

**UJI EFEK IRITASI KULIT DARI SEDIAAN KRIM
TABIR SURYA TIPE M/A DARI SENYAWA
FUKOIDAN DENGAN PHYTOCREAM® SEBAGAI
EMULGATOR PADA KELINCI PUTIH ALBINO
(*Oryctolagus cuniculus*) DAN MANUSIA**

**SKIN IRRITATION TEST TO SUNSCREEN CREAM
TYPE O/W OF FUCOIDAN COMPOUNDS WITH
PHYTOCREAM® AS EMULGATOR IN ALBINO
WHITE RABBIT (*Oryctolagus cuniculus*) AND
HUMAN**

NURJIHAAN FAADIYAH

N011 18 1526



**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2022**

**UJI EFEK IRRITASI KULIT DARI SEDIAAN KRIM TABIR SURYA TIPE
M/A DARI SENYAWA FUKOIDAN DENGAN PHYTOCREAM® SEBAGAI
EMULGATOR PADA KELINCI PUTIH ALBINO (*Oryctolagus cuniculus*)
DAN MANUSIA**

**SKIN IRRITATION TEST TO SUNSCREEN CREAM TYPE O/W OF
FUCOIDAN COMPOUNDS WITH PHYTOCREAM® AS EMULGATOR IN
ALBINO WHITE RABBIT (*Oryctolagus cuniculus*) AND HUMAN**

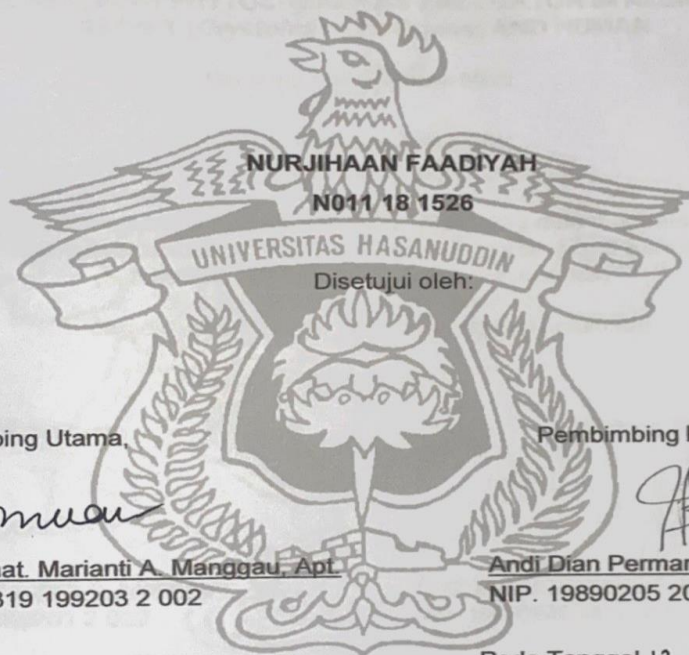
SKRIPSI

Untuk melengkapi tugas-tugas dan memenuhi
syarat-syarat untuk mencapai gelar sarjana

**NURJIHAAN FAADIYAH
N011 18 1526**

**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2022**

**UJI EFEK IRITASI KULIT DARI SEDIAAN KRIM TABIR SURYA TIPE
M/A DARI SENYAWA FUKOIDAN DENGAN PHYTOCREAM® SEBAGAI
EMULGATOR PADA KELINCI PUTIH ALBINO (*Oryctolagus cuniculus*)
DAN MANUSIA**



Pembimbing Utama,

mua

Prof.Dr.rer.nat. Marianti A. Manggau, Apt.
NIP. 19670319 199203 2 002

Pembimbing Pendamping,

ADP

Andi Dian Permana, S.Si., M.Si., Ph.D. Apt.
NIP. 19890205 201212 1 002

Pada Tanggal, 12 Agustus 2022

LEMBAR PENGESAHAN SKRIPSI

**UJI EFEK IRITASI KULIT DARI SEDIAAN KRIM TABIR SURYA TIPE M/A DARI
SENYAWA FUKOIDAN DENGAN PHYTOCREAM® SEBAGAI EMULGATOR
PADA KELINCI PUTIH ALBINO (*Oryctolagus cuniculus*) DAN MANUSIA**

**SKIN IRRITATION TEST TO SUNSCREEN CREAM TYPE O/W OF FUCOIDAN
COMPOUNDS WITH PHYTOCREAM® AS EMULGATOR IN ALBINO WHITE
RABBIT (*Oryctolagus cuniculus*) AND HUMAN**

Disusun dan diajukan oleh:

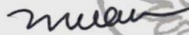
**NURJIHAAN FAADIYAH
N011 18 1526**

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Sarjana Program Studi Farmasi
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin
pada tanggal 12 Agustus 2022
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,

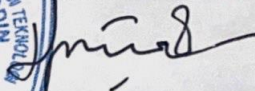


Prof. Dr. rer. nat. Marianti A. Manggau, Apt.
NIP. 19670319 199203 2 002

Andi Dian Permana, S.Si., M.Si., Ph.D., Apt.
NIP. 19890205 201212 1 002



Pt. Ketua Program Studi S1 Farmasi,
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin


Nurhasni Hasan, S.Si., M.Si., M.Pharm.Sc., Ph.D., Apt.
NIP. 19860116 201012 2 009

PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Nurjihaan Faadiyah
Nim : N011 18 1526
Program Studi : Farmasi
Jenjang : S1

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulisan saya berjudul "Uji Efek Iritasi Kulit Terhadap Sediaan Krim Tabir Surya Tipe M/A Dari Senyawa Fukoidan Dengan Phytocream® Sebagai Emulgator Pada Kelinci Putih Albino (*Oryctolagus cuniculus*) Dan Manusia" adalah karya tulisan saya sendiri dan bukan merupakan pengambilan alihan tulisan orang lain bahwa skripsi yang saya tulis benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan skripsi ini hasil karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 12 Agustus 2022

Yang menyatakan,



Nurjihaan Faadiyah

UCAPAN TERIMA KASIH

Bismillahirrahmanirrahim. Puji syukur kepada Allah Subhanallah Wa Ta'ala atas berkat dan anugerah-Nya penulis mampu menyelesaikan skripsi dengan judul “Uji Efek Iritasi Kulit Terhadap Sediaan Krim Tabir Surya Tipe M/A Dari Senyawa Fukoidan Dengan Phytocream® Sebagai Emulgator Pada Kelinci Putih Albino (*Oryctolagus cuniculus*) Dan Manusia” sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana pada Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin.

Rasa bangga, hormat, dan terima kasih dengan tulus penulis berikan kepada:

1. Ibu Prof. Dr.rer.nat. Marianti A. Manggau, Apt. selaku pembimbing utama dan Bapak Andi Dian Permana, S.Si., M.Si., Ph.D, Apt. selaku pembimbing pendamping yang telah meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran dalam membimbing penulis selama proses penyelesaian tugas akhir skripsi.
2. Ibu Sumarheni, S.Si.,M.Sc., Apt. dan Bapak Habibie, S.Si., M.Pharm., Sc., Apt. selaku dosen penguji yang telah memberikan kritik dan saran yang membangun dalam penyusunan skripsi untuk penelitian dan perbaikan skripsi ini,
3. Dekan dan para Wakil Dekan serta segenap dosen Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin, atas ilmu, waktu, tenaga yang telah diberikan selama penulis menjalani perkuliahan, serta para

staf Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin yang telah membantu penulis dalam pengurusan berkas perkuliahan hingga saat akan meraih gelar sarjana.

4. Bapak Anshar Saud, S.Si., M. Farm., Apt selaku penasehat akademik yang telah meluangkan waktu dan pikiran serta memberikan nasehat, arahan dan semangat selama penulis menjalani perkuliahan.
5. Kepada kedua orang tua saya (bapak Taslim S.T dan ibunda Maemuna Mile) yang memberikan segala bentuk dukungan fasilitas serta doa yang tidak terhenti untuk penulis hingga dapat menyelesaikan pendidikan S1 dengan baik. Tidak ada yang bisa penulis berikan selain ucapan terima kasih yang sederhana.
6. Kepada FUKOTEAM (Annisa Kurnia, Rezky Mulyani, dan Malvina) atas kerjasama dan semangat yang diberikan kepada penulis selama proses penelitian hingga penyelesaian sediaan tabir surya fukoidan krim.
7. Kepada sahabat penulis Farhan Fadhilla, Hikari Khalilah, dan Dini Almira terimakasih atas semua waktu yang diluangkan untuk membantu penulis dalam penyelesaian proses penelitian, dukungan selama masa perkuliahan hingga penulis sampai dititik ini.
8. Kepada CIPPE (Annisa Kurnia, Rezky Mulyani, Farahmiya, Devy Yulianti Yusra) terimakasih atas pengalaman, kerja sama, semangat, bantuan yang diberikan selama masa perkuliahan

penulis sehingga lebih berwarna. Semua hal yang dilalui akan terus penulis ingat sampai kapanpun.

9. Terimakasih kepada teman angkatan GEMF18ROZIL atas pengalaman dan kebersamaan selama penulis menempuh masa perkuliahan.
10. Serta keluarga dan teman-teman lain yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu dalam skripsi ini.
11. *Last but not least*, terimakasih kepada diri saya sendiri untuk telah percaya bahwa saya bisa, untuk semua kerja keras, semangat, serta kesabaran dalam menempuh perkuliahan hingga sampai pada titik skripsi ini selesai.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini jauh dari kata sempurna, oleh karena itu, penulis memohon maaf sebesar-besarnya bila terdapat banyak kekurangan dalam penulisan skripsi ini, namun penulis berharap semoga skripsi ini dapat memberikan pengetahuan dan manfaat bagi orang lain

Makassar, 12 Agustus 2022



Nurjihaan Faadiyah

ABSTRAK

NURJIHAAN FAADIYAH. *Uji Efek Iritasi Kulit Terhadap Sediaan Krim Tabir Surya Tipe M/A Dari Senyawa Fukoidan Dengan Phytocream® Sebagai Emulgator Pada Kelinci Putih Albino (*Oryctolagus cuniculus*) Dan Manusia.* (Dibimbing oleh Marianti A. Manggau dan Andi Dian Permana).

Pengujian iritasi dermal adalah salah satu studi toksisitas nonklinis *in vivo* yang digunakan untuk pengujian keamanan produk. Oleh karena itu, dilakukan pengujian iritasi dermal dengan menggunakan metode pengujian draize dan metode *human 4-hour patch test*. Pada penelitian ini dilakukan formulasi sediaan tabir surya fukoidan menggunakan 4 konsentrasi phytocream® antara lain konsentrasi 5%, 7,5%, 10% dan 12,5%. Adapun tujuan penelitian ini untuk mengetahui efek iritasi kulit dari sediaan tabir surya fukoidan krim pada kulit kelinci putih albino (*Oryctolagus cuniculus*) dan manusia. Hasil pengamatan secara visual dari kedua metode uji menunjukkan bahwa sediaan tabir surya fukoidan krim dengan konsentrasi phytocream® 5%, 7,5%, 10% dan 12,5% tidak menyebabkan reaksi iritasi seperti reaksi eritema dan edema pada kulit kelinci putih albino (*Oryctolagus cuniculus*) dan manusia. Dari penelitian ini dapat disimpulkan, bahwa sediaan krim tabir surya tipe M/A dari senyawa fukoidan dengan variasi konsentrasi phytocream® sebagai emulgator diklasifikasikan kedalam bahan yang tidak mengiritasi (NC/*non classified*), dengan nilai indeks iritasi primer yaitu 0.

KATA KUNCI: Fukoidan, phytocream®, tabir surya, uji iritasi, uji Draize, *human 4-hour patch test*.

ABSTRACT

NURJIHAAN FAADIYAH. *Skin Irritation Test to Sunscreen Cream Type O/W of Fucoidan Compounds with Phytocream® As Emulgator in Albino White Rabbits (*Oryctolagus cuniculus*) And Human.* (Supervised by Marianti A. Manggau and Andi Dian Permana).

Dermal irritation test is one of the in vivo nonclinical toxicity studies used for product safety test. this research using the Draize skin irritation test method and the human 4-hour patch test method. The phytocream® as emulgator in fucoidan sunscreen preparations used in this research was varied in 4 concentrations, the concentrations were 5%, 7.5%, 10% and 12.5%. The purpose of this research was to find out the effects of skin irritations reaction from fucoidan cream sunscreen preparations on skin of albino white rabbits (*Oryctolagus cuniculus*) and humans. Using visual methode of both showed, that cream fucoidan sunscreen preparation with variation concentrations of phytocream® emulgator didn't cause irritation reactions such as erythema and edema on the skin of albino white rabbits (*Oryctolagus cuniculus*) and humans. From the research, it can be concluded, that sunscreen cream with O/W type of fucoidan compounds using phytocream® as emulgator was classified into non-irritations (NC/non classified) preparations, with a primary irritations index value of 0.

KEY: Fucoidan, phytocream®, sunscreen, irritation test, draize test, *human 4-hour patch test.*

DAFTAR ISI

	halaman
UCAPAN TERIMA KASIH	vi
ABSTRAK	viii
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
BAB I PENDAHULUAN	1
I.1 Latar Belakang	1
I.2 Rumusan Masalah	3
I.3 Tujuan Penelitian	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
II.1 Rumput Laut Cokelat (<i>Sargassum</i> sp.)	5
II.1.1 Uraian Umum Rumput Laut Cokelat (<i>Sargassum</i> sp.)	5
II.1.2 Fukoidan	6
II.2 Uraian Hewan Coba	7
II.3 Kulit	8
II.3.1 Anatomi dan Fisiologi Kulit	8
II.4 Dermatitis Kontak	11
II.4.1 Uraian Umum Dermatitis Kontak Iritan (DKI)	11
II.4.2 Uraian Umum Dermatitis Kontak Alergen (DKA)	13

II.5 Metode Pengujian Iritasi Kulit	15
II.5.1 Uji Iritasi Draize	15
II.5.2 Uji Human 4-hour Patch Test	17
II.6 Sediaan Tabir Surya	18
II. 6.1 Uraian Umum Sediaan Tabir Surya	18
II. 6.2 Mekanisme Kerja Sediaan Tabir Surya	19
II.7 Sediaan Krim	20
II.8 Emulgator Phytocream®	21
	halaman
BAB III METODE PENELITIAN	22
III.1 Penyiapan Alat dan Bahan	22
III.1.1 Alat	22
III.1.2 Bahan	22
III.2 Prosedur Kerja	22
III.2.1 Uji Draize	22
III.2.2 Human 4-hour Patch Test	25
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	28
IV.1 Uji Iritasi Kulit Draize	28
IV.1.1 Hasil Pengamatan Uji Draize	29
IV.1.2 Hasil Perhitungan Uji Draize	30
IV.2 Human 4-hour Patch Test	31
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	28
V.1 Kesimpulan	35
V.2 Saran	35

DAFTAR PUSTAKA	36
LAMPIRAN	40

DAFTAR TABEL

Tabel	halaman
1. Kategori sifat mengiritasi berdasarkan rata-rata indeks iritasi primer	24
2. Evaluasi Reaksi Eritema	25
3. Evaluasi Reaksi Edema	25
4. Penilaian respon iritasi kulit	26
5. Hasil Perhitungan Uji Iritasi Kulit	30
6. Hasil Pengamatan Setelah 4 Jam Pengujian Pada Sukarelawan	32
7. Hasil Pengamatan Human 4-hour Patch Test	39
8. Dokumentasi Hasil Penelitian Uji Draize (<i>Initial Test</i>)	51
9. Dokumentasi Hasil Penelitian Uji Draize (<i>Confirmatory Test</i>)	53

DAFTAR GAMBAR

Gambar	halaman
1. Rumput Laut Cokelat (<i>Sargassum</i> sp.)	6
2. Struktur Lapisan Kulit	9
3. Dermatitis Kontak Iritan Akut	13
4. Dermatitis Kontak Iritan Kronik	13
5. Dermatitis Kontak Alergi	15
6. Pemaparan Sediaan Uji Draize	15
7. Klasifikasi Iritasi Kulit	18
8. Hasil Pengamatan 72 Jam Pada Kelinci Ketiga (<i>confirmatory test</i>)	29
9. Hasil Pengamatan 72 Jam Pada Kelinci Keempat (<i>confirmatory test</i>)	29
10. Lokasi Pemaparan Sampel Uji <i>Human 4-hour Patch Test</i>	31
11. Hasil Pengamatan Setelah 4 Jam Pengujian Pada Sukarelawan	31
12. Alat dan Bahan Uji Draize	46
13. Tabir Surya Fukoidan Krim 5%	46
14. Tabir Surya Fukoidan Krim 7,5%	46
15. Tabir Surya Fukoidan Krim 10%	46
16. Tabir Surya Fukoidan Krim 12,5%	46
17. Proses Pencukuran Hewan Coba	46
18. Hasil Pencukuran Hewan Coba	47
19. Penempelan Patch Pada Hewan Coba (<i>initial test</i>)	47
20. Penempelan Patch Pada Hewan Coba (<i>Confirmatory Test</i>)	47

21. Alat dan Bahan Pengujian <i>Human 4-hour Patch Test</i>	47
22. Sediaan Uji Tabir Surya Fukoidan Krim 4 Konsentrasi (5%,7,5%,10%,12,5%)	47

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	halaman
1. Metode Pengujian Draize	40
2. Skema Kerja Metode <i>Human 4-hour Patch Test</i>	40
3. Hasil Pengamatan <i>Human 4-hour Patch Test</i>	42
4. Perhitungan Indeks Iritasi Primer	45
5. Dokumentasi Penelitian	46
6. Dokumentasi Hasil Penelitian Uji <i>Human 4-hour Patch Test</i>	48
7. Dokumentasi Hasil Penelitian Uji Draize	51
8. Naskah Penjelasan Untuk Mendapatkan Pesertejuan dari Panelis	54
9. Formulir Persetujuan Setelah Penjelasan (<i>INFORMED CONSENT</i>)	55
10. Sertifikat Uji Klinik (GCP) Dosen Pembimbing (penunjang pengawasan selama pengujian Human 4h Patch Test	56

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang

Rumput laut telah diteliti secara ekstensif dan memiliki potensi besar untuk dikembangkan di bidang kosmeseutikal. Salah satu dari tiga kelompok besar rumput laut berdasarkan pigmentasi yaitu rumput laut cokelat (*Sargassum* sp.) (Lestari & Mita, 2017). Terdapat beberapa senyawa aktif pada rumput laut cokelat (*Sargassum* sp.) salah satunya adalah senyawa fukoidan. Fukoidan menarik perhatian karena memiliki banyak aktivitas bioaktif antara lain perlindungan kulit terhadap radiasi UV, inhibitor tirosinase, antitumor, dan antioksidan (Pereira, 2018).

Radiasi sinar ultraviolet (UV) dapat menyebabkan berbagai macam permasalahan kulit pada manusia seperti kerusakan kulit akibat terbakar sinar matahari, bercak coklat, penebalan epidermis, dan kulit kering (Moyal, 2012). Penggunaan tabir surya diperlukan untuk melindungi kulit dari kerusakan akibat efek langsung sinar ultraviolet (UV) (Garoli et al., 2009). Sediaan tabir surya merupakan sediaan yang dirancang untuk meminimalisir paparan sinar matahari yang berlebihan, sehingga mampu memblokir sinar ultraviolet B (UV B) dan sinar ultraviolet A (UV A) yang dapat menyebabkan kerusakan pada kulit (Hanrahan, 2012).

Oleh karena itu, meningkatnya kebutuhan masyarakat terhadap sediaan krim tabir surya yang berasal dari bahan aktif alami. Namun, faktanya saat ini bahan aktif krim tabir surya sebagian besar masih

didominasi dari senyawa kimia (Purwaningsih et al., 2015). Melihat adanya fakta tersebut maka dilakukan formulasi krim tabir surya dengan menggunakan senyawa fukoidan dari rumput laut cokelat (*Sargassum sp.*).

Krim tabir surya dari senyawa fukoidan ini diformulasikan dalam bentuk sediaan krim. Dalam hal ini, digunakan variasi phytocream® sebagai emulgator dalam formulasi krim tabir surya tipe M/A senyawa fukoidan. Penggunaan phytocream® sebagai emulgator karena keuntungan yang dimiliki yaitu mudah diformulasikan, tidak mengandung etilen oksida, menjaga kelembapan kulit, dan dapat mengencangkan kulit (Sinerga, 2015). Pengujian toksisitas dilakukan untuk mengetahui efek toksik dari sediaan baik yang berasal dari bahan alami maupun bahan sintesis (BPOM, 2014). Pengujian iritasi dermal adalah salah satu studi toksisitas nonklinis *in vivo* yang digunakan dalam pengujian keamanan produk (BPOM, 2020). Untuk itu, dilakukan pengujian iritasi dermal dengan metode pengujian Draize dan metode *human 4-hour patch test*.

Berdasarkan literatur Draize (1944) dari *US Food and Drug Administration* (FDA) mengembangkan tes iritasi kelinci Draize untuk mengidentifikasi dan mengevaluasi reaksi toksik ketika bahan uji bersentuhan dengan kulit dan mata (Lee et al., 2017). Uji Draize diterima secara internasional untuk pengujian iritasi kulit dan mata karena telah digunakan untuk pengujian berbagai jenis bahan kimia (OECD, 2002).

Pada Metode *human 4-hour patch test* dilakukan untuk

mengidentifikasi zat dengan potensi iritasi kulit yang signifikan tanpa menggunakan hewan (D. A. Basketter et al., 2004). Metode *human 4-hour patch test* melakukan pengujian terhadap manusia untuk hasil yang lebih akurat (D. Basketter et al., 2012). Berdasarkan latar belakang di atas, maka telah dilakukan penelitian untuk menguji efek iritasi kulit terhadap sediaan krim tabir surya tipe M/A dari senyawa fukoidan dengan phytocream® sebagai emulgator pada kelinci putih albino (*Oryctolagus cuniculus*) dan manusia.

I.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang diatas, adapun rumusan masalah pada penelitian ini adalah apakah sediaan krim tabir surya tipe M/A dari senyawa fukoidan dengan phytocream® sebagai emulgator memiliki efek iritan terhadap kulit kelinci putih albino (*Oryctolagus cuniculus*) dan manusia?

I.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan latar belakang diatas, adapun tujuan dari penelitian ini untuk mengetahui efek iritasi kulit terhadap sediaan krim tabir surya tipe M/A dari senyawa fukoidan dengan phytocream® sebagai emulgator pada kelinci putih albino (*Oryctolagus cuniculus*) dan manusia.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Rumput Laut Cokelat (*Sargassum* sp.)

II.1.1 Uraian Umum Rumput Laut Cokelat (*Sargassum* sp.)

Rumput laut merupakan tumbuhan laut yang dapat melindungi diri dari *photodamage* termasuk dari radiasi ultraviolet (UV). Salah satu dari tiga kelompok besar rumput laut berdasarkan pigmentasi yaitu rumput laut cokelat (*Sargassum* sp.) (Gambar 1) (Lestari & Mita, 2017). Rumput laut cokelat mengandung beberapa senyawa aktif salah satunya adalah senyawa fucoidan. Berdasarkan Atmadja (2012), rumput laut cokelat (*Sargassum* sp.) tumbuh pada daerah tropis di perairan yang jernih dengan kedalaman 0.5–10 m yang memiliki arus dan ombak serta terdapat batu karang (Pakidi & Suwoyo, 2017).

Berdasarkan (Pakidi & Suwoyo, 2017), adapun klasifikasi rumput laut cokelat (*Sargassum* sp.) sebagai berikut:

Kingdom : Plantae
Divisi :Thallophyta
Class :Phaeophyceae
Ordo :Fucales
Famili : Sargassaceae
Genus : Sargassum
Spesies : *Sargassum* sp.



**Gambar 1. Rumput Laut Cokelat (*Sargassum* sp.)
(Sumber: Mohiuddin, 2019)**

II.1.2 Fukoidan

Fukoidan menarik perhatian karena memiliki banyak aktivitas bioaktif antara lain perlindungan kulit terhadap radiasi UV, inhibitor tirosinase, antitumor, dan antioksidan (Pereira, 2018). Fukoidan yang merupakan kelompok polisakarida polifukosa sulfat yang diekstraksi dari rumput laut cokelat dan memiliki berbagai sifat farmakologis (Fitton et al., 2019; Su et al., 2020).

Fukoidan merupakan kelompok polisakarida (*fucan*) primer yang tersusun dari *L-fucose sulfate* dan sebagian kecil monosakarida lainnya. Satu-satunya senyawa yang hanya ditemukan pada rumput laut coklat (*Sargassum* Sp) yaitu senyawa fucoidan (Handayani, 2014). Fukoidan adalah jenis polisakarida yang larut dalam air tersulfasi (Pereira, 2018). Fukoidan dapat diekstraksi dengan menggunakan air panas maupun larutan asam (Berteau & Mulloy, 2003).

Ponce, et al (2003) menyatakan, Fukoidan yang diekstraksi dengan metode yang berbeda mungkin juga memiliki struktur yang berbeda (Junaidi, 2013). Penggunaan air maupun HCl dipilih sebagai larutan ekstraksi didasarkan pada kesederhanaan proses ekstraksi yang dilakukan pada industri kecil. Dalam hal tersebut, penggunaan air sebagai ekstraktor juga memiliki keuntungan karena lebih ramah lingkungan (Junaidi, 2013).

Ekstraksi polisakarida sulfat yang mengandung fucose (FCSPs) dari alga coklat dilakukan dengan kondisi perlakuan yang keras dan beberapa langkah pemurnian yang dapat mempengaruhi sifat kimia dari polisakarida sulfat. Dilakukan pendekatan ekstraksi non-bertahap untuk meminimalisir perubahan struktural pada alga polisakarida sulfat, sehingga dapat mempertahankan karakteristik bioaktif alams dari *Fucose-Containing Sulfated Polysaccharides* (FCSPs) (Ale et al., 2011).

II.2 Uraian Hewan Coba

Kelinci merupakan hewan laboratorium standar dalam penelitian biomedis dan kelinci transgenik digunakan sebagai hewan model untuk berbagai penyakit pada manusia. Penggunaan eksperimental pada kelinci meliputi produksi antibodi, pengembangan teknik bedah baru, studi fisiologi dan toksisitas untuk pengujian obat maupun sediaan baru (Bosze Zs. & Houdebine L.M., 2010).

Keuntungan menggunakan Kelinci Putih Albino (*Orytolagus cuniculus*) sebagai hewan coba yaitu penanganannya selama pengujian

yang mudah serta memiliki siklus vital seperti kehamilan dan pubertas yang relatif pendek (Calasans-Maia et al., 2009). Berdasarkan pada *guidelines for the testing of chemicals* menyebutkan kelinci putih albino (*Oryctolagus cuniculus*) merupakan hewan laboratorium yg lebih disukai (OECD, 2002).

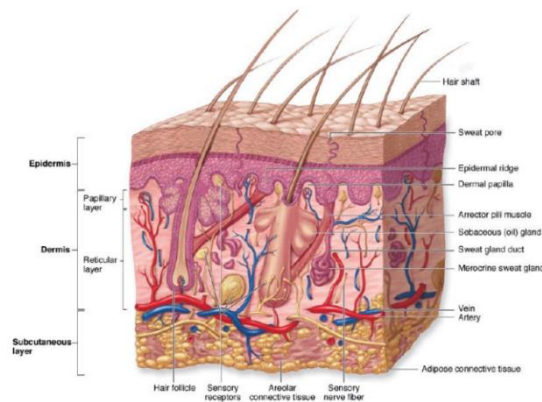
Berdasarkan (Villafuerte & Mateos, 2019), adapun klasifikasi kelinci putih albino (*Oryctolagus cuniculus*) sebagai berikut:

Kingdom : Animalia
Divisi : Chordata
Class : Mammalia
Order : Lagomorpha
Family : Leporida
Genus : *Oryctolagus*
Spesies : *Oryctolagus cuniculus*

II.3 Kulit

II.3.1 Anatomi dan Fisiologi Kulit

Terdapat 2 lapisan primer yaitu epidermis dan dermis. Epidermis merupakan lapisan kulit yang berasal dari ektoderm sedangkan dermis merupakan lapisan kulit yang berasal dari mesoderm, sementara lapisan hipodermis yang berada tepat dibawah dermis (Kalangi Bagaiian et al., 2013).



Gambar 2. Struktur Lapisan Kulit
(Sumber: Kalangi Bagaian et al., 2013)

Epidermis terdiri atas 5 (lapisan dalam ke lapisan terluar) antara lain stratum basal, stratum spinosum, stratum granulosum, stratum lusidum, dan stratum korneum (Tranggono & Latifah, 2007).

Lapisan basal (*stratum germinativum*) merupakan lapisan terdalam dari epidermis, pada *stratum germinativum* juga terdapat sel-sel melanosit yaitu sel yang membentuk pigmen melnin dan tidak mengalami keratinisasi. Dalam satu unit melanin epidermis terdiri atas satu sel melanosit yang melayani 36 sel keratinosit (Tranggono & Latifah, 2007).

Lapisan malphigi (*stratum spinosum*), berbentuk kubus berduri memiliki inti sel besar dan berbentuk lonjong, terdapat cairan limfe pada (*stratum spinosum*) dan setiap selnya berisi filamen-filamen serabut protein

Lapisan berbutir-butir (*stratum ganulosum*), lapisan ini tersusun atas sel-sel keratinosit yang berbentuk poligonal, bulat dengan tekstur kasar, dan memiliki inti berkerut (Tranggono & Latifah, 2007).

Lapisan Jernih (*stratum lucidum*), lapisan ini tipis, jernih dan sangat tampak jelas pada pergelangan tangan dan telapak kaki. Terdapat *rein's barrier* (Szakali) yang bersifat *impermeable* (Tranggono & Latifah, 2007).

Lapisan tanduk (*stratum corneum*), pada lapisan *stratum corneum* terdiri atas beberapa lapis sel berbentuk pipih, mati, tidak memiliki inti, dan tidak mengalami metabolisme. Sebagian besar lapisan *stratum corneum* terdiri atas keratin yang mana merupakan jenis protein yang tidak larut air dan resisten dengan zat-zat kimia. Hal tersebut berkaitan dengan fungsi kulit yaitu melindungi tubuh dari bahaya luar lalu jika mati maka akan melepaskan diri untuk berregenerasi dan terdiri atas mantel asam kulit yang berfungsi sebagai lapisan pelindung asam (Tranggono & Latifah, 2007).

Epidermis terdiri atas empat sel primer yaitu sel Langerhans, sel keratinosit, melanosit, dan sel taktil. Sel Langerhans memiliki bentuk tidak beraturan dan tidak berwarna serta berada diantara keratinosit dalam *stratum spinosum*, sel Langerhans berperan dalam respon imun kulit sebagai pembawa antigen yang merangsang hipersensitivitas kulit yang tertunda. Sel keratinosit adalah sel epidermis yang paling melimpah terdapat pada epidermis. Sel Keratinosit merupakan sel terbanyak terdapat sekitar 85-95%. Keratinisasi merupakan proses sel epitel untuk menghasilkan lapisan kedap air dan perisai pelindung tubuh. Melanosit terdiri sekitar 7-10% pada sel epidermis. Asam amino tirosin dan enzim

tirosinase terdapat pada melanosit yang kemudian tirosin akan diubah menjadi melanin. Dalam hal ini, melanin akan berperan seperti perisai terhadap sinar UV yang dapat menyebabkan kerusakan pada kulit. Sel Merkel, Jumlah sel jenis ini paling sedikit. Kemungkinan badan Merkel ini berperan juga sebagai reseptor rasa sentuh (Kalangi Bagaian et al., 2013).

II.4 Dermatitis Kontak

Berdasarkan literatur Bologna J.L, et.al (2012) *Clinical Dermatology* (2nd edition), Dermatitis kontak merupakan reaksi inflamasi kulit yang ditandai dengan pruritus, eritema, vesikel dan kulit bersisik. Terdapat 2 jenis dermatitis kontak antara lain yaitu **dermatitis kontak alergi (DKA)** dan **dermatitis kontak iritan (DKI)** (Nassau & Fonacier, 2020).

II.4.1 Uraian Umum Dermatitis Kontak Iritan (DKI)

Dermatitis kontak iritan ialah respon inflamasi kulit terhadap bahan kimia toksik (Frosch & John, 2011). Dalam hal tersebut, Iritasi terjadi di daerah yang kontak dengan bahan yang bersifat iritan dan secara umum terjadi pada kontak pertama. Oleh Karena itu, iritasi berbeda dengan sensitisasi kulit (CLu & Kacew, 2002).

Mekanisme pertama timbulnya iritasi pada kulit diawali dengan hilangnya jaringan lemak dan zat pengikat air lalu diikuti dengan kulit kering, kerusakan membran sel, kerusakan keratin epidermis, dan terjadi sitotoksitas. Dalam proses ini, sebagian besar iritan merusak membran lipid, dan keratinosit serta substansi membran lainnya juga dapat

menembus membran sel dan merusak lisosom, mitokondria, atau komponen inti (Wiyaja et al., 2016).

Kerusakan sel keratinosit yang merupakan sel terbanyak sekitar 85-95% pada *stratum corneum* dapat mengakibatkan dan mempermudah kerusakan sel dibawahnya karena dengan terjadi keratinisasi yang merupakan proses sel epitel untuk menghasilkan lapisan kedap air dan perisai pelindung tubuh (Tranggono & Latifah, 2007).

Berdasarkan literatur Sularsito SA, Djuanda S, et.al (2009) *Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin*, Ada 2 kategori gejala klinis dermatitis kontak iritan yaitu **dermatitis kontak iritan akut** dan **dermatitis kontak iritan kronis**. Dermatitis kontak iritan akut biasanya disebabkan akibat terpapar bahan kimia berbahaya seperti asam dan basa kuat, sehingga menyebabkan eritema, edema, dan vesikula. Namun, dermatitis kontak iritan kronis biasanya disebabkan kontak dengan bahan kimia iritan lemah secara terus-menerus namun diperkirakan untuk satu bahan tidak cukup untuk dapat mengakibatkan dermatitis kontak kronis. Dalam hal itu, jika kontak secara berulang-ulang kemudian bergabung dengan faktor lain seperti faktor eksogen. Maka dapat mengakibatkan terjadinya dermatitis kontak kronis. Adapun Gejala DKI kronis yang dapat terjadi berupa kulit kering, eritema, sisik pada kulit yang berangsur-angsur menebal, likenifikasi, dan batas-batas kelainan kulit tidak jelas. dan terjadi gejala yang semakin parah seperti fisura (retak kulit) (Antony et al., 2017).



Gambar 3. Dermatitis Kontak Iritan Akut
(Sumber: Nova-Bilic G et.al,2018)



Gambar 4. Dermatitis Kontak Iritan Kronik
(Sumber: Nova-Bilic G et.al,2018)

II.4.2 Uraian Umum Dermatitis Kontak Alergen (DKA)

Dermatitis kontak alergen (DKA) diakibatkan pemaparan dan sensitisasi dari sel yang secara genetik rentan terhadap lingkungan alergen dengan terjadi paparan berulang yang mengakibatkan reaksi inflamasi (Harlim, 2016). Mekanisme terjadinya dermatitis kontak alergi yang diperantarai oleh sell (*cell-mediated immune respons*) atau reaksi tipe IV. Reaksi hipersensitivitas di kulit timbulnya lambat (*delayed hypersensitivity*), umumnya dalam waktu 24 jam setelah terpapar dengan alergen. Terdapat 2 fase timbulnya dermatitis kontak alergi yaitu fase primer dan fase sekunder.

Fase Primer atau fase sensitisasi dapat dikatakan sebagai fase sebelum seseorang pertama kali menderita dermatitis kontak alergi. ketika terjadi kontak dengan bahan kimia sederhana yang disebut haptens yang akan terikat dengan protein yang kemudian akan membentuk antigen lengkap. Antigen ini ditangkap dan diproses oleh sel Langerhans,

selanjutnya dipresentasikan ke sel T. Sel T menuju ke kelenjar getah bening untuk berdiffrensiasi dan berproliferasi membentuk sel T efektor yang tersensitisasi secara spesifik dan sel memori. Sel – sel ini kemudian tersebar melalui sirkulasi ke seluruh tubuh, juga sistem limfoid, sehingga menyebabkan keadaan sensitivitas yang sama di seluruh kulit tubuh. Fase sekunder, diawali pada saat terjadinya paparan ulang dengan alergen yang sama atau serupa sampai timbulnya gejala klinis. Pada saat terjadi paparan alergen pada kulit, antigen tersebut secara imunologik ditangkap oleh sel *Langerhans* (sel penyaji antigen), kemudian diproses dan disajikan kepada limfosit T. Reaksi inflamasi terjadi dengan perantaraan sel T dan lepasnya reseptor proinflamasi seperti sitokin yang kemudian menyebabkan gejala alergi (Wayan et al., 2020).

Berdasarkan hal tersebut, dapat diketahui perbedaan klinis utama antara dermatitis kontak iritan dan dermatitis kontak alergi adalah onset reaksi dermatitis kontak iritan yang muncul lebih cepat dibanding dermatitis kontak alergi dan kecenderungan dermatitis kontak alergi yang menyebar sedangkan pada dermatitis kontak iritan letaknya tidak menyebar dari tempat yang terkena kontak (Novak-Bilić et al., 2018).

Dermatitis kontak alergi dibagi menjadi 2 kategori yaitu dermatitis alergika alimentosa (terjadi akibat makanan) dan dermatitis alergika medikamentosa (terjadi akibat obat-obatan). Pada dermatitis alergika alimentosa terjadi akibat reaksi imunologis terhadap protein makanan yang reaksinya dapat terjadi menit maupun detik setelah makan (segera

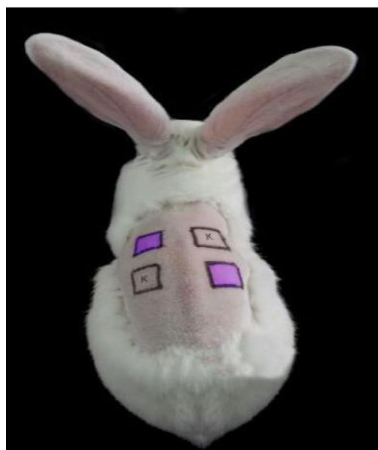
terjadi) atau terjadi beberapa jam kemudian (tertunda). Umumnya alergi dapat berupa protein maupun produknya, karbohidrat, lemak, bumbu-bumbu ataupun bahan pengawet. Pada dermatitis alergika medikamentosa terjadi akibat erupsi kulit yang dapat disebabkan oleh masuknya obat secara sistemik baik melalui peroral, parental maupun per inhalasi (Harlim, 2016).



Gambar 5. Dermatitis Kontak Alergi
(Sumber: Nova-Bilic G et.al,2018)

II.5 Metode Pengujian Iritasi Kulit

II.5.1 Uji Iritasi Draize



Gambar 6. Pemaparan Sediaan Uji Draize
(Sumber: BPOM, 2020)

Pengujian paling umum digunakan untuk pengujian iritasi kulit dan mata yaitu uji iritasi Draize. Berdasarkan literatur Draize (1944) dari *US Food and Drug Administration* (FDA) mengembangkan uji iritasi Draize untuk mengidentifikasi dan mengevaluasi reaksi toksik ketika bahan uji bersentuhan dengan kulit dan mata (Lee et al., 2017). Uji Draize diterima secara internasional untuk pengujian iritasi kulit dan mata karena telah digunakan untuk pengujian berbagai jenis bahan kimia (OECD, 2002).

Berdasarkan Fitzhugh, O.& Woodard, G (1946), pada awalnya uji Draize digunakan untuk mengevaluasi keamanan kosmetik, insektisida, antiseptic, dan sediaan kosmeseutikal seperti tabir surya (Lee et al., 2017). Adapun prinsip pengujian iritasi menggunakan metode uji iritasi Draize ini dilakukan dengan pemaparan sediaan uji dalam dosis tunggal dan sediaan kontrol negatif (aquadest) pada permukaan kulit hewan coba yaitu kelinci putih albino (*Oryctolagus cuniculus*). Adapun waktu pengujian berlangsung selama 4 jam pengujian. Dilakukan penilaian reaksi iritasi selama 1 jam, 24 jam, 48, dan 72 jam setelah dilakukan penempelan *patch* uji. Jika ingin melihat adanya reversibilitas pada kulit kelinci putih albino (*Oryctolagus cuniculus*) maka pengujian dilanjutkan hingga 14 hari kedepan. Jika keduanya menunjukkan hasil yang sama maka tidak perlu dilakukan pengujian lanjutan. Akan tetapi, jika hasil yang diperoleh berbeda maka perlu dilakukan pengujian kelinci putih albino (*Oryctolagus cuniculus*) ketiga. Respon yang meragukan perlu dievaluasi dengan menggunakan kulit kelinci putih albino (*Oryctolagus cuniculus*) tambahan

(BPOM, 2020)

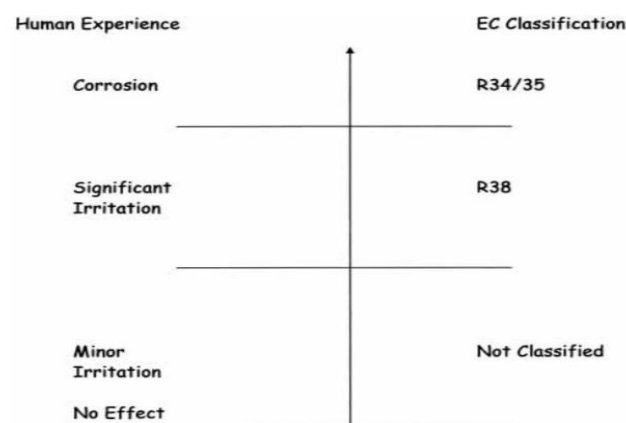
II.5.2 Uji Human 4-hour Patch Test

Uji Human 4-hour Patch Test digunakan untuk mengidentifikasi zat dengan potensi iritasi kulit yang signifikan tanpa bantuan menggunakan hewan. Prinsip pengujian ini dilakukan dengan melihat bahaya korosif dan bahaya toksikologi dari bahan atau sediaan uji dan tetap berpegang pada pedoman dengan standar etik pengujian (D. A. Basketter et al., 2004). Metode *human 4-hour patch test* menggunakan subjek pengujian terhadap manusia untuk hasil yang lebih akurat (D. Basketter et al., 2012).

Tidak seperti pada pengujian iritasi Draize yang membandingkan pengujian hanya antara sediaan uji dan kontrol negatif (BPOM, 2020). Dalam uji *human 4-hour patch test*, 20% natrium dodesil sulfat (SDS) digunakan sebagai kontrol positif (Basketter et al., 2012). Penambahan kontrol positif dalam metode *human 4-hour patch test* karena metode *human 4-hour patch test* dikembangkan untuk melihat potensi iritasi dari zat kimia toksik menggunakan subjek uji manusia lalu dibandingkan dengan tolak ukur yang sesuai seperti kontrol positif kemudian dihubungkan antara respon manusia terhadap suatu bahan kimia dan dilakukan pengklasifikasian yang sesuai (Robinson et al., 2001).

Dalam hal tersebut, adanya kontrol positif atau *sodium dodecyl sulfate* sebagai titik banding untuk klasifikasi potensi iritasi. Terdapat 3 klasifikasi dalam metode *human 4-hour patch test* yaitu korosif yang diklasifikasikan sebagai R34, iritasi signifikan yang diklasifikasikan sebagai

R38, dan sedikit mengiritasi bahkan tidak menimbulkan efek iritasi tidak diklasifikasikan. Dipilih *sodium dodecyl sulfate* (SDS) sebagai kontrol positif karena merupakan bahan iritan paling umum digunakan dalam pengujian klinis, SDS tergolong murah, dan bebas dari efek samping lainnya. Adapun pemilihan *sodium dodecyl sulfate* (SDS) dengan konsentrasi 20% karena merupakan patokan bahan murni dan merupakan level ambang minimum SDS dalam larutan yang dikategorikan sebagai R38 (iritasi yang signifikan (Robinson et al., 2001).



Gambar 7. Klasifikasi Iritasi Kulit
(Sumber: Robinson et.al, 2001)

II.6 Sediaan Tabir Surya

II. 6.1 Uraian Umum Sediaan Tabir Surya

Sediaan tabir surya merupakan sediaan yang dirancang untuk meminimalisir paparan sinar matahari yang berlebihan, sehingga mampu memblokir sinar ultraviolet B (UV B) dan sinar ultraviolet A (UV A) yang dapat menyebabkan kerusakan pada kulit (Hanrahan, 2012). Tentu saja,

kulit juga dengan sendirinya akan membentuk butiran pigmen melanin yang dapat melindungi kulit pada saat terpapar cahaya matahari. Ada dua cara melanin melindungi dirinya sendiri. Yaitu, dengan cepat menambahkan melanin ke permukaan tubuh dan menambahkan melanin baru. Akan tetapi, bila terjadi pembentukan pigmen melanin secara berkelanjutan maka dapat memicu hiperpigmentasi pada kulit (Tranggono & Latifah, 2007). Dengan demikian, proteksi alami kulit tidak cukup untuk memberikan perlindungan pada kulit dari kerusakan akibat paparan radiasi ultraviolet (UV). Maka dari itu, diperlukan sediaan fotoprotektor untuk mencegah kerusakan kulit akibat paparan radiasi ultraviolet (UV) secara langsung (Garoli et al., 2009).

Berdasarkan Wilkinson dan Moore (1982), Persyaratan formulasi tabir surya untuk melindungi kulit secara efektif adalah dapat menyerap sinar matahari pada panjang gelombang 290-320 nm tanpa menimbulkan efek toksik atau iritasi pada kulit. Kandungan formulasinya tidak mudah menguap dan tahan terhadap air dan keringat, harus memperhatikan tekstur sediaan seperti daya lengketnya, dan dapat menjaga perlindungannya di bawah sinar matahari selama beberapa jam (Pratama & Zulkarnain, 2015).

II. 6.2 Mekanisme Kerja Sediaan Tabir Surya

Berdasarkan literatur Black (1990), Adapun mekanisme kerja tabir surya diawali dengan senyawa aktif yang secara kompetitif bersaing dengan senyawa pada sinar ultraviolet (UV) yang akan merusak kulit.

Sinar ultraviolet (UV) dapat mendorong pembentukan sel-sel berbahaya pada kulit. Namun, senyawa dengan kandungan antioksidan tinggi dapat menjadi penangkal radikal bebas untuk terbentuk sehingga dapat mengurangi dampak yang merugikan untuk kulit (Pratama & Zulkarnain, 2015). Adapun kerusakan kulit akibat radiasi sinar ultraviolet (UV) pada manusia seperti kerusakan kulit akibat terbakar sinar matahari, bercak coklat, penebalan epidermis, dan kulit kering (Moyal, 2012).

II.7 Sediaan Krim

Formulasi krim adalah formulasi semipadat yang mengandung satu atau lebih zat yang bercampur dengan baik. Terdapat 2 jenis sediaan krim emulsi yaitu jenis emulsi minyak dalam air (M/A) dan jenis air dalam minyak (A/M) (Allen & Ansel, 2014). Berdasarkan (Voight,1995), Sediaan yang umumnya beredar berupa sediaan krim. Dalam hal itu, karena sifat krim yang mudah dioleskan, tidak lengket, kemampuan daya sebar yang baik pada kulit, memberikan *cooling effect* pada kulit, mudah dicuci dengan air, dan dapat mengantarkan zat aktif dari sediaan dengan baik (Mailana et al., 2016).

Berdasarkan literatur Allen (2002), viskositas emulsi akan menjadi lebih rendah ketika disimpan pada suhu yang tinggi dan akan menjadi lebih tinggi ketika disimpan pada suhu kamar, beberapa bentuk dari instabilitas emulsi selama penyimpanan seperti dengan terjadinya kriming, perubahan viskositas, dan perubahan ukuran tetes terdispersi serta terjadi perubahan tipe emulsi secara tiba-tiba yang bersifat

irreversible (Marzuki & Pakki, 2017).

II.8 Emulgator Phytocream®

Penggunaan zat emulgator ditujukan agar mendapatkan bentuk sediaan krim yang stabil. Pada formulasi krim tabir surya dari senyawa fukoidan menggunakan phytocream® sebagai emulgator. Emulgator dalam krim tabir surya seperti phytocream® yang merupakan emulgator nonionik dapat berpotensi menyebabkan reaksi iritasi, oleh karena itu perlu dilakukan pengujian iritasi kulit (Swarbrick, 2007).

Komponen phytocream® terdiri atas natrium palmitol yang dihidrolisis dengan protein gandum, gliseril stearat, steterol alkohol. Dengan demikian, sediaan krim pada umumnya sangat stabil dengan penggunaan phytocream® sebagai emulgator. Phytocream® memiliki bentuk seperti butiran lilin, beraroma khas, berwarna putih gading, mempunyai pH antara 5,5-7,0 (Sinerga,2021). Phytocream® merupakan emulgator non-ionik secara khusus digunakan untuk emulsi M/A untuk wajah, tubuh dan tangan serta phytocream® sebagai emulgator karena keuntungan yang dimiliki yaitu mudah di formulasikan, tidak mengandung etilen oksida, menjaga kelembapan kulit, dan dapat mengencangkan kulit (Sinerga, 2015).