

## ASAM RETINOAT DALAM KRIM PEMUTIH YANG DIJUAL SECARA ONLINE

Perdina Nursidika<sup>1</sup>, Ganthina Sugihartina<sup>2</sup>, Irena Fransiska<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Prodi Teknologi Laboratorium Medis Stikes Jenderal Achmad Yani Cimahi

<sup>2</sup>Prodi Farmasi Poltekkes Bandung

### ABSTRAK

Telah dilakukan identifikasi dan penetapan kadar asam retinoate dalam sampel pemutih wajah yang dijual secara *online*. Asam retinoate merupakan jenis senyawa kimia yang berhubungan dengan vitamin A. Penggunaan asam retinoate sudah dilarang oleh pemerintah sejak tahun 1998, karena adanya efek samping penggunaan terutama sifatnya yang teratogenic. Penelitian ini bertujuan mengetahui adanya kandungan asam retinoate dalam sampel. Metode yang digunakan adalah metode kualitatif menggunakan kromatografi lapis tipis dan metode kuantitatif menggunakan spektrofotometer. Hasil menunjukkan tiga sampel positif mengandung asam retinoate dengan kadar 0,0036%-0,02%.

**Kata kunci:** Asam retinoate, kosmetik, krim pemutih

### ABSTRACT

*Identification and determination of retinoic acid levels in whitening samples that sold online has been carried out. Retinoic acid is a type of chemical compound associated with vitamin A. The use of retinoic acid has been banned by the government since 1998, due to the side effects of use, especially its teratogenic nature. This study aims to determine the presence of retinoic acid in the sample. The method used is a qualitative method using thin layer chromatography and quantitative methods using a spectrophotometer. The results showed three positive samples containing retinoate acid with levels of 0.0036% -0.02%.*

**Keywords:** Retinoate acid, cosmetics, whitening creams

### PENDAHULUAN

Asam retinoate merupakan jenis senyawa kimia yang berhubungan dengan vitamin A. Asam retinoate memiliki berat molekul rendah, yang memiliki pengaruh biologis terhadap penglihatan, perbaikan jaringan, perkembangan embrio, pertumbuhan sel, diferensiasi berbagai epitel di tubuh, memfasilitasi aksi imunomodulasi, dan membantu perubahan sel (Axel et al., 2001; Liu et al., 2012; Mech and Rai, 2014; Orlandi et al., 2003; Zile, 2001).

Meskipun memiliki banyak manfaat, asam retinoate dengan penggunaan salah dapat menyebabkan kontraindikasi. Produk asam retinoate tidak dianjurkan pada saat hamil karena sifatnya teratogenic, tidak digunakan saat menyusui dan pada saat menggunakan kontrasepsi (Vahlquist and Saurat, 2012). Hasil studi pada tikus menunjukkan paparan asam retinoate dapat menyebabkan tulang rapuh dan objek hampir mati. Selama proses paparan objek penelitian mengalami kelainan

secara biokimia seperti anemia, perubahan aktivitas enzim alkali fosfatase, tulang rapuh, dan degenerasi testis (Kurtz et al., 1984).

Asam retinoate (tretinoin) telah dilarang penggunaannya sejak tahun 1998 melalui Peraturan Menteri Kesehatan RI No. 445/MENKES/PER/V/1998 (Menkes, 1998). Sejauh ini bahan-bahan kimia tersebut belum tergantikan dengan bahan-bahan lainnya yang bersifat alami. Disebut juga Asam retinoat ini sering dipakai sebagai bentuk sediaan vitamin A topikal, yang hanya dapat diperoleh dengan resep dokter.

Sebagai kosmetika, tretinoin banyak digunakan sebagai produk perawatan kulit wajah (*skin care*). Tretinoin digunakan sebagai anti jerawat (Schmidt and Gans, 2011). Tretinoin digunakan pula sebagai anti selulit dengan meningkatkan produksi kolagen pada kulit (Perry, 2007). Tretinoin banyak digunakan pada produk pemutih karena dapat mengurangi pigmentasi (Couteau et al., 2016)

Bentuk topical, asam retinoate merupakan kategori kehamilan C dan tidak diperbolehkan untuk wanita hamil (Chien et al., 2016). Pengguna tretinoin tidak diperkenankan menggunakan pula krim atau losion yang memiliki efek mengeringkat kulit, mengandung alcohol, astringen, rempah-rempah, kapur, sulfur, resorsinol, atau aspirin. Produk-produk ini dapat berinteraksi dengan tretinoin atau memperburuk efek sampingnya (Pmhdev, 2018).

Akibat banyaknya efek samping yang dapat ditimbulkan oleh asam retinoate, pemerintah mengeluarkan pengaturan tentang penggunaannya. Penggunaan harus dalam

## METODE PENELITIAN

Pelaksanaan penelitian akan dilakukan dengan dua metode yaitu kualitatif dan kuantitatif. Metode kualitatif menggunakan kromatografi lapis tipis. Metode kuantitatif

### Alat dan Bahan

Alat yang digunakan pada penelitian ini adalah *chamber* kromatografi, spektrofotometer UV Vis, corong pisah, Kertas saring Whatman No.41, Aluminium foil, Lampu UV254, Lempeng KLT silika gel 60F254, dan kuvet.

### Jalannya Penelitian

Pembuatan Larutan Standar dan sampel

Sebanyak 3 gram standard dan sampel ditimbang tambahkan 10 mL methanol dan kocok hingga homogen. Dinginkan dalam es selama 15 menit, kemudian saring menggunakan kertas saring Whatman No.41.

#### 2. Identifikasi asam retinoat

Lempeng KLT yang telah diaktifkan dengan cara dipanaskan didalam oven pada suhu 1050C selama 30 menit dengan membuat batas penotolan dan batas elusi 10 cm. Larutan pembanding dan larutan uji ditotolkan secara terpisah dengan menggunakan menggunakan pipa kapiler

pengawasan dokter. Bahan-bahan berbahaya tersebut dilarang untuk digunakan dalam pembuatan kosmetika berdasarkan Peraturan Kepala Badan POM RI No. 18 Tahun 2015 tentang Persyaratan Teknis Bahan Kosmetika. (BPOM, 2016). Temuan kosmetika mengandung bahan berbahaya masih banyak ditemukan oleh Badan POM. Produk-produk kosmetika tersebut salah satunya dijual melalui media elektronik termasuk situs penjualan *online*.

Berdasarkan hal tersebut penelitian ini mengenai identifikasi adanya asam retinoate pada produk pemutih yang dijual secara online.

dilakukan dengan metode spektrofotometri. Sampel yang digunakan sebanyak 20 sampel pemutih wajah yang dijual secara online, dan tidak memiliki nomor registrasi BPOM.

Bahan yang digunakan adalah standar asam retinoate, metanol, aseton, Etanol p.a, dan n-heksan. Eluen diguat dengan cara mencampurkan campuran n-heksan – aseton(6:4) v/v.

pada jarak 1,5 cm dari bagian bawah lempeng. Jarak antar noda adalah 2,5 cm, kemudian dibiarkan beberapa saat hingga mengering. Lempeng KLT yang telah mengandung cuplikan dimasukkan kedalam bejana KLT yang terlebih dahulu telah dijenuhkan dengan eluen. Dibiarkan fasa bergerak naik sampai mendekati batas elusi. Kemudian lempeng KLT diangkat dan dibiarkan kering diudara. Diamati di bawah sinar UV254 berfluoresensi memberikan bercak gelap, menunjukkan adanya asam retinoat (Ditjen POM, 1995).

Hasil KLT positif kemudian diukur kadarnya menggunakan metode spektrofotometri. Diawali dengan pembuatan standar asam retinoate dengan variasi konsentrasi 10 ppm, 20 ppm, 30

ppm, 40 ppm, dan 50 ppm. Pengukuran standard dan sampel dilakukan pada panjang gelombang 352 nm (Elzanfaly et al., 2012).

### Analisis Data

Analisis data dilakukan secara deskriptif hanya identifikasi adanya kandungan asam

retinoate dalam krim pemutih, dan hasil positif diukur kadarnya.

### HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil pemeriksaan kualitatif asam retinoat terhadap 20 sampel krim pemutih didapatkan tiga sampel positif mengandung asam retinoate, data disajikan pada tabel 1.

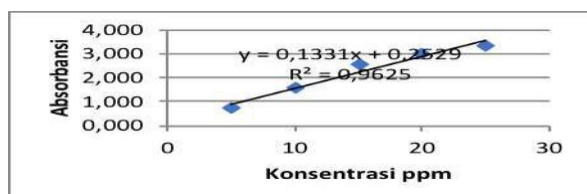
Tabel 1. Hasil uji kualitatif pemeriksaan asam retinoate pada krim pemutih

| Keterangan     | Rf  | Keterangan |
|----------------|-----|------------|
| Standard       | 0,5 | -          |
| Sampel positif | 0,5 | 3 sampel   |
| Sampel negatif | 0   | 17 sampel  |

Hasil kualitatif menunjukkan adanya tiga sampel yang memiliki Rf sama dengan Rf standard yaitu 0,55. Selain Rf, pola dan warna noda pun sama. Dapat disimpulkan terdapat tiga sampel yang positif mengandung asam retinoate. Metode Kromatografi Lapis Tipis (KLT) digunakan pada penelitian ini untuk mengetahui ada tidaknya suatu kandungan dengan membandingkan pada larutan standard (Day and Underwood, 1967).

Ketiga sampel kemudian diukur kadar asam retinoatnya menggunakan metode spektrofotometri.

Sebelum dilakukan penetapan kadar asam retinoate, dilakukan uji linearitas standar, hasil linearitas dapat dilihat pada gambar 1.



Gambar 1. Kurva kalibrasi larutan standar asam retinoate

Hasil kalibrasi standar dapat dipastikan pengerjaan baik dengan nilai R2 sebesar 0,9625. Kadar asam retinoate dalam sampel didapatkan dari data absorbans dan dimasukkan pada rumus persamaan standard yaitu  $y = 0,1331x + 0,2529$ . Hasil pengukuran kadar pada sampel dapat dilihat pada tabel 2

Tabel 2. Hasil pengukuran kadar asam retinoate pada sampel positif

| No. | Kode Sampel | Kadar asam retinoat (%) |
|-----|-------------|-------------------------|
| 1   | Sampel 2    | 0,0036%                 |
| 2   | Sampel 3    | 0,020%                  |
| 3   | Sampel 8    | 0,012%                  |

Kadar asam retinoate sebesar 0,0036%; 0,012%; dan 0,20%. Pemerintah sudah melarang penggunaan asam retinoate karena efek samping yang bisa ditimbulkan. Dari hasil ini dapat dipastikan masih adanya bahan berbahaya yang dilarang digunakan oleh masyarakat.

Produk asam retinoate merupakan obat kategori kehamilan tipe C. Tidak dianjurkan pada saat hamil karena sifatnya teratogenic, tidak digunakan saat menyusui dan pada saat menggunakan kontrasepsi (Vahlquist and Saurat, 2012).

Asam retinoate merupakan zat teratogen. Hasil penelitian Lee (2012) menunjukkan bahwa paparan teratogen diikuti oleh penurunan tingkat transkrip Raldh yang mengkodekan enzim retinoat asam-sintesis dan peningkatan kadar enzim pengkodean mRNA Cyp26a1 dan Cyp26b1 yang

mengkatalisis asam retinoat. Bersamaan, ada penurunan yang signifikan dalam tingkat asam retinoat di seluruh embrio dan ginjal. Pemulihan kadar asam retinoat dengan suplementasi ibu dengan dosis rendah asam retinoat setelah penghinaan teratogenik menyelamatkan perkembangan ginjal metanephric dan membatalkan beberapa defek perkembangan ekstrarenal. Mekanisme yang sebelumnya tidak terdeskripsikan dan tidak terduga ini memberikan wawasan tentang jalur molekuler teratogenesis yang diinduksi asam retinoat.

Asam retinoate merupakan pengobatan yang efektif untuk apa yang sangat efektif, namun sangat teratogenic. Efek pada janin menghasilkan terutama pada kraniofasial, sistem saraf pusat, kelainan kardiovaskular dan thymus. Untuk menghindari efek teratogenik ini, pencegahan kehamilan program harus benar-benar dipatuhi pada wanita Usia subur. Namun, jika kehamilan terjadi, pantas konseling harus disediakan. Ini akan melibatkan pendidikan mengenai efek teratogenik isotretinoin, termasuk peningkatan risiko keguguran spontan, janin malformasi

dan keterlambatan perkembangan. Antenatal yang disesuaikan peduli dalam pengaturan yang tepat seperti fetomaternal. (Browne et al., 2014)

Asam retinoate dapat pula menyebabkan tulang rapuh dan objek hampir mati. Selama proses paparan objek penelitian mengalami kelainan secara biokimia seperti anemia, perubahan aktivitas enzim alkali fosfatase, tulang rapuh, dan degenerasi testis (Kurtz et al., 1984). Asam retinoate dapat mempengaruhi nilai hematologi, seperti berkurangnya jumlah sel darah merah dan jumlah fibrinogen. Asam retinoid dapat menyebabkan proliferasi limpa dan nodus limpa (Turton et al., 1985).

Meskipun penggunaan asam retinoate secara topical tidak cukup mengubah kadar retinoid plasma endogen, namun distribusi spasial dan temporal yang sangat spesifik dari protein pengikatan dan reseptor dalam embrio menunjukkan bahwa bahkan perubahan kecil dalam tingkat endogen dalam embrio dapat mengubah proses perkembangan penting seperti morfogen; aspek ini harus diselidiki lebih lanjut (Nau, 1993).

## KESIMPULAN

Dapat disimpulkan dari 20 sampel krim pemutih yang dijadikan sampel, tiga sampel

mengandung asam retinoate dengan kadar 0,0036%-0,02%.

## DAFTAR PUSTAKA

Axel, D.I., Frigge, A., Dittmann, J., Runge, H., Spyridopoulos, I., Riessen, R., Viebahn, R., Karsch, K.R., 2001. All-trans retinoic acid regulates proliferation, migration, differentiation, and extracellular matrix turnover of human arterial smooth muscle cells. *Cardiovasc. Res.* 49, 851–862. [https://doi.org/10.1016/S0008-6363\(00\)00312-6](https://doi.org/10.1016/S0008-6363(00)00312-6)

BPOM, 2016. WASPADA KOSMETIKA MENGANDUNG BAHAN BERBAHAYA “Pilih Kosmetika Aman untuk Tampil Cantik.”

Browne, H., Mason, G., Tang, T., 2014. Retinoids and pregnancy: an update. *Obstet. Gynaecol.* 16, 7–11. <https://doi.org/10.1111/tog.12075>

Chien, A.L., Qi, J., Rainer, B., Sachs, D.L., Helfrich, Y.R., 2016. Treatment of Acne in Pregnancy. *J. Am. Board Fam. Med.* 29, 254–262. <https://doi.org/10.3122/jabfm.2016.02.150165>

Couteau, C., Coiffard, L., Couteau, C., Coiffard, L., 2016. Overview of Skin Whitening Agents: Drugs and Cosmetic Products. *Cosmetics* 3, 27.

- <https://doi.org/10.3390/cosmetics3030027>
- Day, R.A., Underwood, A.L., 1967. Quantitative Analysis by R.A. Day, Jr., and A.L. Underwood. Laboratory Manual.
- Ditjen POM, 1995. Farmakope Indonesia, Edisi IV.
- Elzanfaly, E.S., Saad, A.S., Abd-Elaleem, A.-E.B., 2012. Simultaneous determination of retinoic acid and hydroquinone in skin ointment using spectrophotometric technique (ratio difference method). Saudi Pharm. J. SPJ 20, 249–253. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2012.03.004>
- Kurtz, P.J., Emmerling, D.C., Donofrio, D.J., 1984. Subchronic toxicity of all-trans-retinoic acid and retinylidene dimedone in Sprague-Dawley rats. Toxicology 30, 115–124.
- Lee, L.M.Y., Leung, C.-Y., Tang, W.W.C., Choi, H.-L., Leung, Y.-C., McCaffery, P.J., Wang, C.-C., Woolf, A.S., Shum, A.S.W., 2012. A paradoxical teratogenic mechanism for retinoic acid. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 109, 13668–13673. <https://doi.org/10.1073/pnas.1200872109>
- Liu, Z., Ren, G., Shanguan, C., Guo, L., Dong, Z., Li, Y., Zhang, W., Zhao, L., Hou, P., Zhang, Y., Wang, X., Lu, J., Huang, B., 2012. ATRA inhibits the proliferation of DU145 prostate cancer cells through reducing the methylation level of HOXB13 gene. PloS One 7, e40943. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0040943>
- Mech, B., Rai, A.K., 2014. Acute toxicity study of retinoic acid in the freshwater eel, *Monopterus albus*. J. Pharm. Biol. Sci. 9, 9–12.
- Menkes, 1998. Peraturan Menteri Kesehatan RI No. 445/MENKES/PER/V/1998.
- Nau, H., 1993. Embryotoxicity and teratogenicity of topical retinoic acid. Skin Pharmacol. Off. J. Skin Pharmacol. Soc. 6 Suppl 1, 35–44.
- Orlandi, M., Mantovani, B., Ammar, K., Avitabile, E., Dal Monte, P., Bartolini, G., 2003. Retinoids and cancer: antitumoral effects of ATRA, 9-cis RA and the new retinoid IIF on the HL-60 leukemic cell line. Med. Princ. Pract. Int. J. Kuwait Univ. Health Sci. Cent. 12, 164–169. <https://doi.org/10.1159/000070753>
- Perry, A.W., 2007. Straight Talk about Cosmetic Surgery. Yale University Press.
- Pmhddev, 2018. Tretinoin (On the skin) - National Library of Medicine [WWW Document]. PubMed Health. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMHT0012511/> (accessed 10.6.18).
- Schmidt, N., Gans, E.H., 2011. Clindamycin 1.2% Tretinoin 0.025% Gel versus Clindamycin Gel Treatment in Acne Patients. J. Clin. Aesthetic Dermatol. 4, 31–40.
- Turton, J.A., Hicks, R.M., Gwynne, J., Hunt, R., Hawkey, C.M., 1985. Retinoid toxicity. Ciba Found. Symp. 113, 220–251.
- Vahlquist, A., Saurat, J.-H., 2012. Chapter Retinoids, in: Goldsmith, L.A., Katz, S.I., Gilchrist, B.A., Paller, A.S., Leffell, D.J., Wolff, K. (Eds.), Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. The McGraw-Hill Companies, New York, NY.
- Zile, M.H., 2001. Function of vitamin A in vertebrate embryonic development. J. Nutr. 131, 705–708. <https://doi.org/10.1093/jn/131.3.705>

