen dan elastin. Produksi prokolagen tipe 1 menurun karena penurunan sinyal TGF- β /Smad dan penurunan faktor pertumbuhan jaringan ikat. Terjadi degenerasi di komponen matriks ekstraseluler (elastin, kolagen, fibrilin) dan di oligosakarida yang memengaruhi kemampuan kulit menahan air. Penuaan intrinsik kulit ditandai dengan penipisan kulit, munculnya kerutan halus, kulit yang kering, kendur, serta terbentuknya tumor jinak seperti keratosis (Yusharyahya, 2021).

1.2.2 Penuaan Ekstrinsik

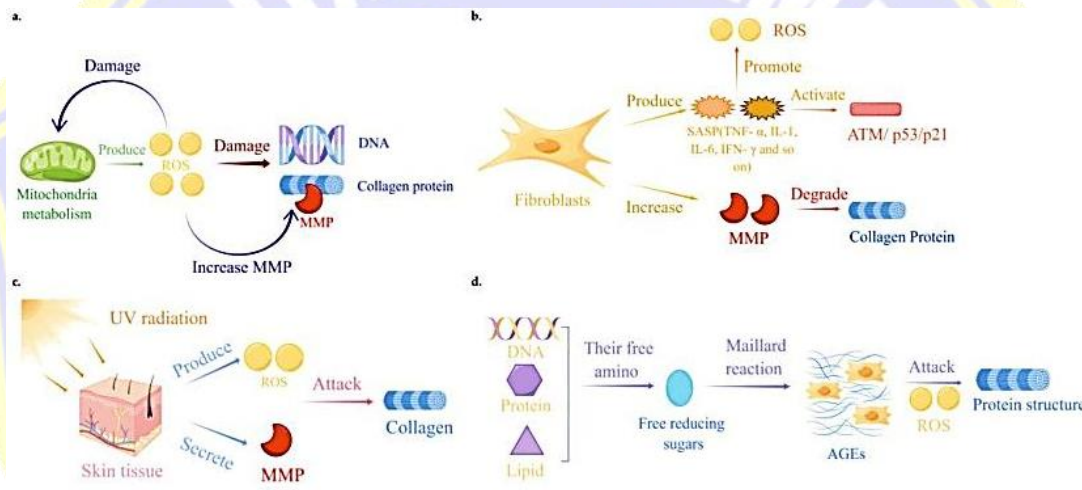
Radiasi ultraviolet dari matahari merupakan faktor utama penuaan ekstrinsik sehingga disebut photo aging yang mengacu pada efek paparan sinar ultraviolet dalam waktu lama. Pada penuaan ekstrinsik lapisan epidermis menebal, sedangkan pada penuaan intrinsik, lapisan epidermis menipis. Stratum korneum menebal karena kegagalan degradasi korneosit dari desmosom. Diferensiasi keratinosit dari epidermis juga terganggu oleh sinar ultraviolet. Ekspresi kolagen tipe VII dalam keratinosit menurun di area terpajan ultraviolet. Kolagen tersebut merupakan penahan fibril di persimpangan dermis dan epidermis. Berkurangnya produksi kolagen tipe VII berkontribusi terhadap pembentukan keriput karena hubungan dermis dan epidermis melemah. Pada penuaan ekstrinsik terdapat kerut dalam, kulit longgar, kulit kasar, tipe kulit Fitzpatrick I, II (kerut halus, lesi kulit prakanker) dan kanker kulit, sedangkan pada tipe kulit Fitzpatrick III, IV (kulit hipertrofi, kerut dalam, lentigo).

Elastosis merupakan karakteristik penuaan kulit yang berupa penumpukan jaringan elastin abnormal di lapisan dermis. Sinar ultraviolet meningkatkan ekspresi elastin empat kali lipat sehingga menimbulkan elastosis. Penurunan angiogenesis, penyimpanan ekspresi molekul adhesi, dan kerusakan fungsi vasodilatasi menyebabkan disfungsi edotel

sehingga fungsi mikrovaskular menurun. Merokok merupakan faktor ekstrinsik yang berperan pada penuaan kulit.

Studi *in vitro* menunjukkan bahwa rokok menginduksi MMP-1 dan MMP-3 pada mRNA di fibroblas kulit. Terdapat hubungan jumlah rokok dengan perubahan pigmentasi dan keparahan kerutan. Selain itu perempuan merokok tampak lebih tua dibandingkan nonperokok. Pada pemeriksaan histopatologi terdapat penebalan dan fragmentasi elastin. Terjadi penebalan dan fragmentasi serabut elastin di papila dermis sampai ke retikular dermis. Rokok menyebabkan kulit kering, atrofi, hidrasi stratum korneum menurun, dan percepatan hidroksilasi estradiol sehingga kadar estrogen di kulit menurun (Yusharyahya, 2021).

1.3 Teori Mekanisme Penuaan Kulit



Gambar 2.3 Teori Mekanisme Penuaan Kulit (He *et al.*, 2023)

Pada mekanisme penuaan kulit meliputi teori radikal bebas dan stres oksidatif, teori penuaan inflamasi, serta teori *photoaging*. Pada gambar a ditunjukkan teori radikal bebas dan stres oksidatif. Mitokondria menghasilkan ROS melalui metabolisme oksidatif. ROS yang berlebihan dapat merusak struktur mitokondria dan DNA, yang menyebabkan penurunan kadar kolagen dan peningkatan kadar MMP pada jaringan kulit. Pada gambar b ditunjukkan teori inflamasi. Fibroblas dan keratinosit senesens mengeluarkan sejumlah besar fenotipe sekretori terkait penuaan, termasuk TNF- α , IL-1, IL-6, IFN- γ dan MMP. Sitokin proinflamasi ini menginduksi penuaan sel kulit dengan meningkatkan produksi ROS dan mengaktifkan jalur pensinyalan ATM/p53/p21. Pada gambar c ditunjukkan teori *photoaging*. Irradiasi ultraviolet menginduksi produksi ROS dan sekresi MMP, yang mendegradasi

komponen matriks ekstraseluler kulit seperti kolagen. Pada gambar d ditunjukkan teori kimia glikosil nonenzimatik. Glikosilasi non-enzimatik merupakan reaksi antara gula pereduksi bebas dan gugus amino bebas dari protein, DNA, dan lipid untuk menghasilkan AGE dan ROS. Akumulasi AGE, bersama dengan ROS, dapat menyebabkan perubahan dalam homeostasis sel dan struktur protein (He *et al.*, 2023).

2.3.1 Teori Radikal Bebas dan Stres Oksidatif

Radikal bebas adalah salah satu faktor utama yang menyebabkan penurunan fungsi tubuh dan penuaan kulit. *Reactive Oxygen Species* (ROS) adalah molekul oksigen yang tidak stabil dan mudah berinteraksi dengan molekul lain dalam sel. Stres oksidatif mengacu pada terganggunya proses oksidasi dalam sel dan aktivitas antioksidan, yang menyebabkan sel lebih mudah teroksidasi dan menghasilkan ROS dalam jumlah yang berlebihan. Selama proses metabolisme, mitokondria menghasilkan ROS melalui metabolisme oksidatif. Jika terlalu banyak ROS terakumulasi dalam sel, mitokondria bisa rusak, produksi ATP menurun, potensi membran mitokondria berkurang, dan ini akan memicu reaksi berat yang mempercepat penuaan. Selain itu, ROS yang berlebihan dapat merusak struktur DNA, yang menyebabkan gejala penuaan seperti kerusakan fungsi sel dan gangguan replikasi sel (He *et al.*, 2023).

Kadar ROS yang meningkat signifikan tidak hanya mempercepat penuaan kulit, tetapi juga berkontribusi pada penurunan kolagen dalam jaringan kulit, yang menyebabkan kulit menjadi kendur dan berkerut. Proses molekuler ini terkait dengan peningkatan ekspresi matriks metalloproteinase (MMP), yaitu protease endogen yang bergantung pada zinc. MMP dapat merusak matriks ekstraseluler, termasuk kolagen, yang akhirnya menyebabkan kerusakan pada matriks ekstraseluler dan mempercepat penuaan kulit. Akibatnya, membuang kelebihan ROS dari sel-sel kulit telah menjadi salah satu cara paling umum untuk melawan penuaan kulit (He *et al.*, 2023).

2.3.2 Teori Penuaan Inflamasi

Inflamasi merupakan salah satu faktor utama penyebab penuaan sel. Penuaan inflamasi ditandai dengan peningkatan kadar faktor proinflamasi dalam tubuh, yang menyebabkan penuaan pada sel-sel tubuh, termasuk kulit, serta berkontribusi pada berbagai penyakit terkait penuaan. Pada kulit, fibroblas dan keratinosit yang mengalami penuaan melepaskan sejumlah besar "fenotipe sekretori terkait senesens (SASP)", termasuk sitokin proinflamasi

seperti TNF- α , IL-1, IL-6, IFN- γ , serta MMP dan lainnya. Sitokin-sitokin ini memicu penuaan sel kulit dengan meningkatkan produksi ROS dan mengaktifkan jalur pensinyalan ATM (ataxia telangiectasia bermutasi)/p53/p21. Selain itu, ketika sel kulit mengalami peradangan, akan terjadi peningkatan pelepasan MMP yang menyebabkan degradasi kolagen, yang pada akhirnya menyebabkan relaksasi dan kerutan pada kulit. Oleh karena itu, menghambat peradangan pada sel kulit menjadi salah satu strategi penting dalam mengatasi penuaan kulit (He *et al.*, 2023).

2.3.3 Teori Photoaging

Faktor eksternal seperti sinar ultraviolet (UV) dalam sinar matahari memainkan peran yang sangat penting dalam proses penuaan kulit. UV berperan dengan cara yang beragam dalam penuaan kulit, di mana panjang gelombang yang berbeda menghasilkan efek dan mengaktifkan sistem yang berbeda. Panjang gelombang tertentu dari UVR menentukan sifat sinyal yang ditransduksinya, mempengaruhi sinyal neuroendokrin lokal, dan dapat memicu penuaan kulit. Berdasarkan teori mekanisme photoaging, sinar ultraviolet dapat merangsang produksi ROS dan sekresi MMP (He *et al.*, 2023).

Paparan radiasi ultraviolet matahari dalam jangka panjang dapat menyebabkan photoaging, yang mempengaruhi pigmentasi, sistem imun, dan sistem vaskular. Kandungan kolagen dermal pada individu dewasa berkurang setiap tahun, dan penurunan ini terutama disebabkan oleh peningkatan ekspresi MMP serta penurunan sintesis kolagen. Seiring bertambahnya usia, kadar MMP-1, 2, 9, dan 12 meningkat, sedangkan ekspresi mRNA prokolagen menurun secara signifikan, yang mengarah pada penurunan kolagen dermal. Banyak bukti yang menunjukkan bahwa MMP memiliki peran utama dalam menginduksi photoaging. Paparan UV merangsang keratinosit dan fibroblas untuk mengeluarkan MMP, yang kemudian merusak komponen matriks ekstraseluler dermal, seperti kolagen. Menghambat iradiasi UV kulit dan kerusakan terkaitnya adalah salah satu strategi penting untuk mencegah penuaan sel kulit (He *et al.*, 2023).

2.3.4 Teori Kimia Glikosil Nonenzimatik

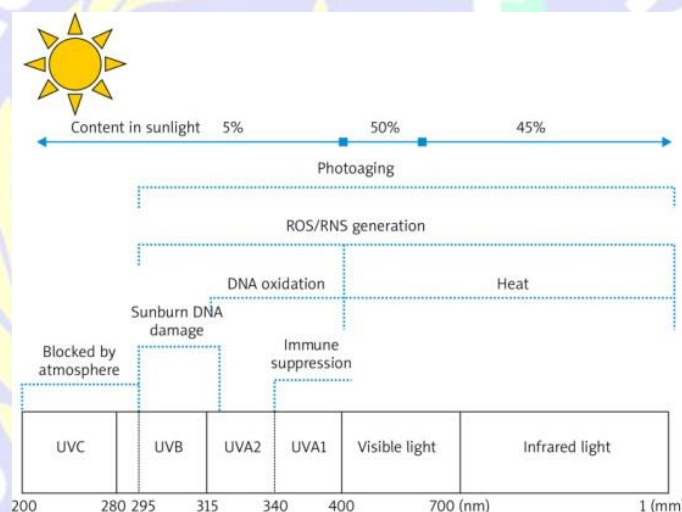
Faktor internal, seperti glikosilasi nonenzimatik (yang dikenal sebagai reaksi Maillard), berperan penting dalam penuaan sel kulit. Menurut teori ini, kerusakan ikatan silang protein akibat glikosilasi merupakan penyebab utama penuaan. Glikosilasi adalah reaksi

nonenzimatik antara pereduksi gula bebas dan gugus amino bebas pada protein, DNA, dan lipid, yang menghasilkan produk akhir glikasi lanjutan (AGEs) (He *et al.*, 2023).

Penumpukan AGEs dapat mempengaruhi homeostasis seluler dan mengubah struktur protein, yang menyebabkan penggelapan kulit dan penuaan. Selain itu, akumulasi AGEs juga mendorong produksi ROS dan peradangan, yang mempercepat penuaan kulit, sementara pembentukan AGE bersifat permanen. Sel-sel kulit cenderung menu pada tingkat glikasi yang lebih tinggi. Seiring dengan bertambahnya usia populasi, jumlah penderita diabetes akan meningkat signifikan, sehingga glikosilasi kulit menjadi lebih umum. Oleh karena itu, menghambat proses glikosilasi kulit juga merupakan salah satu pendekatan penting untuk mengendalikan penuaan kulit (He *et al.*, 2023).

1.4 Mekanisme Penuaan Kulit

2.4.1 Penuaan Kulit Akibat Sinar Ultraviolet

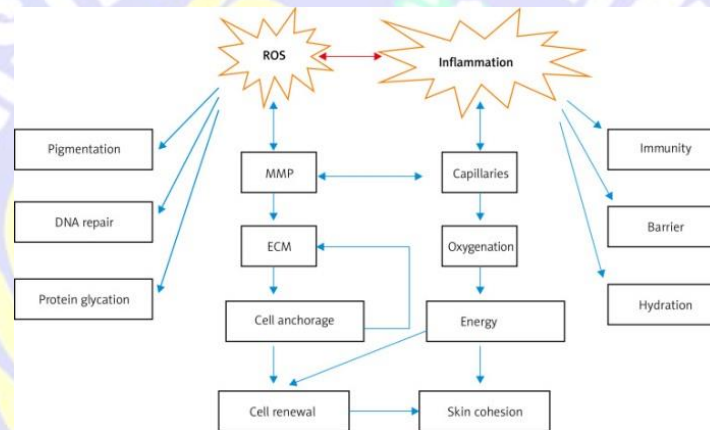


Gambar 2. 4 Penuaan Kulit Akibat Sinar Ultraviolet (Chen *et al.*,2022)

Sinar ultraviolet (UV) dari matahari terbagi menjadi tiga jenis yaitu UV gelombang pendek (UVC, 100–290 nm), UV gelombang menengah (UVB, 290–320 nm), dan UV gelombang panjang (UVA, 320–400 nm). Karena adanya lapisan ozon di atmosfer, hampir seluruh UVC diserap, sehingga radiasi UV yang sampai ke permukaan bumi sebagian besar berupa UVA dan UVB. Radiasi UVB dalam jumlah besar mencapai kulit kita, terutama saat matahari berada pada posisi tertinggi, sekitar tengah hari. Sebaliknya, radiasi UVA hampir tidak terserap saat melewati atmosfer bumi, sehingga hadir dalam jumlah besar sepanjang hari. Akibatnya, paparan UVA pada kulit jauh lebih tinggi dibandingkan dengan paparan

UVB dalam kondisi normal. Meskipun UVA menyerap sekitar 95% dan UVB kurang dari 5% dari total radiasi UV di sinar matahari, bioaktivitas UVA jauh lebih lemah, hanya sekitar 1/1.000 dari UVB. UVB adalah penyebab utama eritema kulit, kerusakan DNA, dan kanker kulit, sementara UVA lebih sedikit berbahaya bagi tubuh manusia. Namun, paparan intensif terhadap UVA dapat menimbulkan eritema, merusak pembuluh darah, bahkan menyebabkan perubahan yang lebih serius daripada UVB. Dosis UVA yang diperlukan untuk menghasilkan efek ini 1.000 kali lebih besar dibandingkan dengan UVB. Selain itu, UVA memiliki daya tembus kulit yang lebih tinggi dibandingkan UVB, sehingga UVA1 (340–400 nm) dapat menembus lebih dalam ke lapisan korium dan merusak kolagen serta serat elastis dalam jaringan dermal (Chen *et al.*,2022).

2.4.2 Stres Oksidatif



Gambar 2. 5 Stres Oksidatif (Chen *et al.*,2022)

Dalam kehidupan sehari-hari, manusia terus-menerus terpapar oksidan, baik yang dihasilkan oleh proses metabolisme internal maupun oleh polutan dari lingkungan eksternal. Untuk menjaga keseimbangan redoks, tubuh manusia mengembangkan sistem antioksidan yang kuat. Stres oksidatif terjadi ketika keseimbangan antara oksidan dan antioksidan terganggu. Secara umum, stres oksidatif dianggap memiliki dampak signifikan pada penuaan kulit ekstrinsik, dengan penelitian menunjukkan bahwa reactive oxygen species (ROS) berperan sebagai salah satu kontributor utama. Di dalam mitokondria, ROS terus diproduksi sebagai produk sampingan dari rantai transpor elektron dalam metabolisme aerobik, dan dianggap sebagai faktor utama dalam penuaan endogen. Keratinosit dan fibroblas adalah sel-sel utama yang menghasilkan ROS di kulit. ROS terbentuk dengan penambahan elektron ke

molekul oksigen (O_2) dalam mitokondria, berevolusi dari oksigen dasar menjadi radikal anion superoksida reaktif (O_2^-). Paparan sinar matahari yang berlebihan pada kulit dapat menginduksi produksi ROS dalam jumlah besar, sambil mengurangi produksi peroksidase dan glutathione reduktase. Penelitian menunjukkan bahwa ROS yang dihasilkan oleh keratinosit dan fibroblas memiliki efek yang bergantung pada dosis radiasi UV. Paparan UV yang berlebihan dapat menyebabkan kerusakan langsung pada jaringan kulit dengan menyerang protein, lipid, dan DNA; Selain itu, UV juga dapat mengoksidasi makromolekul seperti lipid dan DNA, serta mempengaruhi jalur sinyal untuk menyebabkan kerusakan kulit melalui reaksi stres oksidatif (Chen *et al.*,2022).

2.4.2.1 Oksidasi Protein

Kerusakan oksidatif yang disebabkan oleh ROS pada elastin dan kolagen di dermis dapat menyebabkan perubahan konformasi protein, sehingga memengaruhi sifat mekanis kulit. Secara khusus, residu histidin dan lisin merupakan target utama modifikasi oksidatif dan dapat diubah menjadi 2-oxo histidin dan aminoadipate semialdehyde. Modifikasi oksidatif pada rantai samping protein atau enzim yang relevan dapat mengakibatkan perubahan pada sifat dan fungsinya. Dengan demikian, fungsi metabolisme kulit terpengaruh, dan photoaging meningkat (Chen *et al.*,2022).

2.4.2.2 Oksidasi Lipid

Reaksi ikatan rangkap asil antara ROS dan asam lemak tak jenuh dapat menghasilkan peroksidase lipid. Marionnet dan rekan-rekannya mendeteksi 8-IsoP, yang merupakan penanda peroksidase lipid, dalam media kultur model kulit yang dibangun kembali secara *in vitro* setelah terpapar sinar UVA1, dan menemukan bahwa ketergantungan dosis meningkat secara signifikan. Proses ini juga telah dikonfirmasi melalui penelitian tentang reaksi fotosensitif lipid pada vesikel monolapis besar. Lipid peroksidase dapat membentuk saluran hidrofilik pada membran biologis, yang menyebabkan kerusakan. Membran sel yang rusak atau membran mitokondria akan lebih permeabel, dan stres oksidatif yang terjadi pada sel atau sel di sekitarnya akan semakin parah. Pada saat yang sama, reaksi inflamasi juga semakin intens, yang dapat menyebabkan angiotelektasis. Respon inflamasi pada kulit biasanya terlihat sebagai eritema, di mana cairan dalam pembuluh darah berdifusi ke jaringan sekitar, menyebabkan pembengkakan atau akumulasi cairan yang membentuk vesikel pada kulit.

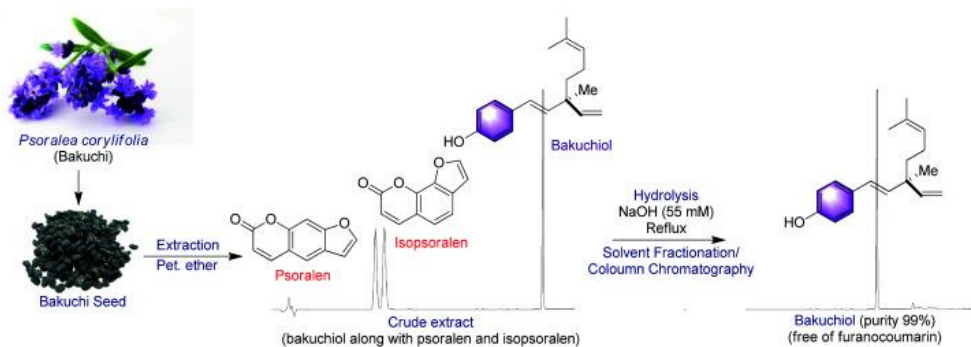
Fenomena-fenomena ini menciptakan kondisi yang mendukung terjadinya penyakit yang terkait dengan kerusakan akibat paparan cahaya, seperti penuaan dini pada kulit (Chen *et al.*,2022).

2.4.2.3 Kerusakan DNA

UV dapat merusak DNA secara langsung dengan menghasilkan dimer pirimidin dan fotoproduk 6-4. Selain itu, radiasi UV menghasilkan sejumlah besar ROS yang menyebabkan kerusakan oksidatif pada nuklir nuklir, menghasilkan timin glikol dan 8-hidroksil guanin melalui modifikasi basa tunggal atau purin, ikatan silang antar rantai, ikatan silang DNA-protein, serta depurinasi atau pembentukan situs pirimidin. ROS terutama dihasilkan melalui metabolisme aerobik atau reaksi enzimatik dalam mitokondria. DNA mitokondria (mtDNA), yang tidak memiliki pelindung histon dan memiliki kemampuan perbaikan yang terbatas, lebih rentan terhadap mutasi dibandingkan DNA nuklir. Kerusakan pada mtDNA mengganggu rantai transpor elektron dan fosforilasi oksidatif, mengurangi produksi ATP, serta meningkatkan pembentukan oksigen singlet yang menyebabkan penyembuhan mtDNA lebih lanjut.

Pada kulit yang rusak akibat paparan sinar UV, replikasi mtDNA yang bermutasi meningkat, memasuki keadaan stres oksidatif. Dalam kondisi normal, gen penekan kanker p53 menghentikan siklus sel pada fase G1 dan memperbaiki gen yang bermutasi dengan DNA perbaikan sebelum replikasi. Namun, paparan UV jangka panjang dapat menyebabkan mutasi pada gen p53 pada keratinosit epidermis, yang menyebabkan toleransi terhadap apoptosis, disfungsi mitokondria, dan DNA dengan gen mutan memasuki siklus pembelahan sel tanpa perbaikan, yang memicu proliferasi sel ganas dan gangguan metabolisme, serta mendorong pembentukan tumor kulit terkait foto seperti karsinoma sel skuamosa (SCC), karsinoma sel basal (BCC), dan melanoma. Selain itu, UV dapat mengurangi jumlah dan fungsi sel Langerhans, yang berperan sebagai penyaji antigen dalam epidermis, sehingga menyebabkan immunosupresi dan memungkinkan tumor kulit lolos dari pengawasan imun tubuh (Chen *et al.*,2022).

1.5 Bakuchiol



Gambar 2. 6 Bakuchiol (Adarsh Krishna *et al.* 2022)

Bakuchiol, juga dikenal dengan nama Chiba, pertama kali diekstrak dari biji tanaman *Psoralea corylifolia* L oleh tim ilmuwan di Institut Teknologi Kimia India (IICT). Tanaman ini termasuk dalam keluarga Fabaceae dan telah lama digunakan dalam pengobatan tradisional India dan Cina. Selain *Psoralea corylifolia*, beberapa sumber tanaman lain yang mengandung bakuchiol antara lain *Prosopis glandulosa*, *Otholobium pubescens*, *Pimelea drupacea*, *Ulmus davidiana*, *Piper longum*, *Aerva sanguinolenta*, *Fructus psoraleae*, *Psoralidium tenuiflorum*, *Bridelia retusa*, *Elaeagnus bockii*, *Spiraea formosana*, dan *Nepeta angustifolia*. Namun, saat ini, *P. corylifolia* merupakan satu-satunya sumber alami utama untuk memperoleh bakuchiol dalam skala besar, dengan konsentrasi tertinggi mencapai 6,24% dari berat biji kering. Selain bakuchiol, *P. corylifolia* juga mengandung beberapa senyawa meroterpenoid lainnya. Proses isolasi bakuchiol umumnya dilakukan melalui ekstraksi dengan pelarut, baik secara dingin maupun panas, diikuti dengan pemurnian menggunakan kromatografi kolom berulang (Adarsh Krishna *et al.* 2022).

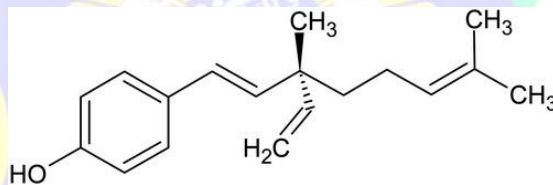
Salah satu kendala utama dalam penggunaan bakuchiol adalah konsentrasinya yang rendah dalam sumber alami, serta keberadaan senyawa fototoksik seperti psoralen, isopsoralen, dan senyawa kumarin lainnya yang dapat meningkatkan sensitivitas kulit terhadap radiasi ultraviolet dan memicu kanker kulit. Namun, terdapat pengembangan metode baru untuk isolasi, pemurnian, dan analisis bakuchiol dalam skala besar dari biji *P. corylifolia*. Metode ini melibatkan hidrolisis basa yang membuka cincin laktone pada furanocoumarin (seperti psoralen dan isopsoralen), mengubahnya menjadi garam asam karboksilat yang mudah dipisahkan dari campuran lainnya. Bakuchiol yang diperoleh dalam lapisan organik dapat teridentifikasi sebagai bintik biru tua di bawah cahaya UV pada

panjang gelombang 254 nm, dan diperoleh sebagai minyak bening yang tidak berwarna. Pemilihan metode ekstraksi yang tepat sangat mempengaruhi hasil isolasi bakuchiol, dengan pelarut non-polar seperti petroleum eter menunjukkan hasil yang lebih baik dalam ekstraksi bakuchiol dari biji *P. Corylifolia* (Adarsh Krishna *et al.* 2022).

1.5.1 Biosintesis Bakuchiol

Bakuchiol memiliki keragaman struktural dan kimianya sendiri, yang diproduksi dari alam melalui jalur biosintesis campuran yang melibatkan kombinasi blok penyusun berbasis isoprena dan berbasis asam amino. Pada strukturnya, bakuchiol memiliki atom rantai samping, isoprenoid di alam dan cincin aromatik, bersama dengan dua rantai samping karbon. Pada studi eksperimental tanaman dewasa berumur dua hingga tiga bulan dari *P. corylifolia* menggunakan prekursor berlabel berbeda. Studi sistematis ini menunjukkan bahwa cincin aromatik bakuchiol berasal dari jalur fenilpropana dan rantai samping monoterpena berasal dari jalur mevalonat (MVA). Distribusi label dalam gugus isopentenil pirofosfat (IPP) dan dimetilalil pirofosfat (DMAPP) ditemukan sama (Adarsh Krishna *et al.* 2022).

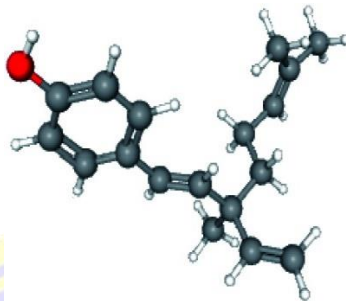
2.5.2 Struktur dan Bioaktivitas Bakuchiol



Gambar 2. 7 Struktur dan Bioaktivitas Bakuchiol (Mawazi *et al.*,2020)

Bioaktivitas ganda bakuchiol tergantung pada struktur kimianya. Secara struktural, bakuchiol (4-(3-ethenyl-3,7-dimethyl-1,6-octadienyl)-phenol) merupakan senyawa yang memiliki unsur fenolik dan terpena, menjadikannya meroterpena yang menggabungkan kedua elemen ini dalam satu molekul. Struktur bakuchiol terdiri dari sebuah gugus hidroksil pada cincin aromatik dan rantai hidrokarbon tak jenuh di posisi para, yang memiliki tiga ikatan olefinik serta satu stereocenter kuartener teralkilasi tetra (semua karbon). Salah satu ikatan olefinik (styryl) terkonjugasi dengan cincin aromatik, dan konfigurasi absolut pada stereocenter asimetris menunjukkan kiralitas (S). Rantai alkana panjang yang hidrofobik pada bakuchiol membuatnya kurang larut dalam air dan memiliki daya penyerapan yang rendah. Namun, gugus hidroksil fenolik dalam bakuchiol mampu berikatan secara kovalen

dengan molekul endogen, seperti asam glukuronat dan glisin, yang dapat meningkatkan metabolisme lintas pertama (Adarsh Krishna *et al.* 2022).



Gambar 2. 8 Struktur 3D Bakuchiol (Adarsh Krishna *et al.*, 2022)

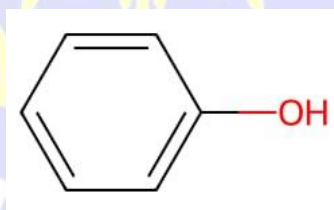
Massa molekul	: 256 Da
Rumus molekul	: C ₁₈ H ₂₄ O
Kelas molekul	: Mono-terpenoid
Akseptor ikatan H	: 1
Donor ikatan H	: 1
Obligasi yang dapat diputar	: 6
Pusat stereo	: 1
Refraktivitas molar	: 84.10
$\log P$: 3.54

Aktivitas biologis suatu senyawa sering kali bergantung pada variasi strukturalnya, yang menunjukkan adanya hubungan antara struktur molekul dan aktivitas biologis yang dikenal sebagai hubungan struktur-aktivitas (SAR). Dalam hal bakuchiol, bioaktivitasnya dapat diprediksi berdasarkan struktur molekulnya (farmakofor) dengan mengacu pada data senyawa serupa, seperti resveratrol. Bakuchiol dan resveratrol memiliki kesamaan struktural, khususnya pada gugus 4-hidroksistiril, yang berperan penting dalam ikatan dengan turunan piron, kromena, dan quinazolina yang menunjukkan aktivitas biologis yang kuat. Oleh karena itu, keberadaan farmakofor yang serupa pada bakuchiol menunjukkan bahwa senyawa ini kemungkinan memiliki aktivitas yang mirip dengan resveratrol dan molekul terkait. Penelitian telah menunjukkan bahwa aktivitas biologis bakuchiol sangat dipengaruhi oleh beberapa determinan struktural, seperti: (i) gugus fenolik Csp²-OH, (ii)

gugus vinil, (iii) stereoisomerik, dan (iv) rantai terpenoid. Fitur struktural ini penting dalam interaksi bakuchiol dengan protein atau situs targetnya. Swiss-Target Prediction memberikan sejumlah target molekuler potensial untuk bakuchiol, meskipun penelitian tentang docking molekuler bakuchiol dengan berbagai target masih terbatas. Modifikasi struktural pada gugus $\text{Csp}^2\text{-OH}$, ikatan fenolik C-H , vinil, dan gugus isopropilidena pada bakuchiol menunjukkan potensi bioaktivitas yang signifikan (Adarsh Krishna *et al.* 2022).

Bakuchiol diketahui efektif dalam menghambat stres oksidatif, dengan banyak penelitian yang melaporkan perannya dalam mencegah peroksidasi lipid mitokondria dan melindungi enzim lain dari dampak stres oksidatif. Aktivitas ini sangat berkaitan dengan struktur bakuchiol, terutama dengan keberadaan gugus fenolik $\text{Csp}^2\text{-OH}$ yang dapat menjebak radikal peroksida lipid. Gugus $\text{Csp}^2\text{-OH}$ yang terkonjugasi dengan ikatan rangkap, seperti pada resveratrol, dapat menghasilkan stabilisasi radikal bakuchiol yang lebih kuat dibandingkan fenol lainnya. Kehadiran rantai samping terpenoid di posisi para dari gugus fenolik memberikan afinitas terhadap lingkungan hidrofobik. Aktivitas antioksidan bakuchiol juga dipengaruhi oleh rantai terpenoid yang memiliki atom hidrogen yang mudah diabstraksikan, berdekatan dengan ikatan olefin trisubstitusi, meningkatkan aktivitas antioksidannya. Secara keseluruhan, bakuchiol memiliki dua farmakofor antioksidan, yaitu gugus fenolik -OH dan fungsi terpenoid, yang saling memperkuat aktivitas antioksidannya (Adarsh Krishna *et al.* 2022).

1.6 Gugus Fenolik



Gambar 2. 9 Gugus Fenol (Nisa *et al.*,2024)

Fenolik adalah senyawa yang terdiri dari satu cincin fenol. Pada tumbuhan, senyawa ini mengandung lebih dari satu cincin fenol, yang kemudian disebut polifenol. Saat ini, lebih dari 8000 struktur fenolik tumbuhan yang berbeda telah diketahui, namun penggunaannya terbatas karena toksisitas molekulnya, potensi yang bervariasi, ketidaklarutannya dalam air, dan tantangan dalam proses pemurnian. Metabolit ini umumnya dibagi menjadi flavonoid dan non-flavonoid, dengan flavonoid sebagai kelompok utama senyawa fenolik. Aktivitas

antioksidan dari senyawa ini bergantung pada keberadaan, jumlah, dan posisi gugus hidroksil dalam strukturnya. Fenolik tanaman (polifenol) memiliki peran penting karena sifat antioksidan dan biokimianya yang kuat. Senyawa ini dianggap sebagai pelindung penting terhadap berbagai efek biologis dan memiliki kemampuan untuk mencegah kerusakan oksidatif pada biomolekul seperti DNA, lipid, dan protein (Nisa *et al.*, 2024).

Fenolik adalah molekul sekunder yang memiliki berbagai manfaat biologis dan dapat digunakan untuk mengatasi berbagai gangguan kulit. Dihasilkan melalui jalur poliketida dan shikimat, fenolik tanaman merupakan bahan penting dalam pengembangan formulasi kosmetik baru. Senyawa ini memiliki potensi besar dalam mencegah atau memperbaiki tanda-tanda penuaan, seperti kerutan dan bintik hiperpigmentasi, dengan cara menghilangkan ROS, mengurangi sintesis melanin, melawan kerusakan akibat UV, mengeliminasi agen karsinogenik, serta memodulasi aktivitas enzim antioksidan dan pensinyalan sel kanker, induksi apoptosis, dan penghentian siklus sel. Beberapa senyawa fenolik dapat bekerja secara spesifik dan efisien untuk mencegah atau menunda timbulnya gangguan kulit.

Fenolik tanaman dapat efektif dalam mengobati masalah kulit ringan seperti jerawat, serta gangguan kulit yang lebih serius dan berbahaya seperti kanker. Polifenol terbukti memberikan efek positif pada penuaan kulit dan gangguan kulit, dengan meningkatkan umur sel kulit melalui jalur MPK-1/ERK atau SIR-2.1/DAF-16, serta pensinyalan insulin/IGF-1 (IGF), terutama dengan meningkatkan kemampuan untuk membersihkan radikal bebas dan mengatasi stres oksidatif melalui penggunaan faktor transkripsi DAF-16. Baik komponen tunggal maupun campuran senyawa fenolik dalam ekstrak tanaman menunjukkan manfaat terapeutik untuk masalah kulit. Senyawa fenolik dapat bertindak sebagai alat yang memuaskan untuk dermatologi modern karena dapat mempertahankan konsistensi kulit yang tepat dan, tampilan kulit yang kuat karena pembaruan sel kulit yang efisien, stimulasi kolagen dan elastin, dan pencegahan sintesis melanin yang berlebihan (Nisa *et al.*, 2024).

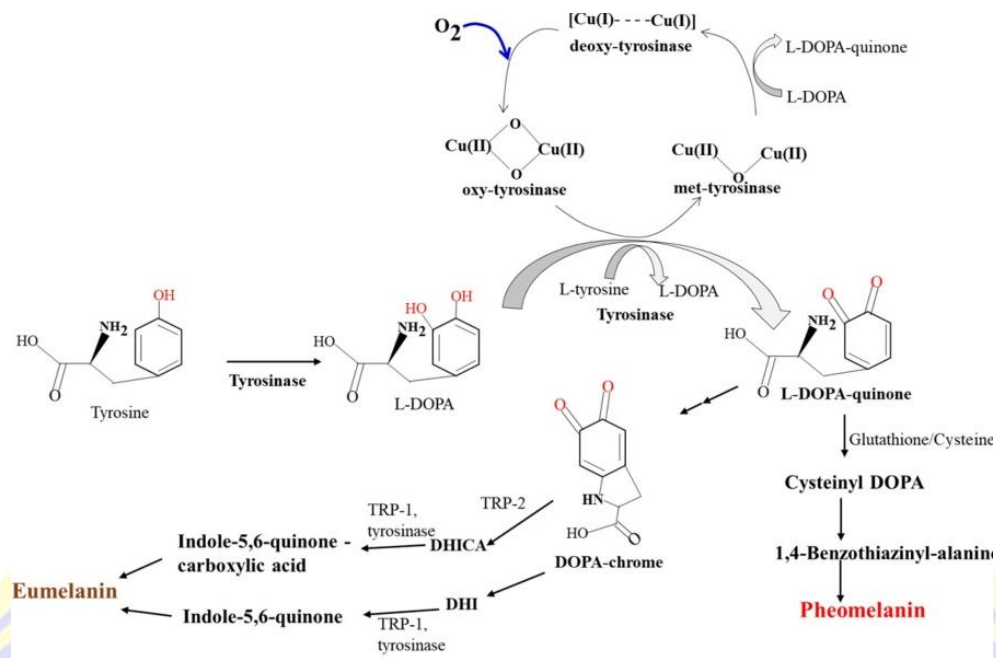
1.7 Melanin

Melanin diproduksi oleh melanosit, sel kedua terbanyak di epidermis. Proses sintesis melanin dimulai dari asam amino tirosin melalui serangkaian reaksi yang melibatkan enzim tirosinase (TYR). Melanosit terletak di dermis dan epidermis dan merupakan sumber utama melanin. Kelainan genetik pada melanosit dapat menyebabkan gangguan pigmentasi herediter, seperti albinisme. Ketika keratinosit matang, mereka mengumpulkan melanin, yang

berfungsi sebagai penghalang fisik untuk mengurangi penetrasi radiasi UV ke dalam kulit. Selain melindungi kulit dari sinar UV, melanin juga memiliki fungsi fisiologis lain yang penting, seperti menjaga homeostasis epidermis, serta mengatasi radikal bebas untuk mencegah kerusakan oksidatif. Warna kulit dan sensitivitas terhadap UV sangat dipengaruhi oleh jenis dan jumlah melanin dalam epidermis.

Terdapat dua jenis melanin yaitu eumelanin, pigmen gelap yang dominan pada kulit gelap, dan pheomelanin, pigmen terang yang terbentuk saat sistein bergabung dengan prekursor melanin. Semakin banyak eumelanin, semakin rendah kemampuan epidermis untuk menyerap sinar UV, karena eumelanin lebih efektif dalam menyerap sinar UV dibandingkan pheomelanin. Sintesis melanin diatur oleh sinyal seluler serta enzim seperti protein terkait tirosinase 1 dan 2 (TRP-1, TRP-2). Melanin berfungsi penting dalam fotoproteksi terhadap radiasi UV, menyerap 50% hingga 70% radiasi tersebut. Namun, produksi melanin yang berlebihan akibat paparan UV, bahan kimia, obat-obatan, dan beberapa penyakit dapat menyebabkan masalah kulit. Hiperpigmentasi, yang sering terjadi seiring bertambahnya usia, menjadi masalah kosmetik utama, sehingga penelitian terus berlanjut untuk mengembangkan agen pemutih kulit yang efektif. Studi menunjukkan bahwa senyawa fenolik dapat secara efisien mengurangi sintesis melanin. Inhibitor melanogenesis umumnya bekerja dengan menekan aktivitas enzim tirosinase. Flavonoid dan senyawa fenolik memiliki struktur kimia yang mirip dengan tirosin, dengan cincin aromatik yang mudah teroksidasi oleh tirosinase, sehingga dapat bertindak sebagai inhibitor dalam proses melanogenesis. Dalam pencegahan pembentukan melanin bisa dilakukan dengan metode penghambatan aktivitas enzim tirosinase (Nisa *et al.*, 2024).

2.8 Penghambatan Enzim Tirosinase



Gambar 2. 10 Penghambatan Enzim Tirosinase (Kim *et al.*, 2023)

Tirosinase adalah enzim yang berperan dalam biosintesis melanin, yang menentukan warna pigmen kulit. Akumulasi melanin berlebihan dapat menyebabkan gangguan dermatologis seperti melasma dan bintik-bintik penuaan. Enzim tirosinase berperan penting dalam melanogenesis di sel melanosit, dengan mengkatalisis sintesis melanin melalui prekursor quinone. Hiperpigmentasi, akibat produksi melanin yang berlebihan, dipengaruhi oleh faktor intrinsik, seperti genetika, dan faktor ekstrinsik, seperti paparan radiasi UV serta senyawa kimia tertentu. Proses melanogenesis dimulai dengan oksidasi L-tirosin atau L-DOPA untuk menghasilkan dopakuinon, yang berfungsi sebagai substrat dalam langkah selanjutnya yang membentuk melanin. Tiga enzim diperlukan untuk memulai proses ini (Kim *et al.*, 2023).

Tirosinase, enzim glikoprotein utama yang ditemukan di melanosom, membran kompartemen endosom, berperan penting penghalang laju laju pada dua langkah awal melanogenesis. Enzim ini mengkatalisis penambahan gugus hidroksil dari L-tirosin ke 3,4-dihidroksifenilalanin (DOPA) dan oksidasi DOPA untuk menghasilkan DOPA-kuinon. Tirosinase, bersama protein terkaitnya seperti TRP, oksidase katekol, dan hemosianin, termasuk dalam famili protein tembaga tipe-III yang ditemukan pada jamur, tumbuhan, dan

hewan. Katalisisnya terhadap konversi L-tirosin menjadi L-DOPA tergantung pada ion tembaga. Oksidase tembaga tipe-III memiliki situs pengikatan tembaga yang berpasangan dari dua ion tembaga (Cu(A) dan Cu(B)), yang masing-masing berikatan dengan tiga residu histidin di situs katalitik tirosinase. Situs katalitik ini memiliki tiga keadaan oksidasi yang berbeda: oksidasi (oxy), reduksi (met), dan deoksidasi (deoxy) (Kim *et al.*,2023).

Keadaan terpenyuh dan oxy siap bertindak sebagai katalis untuk substrat difenol, sedangkan keadaan oxy juga siap untuk substrat monofenol. Keadaan deoksi berinteraksi dengan molekul oksigen. Dengan demikian, situs aktif tirosinase, dengan ion tembaga dua pasang, memfasilitasi oksidasi monofenol dan difenol untuk menghasilkan orto-kuinon dan melanin yang dipolimerisasi. Dalam keadaan oksidasi-reduksi, Cu²⁺-O₂ berhubungan dengan aktivitas enzim monofenolase dan difenolase, sementara Cu²⁺-O berhubungan dengan aktivitas enzim difenolase, dan Cu²⁺. Isoform-I dari tirosin hidroksilase pada membran melanosomal (THI) mengubah L-tirosin menjadi L-DOPA, yang kemudian merangsang aktivasi enzim tirosinase. Bentuk enzim sitosolik fenilalanin hidroksilase (PAH) mengubah L-fenilalanin menjadi L-tirosin, dengan bantuan kofaktor 6-tetrahidrobiopterin (6BH₄). Kedua protein THI dan PAH memiliki kesamaan dengan tirosinase, dengan sekitar 40% kesamaan urutan protein dengan TRP-1 dan TRP-2. TRP-1 berfungsi untuk mengaktifkan dan menstabilkan enzim tirosinase serta mendukung pembentukan endosom melanosomal, sekaligus mempengaruhi rasio eumelanin terhadap pheomelanin dan meningkatkan tingkat peroksidasi substrat (Kim *et al.*,2023).

Mutasi pada TRP-1 dapat menyebabkan hipopigmentasi pada kulit atau rambut. Sementara itu, TRP-2 memiliki aktivitas enzim tautomerase dopakrom (DCT), yang menggunakan kofaktor logam seng, bukan tembaga. Dalam biosintesis eumelanin pada mamalia, DCT mengubah L-dopachrome menjadi asam 5,6-dihidroksiindol-2-karboksilat melalui reaksi katalitiknya. Enzim DCT, yang juga dikenal sebagai TRP-2, termasuk dalam kelompok metalloenzim yang mencakup enzim-enzim logam lainnya. Ilustrasi sistemik aksi enzim tirosinase pada substratnya serta biosintesis dua bentuk melanin yang berbeda (Kim *et al.*,2023).

Radiasi UV merupakan salah satu faktor utama penyebab hiperpigmentasi pada kulit. Penggunaan senyawa yang berfungsi sebagai inhibitor tirosinase, seperti merkuri, hidrokuinon, arbutin, asam alpha-hidroksi (AHA), asam kojik, asam askorbat, dan senyawa

alami turunan fenol, dapat mencegah hiperpigmentasi. Untuk menguji aktivitas inhibitor tirosinase, bakuchiol diuji dengan menggunakan konsentrasi seri 150, 200, 250, 300, dan 350 ppm. Sampel diinkubasi selama 40 menit pada suhu ruang agar enzim tirosinase dapat bereaksi dengan substrat L-tirosin. Jika sampel menghambat aktivitas enzim, campuran tidak akan berubah warna, sedangkan jika enzim berinteraksi dengan substrat, larutan akan berubah warna menjadi kecoklatan atau keunguan akibat pembentukan dopakrom. Pengujian dilakukan menggunakan microplate reader karena metode ini sederhana, sensitif, dan memerlukan sampel yang sedikit. Pemilihan substrat L-tirosin didasarkan pada kemampuannya yang dapat dikatalisis oleh tirosinase menjadi dopakrom yang menghasilkan warna. Hasil pengujian menunjukkan bahwa persentase inhibisi berbanding lurus dengan konsentrasi sampel, yang berarti semakin tinggi konsentrasi sampel, semakin besar kemampuannya dalam menghambat enzim, sehingga nilai absorbansi semakin rendah. Sebaliknya, nilai absorbansi yang tinggi menandakan interaksi enzim tirosinase dengan tirosin membentuk dopakrom (Furi *et al.*, 2022).

Sebagai kontrol positif, asam kojik digunakan karena kemampuannya yang sangat baik dalam menginhibisi enzim tirosinase. Asam kojik bekerja dengan menginhibisi enzim secara kompetitif dan mengikat ion tembaga pada sisi aktif enzim, menghambat interaksi dengan tirosin. Asam kojik juga dapat mengkelat ion logam transisi, seperti Fe^{2+} dan Cu^{2+} , yang menghalangi aksi tirosinase. Karena kekuatan inhibisinya yang tinggi dan kestabilan yang baik, asam kojik sering dijadikan standar pembanding dalam penelitian inhibitor tirosinase. Nilai IC_{50} digunakan untuk menunjukkan konsentrasi bahan uji yang dapat menginhibisi 50% aktivitas enzim tirosinase. Nilai IC_{50} di bawah 100 ppm menunjukkan potensi inhibisi yang sangat kuat, 100-450 ppm menunjukkan potensi sedang, 450-700 ppm menunjukkan potensi lemah, dan nilai di atas 700 ppm menunjukkan tidak ada aktivitas inhibisi. Semakin kecil nilai IC_{50} , semakin kuat aktivitas inhibisi tirosinase yang dimiliki oleh bahan uji (Furi *et al.*, 2022).

2.9 Sistem Penghantaran Obat Vesikular

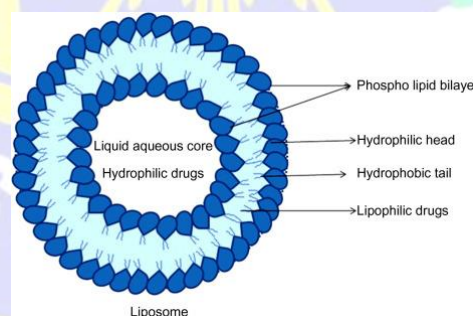
Sistem penghantaran obat vesikular seperti liposom, etosom, transfersom, dan niosom dapat membungkus obat hidrofilik dan lipofilik. Inti berair dan lapisan lipid ganda, keduanya merupakan komponen struktural vesikel, membawa obat polar dan non-polar selama penghantaran. Obat yang tertanam dalam vesikel lipid dapat dengan mudah melewati membran sel, yang mengubah laju dan cakupan penyerapan obat serta distribusi obat. Sistem

penghantaran obat vesikular merupakan cara baru dalam penghantaran obat yang dapat meningkatkan bioavailabilitas obat yang dienkapsulasi dan memberikan aktivitas terapeutik secara terkendali untuk jangka waktu yang lama. Vesikel adalah partikel koloid yang memiliki lapisan ganda konsentris yang terdiri dari molekul amfifilik, yang mengelilingi kompartemen berair. Vesikel berfungsi sebagai pembawa obat, baik obat yang bersifat hidrofobik, yang berasosiasi dengan lapisan lipid ganda, maupun obat yang bersifat hidrofilik, yang terenkapsulasi dalam kompartemen berair di dalamnya (Batur *et al.*, 2024).

Secara umum, vesikel yang terbuat dari fosfolipid alami atau sintetis disebut liposom, Sistem liposom yang dimodifikasi mencakup transferosom, yang mengandung surfaktan rantai tunggal selain fosfolipid sebagai aktivator tepi, dan etosom, yang mengandung etanol sebagai aktivator tepi. Komposisi vesikel berpengaruh pada karakteristik fisikokimia seperti ukuran, muatan, lamelaritas, elastisitas, dan fase termodinamika. Selain itu terdapat vesikel yang terbentuk dari surfaktan nonionik (seperti alkil eter dan alkil ester) serta kolesterol membentuk sistem vesikular yang disebut niosom (Batur *et al.*, 2024).

Niosom memiliki potensi untuk digunakan dalam pembuatan berbagai macam kosmetik, seperti efek anti-penuaan, efek antioksidan dan penghambatan radikal bebas. Struktur vesikular ini juga dapat dimodifikasi untuk memberikan penghantaran obat yang berkelanjutan atau terkendali dalam jangka waktu yang lebih lama, jumlah efek samping minimum, dan peningkatan bioavailabilitas (Batur *et al.*, 2024).

2.9.1 Liposom

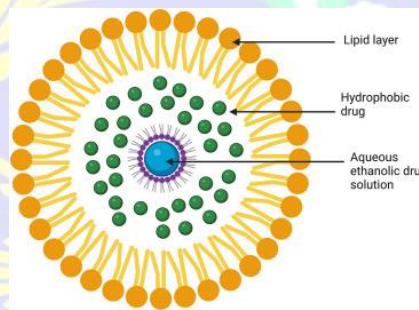


Gambar 2. 11 Liposom (Pires *et al.*,2023)

Liposom adalah jenis nanosistem vesikuler sferis tertentu, yang ditandai dengan adanya satu atau lebih lapisan lipid fosfolipid yang mengelilingi inti berair. Struktur ini memberikan keuntungan penting bagi jenis nanosistem ini, yaitu kemampuannya untuk mengenkapsulasi molekul hidrofobik dan hidrofilik di dalam membran bersifat hidrofobik

atau di dalam inti bersifat berair, baik secara terpisah maupun bersamaan. Mengingat fleksibilitas yang sangat menguntungkan ini, serta keuntungan tambahan seperti biokompatibilitas dan biodegradabilitas, kontrol pelepasan obat, serta peningkatan penyerapan obat secara keseluruhan dan, akibatnya, bioavailabilitas, liposom telah menarik perhatian yang substansial baik dari penelitian akademik maupun industri. Meskipun demikian, sistem ini dilaporkan memiliki stabilitas yang rendah, dan kebocoran obat yang prematur dari vesikel telah diketahui terjadi, yang dapat menyebabkan pelepasan obat yang cepat setelah pemberian atau hilangnya obat selama penyimpanan formulasi, yang merupakan kekurangan yang signifikan. Oleh karena itu, untuk mengatasi masalah ini, dilakukan modifikasi liposom, yang menghasilkan vesikel baru dan lebih baik untuk penghantaran obat seperti ethosom, transfersom, dan niosom (Pires *et al.*, 2023).

2.9.2 Etosom

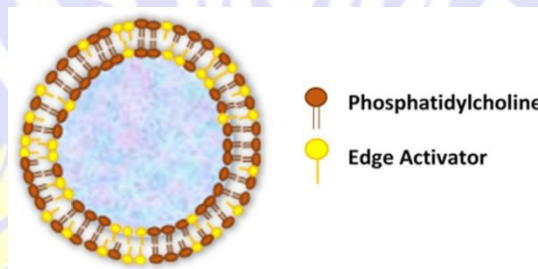


Gambar 2. 12 Etosom (Pires *et al.*, 2023)

Etosom, seperti yang dapat dilihat dari namanya, memiliki etanol dalam komposisinya dengan konsentrasi tinggi (dari 20% hingga 50%), serta fosfolipid (seperti kolesterol, fosfatidilkolin, dan fosfatidiletanolamin). Metode persiapan yang umum termasuk metode dingin, metode panas, metode dispersi mekanik klasik, dan metode gradien pH transmembran. Meskipun mengandung etanol dalam komposisinya, dan seperti halnya liposom, ethosom dilaporkan biokompatibel, biodegradable, dan umumnya non-toksik. Selain itu, selain memiliki stabilitas yang lebih tinggi (karena repulsi elektrostatis dan stabilisasi sterik), efisiensi penjejakan yang lebih tinggi, ukuran partikel yang lebih kecil dibandingkan dengan liposom, dan potensial zeta yang bersifat negatif (karena etanol bertindak sebagai penyedia muatan negatif), ethosom juga terbukti dapat meningkatkan permeasi obat, karena etanol diketahui sebagai enhancer permeasi, yang menyebabkan gangguan sementara pada sifat penghalang membran biologis, dengan meningkatkan fluida

membran sel dan mengurangi kepadatan lipid berlapis ganda, sehingga memfasilitasi penyerapan obat. Selain itu, vesikel ini bersifat lunak, sangat cair, fleksibel, dan elastis, yang memberinya kapasitas deformabilitas, yang tidak hanya lebih meningkatkan permeasi obat, tetapi juga memungkinkan deposisi obat yang lebih tinggi pada jaringan, memperpanjang efek terapeutik yang diinginkan. Karena sifat-sifat ini, vesikel ini sebagian besar diterapkan untuk penghantaran obat transdermal, karena mereka dapat mengganggu sementara stratum korneum, dengan melarutkan dan mengekstraksi lipid interseluler yang menjadi bagian dari komposisinya, namun karakteristik ini juga dapat berguna untuk mengganggu penghalang biologis lainnya, seperti penghalang darah-otak (BB) (Pires et al.,2023).

2.9.3 Transfersom

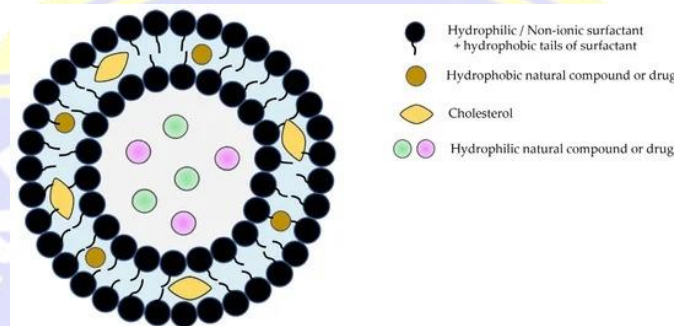


Gambar 2. 13 Transfersom (Pires *et al.*,2023)

Transfersom adalah vesikel berlapis dua, mirip dengan ethosom dalam hal bahwa mereka adalah liposom yang dimodifikasi, namun alih-alih etanol, mereka ditambahkan dengan aktivator tepi, yang biasanya berupa surfaktan, seperti Tween, Span, atau natrium deoksikolat, ke dalam lapisan lipid, yang biasanya terbuat dari fosfatidilkolin atau lesitin. Penambahan senyawa pelembut ini ke dalam lapisan lipid akan memungkinkan nanosistem ini memiliki fleksibilitas ultra, karena kapasitas elastisitas dan deformabilitasnya, yang membuatnya mampu mendekat dan menyusup melalui membran biologis, termasuk melalui pori-pori yang jauh lebih kecil dari ukuran mereka sendiri, seperti celah antar sel, sambil tetap utuh, sehingga meningkatkan permeasi obat. Aktivator tepi ini juga memiliki kemampuan untuk melarutkan atau memfluidisasi komponen lipid dinding sel, memungkinkan peningkatan penyerapan seluler. Selain dilaporkan memiliki permeasi obat dan deposisi yang lebih tinggi, vesikel ini juga dilaporkan memiliki efisiensi penjejakan obat yang lebih tinggi dibandingkan liposom pendahulunya, stabilitas yang lebih tinggi (pencegahan degradasi obat melalui suhu, oksidasi, atau bahkan cahaya), dan kapasitas pelepasan terkontrol yang relevan. Metode persiapan umum termasuk metode hidrasi lapisan

tipis, metode vorteks, metode handshaking yang dimodifikasi, metode homogenisasi suspensi, metode sentrifugasi, metode evaporasi fase balik, metode homogenisasi tekanan tinggi, dan metode injeksi etanol, yang semuanya biasanya diikuti dengan sonikasi untuk mengurangi ukuran partikel dan meningkatkan homogenitasnya. Mereka telah menjadi alat penting dalam enkapsulasi yang sukses tidak hanya untuk obat-obatan dengan berat molekul kecil yang bersifat hidrofobik dan hidrofilik, tetapi juga molekul yang lebih besar, seperti asam nukleat, protein, atau peptida (Pires *et al.*, 2023).

2.9.4 Niosom



Gambar 2. 14 Niosom (Liga *et al.*, 2024)

Niosom, teknologi yang paling baru dikembangkan untuk mengatasi kekurangan liposom sebagai sistem penghantaran obat, juga merupakan struktur lamelar nanometrik, yang sebagian besar terdiri dari lipid (terutama kolesterol) dan surfaktan non-ionik. Namun, berbeda dengan liposom, pada niosom, kolesterol memiliki fungsi sebagai penopang, membentuk vesikel dan memberikan kekakuan pada strukturnya, sementara komponen utama lapisan bilayer adalah surfaktan, yaitu surfaktan amphipatik non-ionik, seperti ester sorbitan (Span), polisorbitan (Tween), atau lainnya. Niosom secara umum dapat diklasifikasikan sebagai unilamellar kecil (satu lapisan bilayer, antara 10 nm dan 100 nm), unilamellar besar (satu lapisan bilayer, lebih besar dari 100 nm), atau multilamellar (lebih dari satu lapisan bilayer, lebih besar dari 50 nm). Meskipun vesikel unilamellar kecil memiliki keuntungan berupa stabilitas yang lebih tinggi (ketidakstabilan termodinamik yang tinggi) dan lebih mudah diperoleh, vesikel yang lebih besar, dan/atau dengan jumlah lapisan yang lebih banyak, memiliki kemampuan untuk mengenkapsulasi jumlah obat yang lebih banyak dan/atau berbagai jenis obat (lebih dari dua obat secara bersamaan, dan/jumlah yang lebih besar dari masing-masing obat). Metode persiapan yang umum meliputi metode hidrasi

lapisan tipis, metode injeksi eter, metode evaporasi fase balik, metode mikrofluida, metode gradien pH transmembran, metode gelembung, metode fluida karbon dioksida superkritis, metode pemanasan, atau metode penggilingan bola, yang biasanya diikuti dengan sonikasi jika diperlukan untuk mengurangi ukuran partikel dan meningkatkan homogenitasnya (Pires *et al.*,2023).

Niosom memiliki keuntungan yang dilaporkan lebih stabil, memiliki efisiensi penjejakan yang lebih tinggi, serta kapasitas pelepasan obat yang lebih terkontrol dan kemampuan penghantaran terarah yang lebih baik dibandingkan liposom. Keuntungan lain dari nanosistem ini adalah biokompatibilitas, biodegradabilitas, biaya rendah, keberlanjutan, dan kemudahan skala-up. Peningkatan permeasi yang dihasilkan dari enkapsulasi obat di dalam tipe vesikel ini sebagian besar disebabkan oleh kemampuan surfaktan yang digunakan sebagai enhancer permeasi. Terdapat dua komponen utama yang digunakan untuk pembuatan niosom, yaitu senyawa lipid dan surfaktan nonionik. Bagian surfaktan memainkan peran utama dalam pembentukan niosom dan senyawa lipid atau kolesterol (Pires *et al.*,2023).

2.10 Komponen Penyusun Niosom

2.10.1 Surfaktan Non-Ionik

Niosom adalah vesikel multilamelar yang terbuat dari surfaktan nonionik sintesis. Surfaktan ini memiliki kepala hidrofilik dan ekor hidrofobik yang mempengaruhi efisiensi penyerapan obat. Peningkatan nilai HLB surfaktan menyebabkan peningkatan ukuran niosom, sehingga HLB 14–17 kurang cocok untuk formulasi niosom. Struktur surfaktan juga mempengaruhi stabilitas dan agregasi niosom melalui gaya sterik atau elektrostatik. Surfaktan nonionik, yang bersifat amfilik dengan kepala polar dan ekor non-polar, lebih stabil, kurang beracun, dan memiliki efek seperti menghambat p-glikoprotein serta mengurangi hemolisis dan iritasi pada sel. Surfaktan nonionik yang umumnya digunakan untuk pembuatan niosom antara lain span (span 60, 40, 20, 85, dan 80), tweens (tweens 20, 40, 60, dan 80), serta Brij (30, 35, 52, 58, 72, dan 76). Vesikel berbasis surfaktan nonionik atau niosom adalah pembawa obat yang efektif, yang memerlukan struktur bilayer yang sebagian besar terbuat dari surfaktan nonionik (Pires *et al.*,2023).

Sorbitan monostearat atau Span 60 adalah salah satu surfaktan nonionik yang sering digunakan dalam pembuatan niosom. Span 60 memiliki nilai HLB (Hydrophilic-Lipophilic

Balance) sebesar 4,7. Penelitian menunjukkan bahwa di antara tiga jenis sorbitan yang digunakan (Span 20, Span 60, dan Span 80), Span 60 memiliki penyerapan terbaik dalam pembuatan niosom. Hal ini disebabkan oleh temperatur transisi (TC) Span 60 yang lebih tinggi, yang membuat tingkat penyerapan lebih optimal (Pires *et al.*, 2023).

2.10.2 Kolesterol

Kolesterol bukan bahan aditif yang esensial dalam pembuatan niosom, namun dapat memengaruhi sifat-sifat niosom secara signifikan jika ditambahkan. Tugas utama kolesterol adalah menjaga membran niosom tetap stabil. Oleh karena itu, dilaporkan bahwa penggunaan kolesterol dapat meningkatkan pemuatan obat dari obat yang dienkapsulasi. Umumnya, niosom diformulasikan dengan kolesterol, misalnya dalam rasio 1:1 dengan surfaktan non-ionik. Kolesterol dapat mempengaruhi berbagai aspek niosom, seperti permeabilitas dan kekakuan membran, efisiensi penangkapan obat, kemampuan rehidrasi niosom kering, stabilitas, kondisi penyimpanan, dan toksisitas. Selain itu, kolesterol melindungi obat dari degradasi dini dan mengurangi efek imunologis serta farmakologis yang tidak diinginkan. Kolesterol dapat memengaruhi ukuran partikel niosom secara signifikan, namun pengaruh ini tergantung pada jenis surfaktan non-ionik yang digunakan. Peningkatan konsentrasi kolesterol dari 20% hingga 40% tidak mempengaruhi ukuran partikel ketika menggunakan Tween 60, namun menyebabkan penurunan ukuran partikel yang signifikan dengan surfaktan Brij 72 atau Span 60. Hal ini disebabkan oleh kemampuan kolesterol untuk meningkatkan sifat hidrofobisitas lapisan ganda, yang menurunkan energi bebas permukaan dan mengurangi ukuran partikel (Moammeri *et al.*, 2023).

Niosom yang mengandung kolesterol cenderung memiliki diameter hidrodinamik yang lebih besar dan lebih efisien dalam menjebak molekul. Kolesterol memiliki dua efek utama: pertama, ia meningkatkan keteraturan rantai dalam lapisan ganda pada keadaan cair, dan kedua, mengurangi keteraturan rantai dalam lapisan ganda pada keadaan gel. Kolesterol meningkatkan kekakuan lapisan ganda, yang mengurangi laju pelepasan bahan yang terperangkap, sehingga memperlambat degradasi. Efek ini menyebabkan peningkatan jarak antar lapisan ganda dalam vesikel multilamellar, yang meningkatkan volume bahan yang terperangkap. Kolesterol juga dapat memengaruhi struktur vesikel niosom dengan membentuk ikatan hidrogen antara gugus hidroksilnya dan rantai alkil pada molekul

surfaktan. Ini meningkatkan stabilitas lapisan ganda, memperkuat kohesi membran, dan membatasi pergerakan rantai asil dalam lapisan ganda. Dengan memengaruhi fluiditas rantai dalam lapisan ganda, kolesterol meningkatkan suhu transisi vesikel dan memperbaiki stabilitasnya (Moammeri *et al.*,2023).

2.11 Metode Pembuatan Niosom

2.11.1 Metode Gelembung (*Bubble Method*)

Dalam metode ini, semua komponen digabungkan dalam tiga labu leher pada suhu tertentu. Dalam sistem yang diatur, satu leher terletak pada termometer, leher lainnya digunakan untuk membersihkan nitrogen, dan leher terakhir dihubungkan ke refluks berpendingin air. Semua komponen didispersikan pada suhu 70 °C dan dihomogenkan selama sekitar 15 detik. Campuran tersebut langsung terkena aliran gas nitrogen. Namun dengan metode ini menghasilkan vesikel yang disintesis berukuran besar dan berlapis tunggal (Moammeri *et al.*,2023).

2.11.2 Injeksi Ether

Dalam metode ini, lipid dan surfaktan non-ionik dicampur dalam pelarut organik seperti dietil eter. Campuran tersebut ditambahkan perlahan ke dalam larutan obat berair pada suhu konstan di atas 60 °C. Vesikel satu lapis obat yang mengandung surfaktan dengan diameter variabel 50–1000 µm kemudian dibentuk setelah penguapan pelarut. Namun dalam metode ini etanol dapat membentuk campuran azeotropik dengan air dan paparan muatan pada suhu tinggi (Moammeri *et al.*,2023).

2.11.3 Metode Pemanasan

Surfaktan, lipid, dan zat aditif lainnya dihidrasi secara terpisah dalam larutan penyangga di bawah atmosfer nitrogen. Gelas yang berisi kolesterol dipanaskan hingga sekitar 120 °C selama 15–20 menit dan didinginkan hingga 60 °C. Bahan-bahan lainnya kemudian ditambahkan ke wadah kolesterol pengaduk selama 15 menit. Niosom yang telah disiapkan ditempatkan pada suhu kamar selama 30 menit dan disimpan dalam lemari es (pada suhu 4–5 °C) di bawah atmosfer N₂ untuk menstabilkannya (Moammeri *et al.*,2023).

2.11.4 Metode Mikrofluidisasi

Dalam metode ini, obat dan surfaktan dilarutkan dalam pelarut dan dipompa di bawah tekanan dari reservoir ke ruang interaksi yang diisi dengan es. Larutan dilewatkan

melalui loop pendingin untuk menyerap panas yang dihasilkan selama proses. Namun dalam metode ini membutuhkan peralatan khusus dan biaya tinggi (Moammeri *et al.*,2023).

2.11.5 Metode Fase Terbalik

Surfaktan dan kolesterol digabungkan dalam pelarut organik, kemudian larutan berair ditambahkan ke fase organik. Sistem dua fase dihomogenkan, dan fase organik dihilangkan di bawah tekanan negatif. Selanjutnya, vesikel monolayer besar dapat diperoleh. Namun dalam metode ini pembuatan lebih kompleks (Moammeri *et al.*,2023).

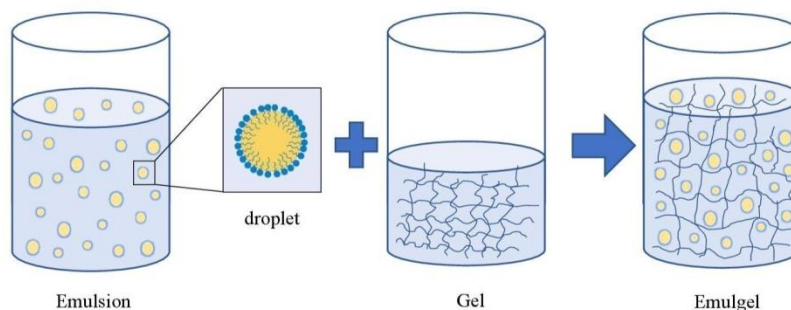
2.11.6 Metode Sonikasi

Larutan penyangga yang mengandung obat (misalnya rifampisin dan natrium seftriakson) ditambahkan ke campuran kolesterol dan surfaktan (misalnya Span 60, Pluronic L121, dan Dicytylphosphate) dalam botol kaca. Selanjutnya, campuran tersebut disonikasi dengan probe pada suhu 60 °C selama 3 menit oleh sonikator dengan probe titanium untuk menghasilkan niosom. Vesikel multilamellar (MLV) dibuat, dan vesikel unilamellar juga dapat dicapai. Namun dalam metode ini menghasilkan ukuran partikel yang kurang presisi (Moammeri *et al.*,2023).

2.11.7 Metode Hidrasi Lapisan Tipis

Surfaktan, kolesterol, dan zat aditif lipofilik lainnya dilarutkan dalam pelarut organik di dalam labu alas bulat. Sebuah evaporator vakum putar digunakan untuk menghilangkan pelarut organik. Setelah itu, bahan-bahan yang larut dalam pelarut organik membentuk lapisan tipis dan kering pada permukaan bagian dalam labu. Air atau pelarut berair yang mengandung obat ditambahkan ke dalam labu pada suhu di atas suhu transfer, yaitu, suhu yang diperlukan untuk menghidrasi lapisan tipis. Vesikel berlapis-lapis terbentuk selama hidrasi. Membran berukuran potong yang sesuai atau homogenizer bertekanan tinggi dapat digunakan untuk menghasilkan niosom berukuran kecil. Keuntungan metode ini dibandingkan dengan metode lainnya yaitu PDI rendah, stabilitas tinggi, cocok untuk peningkatan skala, pembentukan film bimolekuler yang baik (Moammeri *et al.*,2023).

2.12 Emulgel



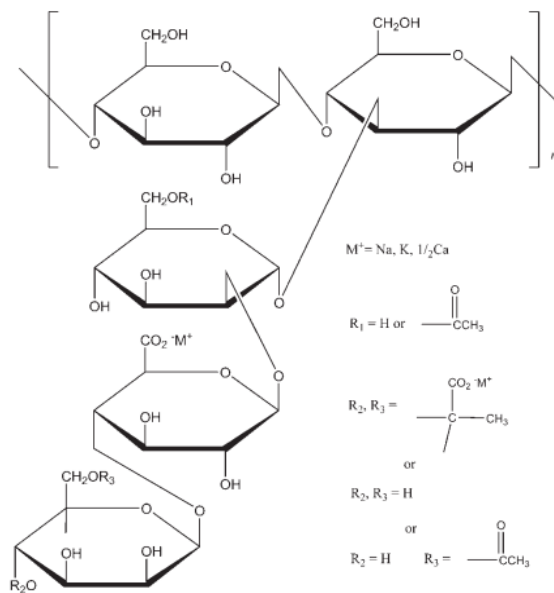
Gambar 2. 15 Emulgel (Milutinov *et al.*, 2023)

Emulgel merupakan sistem penghantaran obat inovatif yang dihasilkan dengan menggabungkan emulsi dan gel, sehingga memiliki karakteristik dari kedua sistem tersebut. Hal ini menjadikan emulgel sebagai sistem pelepasan obat dengan kontrol ganda yang memiliki banyak keuntungan serta tingkat penerimaan yang tinggi dari pasien. Emulgel menawarkan berbagai manfaat, seperti mudah diaplikasikan, mudah dibersihkan, tidak berminyak, serta memiliki tampilan yang menarik dan transparan.

Dibandingkan dengan formulasi topikal dan transdermal lainnya seperti salep, larutan, dan plester, formulasi berbasis emulsi lebih kompatibel secara kimiawi, fisik, dan biologis dengan kulit. Misalnya, salep dapat menghalangi penguapan air dari kulit dan terasa lebih berminyak, yang dapat menimbulkan ketidaknyamanan. Sementara itu, emulsi memiliki viskositas yang dapat disesuaikan untuk menghindari penyebaran berlebihan setelah diterapkan pada kulit. Formulasi berbasis emulsi juga kompatibel dengan obat-obatan yang bersifat hidrofilik maupun lipofilik. Karena alasan ini, emulsi sering digunakan dalam bidang dermatologi dan kosmetik. Emulsi bukanlah sistem yang sederhana, melainkan merupakan sistem heterogen yang terdiri dari dua fase cair yang tidak dapat bercampur, di mana satu fase terdispersi dalam bentuk tetesan di dalam fase lainnya. Fase terdispersi ini berfungsi sebagai reservoir yang membawa bahan aktif (Milutinov *et al.*, 2023).

2.13 Komponen Penyusun Emulgel

2.13.1 Xanthan Gum



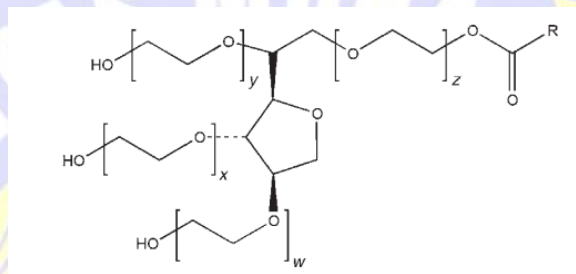
Gambar 2. 16 Struktur Xanthan Gum (Rowe *et al.*, 2009)

Xanthan gum adalah serbuk halus berwarna putih atau krim, tidak berbau, dan mengalir dengan bebas. Ini adalah zat yang stabil, dengan larutan berair tetap stabil dalam rentang pH yang luas yaitu 3–12. Namun, stabilitas maksimum tercapai pada pH antara 4 hingga 10 dan suhu antara 10–60°C. Larutan dengan konsentrasi xanthan gum kurang dari 1% dapat kehilangan viskositas pada suhu yang lebih tinggi. Meskipun demikian, xanthan gum mempertahankan sifat penebalan, penstabilan, dan suspensinya selama penyimpanan jangka panjang pada suhu tinggi, sama seperti pada kondisi normal. Selain itu, xanthan gum memiliki stabilitas yang sangat baik terhadap siklus pembekuan dan pencairan. Larutan xanthan gum juga tetap stabil di hadapan enzim, garam, asam, dan basa. Xanthan Gum harus disimpan dalam wadah tertutup rapat di tempat yang sejuk dan kering.

Xanthan gum bersifat anionik dan umumnya tidak kompatibel dengan surfaktan kationik, polimer, atau pengawet, yang dapat menyebabkan presipitasi. Pada konsentrasi di atas 15% w/v, surfaktan anionik dan amfotetik dapat menyebabkan presipitasi xanthan gum. Dalam kondisi sangat alkali, ion logam divalen seperti kalsium dapat menyebabkan gelasi atau presipitasi. Ini dapat dicegah dengan menambahkan sekwestran glukohexonat. Tingkat borat yang rendah (<300 ppm) juga dapat menyebabkan gelasi, tetapi ini dapat

dihindari dengan meningkatkan konsentrasi boron atau menurunkan pH formulasi di bawah 5. Xanthan gum umumnya kompatibel dengan sebagian besar agen peningkat viskositas sintetik dan alami, banyak asam mineral kuat, dan hingga 30% garam anorganik. Ketika digabungkan dengan turunan selulosa, xanthan gum yang bebas dari selulase harus digunakan untuk mencegah depolimerisasi turunan selulosa. Larutan xanthan gum tetap stabil dengan hingga 60% pelarut organik yang dapat bercampur dengan air seperti aseton, metanol, etanol, atau propan-2-ol. Namun, konsentrasi di atas ini dapat menyebabkan presipitasi atau gelasi (Rowe *et al.*, 2009).

2.13.2 Polysorbate 80

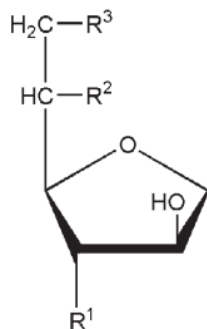


Gambar 2. 17 Struktur Polysorbate 80 (Rowe *et al.*, 2009)

$$w+x+y+z = 80, R = \text{asam lemak}$$

Ester asam lemak polioksietilen sorbitan atau polisorbates merupakan serangkaian ester asam lemak parsial dari sorbitol dan anhidridanya yang dikopolimerisasi dengan sekitar 20, 5, atau 4 mol etilena oksida untuk setiap mol sorbitol dan anhidridanya. Produk yang dihasilkan merupakan campuran molekul dengan ukuran bervariasi, bukan senyawa tunggal yang seragam. Polisorbates yang mengandung 20 unit oksietilena adalah surfaktan nonionik yang bersifat hidrofilik dan banyak digunakan sebagai agen pengemulsi pada rentang konsentrasi 1-15% dalam pembuatan emulsi farmasi minyak-dalam-air yang stabil. P-glikoprotein Polisorbates memiliki aroma khas dan rasa hangat yang agak pahit. Aktivitas antimikroba pengawet paraben berkurang jika digunakan bersamaan dengan polisorbates. Polisorbates harus disimpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya, dan di tempat yang sejuk serta kering (Rowe *et al.*, 2009).

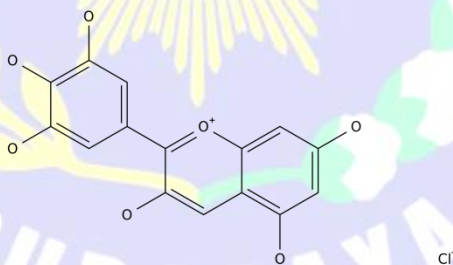
2.13.3 Sorbitan Monoleate 60 dan 80



Gambar 2. 18 Struktur Sorbitan Monoleate 60 dan 80 (Rowe *et al.*, 2009)

Sorbitan monoleate merupakan cairan atau padatan berwarna krem hingga kuning kecokelatan dengan aroma dan rasa yang khas. Sorbitan monoleate dapat berfungsi sebagai emulsifying agent pada rentang konsentrasi 1-15%. Esters sorbitan dapat larut atau terdispersi dalam minyak; mereka juga larut dalam sebagian besar pelarut organik. Di dalam air, meskipun tidak larut, dapat terdispersi. Esters sorbitan dapat terbentuk sabun secara bertahap jika bercampur dengan asam atau basa yang kuat, esters sorbitan stabil dalam asam atau basa yang lemah. Esters sorbitan sebaiknya disimpan dalam wadah tertutup rapat di tempat yang sejuk dan kering (Rowe *et al.*, 2009).

2.13.4 Parafin Cair

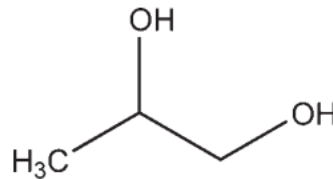


Gambar 2. 19 Gambar Struktur Paraffin Cair (Depkes RI.,1979)

Parafin cair memiliki nama lain paraffinum liquidum, liquid paraffin, liquid petrolatum merupakan cairan kental transparan yang tidak berwarna, hampir tidak berbau dan berbau, tidak larut dalam air dan etanol (95%), tetapi larut dalam kloroform dan eter, stabil pada suhu normal tetapi dapat teroksidasi saat dipanaskan atau terkena cahaya, menghasilkan senyawa peroksida yang mengubah rasa dan bau, digunakan sebagai laksatif,

pelumas, basis salep, dan emolien, dengan kekentalan minimal 55 cP pada suhu 37,8°C, b/v antara 0,870 g dan 0,890 g, serta tidak kompatibel dengan bahan pengoksidasi kuat, dan memiliki titik leleh lebih dari 360°C (Depkes RI.,1979).

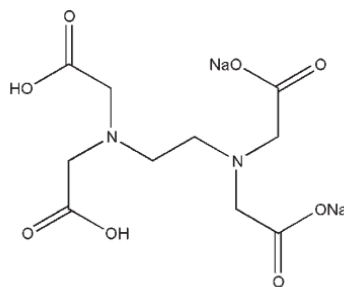
2.13.5 Propilenglikol



Gambar 2. 20 Struktur Propilenglikol (Rowe *et al.*, 2009)

Propilenglikol adalah cairan bening, tidak berwarna, kental, hampir tidak berbau, dengan rasa manis dan sedikit asam yang mirip dengan rasa gliserin. Propilenglikol dapat digunakan sebagai humektan pada sediaan topikal dengan konsentrasi maksimal 15%. Dapat bercampur dengan asetona, kloroform, etanol (95%), gliserin, dan air, larut dalam 1 bagian eter untuk 6 bagian propilen glikol; tidak dapat bercampur dengan minyak mineral ringan atau minyak tetap, tetapi dapat melarutkan beberapa minyak esensial. Pada suhu rendah, propilen glikol tetap stabil jika disimpan dalam wadah yang tertutup rapat. Namun, pada suhu tinggi dan terbuka, propilen glikol cenderung teroksidasi, menghasilkan produk sampingan seperti propionaldehida, asam laktat, asam piruvat, dan asam asetat. Propilen glikol stabil secara kimiawi ketika dicampur dengan etanol 95%, gliserin, atau air. Larutan berair propilen glikol dapat disterilisasi dengan menggunakan autoklaf. Propilen glikol bersifat higroskopis, yang berarti dapat menyerap kelembapan dari udara. Oleh karena itu, propilen glikol harus disimpan dalam wadah yang tertutup rapat, terlindung dari cahaya, dan disimpan di tempat yang sejuk dan kering. Propilen glikol tidak kompatibel dengan reagen pengoksidasi seperti kalium permanganat (Rowe *et al.*,2009)

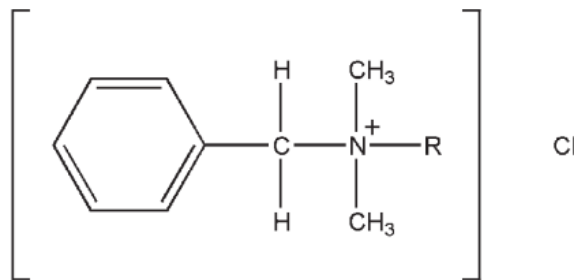
2.13.6 Disodium Edetate



Gambar 2. 21 Struktur Disodium Edetate (Rowe *et al.*,2009)

Disodium edetate merupakan serbuk kristalin putih, tidak berbau, dengan rasa sedikit asam. Disodium edetate digunakan sebagai agen pengkelat dalam berbagai sediaan farmasi, termasuk sediaan topikal, biasanya pada konsentrasi antara 0,005 dan 0,1% w/v. Disodium edetate dapat membentuk kompleks yang stabil dan larut dalam air (kelat) dengan ion logam alkali tanah dan logam berat. Bentuk kelat memiliki sedikit sifat dari ion bebasnya, dan karena alasan ini, agen pengkelat sering digambarkan sebagai penghilang ion dari larutan, suatu proses yang dikenal sebagai sequestrasi. Stabilitas kompleks logam-edetate bergantung pada ion logam yang terlibat dan pH. Disodium edetate berperilaku sebagai asam lemah, yang dapat menggantikan karbon dioksida dari karbonat dan bereaksi dengan logam untuk membentuk hidrogen. Senyawa ini tidak kompatibel dengan agen pengoksidasi kuat, basa kuat, ion logam, dan paduan logam. Disodium edetate dihidrat kehilangan air kristalisasi ketika dipanaskan hingga 120°C. Larutan berair disodium edetate dapat disterilisasi dengan autoklaf, dan harus disimpan dalam wadah yang bebas alkali (Rowe *et al.*,2009).

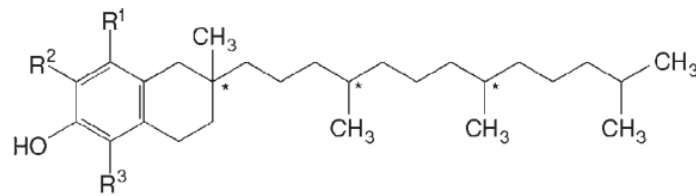
2.13.7 Benzalkonium Chloride



Gambar 2. 22 Struktur Benzalkonium Chloride (Rowe, 2009)

Benzalkonium chloride berupa serbuk amorf berwarna putih atau putih kekuningan, gel kental, atau serpihan seperti agar-agar. Zat ini bersifat higroskopis, terasa licin seperti sabun saat disentuh, serta memiliki aroma yang lembut dan rasa yang sangat pahit. Benzalkonium chloride adalah senyawa amonium kuartener yang digunakan dalam formulasi farmasi sebagai pengawet antimikroba, dengan penggunaan yang mirip dengan surfaktan kationik lainnya seperti cetrimide. Dalam sediaan oftalmik (mata), benzalkonium chloride merupakan salah satu pengawet yang paling umum digunakan, dengan konsentrasi 0,01–0,02% b/v (berat/volume). Benzalkonium chloride hampir tidak larut dalam eter; sangat larut dalam aseton, etanol (95%), metanol, propanol, dan air. Larutan benzalkonium chloride dalam air akan membentuk busa jika dikocok, memiliki tegangan permukaan yang rendah, serta memiliki sifat sebagai deterjen dan emulgator. Benzalkonium chloride tidak kompatibel dengan berbagai zat seperti logam (misalnya aluminium), surfaktan tertentu (anionik dan nonionik dalam konsentrasi tinggi), bahan organik (protein, sabun, lanolin), serta beberapa garam dan senyawa kimia lainnya. Zat ini juga dapat teradsorpsi pada membran penyaring, terutama yang bersifat hidrofobik atau anionik.

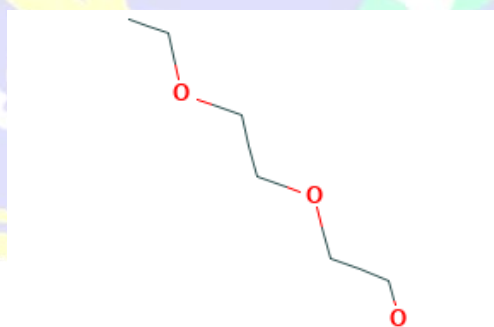
2.13.8 Alpha Tokoferol



Gambar 2. 23 Struktur Alpha Tocopherol (Rowe *et al.*,2009)

Alpha-tokoferol adalah produk alami berupa cairan kental, jernih, tidak berwarna atau kecoklatan, dan berminyak. Alpha-tokoferol terutama dikenal sebagai sumber vitamin E adalah senyawa yang sangat lipofilik, dan merupakan pelarut yang sangat baik untuk banyak obat yang sukar larut. Tokoferol memiliki penerimaan regulasi yang luas dan memiliki nilai dalam produk farmasi berbasis minyak atau lemak, serta biasanya digunakan dalam rentang konsentrasi 0,001–0,05% v/v. Autooksidasi asam linoleat dan metil linolenat berkurang pada konsentrasi rendah alpha-tokoferol, dan dipercepat pada konsentrasi yang lebih tinggi. Efektivitas antioksidan dapat ditingkatkan dengan penambahan sinergis pelarut minyak seperti lesitin dan askorbil palmitat. Tokoferol harus disimpan di bawah gas inert, dalam wadah kedap udara di tempat yang sejuk dan kering serta terlindung dari cahaya. Tokoferol tidak kompatibel dengan peroksida dan ion logam, terutama besi, tembaga, dan perak. Tokoferol dapat diserap ke dalam plastik (Rowe *et al.*,2009).

2.13.9 Transcutol



Gambar 2. 24 Struktur Transcutol (PubChem, 2024)

Transcutol merupakan bentuk etil alkohol yang sangat murni, dikenal sebagai dietilen glikol monoetil eter. Transcutol berupa cairan bening dengan viskositas rendah

dengan massa molar 134,175 Da, memiliki sifat fisik dan kimia yang mirip dengan pelarut protik seperti etanol, propilen glikol, dan air. Tekanan uap dan titik didihnya lebih mirip PG, sementara sifat lain seperti tegangan permukaan dan titik leleh berada di antara EtOH dan air. Transcutol stabil pada pH netral hingga alkali (pH 4–9) dan memiliki kemampuan melarutkan bahan aktif hidrofilik dan lipofilik lebih baik dibandingkan PG dan EtOH. Dengan log P -0,43 transcutol mudah menembus stratum korneum, menjadikannya efektif sebagai pelarut dan enhancer penetrasi dalam formulasi farmasi (PubChem, 2024).

