

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 (Wasita Atmadja, 2007)

1.2 Fisiologi Pigmentasi Kulit

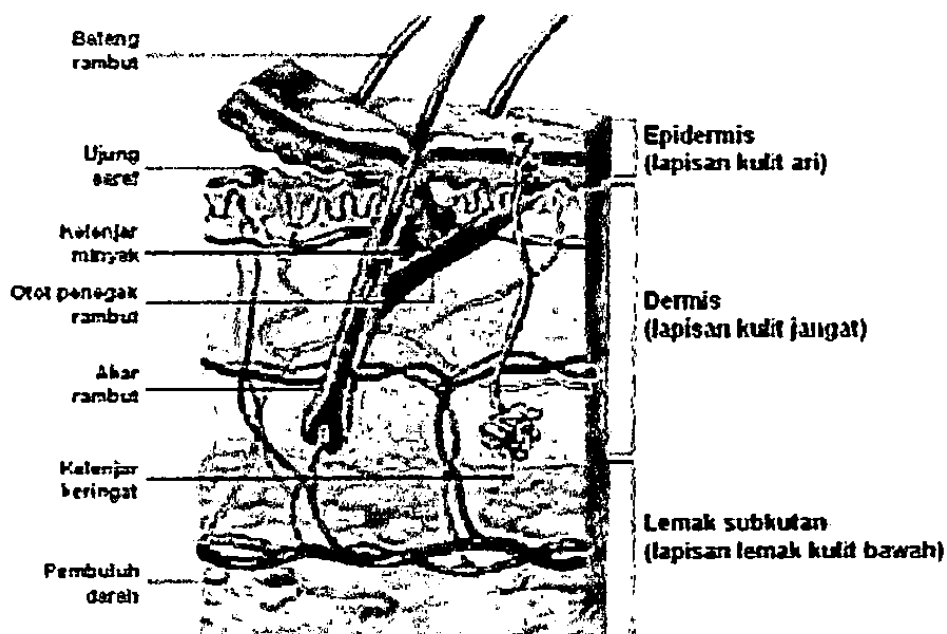
Sistem pigmentasi pada manusia terdiri dari 2 tipe sel, yaitu melanosit dan keratinosit beserta komponen seluler yang berinteraksi membentuk hasil akhir yaitu pigmen melanin. Melanosit adalah sel yang memproduksi tirosinase dan melanosom. Melanosit mengeluarkan melanosom ke dalam keratinosit melalui 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 pigmentasi berwarna coklat hitam, menyerap cahaya dan tidak larut. Pada mamalia, melanin dibagi atas: eumelanin (coklat-hitam) dan feomelanin (kuning-merah). Eumelanin bersifat

tirosinase yang mengandung tembaga (Cholis, 1997)

Proses melanisasi dari melanosom terjadi di dalam 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 :

- F. Warna kulit konstitusif, yaitu pigmentasi melanin di kulit sesuai dengan program genetika tanpa pengaruh sinar matahari.
- G. Warna kulit fakultatif, yaitu perubahan warna kulit sebagai akibat dari cahaya, hormon, dan faktor genetik.



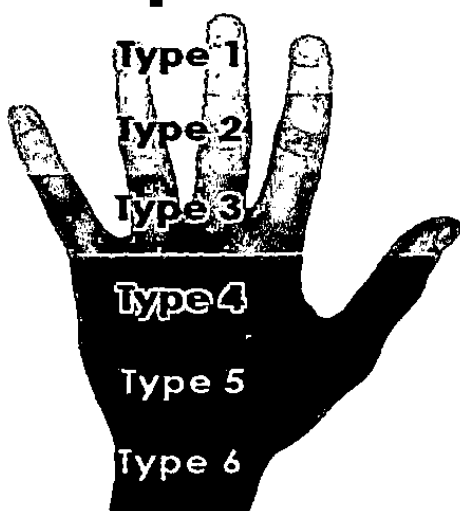
Gambar 1. Struktur kulit

1.3 Tipe-tipe kulit.

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

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)

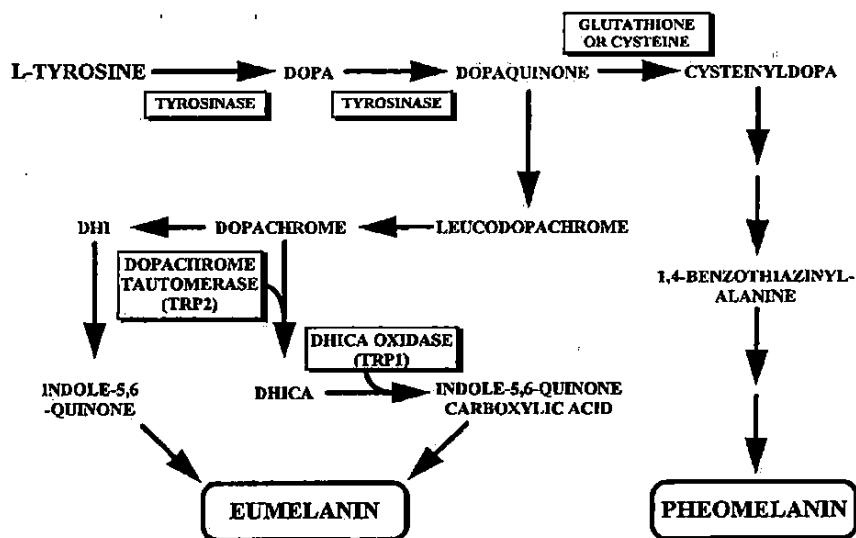
Respon pertama terhadap radiasi UV adalah peningkatan distribusi melanosom. Hal ini dengan cepat dapat meningkatkan pigmentasi pada lapisan basal (stratum basalis), sehingga warna kulit menjadi coklat karena sinar matahari. Bila stimulasi dihentikan, warna coklat dapat dihentikan, warna coklat cepat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

1.4 Melanogenesis

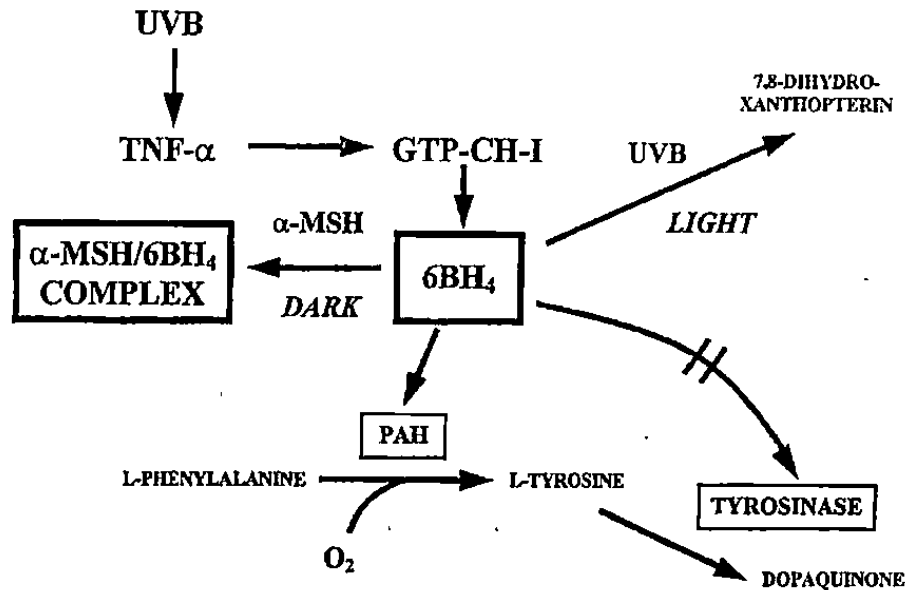
Melanosit merupakan satu-satunya sel tempat pembentukan melanin. Melanosit di temukan di kulit yaitu bagian matrik rambut dan lapisan basal epidermis kulit, semua membran mukosa, sistim uveal, epitel retina dan pada pembuluh darah stria di dalam telinga (Fitzpatrick & Ortonne, 2003).

Sel pembentuk pigmen (melanosit), terletak di lapisan basal dan sel ini berasal dari rasi saraf. Perbandingan jumlah sel basal : melanosit

adalah 10:1. Jumlah melanosit dan besarnya butiran pigmen (melanosomes) menentukan warna kulit suatu ras maupun individu. Pajanan 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 jalur bio-sintesis dari melanin.



Gambar 4. Skema Regulasi Melanogenesis.

Skema diatas bertujuan untuk 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 dari reaksi pembentukan melanin (melanogenesis) dibentuk di hepar melalui proses hidrosilasi asam amino esensial fenilalanin oleh enzim fenilalanin hidrosilase. 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.

1.5 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:

4. Faktor eksternal, misalnya: paparan sinar matahari berlebihan, kontak dengan zat-zat kimia, polusi dan infeksi lokal.
5. 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

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 bekas jerawat, bekas luka atau bekas ruam (Cutis, Agustus 2005, halaman 19-23). 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.

Warna kulit seseorang yang lebih terang hingga sedang, *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.

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

perlindungan alami terhadap pajanan sinar matahari yaitu melanosit beradaptasi dengan meningkatkan jumlah dan perubahan fungsinya. Terjadi proses pencoklatan 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.

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 pajanan sinar matahari yang kronis. Vitamin D3 dan hidroksidanya memodulasi fungsi dan proliferasi melanosit setelah pajanan sinar UV.

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 melanosit.

2. Vitamin C

2.1 Definisi

Vitamin C atau asam askorbat adalah suatu senyawa beratom karbon 6 yang dapat larut dalam air. Vitamin C merupakan vitamin 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).

Penggunaan 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

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, 2009).

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).

Efeki 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 (Enodewati,2009). 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

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.

Serum vitamin C sebagai bahan aktif digunakan dalam dosis

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 menemiskan 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.

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 topikal hingga 72 jam setelah aplikasi. Tekstur dan nada kulit dapat menunjukkan perbaikan terlihat setelah hanya beberapa hari.

Seseorang yang memiliki kulit sensitif, diharapkan melakukan perawatan 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 dengan dosis 2-3 tetes (1 tetes = 0,3 – 0,5 ml).

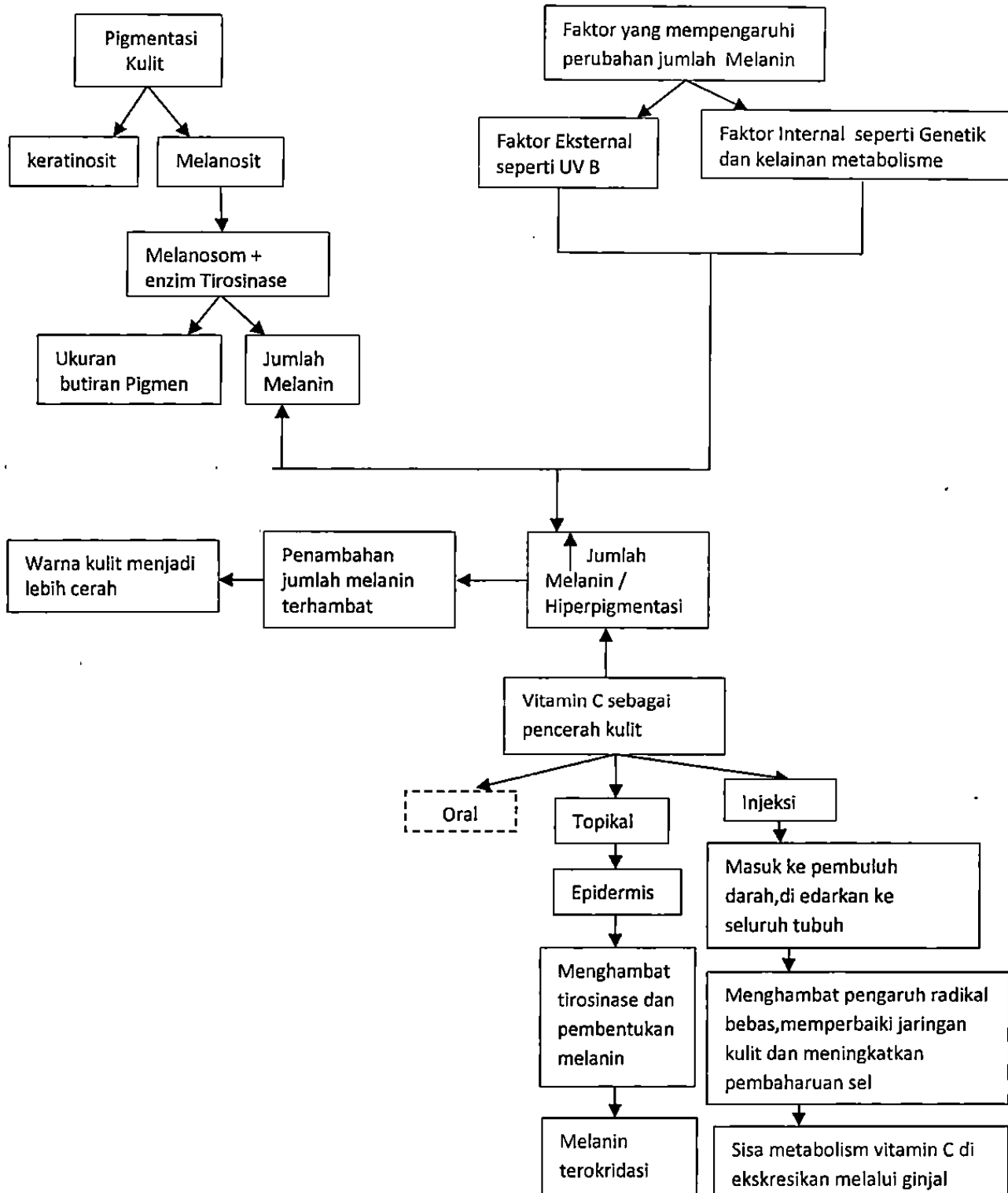
Sediaan injeksi kadar vitamin C yang terdapat dalam aliran darah hingga 100 persen (Alyya, 2011). dengan injeksi vitamin C, selain dapat meningkatkan kekebalan tubuh dan mempercepat proses penyembuhan, juga akan membuat kulit tampak lebih cantik dan awet muda. Hal ini berkaitan dengan cara kerjanya, antara lain menghambat kerja enzim tirosinase yang berperan dalam pembentukan pigmen. Jika kulit sering terpapar sinar matahari, enzim ini akan cepat terangsang untuk membentuk pigmen. Bila proses pigmentasi itu dihambat, otomatis kulit jadi bersih dan cerah.

Kelebihan dari injeksi vitamin C dalam bentuk Laroscorbine ini dibanding secara topical yaitu penyerapan vitamin C lebih baik karena

besar bagi tubuh dan kulit. Namun, ia juga mudah hilang dalam proses metabolisme tubuh.

Dosis penyuntikan tergantung dari tujuan serta kondisi saat itu, biasanya dosis yang diberikan 1-4 gram persuntik tetapi saya menggunakan dosis 1 gram (1000 mg) dan biasanya penyuntikan rutin dilakukan seminggu sekali atau dua kali dan dilakukan 8-10 kali

B. Kerangka konsep



C. **Hipotesis**

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