

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Landasan Teori

1. Kulit

1.1 Definisi Kulit

Kulit adalah organ tubuh yang terletak paling luar dan membatasinya dari lingkungan hidup manusia. Luas kulit orang dewasa 1,5 m² dengan berat kira-kira 15% berat badan (Wasitaatmadja, 2007)

1.2 Fisiologi Pigmentasi Kulit

Sistem pigmentasi pada manusia terdiri dari 2 tipe sel, yaitu melanosit dan keratinosit beserta komponen seluler yang berinteraksi membentuk hasil akhir yaitu pigmen melanin. Melanosit adalah sel yang memproduksi tirosinase dan melanosom. Melanosit mengeluarkan melanosom ke dalam keratinosit melalui proses aktivitas sitokrin. Melanosom merupakan organela berbentuk bulat panjang yang mengandung melanin di dalam membran unit dan menyimpannya di dalam filamen internal. Melanosom terdapat dalam melanosit yang berinteraksi dengan tirosinase membentuk melanin.

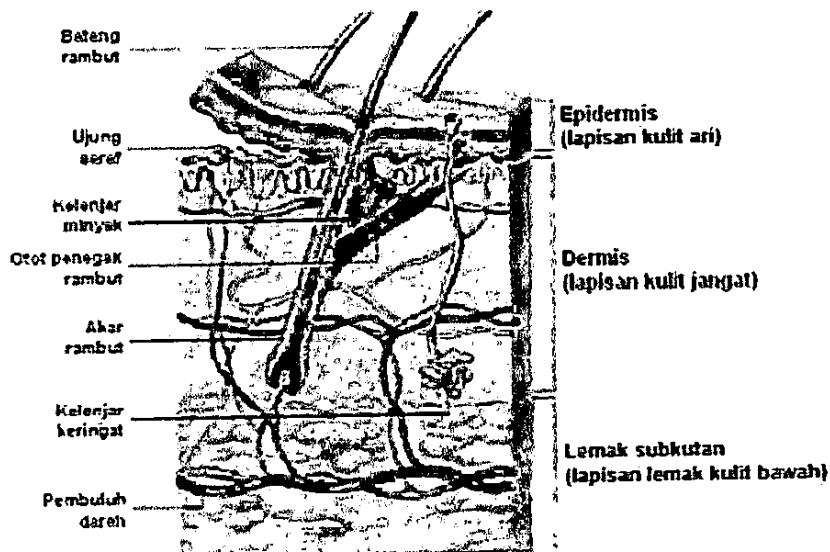
Melanin adalah pigmen berwarna coklat hitam, menyerap cahaya dan tidak larut. Pada mamalia, melanin dibagi atas: eumelanin (coklat-hitam) dan feomelanin (kuning-merah). Eumelanin bersifat dominan. Melanin di bentuk dari tirosin dengan bantuan enzim oksidase

tirosinase yang mengandung tembaga (Cholis, 1997)

Proses melanisasi dari melanosom terjadi di selama melanosit dan terbagi dalam 4 stadium, yaitu stadium I, stadium II, stadium III dan stadium IV. Pembentukan melanin ini dipengaruhi oleh aksi dan interaksi berbagai gen.

Pigmentasi melanin pada manusia terbagi dalam 2 komponen, yaitu :

1. Warna kulit konstitutif, yaitu pigmentasi melanin di kulit sesuai dengan program genetika tanpa pengaruh sinar matahari.
2. Warna kulit fakultatif, yaitu perubahan warna kulit sebagai akibat dari cahaya, hormon, dan faktor genetik.



Gambar 1. Struktur kulit.

1.3 Warna kulit

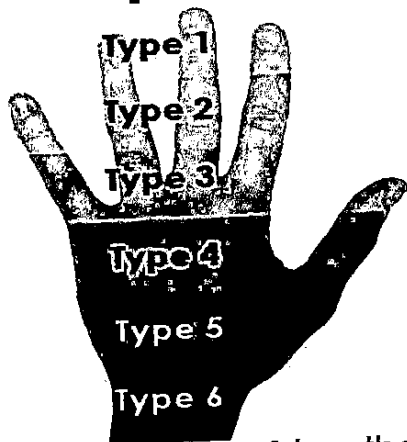
Variasi dari warna kulit manusia yang normal memiliki rentang dari orang yang kulitnya tidak berwarna (putih pucat) sampai orang yang memiliki warna kulit gelap (Fitzpatrick & Ortonne, 2003).

Warna kulit manusia ditentukan oleh berbagai pigmen. Jenis pigmen yang berperan dalam penentuan warna kulit adalah karoten (kuning-orange), melanin (coklat), oksihemoglobin (merah), dan hemoglobin bentuk reduksi (biru). Pigmen melanin mempunyai petan paling besar dalam menentukan warna kulit seseorang (Soepardiman, 2007).

Berdasarkan perbedaan genetik yang penting dalam hal kemampuan merespon terhadap radiasi ultraviolet (UV), maka kulit terbagi atas tipe-tipe tertentu (James, 2009), yaitu:

- a. Tipe I : selalu terbakar, tak pernah menjadi coklat
- b. Tipe II : mudah terbakar, jarang menjadi coklat
- c. Tipe III : kadang-kadang terbakar, mudah menjadi coklat
- d. Tipe IV : tidak pernah terbakar, mudah menjadi coklat
- e. Tipe V : secara genetik coklat (India atau Mongoloid)
- f. Tipe VI : secara genetik hitam (Kongoid dan Negroid)

Fitzpatrick Skin Types



White: Always burns, never tans

White: Usually burns, difficulty in tanning

White: Sometimes burns, average tan

Moderate Brown: Rarely burns, tans with ease

Dark Brown: Very rarely burns, tans very easily

Black: Does not burn, tans very easily

Skin Type 1 has the least melanin, therefore will heat up least, so highest energies can be used

Gambar 2. Pembagian tipe kulit menurut Fitzpatrick

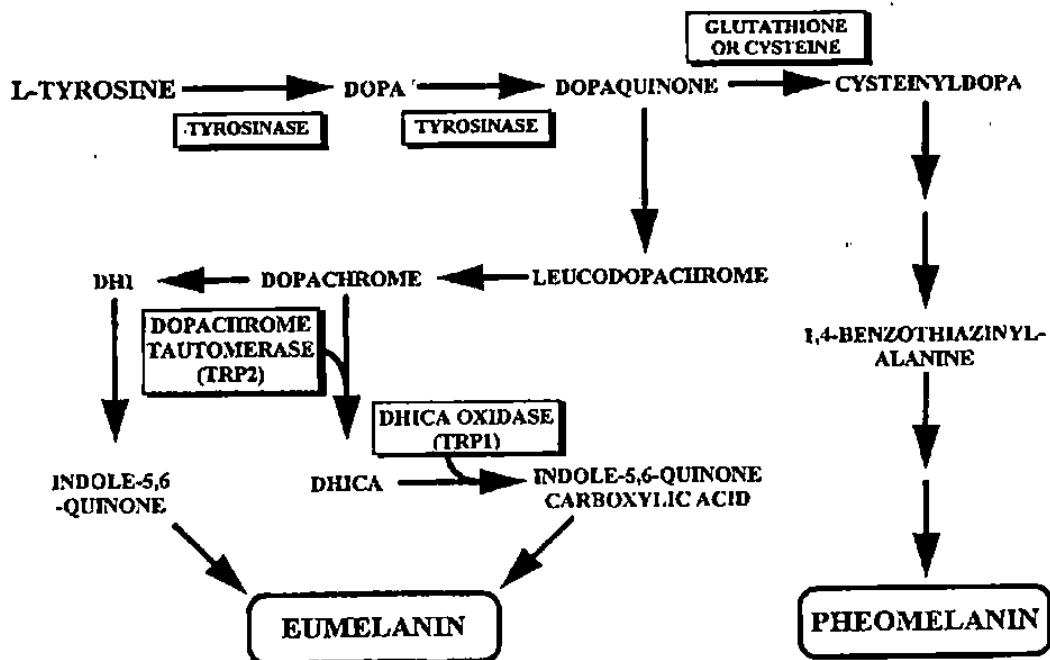
Respon pertama terhadap radiasi UV adalah peningkatan distribusi melanosom. Hal ini dengan cepat dapat meningkatkan pigmentasi pada lapisan basal (stratum basalis), sehingga warna kulit menjadi coklat karena sinar matahari. Bila stimulasi dihentikan, warna coklat dapat dihentikan, warna coklat cepat menghilang atau mengelupas seiring dengan pergantian normal epidermis. Bila kulit terpapar dengan sinar matahari lebih lama, maka produksi melanin meningkat lagi secara permanen (Browns dan Burns, 2005)

1.4 Melanogenesis

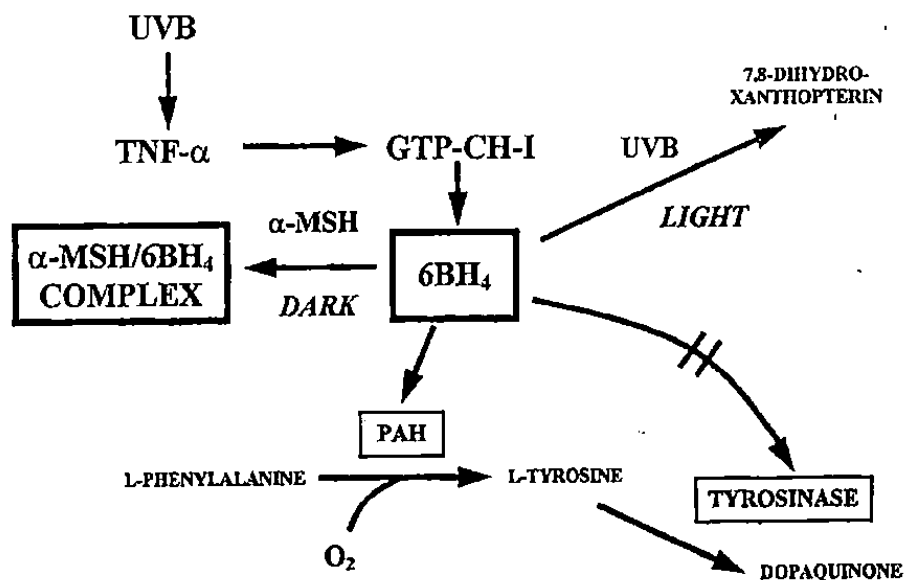
Melanosit merupakan satu-satunya sel tempat pembentukan melanin. Melanosit di temukan di kulit yaitu bagian matrik rambut dan lapisan basal epidermis kulit, semua membran mukosa, sistim uveal,

epitel retina dan pada pembuluh darah stria di dalam telinga (Fitzpatrick & Ortonne, 2003).

Sel pembentuk pigmen (melanosit), terletak di lapisan basal dan sel ini berasal dari rige saraf. Perbandingan jumlah sel basal : melanosit adalah 10:1. Jumlah melanosit dan besarnya butiran pigmen (melanosomes) menentukan warna kulit suatu ras maupun individu. Paparan terhadap sinar matahari mempengaruhi produksi melanosom. Pigmen disebar ke epidermis melalui tangan-tangan dendrit sedangkan ke lapisan kulit dibawahnya dibawa oleh sel melanofag (melanofor). Warna kulit tidak sepenuhnya dipengaruhi oleh pigmen kulit, melainkan juga oleh tebal tipisnya kulit, reduksi Hb, Oksi Hb, dan karoten.



Gambar 3. Modifikasi terbaru dari skema RAPER-MASON untuk



Gambar 4. Skema regulasi melanogenesis.

Skema diatas menjelaskan peran dari 6BH₄ di dalam regulasi dari melanogenesis. Sinar UVB melepaskan TNF-α yang mana akan menaikkan regulasi dari GTP-CH-1 untuk meningkatkan sintesis de novo dari 6BH₄. 6BH₄ mengontrol kiriman L-tyrosine di intraselular dari L-phenylalanine di melanosit dan menurunkan regulasi tirosinase dengan cara mekanisme allosteric. Sinar UVB memfoto oksidasi 6BH₄ menjadi 7,8 dihydroxanthoterin yang mengaktifkan tirosinase dan meningkatkan pigmentasi. α-MSH dapat mengikat 6BH₄ untuk membuat tirosinase bekerja dalam kegelapan. Namun ketika konsentrasinya melebihi dari 6BH₄ tirosinase dan dihambat secara kompetitif oleh tyr² di dalam rangkaian peptida. α-MSH juga dapat mengaktifkan PAH, dan meningkatkan secara langsung kontrol L-phenylalanine secara kebalikan.

Tirosin (Hunter *et al.*, 2003) yang merupakan substrat utama

melalui proses hidroksilasi asam amino esensial fenilalanin oleh enzim fenilalanin hidroksilase. Proses melanogenesis berlangsung didalam melanosit, satu-satunya sel di epidermis yang memiliki enzim tirosinase. Enzim tirosinase berfungsi mengubah tirosin menjadi melanin dan aktivitas enzim tersebut tergantung pada ketersediaan tembaga (Cu) intraseluler. Dalam melanosit, tirosin akan dioksidasi menjadi dopa, kemudian melalui proses enzimatik selanjutnya, terbentuklah dopakuinon. Proses polimerisasi dopakuinon akan menghasilkan *eumelanin*, pigmen warna coklat atau hitam. *Phaeomelanin* dan *trichrome*, pigmen warna merah/kuning, disintesis melalui jalur yang serupa, hanya saja asam amino sistein akan ikut bereaksi dengan dopakuinon dan terintegrasi pada polimernya. *Phaeomelanin* dan *eumelanin* dapat saling berinteraksi untuk membentuk polimer melanin campuran.

Melanin dibentuk didalam melanosom, suatu partikel kecil berbentuk oval atau bulat yang berukuran $0.1 \times 0.7 \mu\text{m}$. Setelah melanosom terisi penuh dengan melanin, melanosom akan berpindah menuju tonjolan-tonjolan dendritik dari melanosit untuk selanjutnya diinjeksikan ke keratinosit-keratinosit di sekitarnya. Di dalam keratinosit, melanosom akan membentuk kompleks dengan lisosom dan terdistribusi secara luas dalam sitoplasma. Melanin berfungsi melindungi kulit dari bahaya radiasi ultraviolet sinar matahari dengan cara menyerap dan menyebarkan sinar yang datang, serta melawan

radikal bebas.

1.6.Hiperpigmentasi

Hiperpigmentasi atau hipermelanosit adalah keadaan dimana terjadi peningkatan melanin pada epidermis kulit, dengan gambaran kulit lebih cokelat dari normal, atau pada dermis yang tampak keabuan atau kebiruan pada kulit (Dorland, 2002 ; Hunter, 2003). Hiperpigmentasi (Hunter et al., 2003 ; Zulkarnain, 2001) dapat disebabkan oleh:

- a. Faktor eksternal, misalnya: paparan sinar matahari berlebihan, kontak dengan zat-zat kimia, polusi dan infeksi lokal.
- b. Faktor internal, antara lain: genetik, kelainan endokrin dan metabolisme, kekurangan nutrisi, trauma fisik dan paska peradangan, tumor dan kelainan pigmentasi (*chloasma* atau *melasma*, *freckles*, *lentigo*, *ochronosis*, dll).

Menurut Soepardiman (2007), hiperpigmentasi adalah peningkatan proses pembentukan pigmen melanin kulit karena sel melanosit bertambah maupun produksi pigmen melanin saja yang bertambah. Bergantung pada seberapa banyak jumlahnya, melanin memberikan kulit perlindungan dari sinar matahari dengan menyerap sinar ultraviolet. Hal ini menjelaskan mengapa kulit yang berwarna lebih gelap lebih tahan terhadap terbakar sinar matahari dan efek-efek lain dari kerusakan akibat sinar matahari. Tetapi lebih tahan bukan berarti kebal terhadap masalah yang mungkin timbul.

Selain dari terekspos sinar matahari dan hormon, hiperpigmentasi dapat disebabkan oleh kerusakan kulit, seperti hiperpigmentasi paska inflamasi pada bekas jerawat, bekas luka atau bekas ruam (Cutis, Agustus 2005). Hal ini umumnya terjadi pada kulit yang lebih gelap. Penyebab utama munculnya area kulit yang lebih gelap, bintik coklat atau area-area discoloration untuk semua warna kulit adalah kulit yang tidak terlindungi saat terekspos sinar matahari.

Solar lentigenes muncul sebagai noda *freckling* berwarna coklat berukuran kecil hingga sedang yang dapat bertumbuh dan terakumulasi pada area-area tubuh yang paling tidak terlindungi dari matahari selama periode waktu tertentu, seperti punggung tangan, lengan bagian bawah, dada, dan wajah. Bagi mereka yang memiliki kulit yang lebih gelap, *discoloration* dapat terlihat sebagai noda atau area kulit yang berwarna keabu-abuan (Cholis, 1997).

Sinar UV akan merusak gugusan sulfhidril yang merupakan penghambat tirosinase. Sehingga tirosinase bekerja maksimal dan memacu melanogenesis. UVA (panjang gelombang 320-400 nm) dan UVB (panjang gelombang 290-320 nm) meningkatkan aktifitas metabolisme melanosom. UVC dan sinar kasat juga mempunyai kemampuan menginduksi pembentukan melanosom. Mekanisme perlindungan alami terhadap pajanan sinar matahari yaitu melanosit beradaptasi dengan meningkatkan jumlah dan perubahan fungsinya. Terjadi proses pengekspresan secara cepat dan lambat sebagai respon

terhadap radiasi UV. UVA menimbulkan reaksi pigmentasi cepat. Reaksi cepat ini merupakan foto oksidasi dari melanin yang telah ada, melanin hasil radiasi UVA hanya tersebar pada stratum basal. Pada reaksi pigmentasi lambat yang disebabkan oleh UVB, melanosit mengalami proliferasi, terjadi sintesis dan redistribusi melanin dalam keratinosit sekitarnya (Cholis,1997).

Proses melanogenesis dimulai dari oksidasi gugus sulfhidrit, oleh energi dan sinar UV yang mengakibatkan tirosinase. Reaksi ini dimulai sekitar 2 hari setelah pajanan sinar UV dan mencapai maksimal setelah 2-3 minggu. Melasma merupakan proses adaptasi melanosit terhadap panjangan sinar matahari yang kronis. Vitamin D3 dan hidroksidanya memodulasi fungsi dan proliferasi melanosit setelah pajanan sinar UV (Cholis, 1997).

Melasma terjadi pada daerah wajah karena wajah memiliki jumlah melanosit yang lebih banyak dan merupakan daerah yang paling banyak mendapat pajanan sinar matahari. Interaksi antara faktor sinar matahari dan berbagai hormon terjadi di perifer, kemudian bersama-sama mempengaruhi metabolisme melanin di dalam unit melanoepidermal (Cholis, 1997).

2. Vitamin C

2.1 Definisi

Vitamin C atau asam askorbat adalah suatu senyawa beratom

yang disintesis dari glukosa dalam hati dari semua jenis mamalia, kecuali manusia.

Manusia tidak memiliki enzim gulonolaktone oksidase, yang sangat penting untuk sintesis dari prekursor vitamin C, yaitu 2-keto-1-gulonolakton, sehingga manusia tidak dapat mensintesis vitamin C dalam tubuhnya sendiri (Padayatti, 2003).

Di dalam tubuh, vitamin C terdapat di dalam darah (khususnya leukosit), korteks anak ginjal, kulit, dan tulang. Vitamin C akan diserap di saluran cerna melalui mekanisme transport aktif (Sherwood, 2000).

2.2 Vitamin C sebagai Pencerah Kulit

Asam askorbat (vitamin C) merupakan salah satu antioksidan sama seperti vitamin E. Vitamin ini banyak ditemukan pada jeruk dan sayuran berwarna hijau. Kandungan vitamin C sangat populer dan banyak digunakan dalam produk perawatan kulit, namun sayangnya produk vitamin C masih banyak yang belum stabil. Bentuk vitamin C yang stabil adalah derivat vitamin C yang disebut sebagai *magnesium-L-ascorbyl-2-phosphate*. Salah satu penelitian menyatakan bahwa derivat vitamin C yang digunakan secara topikal pada pasien melasma dan lentigo senilis menunjukkan efek mencerahkan yang cukup signifikan. Hanya saja, harga produk vitamin C yang stabil ini relatif lebih mahal ketimbang vitamin C biasa (James, 2000).

2.3 Metabolisme vitamin C

Vitamin C bersifat hidrofilik lebih berperan menjadi proteksi sel di dalam sitosol dengan cara menurunkan semistabil radikal kromanoksil dan meregenerasi vitamin E (Carr, 1999).

Efisiensi antioksidan vitamin C sangat besar pada konsentrasi vitamin yang rendah, pada kondisi tersebut reaksi yang predominan adalah reaksi pemutus. Pada konsentrasi tinggi, vitamin C menghambat secara signifikan reaksi rantai yang berlanjut antara asam askorbil dan molekul oksigen. Fungsi metabolik vitamin C sebagai kofaktor enzim (*hydroxylating enzymes*), agen protektif (*hydroxylases* pada biosintesis kolagen), dan sebagai radikal yang bereaksi dengan metal ion (Carr, 1999).

Serum vitamin C topikal sendiri rata-rata merupakan serum berbasis vitamin yang sama namun dalam ukuran molekul yang jauh lebih mikro untuk membantu kemudahan penyerapannya dengan cara dioleskan. Dasar pandangan dari penemuannya sendiri berada dalam masalah perjalanan obat di dalam tubuh, dimana dengan cara injeksi walaupun proses penyerapannya lebih cepat, selain memiliki resiko terhadap sebuah hipersensitifitas, sebagian penggunaanya juga ingin menghindari rasa sakit ketika penyuntikan dilakukan. Cara topikal atau pengolesan yang dimaksudkan produk-produk serum vitamin topikal ini sementara dianggap cukup efektif karena vitamin akan dihantarkan dengan cepat ke area pengolesannya dalam hal ini lapisan kulit yang

memproduksi jaringan kolagen tersebut tanpa melalui tahapan-tahapan tadi. Walaupun ada banyak produk-produk berbentuk gel, krim yang mengandung vitamin C termasuk yang dicampurkan dalam tabir surya, masalah penyerapan dan ukuran molekulnya yang menjadi sasaran dalam serum vitamin C ini.

Vitamin C merupakan salah satu kofaktor yang sangat diperlukan untuk proses pembentukan dan peningkatan produksi kolagen, selain fungsi antioksidannya yang diperlukan untuk melawan radikal bebas yang mengotori sel-sel kulit akibat polusi asap rokok, kendaraan dan sebagainya, atau penyinaran berlebihan dari sinar ultraviolet. Molekul-molekul antioksidan ini nantinya akan berikatan dengan radikal bebas serta mengikat energi dalam proses pembentukan radikal bebas baru sehingga dapat melindungi kolagen dan elastin beserta protein atau asam amino penyusunnya. Selain proses penuaan tersebut, vitamin C juga memiliki efek penekanan temporer terhadap pigmentasi kulit sehingga sering digunakan sebagai bahan pencerah kulit walaupun sifatnya tidak permanen seperti hidrokuinon yang kini penggunaannya sangat diawasi karena merusak proses pigmentasi kulit.

Di dalam serum vitamin C sebagai bahan aktifnya digunakan dalam dosis tinggi dan berdasarkan pemilihan yang menyangkut kestabilan dan potensi serta daya iritasi rendah tersebut. Kandungannya sendiri juga berbeda-beda untuk tiap produk, ada yang menggunakan dalam persentase 5-20% untuk pencegahan dan boleh diatas 5% untuk

perawatannya.

Berdasar kelarutannya, walaupun secara mendasar vitamin C merupakan vitamin yang larut dalam air, serum-serum yang menggunakan vitamin C dosis tinggi ini ada yang bersifat larut dalam air (*L-ascorbic acid*) ataupun Ascorbil palmitat yang larut dalam minyak. Pemilihannya tentu harus disesuaikan dengan kebutuhan pengguna yang bersangkutan, namun yang menjadi dasarnya adalah ukuran molekul dalam serum-serum *anti aging* ini yang memungkinkan penyerapan yang lebih cepat dan tidak mengganggu metabolisme secara keseluruhan.

Penyimpanan dan pengemasannya termasuk pemilihan kebanyakan botol yang berwarna gelap juga menjadi faktor yang sangat penting karena meski berukuran mikro dan cukup stabil sebagai bahan aktifnya, derivat-derivat vitamin C ini juga akan dapat tergradasi oleh keadaan lingkungan yang ekstrim.

Cara pengolesan atau topikal sendiri tidak sepenuhnya tanpa resiko terutama terhadap sebagian orang yang memiliki hipersensitifitas langsung terhadap bahan aktifnya atau bahan-bahan pencampur yang biasanya sangat beragam mulai dari alkohol dan derivat-derivatnya serta sebagian produk yang mencampurkan pewangi atau bahan lain yang komedogenik, dimana penggunaannya bisa memunculkan rasa perih di kulit yang merupakan tanda untuk tidak meneruskan pemakaian atau berkonsultasi lebih lanjut dengan dokter maupun jerawat-jerawat

kecil.

Cara pemakaiannya sendiri harus benar-benar diperhatikan seperti sebaiknya membersihkan wajah dulu untuk kemudahan penyerapannya, dan penggunaannya juga cukup beberapa tetes untuk selanjutnya dioleskan merata hanya pada kulit. Menurut beberapa riset, hasilnya akan tampak dalam pemakaian teratur selama 8-12 minggu, namun beberapa produk serum vitamin c ini juga ada yang menjanjikan hasil cepat serta instan dengan beberapa tambahan dalam kandungannya. Ada pula beberapa anggapan untuk terlebih dahulu melakukan perawatan kulit karena banyaknya sel-sel kulit mati akan turut menghalangi penyerapannya secara optimal, serta ketidakefektifan sepenuhnya untuk kulit-kulit lain di luar wajah sebagai area yang lebih sering menjadi sasaran pengolesan, yang mungkin lebih tercapai dengan cara suntikan atau oral. Sebagai konsumen, sebaiknya lebih cermat untuk menelusuri terlebih dahulu produk-produk yang ada di pasaran karena cara pemakaian dan penyimpanannya juga akan sedikit banyak mempunyai dampak terhadap hasil yang diinginkan.

Sebuah studi tahun 2003 oleh *University of Franche-Comte* di Perancis dan diterbitkan di *Perpustakaan Nasional of Medicine AS* dilakukan dalam rangka untuk menentukan dampak dari solusi pencerah kulit, salah satu keuntungan menggunakan vitamin C dalam bentuk serum topikal adalah bahwa lapisan dermis kulit wajah mampu memperlihatkan reaksi spontan dari vitamin C teroksidasi hingga 72 jam

setelah aplikasi. Tekstur dan nada kulit dapat menunjukkan perbaikan terlihat setelah hanya beberapa hari.

Seseorang yang memiliki kulit sensitif, diharapkan dilakukan pengujian pada area kecil dari kulit dengan vitamin C serum sebelum mengaplikasikannya secara bebas. Efek samping yang paling umum adalah menyengat sedikit pada kulit saat aplikasi. Vitamin C serum tidak harus dikombinasikan dengan produk perawatan kulit yang mengandung peptida tembaga. Ketika akan dilakukan aplikasi vitamin C serum, pengguna harus menyadari bahwa semua produk tidak diciptakan sama. Agar serum menjadi efektif, beberapa faktor yang terlibat karena khasiat serum tergantung dari tingkat keasaman perumusannya. hal ini menjadi dasar rekomendasi bahwa PH kulit wajah harus sekitar 3,5 atau kurang. Agar efektif, solusinya harus mengandung setidaknya 10 % konsentrasi vitamin C, dengan konsentrasi 20 % ideal (1 tetes = 0,3 – 0,5 ml).

Vitamin C sediaan oral atau vitamin C dari makanan diserap usus dan masuk ke dalam peredaran darah terutama melalui usus kecil dalam beberapa jam setelah makan. Kadar vitamin C dalam darah hanya sebentar naik karena zat ini segera diambil jaringan dan setiap ada kelebihan segera dikeluarkan melalui ginjal (Suhardjo dan Kusharto, 1989).

Vitamin C juga dapat terserap sangat cepat dari alat pencernaan masuk ke dalam saluran darah dan dibagikan ke dalam jaringan

tubuh. Kelenjar adrenalin mengandung vitamin C yang sangat tinggi. Pada umumnya tubuh menahan vitamin C sangat sedikit. Pada kondisi normal pemberian vitamin C secara berlebihan akan meningkatkan sekresi vitamin C melalui urin, tetapi jika kondisi tubuh buruk sebagian besar vitamin C akan ditahan jaringan tubuh (Winarno, 1984).

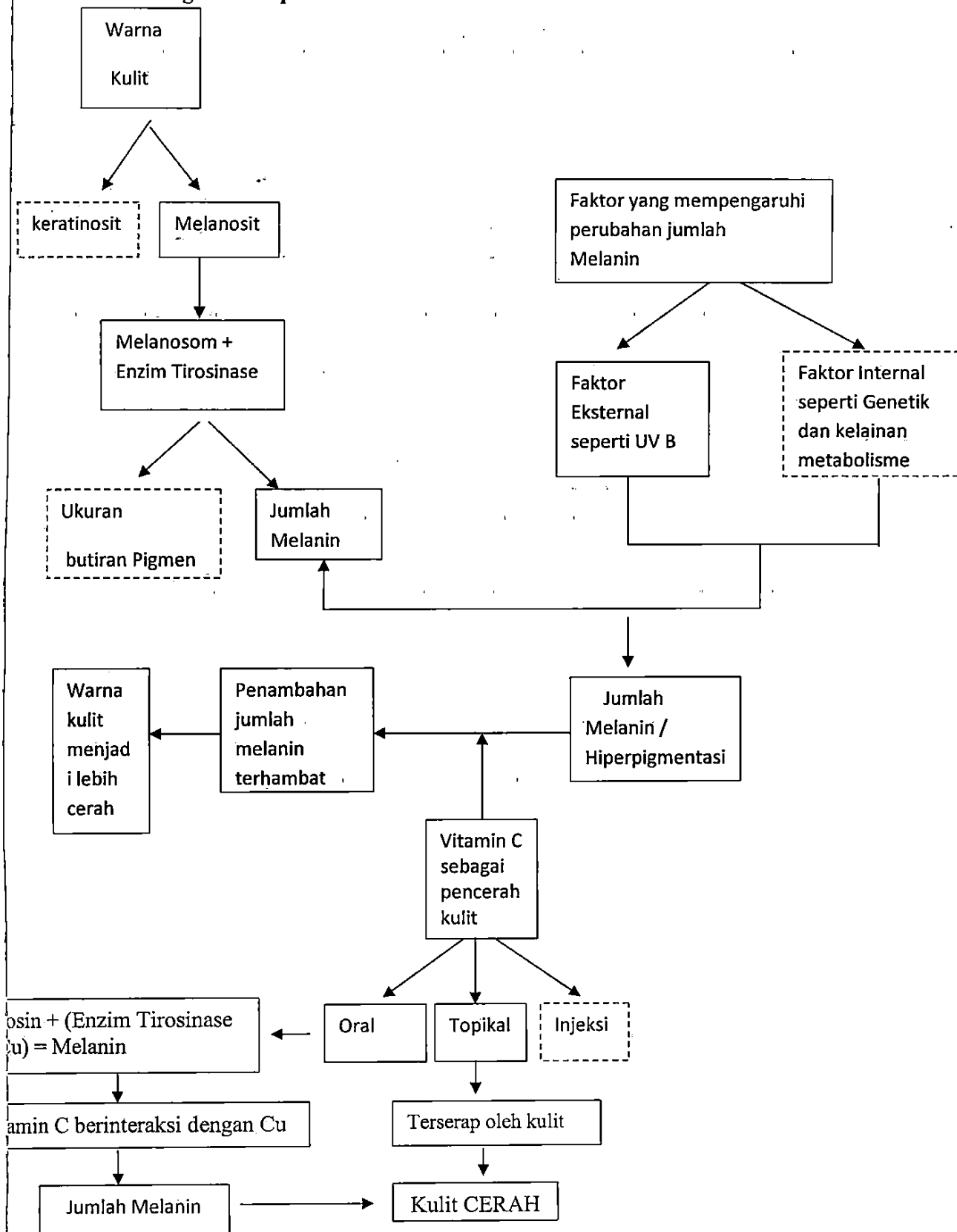
Asam askrobat dalam tubuh di serap dengan mekanisme transport aktif. Tingkat penyerapan vitamin C pada usus menurun ketika asupan asam askrobat meningkat. Intake vitamin C antara 1 sampai 1,5 gram 50% dapat dicerna, tetapi pada konsumsi lebih dari 12 gram hanya 16% dari vitamin yang diserap. Sebaliknya, asupan kurang dari 20 mg, memiliki tingkat penyerapan 98%. Penyerapan vitamin C lebih baik ketika beberapa individu mengkonsumsi vitamin C, dalam jumlah kurang dari satu gram, diambil sepanjang hari bukan dari satu dosis yang tinggi. 80% - 95% dari vitamin C dalam tubuh didapatkan dalam makanan diserap. Selanjutnya, bioavailabilitas pada vitamin C dalam bentuk sintetik dan alami berbeda (Jacob, 1999).

Penyerapan vitamin C dapat terganggu oleh sejumlah faktor. Vitamin C dosis besar tunggal yang terlarut pada enzim pencernaan dapat mengarah pada kelebihan Asam amino dalam lumen usus, yang menyebabkan banyak masalah gastrointestinal. Pektin dan seng juga menghambat penyerapan asam askrobat, tetapi mekanisme ini tidak

dipahami dengan baik. Demikian juga konsentrasi besi yang tinggi

dalam ...

B. Kerangka konsep



Gambar 5. Kerangka Konsep.**C. Hipotesis**

Terdapat perbedaan efektifitas vitamin C sediaan oral dibanding vitamin C sediaan topikal.