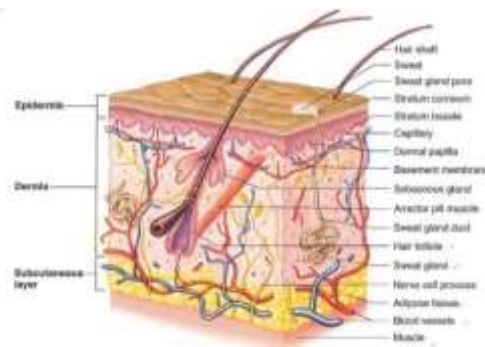


BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan Kulit

2.1.1 Definisi Kulit



Gambar 2.1 Gambar Lapisan Kulit (Putri *et al.*, 2019).

Kulit merupakan salah satu organ tubuh manusia yang memiliki peranan penting karena terletak pada bagian terluar tubuh. Organ ini berfungsi dalam menerima berbagai rangsangan dari lingkungan eksternal, seperti sentuhan, rasa nyeri serta pengaruh lainnya (Putri *et al.*, 2019). Pada individu dewasa, kulit memiliki luas sekitar 2 m² dengan berat berkisar antara 4,5-5 kg (10-11 pon), yang mencakup sekitar 16% dari total berat badan. Ketebalan kulit bervariasi, yaitu mulai dari 0,5 mm pada area kelopak mata hingga 4,0 mm pada area tumit. Namun, pada sebagian besar bagian tubuh, ketebalan kulit berkisar antara 1-2 mm (Nalle, 2020).

Di antara seluruh bagian kulit tubuh, kulit wajah menjadi area yang mendapatkan perhatian lebih. Kulit wajah merupakan area paling sensitif dan paling rentan terhadap masalah kulit dibandingkan dengan bagian kulit lainnya. Wajah dapat mengalami berbagai perubahan yang dipengaruhi oleh faktor eksternal yang dapat menyebabkan kulit menjadi kering, seperti paparan sinar matahari, kondisi iklim, polusi, penggunaan pendingin udara serta penggunaan kosmetik yang tidak tepat. Selain itu, faktor internal tubuh, seperti fluktuasi hormon selama pubertas serta

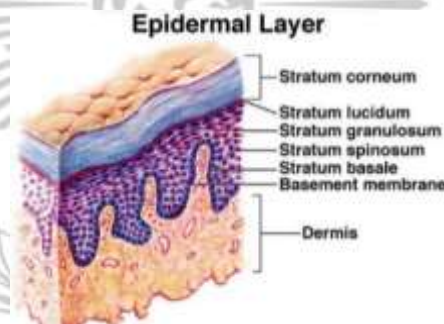
pengaruh nutrisi dalam tubuh juga dapat memengaruhi kondisi kulit wajah (Pebrianto *et al.*, 2020).

Kulit kering atau xerotis adalah kondisi yang terjadi akibat kadar air pada stratum korneum hingga mencapai kurang dari 10%. Masalah kulit kering merupakan keluhan yang sering dijumpai, meskipun sering kali diabaikan. Secara umum, kulit kering lebih banyak dialami oleh lansia atau individu dengan kondisi atopik (Yulisa & Menaldi, 2023).

2.1.2 Anatomi Kulit

Kulit manusia terdiri dari tiga lapisan jaringan yang tersusun secara berurutan dari bagian luar ke dalam, yaitu lapisan epidermis, lapisan dermis yang mengandung pembuluh darah, pembuluh getah bening, serta ujung-ujung saraf, dan lapisan jaringan subkutan atau hipodermis yang mengandung lemak. Kulit juga dilengkapi dengan kelenjar sebacea (glandula sebacea), kelenjar keringat, serta struktur adneksa yang berasal dari lapisan dermis atau hipodermis dan berkelanjutan hingga permukaan epidermis (Sayogo, 2017).

1. Epidermis



Gambar 2.2 Struktur Lapisan Epidermis (Suryani, 2020).

Epidermis merupakan lapisan kulit terluar tipis yang terdiri dari epitel berlapis dengan ketebalan 5-100 μm . Lapisan ini terbagi menjadi lima lapisan, yaitu stratum basale, stratum spinosum, stratum granulosum, stratum lucidum dan stratum korneum. Sebagian besar (sekitar 95%) dari epidermis tersusun oleh sel keratinosit dan melanosit (Suryani, 2020). Epidermis merupakan jaringan yang mengalami proses regenerasi secara terus-menerus, di mana sel-sel di dalamnya terus mengalami diferensiasi akhir dan mengalami kematian. Setiap

lapisan epidermis mencerminkan tahap-tahap proses keratinisasi dan pematangan sel keratinosit. Rata-rata waktu perputaran sel epidermis, yaitu migrasi keratinosit dari stratum basalis hingga stratum korneum berlangsung selama 28 hingga 30 hari (Putranti & Sistina, 2023). Selain keratinosit, epidermis juga tersusun dari tiga jenis sel, yaitu melanosit, sel langerhans dan sel merkel.

- **Sel Keratinosit**

Sebagian besar sel yang membentuk lapisan epidermis adalah keratinosit, sehingga epitel pada lapisan ini merupakan epitel yang mengandung keratin. Keratinosit adalah sel yang terdiri dari keratin sebagai komponen utama dalam sitoskeletonnya. Proses keratinisasi atau kornifikasi, yang melibatkan pembentukan keratin, menjadikan kulit menjadi kedap air dan berfungsi sebagai pelindung bagi tubuh. Keratinisasi adalah proses dimana keratinosit melalui serangkaian tahap, dimulai dari fase sintesis hingga fase degradasi yang terjadi saat keratinosit berpindah dari lapisan basal menuju lapisan terluar (Sekarini *et al.*, 2020).

- **Sel Melanosit**

Melanosit adalah sel spesifik yang terdapat dalam epidermis, terutama ditemukan di bawah atau di antara sel-sel pada stratum basalis serta pada folikel rambut. Secara embriologis, melanosit berasal dari krista neural. Sel ini memiliki bentuk bulat pada badan sel dengan cabang-cabang panjang yang tidak teratur yang tersebar dalam epidermis. Cabang-cabang tersebut berada di antara sel-sel pada stratum basalis dan stratum spinosum (Adelia Anhar *et al.*, 2024).

- **Sel Langerhans**

Sel Langerhans (LC) adalah sel dendritik yang ditemukan di lapisan epidermis, khususnya pada stratum epitelium skuamosa. Sel ini berfungsi sebagai sel penyaji antigen yang mampu mengenali benda asing melalui prosesus panjang yang menyerupai dendrit pada sel saraf, yang berguna untuk menangkap antigen.

Prosesus sel Langerhans memiliki dua arah, yaitu horizontal dan vertikal. Prosesus horizontal berfungsi untuk melakukan sampling di area epidermis yang luas dan berinteraksi dengan keratinosit guna menangkap patogen serta antigen diri, termasuk antigen tumor pada neoplasia epidermis. Sedangkan prosesus vertikal memungkinkan akses ke stratum korneum untuk menangkap antigen dari permukaan kulit maupun lapisan lamina propria mukosa usus, termasuk mikroorganisme komensal (Irawan, 2015).

- **Sel Merkel**

Sel Merkel, yang juga dikenal sebagai sel taktil, merupakan jenis sel epidermis yang jumlahnya paling sedikit dibandingkan sel lainnya. Sel ini berada pada lapisan terdalam epidermis dan berhubungan langsung dengan cakram taktil Merkel, yaitu perluasan datar dari neuron sensorik. Kolaborasi antara sel Merkel dan cakram taktil memungkinkan fungsi utama dalam mendeteksi rangsangan sentuhan pada kulit (Cut, Gina, 2022).

- a. **Stratum Basale**

Stratum basale, yang juga dikenal sebagai stratum germinativum merupakan lapisan terdalam kulit yang terpisah dari dermis melalui membran basal (basal lamina) dan melekat pada membran tersebut dengan bantuan hemidesmosom. Lapisan ini mengandung sel-sel induk berbentuk kuboid hingga kolumnar yang aktif menjalani proses mitosis untuk menghasilkan keratinosit secara berkelanjutan. Selain itu, lapisan ini juga mengandung melanosit (Soesilawati, 2020).

- b. **Stratum Spinosum**

Stratum spinosum merupakan lapisan yang berada di atas stratum basale, yang terdiri atas 8 hingga 10 lapisan keratinosit berbentuk poligonal yang saling berdekatan. Pada lapisan yang lebih superficial, sel-sel cenderung menjadi lebih pipih. Ketika keratinosit dari stratum spinosum disiapkan untuk pemeriksaan mikroskopis, sel-sel tersebut mengalami penyusutan dan terlepas, sehingga terlihat seperti memiliki tonjolan menyerupai duri (istilah “spinosum” berasal).

Selain keratinosit, lapisan ini juga mengandung sel Langerhans serta proyeksi melanosit (Nalle, 2020).

c. Stratum Granulosum

Stratum granulosum adalah lapisan kulit yang ditandai dengan keberadaan butiran atau granul keratohialin di dalam sitoplasma sel. Lapisan ini terdiri atas 3-5 lapisan sel berbentuk poligonal pipih dengan sitoplasma yang mengandung granul basofilik kasar. Pada lapisan ini, sel-selnya berbentuk pipih dan tidak memiliki inti. Granul keratohialin mengandung profilaggrin yang akan mengalami konversi menjadi filaggrin dalam waktu dua hingga tiga hari. Filaggrin tersebut kemudian terdegradasi menjadi molekul yang berperan dalam menjaga hidrasi pada stratum korneum serta membantu penyerapan radiasi sinar ultraviolet (Ervina *et al.*, 2017).

d. Stratum Lucidum

Stratum lucidum merupakan lapisan transparan yang biasanya terdiri atas 2-3 lapisan sel dan hanya ditemukan pada kulit tebal, seperti di telapak tangan dan telapak kaki. Lapisan ini mengandung eleidin, yaitu hasil transformasi keratohialin dan sering kali sulit diamati pada irisan jaringan (Patil R. Sneha, 2024).

e. Stratum Korneum

Stratum korneum merupakan lapisan terluar epidermis yang berfungsi sebagai garis pertahanan utama terhadap berbagai faktor eksogen. Lapisan ini berperan dalam mencegah difusi pasif air keluar dari kulit sekaligus menghambat penetrasi molekul asing ke dalam kulit. Permukaan stratum korneum dilapisi oleh film lipid yang berasal dari sebum mengandung *Ceramide*, kolesterol dan asam lemak bebas yang disekresikan oleh kelenjar sebacea serta lipid yang berasal dari epidermis (Christinne, 2023).

2. Dermis

Dermis merupakan lapisan kulit kedua, berperan dalam melindungi bagian dalam tubuh manusia. Lapisan ini memiliki struktur yang lebih tebal dibandingkan dengan epidermis, dengan ketebalan

sekitar 2-4 mm. dermis terdiri dari jaringan ikat yang kaya akan fibroblast. Selain itu, lapisan ini juga menjadi tempat keberadaan sistem saraf, pembuluh darah, pembuluh limfatik, alat sekresi kulit serta sel-sel imun seperti makrofag dan sel mast. Komponen-komponen utama dalam dermis meliputi:

- 1) Kelenjar ekskresi dan sekresi, yaitu kelenjar sebacea, kelenjar ektrin dan kelenjar apokrin.
- 2) Folikel rambut dan kuku yang berfungsi sebagai pelengkap kulit.
- 3) Reseptor saraf sensorik, seperti *merkel* dan *Meissner's*, *Pacinian corpuscles* untuk merespon tekanan, serta *Ruffini corpuscles* yang sensitive terhadap rangsangan mekanis (Suryani, 2020).

Lapisan dermis terdiri dari dua lapisan, yaitu lapisan papiler dan lapisan retikuler, yang masing-masing memiliki peran dan struktur yang berbeda namun saling mendukung dalam menjaga integritas dan fungsi kulit (Sayogo, 2017).

Lapisan papiler merupakan lapisan dermis yang terletak lebih dekat dengan epidermis yang ketebalannya relatif lebih tipis dibandingkan lapisan retikuler. Lapisan ini tersusun atas jaringan ikat longgar dan mengandung serabut elastin serta kolagen yang membentuk struktur seperti jari-jari yang disebut papilla. Papilla dermis ini berfungsi untuk meningkatkan luas permukaan kontak antara dermis dan epidermis, memperkuat ikatan antar keduanya, serta menyediakan saluran untuk pembuluh darah dan saraf (Adhisa & Megasari, 2020).

Lapisan retikuler merupakan lapisan dermis yang terletak lebih dalam dan lebih tebal dibandingkan lapisan papiler. Lapisan ini tersusun dari jaringan ikat padat tebal yang mengandung serat kolagen dan elastin dalam jumlah besar. Serat-serat ini memberikan kekuatan dan elastisitas pada kulit, memungkinkan kulit untuk meregang dan kembali ke bentuk semula setelah mengalami tekanan (Adhisa & Megasari, 2020).

3. Hipodermis

Lapisan hipodermis yang juga dikenal sebagai jaringan subkutan, tersusun atas jaringan lemak dan ikat yang kaya akan pembuluh darah serta saraf. Lapisan ini memiliki peran krusial dalam membantu pengaturan suhu tubuh dan kulit. Selain berfungsi sebagai isolator termal, hipodermis juga bertindak sebagai cadangan energi melalui penyimpanan lemak. Lapisan ini memberikan bantalan yang melindungi organ-organ internal dari tekanan mekanis atau cedera. Hipodermis turut berkontribusi dalam peredaran darah dan nutrisi ke lapisan kulit di atasnya (Sayogo, 2017).

Hipodermis sebelumnya dianggap memiliki peran fungsional yang kurang signifikan. Namun, pemahaman saat ini menunjukkan bahwa hipodermis tidak hanya berfungsi sebagai penyimpan energi atau pelindung tubuh, tetapi juga memiliki peran penting dalam proses imun dan hemostatis. Lapisan ini memberikan pengaruh dinamis terhadap lapisan kulit lainnya. Selain itu, pentingnya hipodermis dalam gangguan kulit seperti sindrom metabolik, luka bakar dan pembentukan jaringan parut semakin mendapat perhatian yang menunjukkan perannya dalam kondisi klinis dan patologis tertentu (Avelino *et al.*, 2024).

2.1.3 Fungsi Kulit

Kulit merupakan lapisan luar tubuh manusia yang paling tampak dan merupakan salah satu organ terbesar yang dimiliki. Kulit memiliki berbagai fungsi penting, di antaranya mengatur suhu tubuh, memfasilitasi pembentukan vitamin D serta berfungsi sebagai indera peraba. Untuk menjaga kelancaran fungsi-fungsi tersebut, terutama kulit wajah, perlu perawatan yang tepat. Wajah merupakan bagian pertama yang terlihat saat bertemu dengan seseorang, sehingga kesehatan dan kecantikan kulit wajah sangat penting. Kulit wajah yang terawat tidak hanya menarik perhatian, tetapi juga dapat meningkatkan rasa percaya diri (J. Y. Sinaga *et al.*, 2020).

Kulit juga memiliki fungsi penting dalam memantau lingkungan melalui mekanoreseptor yang terletak di kulit, yang berperan dalam interaksi tubuh dengan objek fisik, termasuk paparan sinar matahari. Paparan ini dapat memicu reaksi akut seperti *sunburn* dan pigmentasi atau dampak jangka panjang yang menyebabkan penuaan dini dan risiko tumor. (Abeng *et al.*, 2016).

2.1.4 pH Kulit

pH memiliki peran fisiologis yang penting, baik dalam alam maupun tubuh manusia. pH bervariasi antara 1 hingga 8 pada organ tubuh manusia. pH kulit mencerminkan tingkat keasaman atau kebasaan kulit yang terbentuk dari asam lemak, asam amino dan sekresi minyak pada kulit. pH mantel asam berkisar antara 4,5 hingga 6,5 (Proksch, 2018). pH ini berperan dalam menjaga keseimbangan mikroflora kulit serta mendukung mekanisme pertahanan kulit terhadap patogen dan iritasi. Oleh karena itu, menjaga kesesuaian pH kulit dengan pH sediaan topikal yang digunakan sangatlah krusial untuk mencegah gangguan pada kulit dan memastikan kesehatan kulit secara keseluruhan. Perbedaan pH antara kulit dan sediaan topikal dalam memengaruhi efektivitas dan kenyamanan penggunaan produk tersebut (Daud *et al.*, 2022).

pH ideal untuk sediaan topikal berkisar antara 4,5 hingga 6,5. Kesesuaian pH antara kulit dan sediaan topikal sangat memengaruhi respons kulit terhadap produk tersebut. Sediaan topikal yang tepat seharusnya tidak menyebabkan iritasi pada kulit. Iritasi lebih mungkin terjadi jika pH sediaan terlalu asam atau terlalu basa (Rumanti *et al.*, 2022). Perubahan pH menuju alkali atau lebih asam dapat memicu masalah inflamasi seperti eksim dan psoriasis. Perubahan kelembaban udara pada musim hujan dapat mengganggu keseimbangan pH kulit, menyebabkan kulit menjadi lebih alkali dan mempermudah mikroba masuk, sehingga dapat mengarah pada infeksi atau reaksi alergi pada kulit (Wahyuddin *et al.*, 2018).

2.1.5 Bagian Kulit yang Rentan Terhadap Iritasi

Kulit pada individu Asia cenderung lebih rentan terhadap iritasi karena lapisan stratum korneumnya lebih tipis dibandingkan dengan kelompok etnis lainnya (Andrini, 2023). Hal ini menjadi kulit mereka lebih sensitif terhadap faktor-faktor eksternal yang dapat menyebabkan iritasi. Iritasi kulit merupakan suatu reaksi peradangan pada kulit yang terjadi akibat paparan senyawa asing, baik dari lingkungan maupun bahan kimia yang kontak langsung, di antaranya durasi kontak, tingkat penetrasi bahan ke dalam kulit, luas area terpapar serta tingkat toksisitas bahan tersebut. Gejala umum iritasi kulit meliputi rasa panas akibat dilatasi pembuluh darah, kemerahan pada area terpapar dan pembengkakan yang disebabkan oleh akumulasi plasma di area luka (Sumarni, 2022).

2.1.6 Macam-macam Tipe Kulit

Secara umum, jenis kulit manusia tergolong normal. Namun, terdapat berbagai faktor seperti lingkungan, tempat tinggal, kondisi cuaca, permasalahan kulit, kadar air dan minyak serta sensitivitas kulit terhadap bahan tertentu yang dapat memengaruhi munculnya jenis kulit lainnya. Terdapat lima jenis tipe kulit yaitu:

1. Kulit Normal

Kulit normal merupakan jenis kulit yang umum dimiliki oleh manusia. Keseimbangan antara kadar air dan minyak pada kulit ini membuatnya tampak halus, elastis serta tidak terlalu kering ataupun berminyak. Secara umum, jenis kulit ini jarang mengalami permasalahan wajah dan lebih mudah dalam perawatannya dibandingkan dengan jenis kulit lainnya. Kulit normal memiliki pori-pori yang kecil dan bebas dari komedo. Penampilannya tampak bercahaya secara alami tanpa kilap berlebihan seperti pada kulit berminyak (Ramdan *et al.*, 2022).

2. Kulit Berminyak

Kulit berminyak merupakan salah satu masalah yang paling sering dijumpai dalam bidang dermatologi. Tipe kulit ini memiliki produksi

sebum berlebih, terutama di area wajah, sehingga membutuhkan perhatian khusus dalam perawatannya. Kulit berminyak sering kali menunjukkan gejala klinis yang mengganggu, seperti tampilan wajah yang terlalu berkilap, pori-pori yang membesar, munculnya jerawat serta dermatitis seboroik. Ketidakseimbangan mantel hidrolipid pada kulit berdampak negatif terhadap persepsi diri seseorang (Maia Campos *et al.*, 2019).

3. Kulit Kombinasi

Kulit kombinasi merupakan jenis kulit yang memiliki kondisi yang berbeda-beda di bagian wajah. Umumnya, zona T (dahi, hidung dan dagu) cenderung lebih berminyak, sedangkan pipi dan area lainnya dapat menunjukkan kondisi kering atau normal. Jenis kulit ini sering kali menyebabkan masalah seperti berkilap berlebih, jerawat pada zona T serta kekeringan atau pengelupasan pada bagian wajah lainnya. Perawatan kulit kombinasi memerlukan penggunaan produk yang dapat mengatasi kedua masalah, yaitu kelebihan minyak dan kekeringan. Dengan perawatan yang tepat, seperti menggunakan pembersih yang lembut dan pelembab yang sesuai, sehingga akan mendapatkan kulit yang seimbang dan sehat. Jenis kulit ini disebabkan oleh beberapa faktor, seperti genetik, ketidakseimbangan hormon, faktor lingkungan, perawatan kulit yang tidak benar dan pola makan (Hingankar *et al.*, 2024).

4. Kulit Sensitif

Kulit sensitif merupakan sindrom klinis yang menunjukkan reaksi berlebihan pada kulit, terutama pada area wajah. Kondisi ini disertai dengan gejala subjektif seperti rasa panas, perih, gatal dan ketegangan saat terpapar rangsangan fisik, kimia atau psikologis. Beberapa tandanya seperti kemerahan, pengelupasan dan pembuluh darah yang melebar mungkin tampak, namun tidak selalu ada. Ketidaknyamanan yang muncul pada kulit sensitif dapat dipicu oleh berbagai faktor baik internal maupun eksternal, yang biasanya tidak memberikan dampak

besar bagi individu dan tidak menimbulkan reaksi iritasi (Jiang *et al.*, 2024).

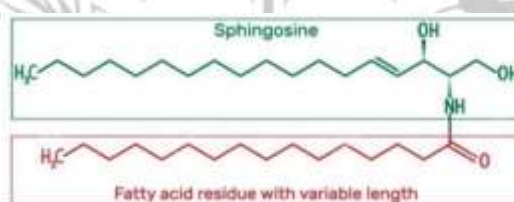
5. Kulit Kering

Kulit kering (xerosis) ditandai oleh tekstur kulit yang kasar, bersisik atau mengelupas yang sering kali disertai penurunan elastisitas kulit dan rasa gatal. Kondisi ini sering menjadi gejala dari berbagai gangguan kulit, seperti dermatitis atopik, iktiosis, dermatitis kontak iritan, psoriasis atau eksim asteatotik. Namun, kulit kering juga dapat muncul sebagai masalah tersendiri. Faktor-faktor yang memengaruhi terjadinya kulit kering meliputi faktor genetik, kondisi lingkungan, proses penuaan serta aspek lain seperti perbedaan etnis (Proksch *et al.*, 2020).

Kulit kering merupakan permasalahan kulit yang sering terjadi di masyarakat, terutama pada individu yang tinggal di daerah beriklim tropis seperti di Indonesia. Penurunan tingkat kelembapan kulit dapat diatasi melalui pemberian perawatan yang tepat. Salah satu bentuk perawatan yang dilakukan adalah dengan menggunakan sediaan topikal yang mengandung senyawa antioksidan (Suharsanti & Ariyani, 2018).

2.2 Ceramide

2.2.1 Definisi Ceramide



Gambar 2.3 Struktur *Ceramide* (Tutik *et al.*, 2025).

Ceramide merupakan senyawa amfipatik yang merupakan dua bagian dengan sifat berbeda, yaitu hidrofilik dan hidrofobik. Sifat hidrofilik pada *Ceramide* disebabkan oleh keberadaan gugus hidroksil pada basa sfingoid serta ikatan amida, sedangkan sifat hidrofobiknya berasal dari dua rantai karbon yang masing-masing berasal dari basa sfingoid dan asam lemak. *Ceramide* umumnya ditemukan dalam bentuk

kristal putih krem dan memiliki titik lebur yang bervariasi tergantung jenis *Ceramide* dan panjang rantai asam lemaknya, misal jenis *ceramide* yang larut dalam air memiliki titik lebur 93°C hingga 96°C. Dalam kondisi alaminya, *Ceramide* memiliki kelarutan rendah dalam air dan lebih mudah larut dalam pelarut non-polar. Namun, untuk meningkatkan kelarutannya dalam formulasi berbasis air, *Ceramide* dapat dimodifikasi menjadi *Ceramide* larut air (*water-dispersible Ceramide*) melalui berbagai teknik, seperti enkapsulasi dalam liposom, konjugasi dengan surfaktan non-ionik, atau pembentukan kompleks dengan polimer hidrofilik (Schild & Pyko, 2024).

Dalam formulasi emulgel, pemilihan *Ceramide* larut air menjadi pilihan yang lebih unggul dibandingkan *ceramide* konvensional karena *Ceramide* larut air lebih kompatibel dengan fase kontinu hidrofilik pada emulgel, sehingga mempermudah proses pencampuran dan meningkatkan homogenitas formulasi, penggunaan *Ceramide* yang dapat larut dalam air memungkinkan distribusi yang lebih merata dalam matriks gel, sehingga meningkatkan efektivitas penetrasi ke dalam kulit. Dengan demikian, pemanfaatan *Ceramide* larut air dalam emulgel tidak hanya meningkatkan kestabilan formulasi, tetapi juga memaksimalkan efikasi pelembapan dan perlindungan kulit, menjadikannya pilihan ideal untuk produk dermatologis dan kosmetik (Jafar *et al.*, 2015).

Ceramide juga terdapat pada kulit yaitu pada stratum korneum, sebagai lapisan terluar epidermis memiliki peran utama dalam pembentukan penghalang kulit. Struktur lipid pada stratum korneum terdiri dari lamela lipid yang berlapis-lapis di sekitar korneosit serta *corneocyte lipid envelope* (CLE) yang melapisi permukaan korneosit. Keberadaan *ceramide* dalam struktur ini menjadikannya elemen penting dalam menjaga integritas dan fungsi penghalang kulit. (Akiyama *et al.*, 2024). Namun, seiring dengan bertambahnya usia dan faktor lainnya, *ceramide* di dalam kulit akan berkurang, sehingga mengakibatkan kulit menjadi kering (Sawiji *et al.*, 2023).

2.2.2 Manfaat *Ceramide*

Ceramide sebagai salah satu jenis asam lemak yang berperan dalam menjaga hidrasi kulit sekaligus sebagai pembawa sinyal dalam proses pembentukan sel, termasuk yang berkaitan dengan proses penuaan. *Ceramide* memiliki kemampuan untuk memperkuat lapisan pelindung kulit (*skin barrier*) dan mencegah kehilangan kelembapan (Sasmitasari *et al.*, 2024).

Ceramide berperan dalam menjaga kelembapan dengan mengikat dan menahan air. *Ceramide* merupakan salah satu jenis lipid yang berperan penting dalam memberikan sifat penghalang unik pada lapisan kulit, yaitu stratum korneum. Lipid ini terdapat dalam domain lipid antar sel pada stratum korneum dengan konsentrasi yang seimbang dengan asam lemak bebas dan kolesterol. Sehingga *Ceramide* dapat membantu, membangun serta menjaga fungsi penghalang kulit (Şahin Bektay *et al.*, 2020).

2.3 Minyak Jagung (*Zea mays* L.)

2.3.1 Definisi Minyak Jagung (*Zea mays* L.)

Minyak jagung adalah minyak nabati yang diperoleh melalui proses ekstraksi atau pemerasan biji jagung. Minyak ini memiliki sifat setengah kering dengan warna kekuningan dan sering dimanfaatkan dalam industri pembuatan sabun serta pelumas. Secara fisik, minyak jagung berbentuk cairan transparan dengan warna kuning cerah, memiliki bau khas, serta cita rasa yang sedikit manis. Minyak ini memiliki titik leleh dalam rentang -18 hingga 10°C dan viskositas antara 37-39 cP (Ayu Fatikasari *et al.*, 2021).

Dalam hal kelarutan, minyak jagung dapat bercampur dengan berbagai pelarut organik seperti benzena, kloroform, diklorometana, eter, heksana, serta petrolatum eter, namun tidak larut dalam etanol dan air. Dari segi keamanan, minyak jagung tergolong relatif tidak toksik serta tidak menimbulkan efek iritatif (Destiana & Mukminah, 2021).

2.3.2 Klasifikasi Minyak Jagung (*Zea mays L.*)

Tabel II.1 Klasifikasi *Zea mays L.* (H. Sinaga, 2023).

Kingdom	Plantae
Sub Kingdom	Tracheobionta
Super Divisi	Spermatophyta
Divisi	Magnoliophyta
Kelas	Liliopsida
Sub Kelas	Kommolinidae
Ordo	Poales
Family	Poaceae
Genus	<i>Zea</i>
Spesies	<i>Zea mays L.</i>

2.3.3 Kandungan Minyak Jagung (*Zea mays L.*)

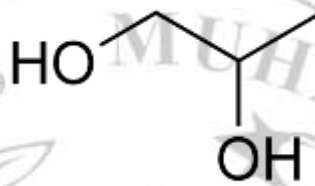
Minyak jagung termasuk dalam kelompok trigliserida yang tersusun atas gliserol dan berbagai jenis asam lemak. Komposisi trigliserida dalam minyak jagung mencapai sekitar 98,6%, sedangkan sisanya terdiri dari zat non-minyak seperti abu, pigmen, lilin. Minyak jagung memiliki kandungan tinggi asam lemak tak jenuh, terutama asam oleat (25,8%), asam linoleat (58,9%), asam linolenat (1,1%), asam stearate (1,7%) dan asam palmitat (1,1%). Selain itu, minyak jagung juga mengandung vitamin E sebesar 40% serta asam lemak esensial omega-3 dan omega-6 dengan kadar berkisar antara 34% hingga 62% (Helmizuryani & Agus, 2018).

2.3.4 Manfaat Minyak Jagung (*Zea mays L.*)

Minyak jagung merupakan bahan yang dapat dimanfaatkan dalam industri kosmetik. Asam linoleat dan linolenat memiliki efek terapeutik dalam membantu mengatasi masalah kulit kering, luka, dan hiperkeratosis serta mengurangi risiko peradangan. Selain itu, minyak jagung mengandung vitamin E yang berperan sebagai antioksidan untuk melindungi sel dari kerusakan akibat oksidasi dan radikal bebas (Ayu Fatikasari *et al.*, 2021).

Antioksidan merupakan senyawa yang berfungsi menghambat proses oksidasi pada molekul lain. Senyawa ini berperan dalam melindungi kulit dari kerusakan sel yang disebabkan oleh radiasi UV, membantu mencegah tanda-tanda penuaan serta memberikan perlindungan terhadap *reactive oxygen species* (ROS). Sehingga antioksidan berperan dalam menghambat aktivitas radikal bebas guna mencegah dampak negatif yang ditimbulkannya (Haerani *et al.*, 2018).

2.4 Propilen Glikol

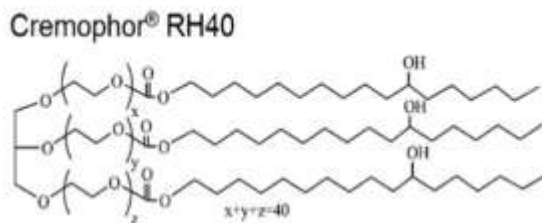


Gambar 2.4 Struktur Senyawa *Propilen Glikol* (Kurniawan, 2020).

Propilen glikol merupakan senyawa yang berfungsi sebagai humektan dalam formulasi sediaan semisolid seperti emulgel, gel dan krim. Sebagai humektan, zat ini berperan dalam memengaruhi karakteristik fisik sediaan, termasuk homogenitas, daya lekat, daya sebar dan viskositas. *Propilen glikol* memiliki bentuk cair yang jernih, tidak berwarna, kental, hampir tidak berbau serta memiliki rasa manis dengan sedikit sensasi tajam dengan titik didih 188°C. Kelarutan *Propilen glikol* yaitu mudah larut dalam air dan pelarut polar lainnya. Senyawa ini sering digunakan sebagai agen pelembab dalam formulasi kosmetik (Zendrato, 2022).

Propilen glikol juga dapat berperan meningkatkan kelarutan zat aktif, sehingga mempercepat difusi obat yang melewati membrane sel (*penetration enhancer*). Selain itu, senyawa ini memiliki efek hidrasi pada kulit dengan melunakkan lapisan keratin pada stratum korneum, yang pada akhirnya dapat meningkatkan jumlah obat yang mampu menembus lapisan kulit (Hikma *et al.*, 2024).

2.5 Kremofor



Gambar 2.5 Struktur Senyawa *Kremofor* (Kraisit *et al.*, 2024).

Kremofor merupakan surfaktan hidrofilik yang memiliki nilai HLB lebih dari 12. *Kremofor* juga termasuk dalam surfaktan nonionik yang dapat dimanfaatkan dalam formulasi sediaan topikal karena kemampuannya untuk meningkatkan kelarutan zat aktif dan memiliki toksisitas yang rendah dibandingkan dengan surfaktan lainnya, sehingga potensi iritasinya pun lebih kecil. *Kremofor* memiliki bentuk fisik berupa cairan kental yang berwarna kuning pucat hingga kuning, serta memiliki aroma lemak yang ringan. Dari segi kelarutan, bahan ini dapat larut dengan baik dalam air, etanol, serta berbagai pelarut organik polar lainnya. Salah satu jenisnya, yaitu Cremophor RH 40, memiliki rentang titik lebur antara 30 hingga 36 °C. (Auliasari *et al.*, 2024).

Formulasi sediaan emulgel yang dipadukan dengan penggunaan *kremofor* berperan sebagai agen pembasah atau sebagai agen pengemulsi yang bertujuan untuk meningkatkan penetrasi zat aktif yang bersifat hidrofilik. Mekanisme kerjanya dengan mengurangi tegangan permukaan antara obat yang bersifat polar. Selain itu, *kremofor* juga dilaporkan dapat menghambat fenomena *ostwald ripening*, sehingga dapat meningkatkan stabilitas sediaan hingga beberapa bulan (Damayanti & Budiati, 2023).

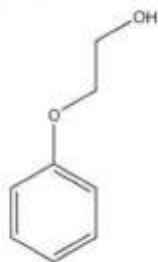
2.6 Polyacrylate Crosspolymer-6

Proses gelifikasi pada emulgel yang telah diformulasikan merupakan tahap penting dalam sediaan topikal. Emulgel dalam bentuk cair memiliki viskositas yang rendah, sehingga kurang optimal untuk perawatan karena berisiko mengalami kehilangan formulasi yang telah diaplikasikan, yang pada akhirnya dapat mengurangi efektivitas terapi. Namun, melalui proses gelifikasi, viskositas dapat meningkat, sehingga meningkatkan daya lekat dan

menjadikannya lebih sesuai untuk diaplikasikan secara efektif (Bahloul *et al.*, 2024).

Polyacrylate crosspolymer-6 merupakan polimer dengan berat molekul tinggi yang mampu membentuk lapisan pada bagian terluar kulit atau mukosa yang bekerja bersama dengan bahan lainnya untuk membentuk penghalang yang berperan dalam mencegah kehilangan air serta membantu menjaga kelembapan jaringan. *Polyacrylate crosspolymer-6* digunakan sebagai agen pengental dengan bentuk fisik serbuk putih atau *off-white* yang halus. Sediaan yang dihasilkan akan menunjukkan tekstur yang homogen dengan sensasi tidak lengket saat disentuh. Keberhasilan proses gelifikasi ini sangat bergantung pada pemilihan agen pengental yang tepat (Maggioni *et al.*, 2020).

2.7 *Phenoxyethanol*



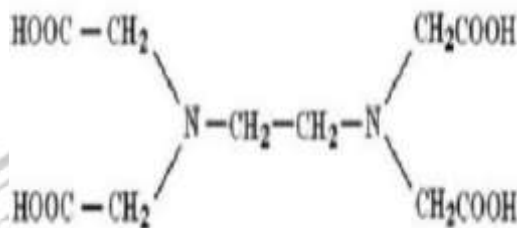
Gambar 2.6 Struktur Senyawa *Phenoxyethanol* (Malvina, 2022).

Phenoxyethanol merupakan salah satu jenis pengawet yang banyak digunakan dalam formulasi produk farmasi dan kosmetik guna mencegah pertumbuhan mikroorganisme. *Phenoxyethanol* merupakan cairan bening dengan viskositas yang relative tinggi, disertai dengan aroma yang lembut serta sensasi terbakar. Senyawa ini memiliki titik lebur sekitar 14 °C dan bersifat stabil dalam air. Saat ini, berbagai sediaan farmasi dan kosmetik diketahui mengandung senyawa ini sebagai agen pengawet. Selain itu, beberapa merek kosmetik dilaporkan menggunakan *phenoxyethanol* dalam kadar yang relatif tinggi sebagai bahan pengawet dalam produk mereka (Kızılcay *et al.*, 2024).

Dalam industri farmasi, penentuan kadar bahan aktif maupun eksipien merupakan aspek penting dalam pengendalian mutu yang tidak dapat diabaikann. Konsentrasi *phenoxyethanol* yang diperbolehkan dalam sediaan farmasi berkisar antara 0,5% hingga 1,0%. Penggunaan *phenoxyethanol* sebagai pengawet dalam produk kosmetik telah melalui evaluasi oleh Komite

Ilmiah Untuk Keamanan Konsumen Eropa (SCCS). Berdasarkan hasil evaluasi tersebut dinyatakan aman untuk digunakan oleh seluruh konsumen, asalkan konsentrasinya tidak melebihi 1,0% dalam formulasi kosmetik. Bahkan, penggunaannya dalam produk bayi telah mengalami pembatasan lebih lanjut guna memastikan keamanannya (Dréno *et al.*, 2019).

2.8 Na-EDTA (*di-Natrium Ethylenediaminetetraacetic*)

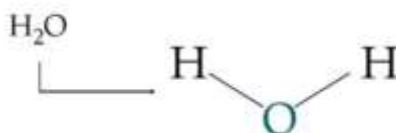


Gambar 2.7 Struktur Senyawa Na-EDTA (Mungkin, 2018).

Na-EDTA merupakan salah satu agen pengkelat (*chelating agent*) yang digunakan dalam sediaan farmasi dengan konsentrasi yang optimal untuk menjaga stabilitas sediaan. Stabilitas tersebut dipertahankan melalui pembentukan kompleks ion-ion logam, sehingga dapat menghambat aktivitas katalitik logam dalam proses oksidasi (Sucihati *et al.*, 2018).

Na-EDTA memiliki bentuk fisik berupa kristal putih yang tidak memiliki bau. Senyawa ini juga memiliki sedikit rasa masam yang merupakan karakteristik dari sifat kimianya. Senyawa ini memiliki daya larut yang tinggi dalam air, tetapi hampir tidak dapat larut dalam pelarut organik seperti etanol dan eter. Na-EDTA banyak diaplikasikan dalam formulasi sediaan farmasi karena kemampuannya membentuk kompleks kelat yang stabil dan larut dalam air dan basa serta ion logam berat serta untuk meningkatkan absorpsi zat aktif ke dalam kulit (Rizkuloh & Adlina, 2023).

2.9 Aquadest



Gambar 2.8 Struktur Senyawa Aquadest (Wahyudi *et al.*, 2017).

Air merupakan salah satu bahan yang paling ekonomis di antara semua bahan yang digunakan di laboratorium. Namun, air juga menjadi komponen utama yang paling sering dimanfaatkan, sehingga kualitasnya harus memenuhi standar yang ditetapkan. Salah satu air yang umum digunakan adalah aquadest (Minarto & Wahyono, 2021). *Aquadest* atau yang dikenal sebagai air destilasi merupakan air murni yang diperoleh melalui proses destilasi, sehingga hampir tidak mengandung mineral (murni H₂O). *Aquadest* memiliki pemerian cairan tidak berwarna, tidak berbau dan tidak berasa. Proses destilasi bertujuan untuk memperoleh cairan murni dari larutan yang telah terkontaminasi oleh zat terlarut atau bercampur dengan cairan lainnya. *Aquadest* umumnya digunakan sebagai pelarut serta pembersih alat laboratorium dari kontaminan atau zat pengotor (Wahyudi *et al.*, 2017).

2.10 Emulgel

2.10.1 Definisi Emulgel

Emulgel merupakan salah satu sistem penghantaran obat yang memiliki sifat hidrofobik. Komponen utama dalam formulasi emulgel terdiri dari fase air, seperti aquadest dan alkohol serta fase minyak yang mencakup minyak atsiri, minyak mineral dan minyak lemak. Kedua fase ini berperan dalam membentuk sistem emulsi dengan bantuan emulsifier sebagai agen pengemulsi. Selain itu, agen pembentuk gel (*gelling agent*) digunakan untuk mengubah sediaan menjadi bentuk gel, sementara *penetration enhancer* berfungsi untuk meningkatkan absorpsi zat aktif ke dalam kulit. Oleh karena itu, dalam proses pembuatannya, terlebih dahulu dilakukan formulasi emulsi, baik tipe minyak dalam air (O/W) maupun minyak dalam air (W/O) yang diintegrasikan dengan bahan pembentuk gel (*gelling agent*). Setelah itu, emulsi dicampurkan ke dalam basis gel dengan proses pengadukan terus-menerus disertai dengan pemanasan (Ummah, 2019).

2.10.2 Manfaat Emulgel

Emulgel adalah sediaan topikal yang memberikan manfaat dalam aplikasi dermatologi, seperti salah satunya bersifat tiksotropik yaitu dapat memberikan tekstur yang lebih mudah dipakai dan nyaman karena

sifatnya yang bisa mengalir saat diaplikasikan namun kembali padat setelah digunakan serta memberikan efek yang stabil di kulit (Ikhtiyarini & Sari, 2022).

2.10.3 Kelebihan dan Kekurangan Sediaan Emulgel

Keberadaan fase minyak dalam emulgel memberikan keunggulan dibandingkan gel konvensional, seperti penetrasi yang lebih efektif ke dalam kulit, karena merupakan kombinasi antara fase lipofilik dari emulsi dan fase hidrofilik dari gel, kemudahan aplikasi, daya sebar yang optimal, kemampuan melekap lebih lama pada kulit, mudah dibersihkan, tidak meninggalkan noda, serta memiliki stabilitas yang baik. Namun, emulgel juga memiliki kelemahan, seperti potensi menyebabkan iritasi atau alergi apabila terdapat ketidaksesuaian dengan bahan tertentu, serta permeabilitas yang rendah untuk beberapa jenis obat melalui kulit. Selain itu, karena terdiri dari dua fase, terdapat kemungkinan terbentuknya gelembung udara selama proses formulasi (Ikhtiyarini & Sari, 2022).

2.11 Uji Iritasi

2.11.1 Definisi Uji Iritasi

Iritasi adalah reaksi peradangan atau inflamasi yang terjadi pada kulit akibat paparan senyawa asing. Iritasi primer muncul segera setelah kulit terpapar suatu sediaan, sedangkan iritasi sekunder terjadi dalam beberapa jam hingga beberapa hari setelah pemaparan. Iritasi kulit ini dapat disebabkan oleh berbagai faktor di lingkungan, seperti kebersihan diri, frekuensi kontak serta kondisi oklusi yang meningkatkan permeabilitas kulit. Selain itu, gesekan dan trauma fisik juga berkontribusi terhadap timbulnya iritasi. Faktor individu turut memengaruhi tingkat iritasi kulit, misalnya perbedaan ketebalan kulit di berbagai area tubuh yang berdampak pada variasi permeabilitas, faktor ras, jenis kelamin serta riwayat penyakit yang pernah atau sedang dialami. (Putri, Maharani & Mamboldiyanto, 2015).

Mekanisme terjadinya iritasi kulit akibat paparan bahan iritan diawali dengan kontak langsung antara bahan iritan dan permukaan kulit, yang kemudian menembus berbagai lapisan kulit, terutama epidermis

dan dermis. Proses ini dimulai dengan kerusakan pada lapisan stratum korneum epidermis, diikuti oleh penetrasi bahan iritan ke membran lemak keratinosit. Setelah itu, bahan iritan berdifusi melalui membran sel dan menyebabkan kerusakan pada organel seluler, seperti lisosom, mitokondria, serta komponen inti sel lainnya. Kerusakan pada keratinosit memicu pelepasan sitokin dan kemokin dalam jumlah besar, yang berperan dalam proses inflamasi (Nalle, 2020).

Beberapa bahan dalam formulasi kosmetik memiliki potensi untuk memicu iritasi pada kulit, di antaranya adalah zat pengawet dengan sifat antimikroba, antioksidan, pewarna, pewangi, serta agen perlindungan terhadap sinar UV. Biasanya, bahan-bahan tersebut digunakan dalam kadar yang relatif kecil, sehingga tidak secara langsung memberikan dampak signifikan terhadap potensi iritasi produk akhir. Selain itu, tingkat keasaman (pH) suatu produk juga berperan dalam menentukan kemungkinan terjadinya iritasi. Produk kosmetik dengan pH yang terlalu tinggi (lebih dari 8) atau terlalu rendah (kurang dari 4) berisiko menyebabkan reaksi iritasi pada kulit (Hilmi *et al.*, 2018).

Sebagai langkah evaluasi, uji iritasi kulit dilakukan untuk menilai sejauh mana suatu bahan atau sediaan dapat memicu respons inflamasi. Uji iritasi merupakan salah satu metode pengujian toksisitas yang dilakukan pada hewan uji, seperti kelinci, mencit, tikus dan marmut, untuk mendeteksi potensi efek toksik yang muncul setelah paparan sediaan uji. Uji ini bertujuan untuk mengidentifikasi kemungkinan terjadinya iritasi pada kulit serta mengevaluasi karakteristik suatu zat ketika bersentuhan dengan kulit (Zainur *et al.*, 2018).

2.11.2 Metode Uji Iritasi

Pengujian iritasi dapat dilakukan melalui berbagai metode, seperti *Draize test*, *Slug irritation test* dan *HET-CAM test*.

1. Metode Draize Test

Metode yang umum digunakan untuk uji iritasi kulit adalah uji draize, yang pertama kali diperkenalkan oleh Draize *et al.* pada tahun 1959. Uji ini merupakan pendekatan kuantitatif untuk menilai iritasi

kulit sebagai acuan dalam menilai keamanan produk. Dalam penelitiannya, Draize *et al.* (1959) mengartikan iritan lokal utama sebagai senyawa yang menyebabkan reaksi inflamasi pada kulit. Proses peradangan yang diidentifikasi sebagai iritasi kulit ditandai dengan adanya edema (penumpukan cairan di bawah kulit dan ruang antar jaringan) serta eritema (perubahan warna kulit menjadi merah akibat peningkatan aliran darah di area tersebut) (Hilmi *et al.*, 2018).

Uji iritasi metode draize dilakukan pada hewan percobaan, khususnya kelinci albino, untuk mengidentifikasi efek toksik yang muncul setelah pemaparan terhadap sediaan uji. Namun, apabila sediaan yang diuji memiliki pH ekstrim ($\text{pH} \leq 2$ atau $\geq 11,5$), maka produk tersebut tidak dapat diuji menggunakan hewan percobaan, karena dapat menyebabkan dampak yang tidak dapat diprediksi terhadap kondisi hewan tersebut (Ahmad, 2022).

Salah satu keunggulan metode uji *Draize Test* adalah efektivitasnya dalam mengevaluasi potensi iritasi yang ditimbulkan oleh suatu sediaan. Metode ini digunakan untuk menilai respons biologis terhadap paparan zat tertentu, khususnya dalam mengalami perubahan yang terjadi pada jaringan kulit. Keakuratan uji *Draize Test* dalam mendeteksi iritasi seperti kemerahan (eritema) dan pembengkakan (edema), menjadikannya salah satu cara yang banyak diterapkan dalam pengujian keamanan produk farmasi dan kosmetik (Nalle, 2020).

- **Klasifikasi Hewan Uji**



Gambar 2.9 Kelinci Albino (Nisa *et al.*, 2022).

Studi mengenai iritasi kulit dirancang untuk meniru paparan yang terjadi pada manusia dan umumnya dilakukan pada hewan uji

seperti kelinci, mencit, tikus dan marmut. Dalam penelitian ini, pengujian iritasi kulit dilakukan menggunakan metode *Draize Test* dengan kelinci sebagai hewan uji.

Kelinci Albino adalah hewan herbivora yang termasuk dalam kelompok pseudoruminansia. Berikut klasifikasi kelinci albino:

Kelas : Mamalia

Ordo : Lagomorpha

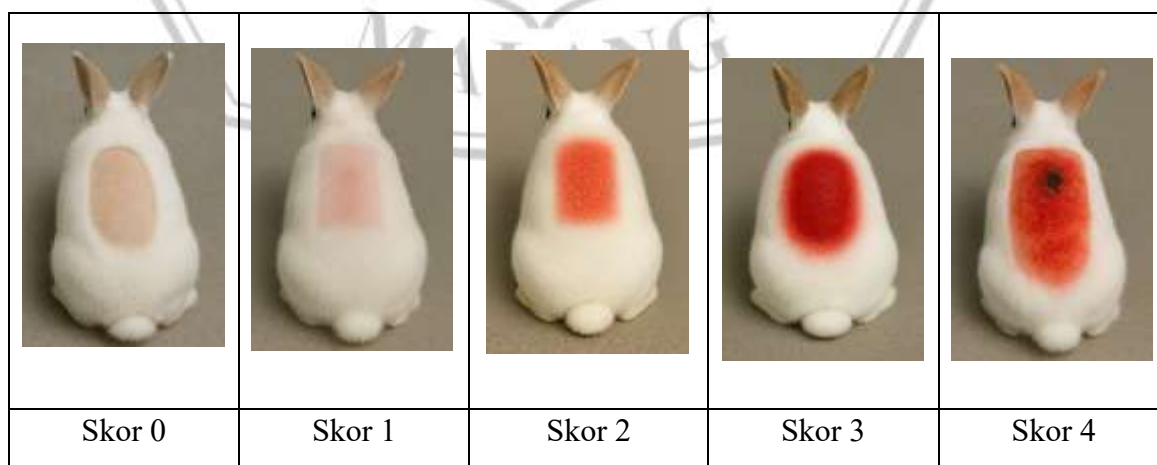
Family : Leporidae

Genus : *Oryctolagus*

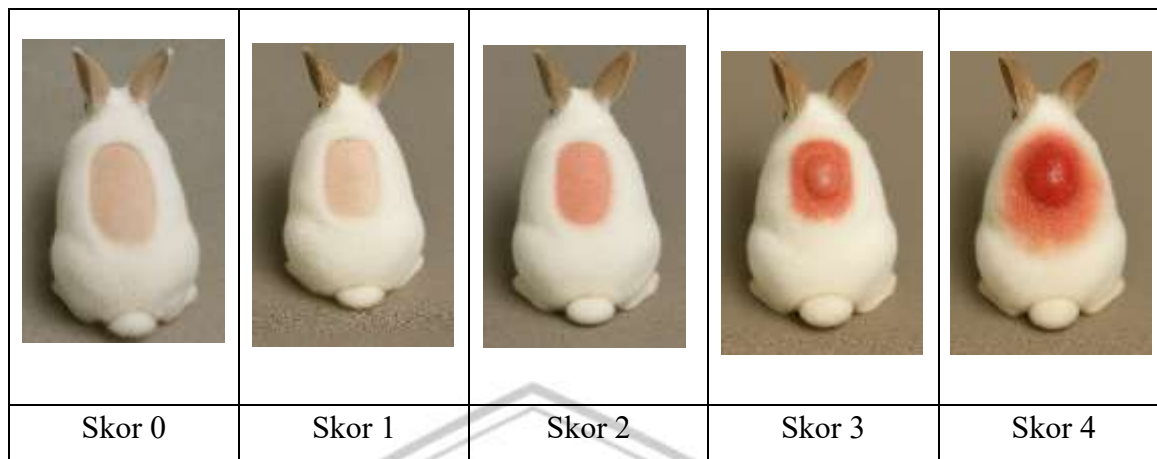
Spesies : *Oryctolagus cuniculus* (Nisa *et al.*, 2022).

Prinsip dan uji iritasi ini adalah dengan mengoleskan sediaan yang telah diformulasikan pada kulit hewan uji yang telah dicukur rambutnya. Kemudian, reaksi kulit yang muncul, seperti edema (pembengkakan) dan eritema (kemerahan), dinilai dan diberi skor sesuai dengan pengamatan fisiologis hewan menggunakan metode *Draize Test* (Pebriani *et al.*, 2023).

Data yang diperoleh kemudian dianalisis untuk mengevaluasi tingkat iritasi yang diinduksi oleh masing-masing formulasi uji. Untuk melakukan evaluasi tersebut, digunakan metode penilaian berbasis skoring terhadap dua parameter utama, yaitu pembentukan eritema (kemerahan) dan edema (pembengkakan) pada kulit hewan uji. Skoring ini bertujuan untuk mengukur tingkat keparahan reaksi inflamasi yang timbul akibat paparan bahan uji.



Gambar 2.10 Derajat Eritema Pada Kelinci.



Gambar 2.11 Derajat Edema Pada Kelinci.

- **Skoring Pembentukan Eritema**

- Skor 0: Tidak ada eritema.

Pada gambar kelinci, kulit tampak normal tanpa perubahan warna.

- Skor 1: Eritema sangat kecil (hampir tidak dapat dibedakan).

Pada gambar kelinci, terdapat perubahan warna kemerahan yang sangat samar dan sulit dibedakan dari kulit normal.

- Skor 2: Eritema terlihat jelas.

Pada gambar kelinci, kemerahan sudah terlihat nyata dan dapat diamati jelas di area aplikasi.

- Skor 4: Eritema sedang sampai parah.

Pada gambar kelinci, kemerahan tampak lebih intens dan meluas, menunjukkan tingkat inflamasi yang lebih berat.

- Skor 4: Eritema parah (merah daging) hingga pembentukan *eschar*.

Pada gambar kelinci, kulit tampak merah sangat pekat menyerupai warna daging segar, bahkan disertai indikasi pembentukan kerak luka (*eschar*) yang menghambat pengamatan lebih lanjut (Puji Lestari & Andriantoro, 2018).

- **Skoring Pembentukan Edema**

- Skor 0: tidak ada edema.

Pada gambar kelinci, kulit tampak datar, tidak ada tanda-tanda pembengkakan.

- b. Skor 1: Edema sangat kecil (hampir tidak dapat dibedakan).
Pada gambar kelinci, terdapat pembengkakan sangat ringan yang hampir tidak terlihat.
- c. Skor 2: Edema kecil (batas area edema terlihat jelas).
Pada gambar kelinci, pembengkakan tampak nyata dan batas dapat dibedakan dengan jelas dari kulit sekitarnya (Puji Lestari & Andriantoro, 2018)
- d. Skor 3: Edema tingkat menengah (luasannya bertambah sekitar 1 mm).
Pada gambar kelinci, terjadi pembesaran area edema yang melebar sekitar 1 mm dari area aplikasi bahan uji.
- e. Skor 4: Edema parah (luas bertambah lebih dari 1 mm dan melebar area paparan bahan uji).
Pada gambar kelinci, pembengkakan sangat luas melebihi area aplikasi bahan uji, menunjukkan reaksi inflamasi berat.

Skor eritema dan edema yang diperoleh dari hasil observasi pada interval waktu 24, 48 dan 72 jam kemudian dijumlahkan untuk masing-masing parameter dan dirata-rata untuk setiap hewan uji. Nilai rata-rata dari eritema dan edema tersebut selanjutnya digunakan untuk menghitung indeks iritasi primer (*Primary Irritation Index*) dari masing-masing formulasi. Perhitungan PDII dilakukan dengan menjumlahkan skor rata-rata eritema dan edema, kemudian dibagi dengan jumlah kelinci. Berdasarkan nilai PDII yang diperoleh, tingkat iritasi diklasifikasikan ke dalam kategori tertentu, seperti tidak iritatif, sangat ringan, ringan, sedang atau berat, sesuai dengan pedoman penilaian *Draize Test* (Hilmi *et al.*, 2018).

2. Metode *Slug Irritation Test*

Uji iritasi menggunakan siput telanjang (*slug irritation test*) adalah metode untuk mengevaluasi potensi iritasi pada kulit yang disebabkan oleh sediaan. Siput yang digunakan memiliki berat sekitar 3 g dan tidak mengalami luka pada tubuhnya. Dalam uji ini, parameter utama yang

digunakan adalah jumlah mukus yang diproduksi oleh siput di area aplikasi sediaan. Peningkatan produksi mukus menunjukkan adanya iritasi, sedangkan sedikit atau tidak adanya perubahan dalam produksi mukus menandakan bahwa sediaan tersebut tidak menyebabkan iritasi. Batas nilai *cut-off* yang ditentukan, sebuah senyawa dianggap non-iritan jika menyebabkan siput menghasilkan mukus kurang dari 8,79 % dari berat tubuhnya (Sumarni, 2022).

Siput menghasilkan mukus dan kehilangan berat badan saat ditempatkan pada permukaan yang bersifat iritan, sehingga bahan dapat dikategorikan sebagai tidak mengiritasi, mengiritasi, atau sangat mengiritasi. Iritan ringan umumnya meningkatkan produksi mukus, sedangkan iritan yang lebih kuat dapat menyebabkan kerusakan jaringan serta pelepasan protein dan enzim bersama dengan peningkatan produksi mukus (Wilson *et al.*, 2015).

3. Metode *HET-CAM* Test

Metode *Hen's Egg Test on the Chorioallantoic Membrane (HET-CAM)* digunakan untuk menguji iritasi pada suatu sediaan, termasuk sediaan topikal. Metode ini tidak memerlukan persetujuan etik karena hanya melibatkan penggunaan embrio hewan selama kurang dari periode inkubasi secara keseluruhan, menjadikannya metode yang praktis dan mudah diterapkan (Azzahrah *et al.*, 2022). Membran *Chorioallantoic* merupakan jaringan yang komprehensif dan mengandung darah seperti arteri, vena serta kapiler. Membran ini merespon iritan dengan cara mirip dengan reaksi inflamasi yang terjadi pada pembuluh darah konjungtiva. Uji ini dapat mengidentifikasi tiga jenis reaksi, yaitu perdarahan (pelepasan darah dari pembuluh), lisis (kerusakan pembuluh darah) dan koagulasi (denaturasi protein baik di dalam maupun di luar pembuluh darah) (Sari & Rahman, 2021).

Metode *HET-CAM* merupakan metode yang prosesnya cepat. Meskipun demikian, metode ini juga memiliki beberapa kelemahan, antara lain sifat subjektif dalam pengamatan serta kesulitan dalam mendeteksi secara tepat terjadinya perdarahan, lisis dan koagulasi.

Selain itu, membran yang digunakan dalam uji ini rentang terhadap kerusakan jika tidak ditangani dengan hati-hati dan dapat membusuk jika tidak segera diberikan perlakuan yang tepat (Freire *et al.*, 2015).

2.11.3 Model Hewan Uji dengan Kesamaan Struktur Kulit Manusia

1. Kelinci

Kelinci banyak digunakan sebagai model dalam uji iritasi kulit karena struktur kulitnya yang memiliki kemiripan signifikan dengan kulit manusia. Kulit kelinci terdiri dari lapisan epidermis, dermis, dan subkutis yang memiliki fungsi serupa dengan kulit manusia, yaitu untuk perlindungan, pengaturan suhu, dan sensasi. Epidermis kelinci terdiri dari beberapa lapisan sel yang berperan sebagai penghalang pelindung, sedangkan dermisnya mengandung kolagen dan elastin yang memberikan kekuatan serta elastisitas pada kulit. Lapisan subkutis berfungsi sebagai cadangan lemak dan memberikan isolasi, yang fungsinya mirip dengan pada manusia. Karena kemiripan ini, kelinci sering digunakan dalam penelitian dermatologi untuk menguji produk. Selain itu, kelinci dipilih sebagai hewan uji dalam suatu eksperimen karena memiliki ukuran tubuh serta proporsi area punggung yang relatif luas, sehingga memungkinkan aplikasi bahan uji dalam jumlah yang memadai untuk evaluasi yang lebih akurat (Mousavi Khatat *et al.*, 2022).

2. Marmut

Marmut merupakan hewan pertama yang dikembangkan sebagai model untuk penelitian biologis dan kedokteran. Marmut memiliki potensi sebagai model dalam penelitian dermatologi dan kedokteran estetika. Kulit marmut memiliki karakteristik yang serupa dengan kulit manusia, seperti ketebalan, keberadaan melanosit, melanosom pada epidermis serta respons terhadap radiasi UV B. meskipun banyak ditemukan di Indonesia, pemanfaatan marmut sebagai hewan percobaan masih terbatas. Salah satu penyebabnya adalah belum adanya fasilitas komersial yang mengembangbiakkan marmut khusus riset. Sebagian besar

masyarakat lebih memeliharanya sebagai hewan peliharaan (Fitria, 2024).

3. Tikus

Tikus telah lama dikenal sebagai hewan percobaan yang andal karena mampu memberikan hasil penelitian yang valid, mudah diperoleh dalam jumlah besar, serta mudah ditangani. Galur *Wistar* sering dipilih dalam penelitian karena memiliki metabolisme yang relatif cepat dan lebih sensitif terhadap perubahan fisiologis, sehingga sering digunakan dalam penelitian yang berkaitan dengan metabolisme tubuh manusia sebelum diterapkan pada manusia. Selain itu, tikus juga menjadi subjek penelitian yang umum digunakan karena memiliki kesamaan genetik yang signifikan dengan manusia, sehingga memungkinkan peneliti untuk mempelajari berbagai penyakit serta mengembangkan obat-obatan baru (Prastyo Wati, 2024)

4. Mencit

Salah satu organ yang dapat dimanfaatkan dalam pembuatan preparat jaringan di Laboratorium Patologi Anatomi adalah kulit punggung mencit. Penggunaan mencit dalam penelitian didasarkan pada siklus hidupnya yang relatif singkat, kemampuan berkembang biak yang tinggi, serta kemiripan struktur anatomi, genetik, dan fisiologi dengan manusia. Selain itu, kulit mencit memiliki struktur yang menyerupai kulit manusia, mudah dalam proses penanganan, lebih fleksibel dibandingkan organ lainnya, memiliki biaya yang lebih terjangkau, serta mudah diperoleh untuk keperluan penelitian (Nazhiifah & Sofyanita, 2023).