

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kosmetik

2.1.1 Definisi Kosmetik

Kosmetik berasal dari bahasa Yunani “*kosmetikos*” yang berarti keterampilan menghias, mengatur. Definisi kosmetik dalam Peraturan Menteri Kesehatan RI No. 445/MenKes/Permenkes/1998 adalah sediaan atau campuran yang digunakan pada bagian luar badan, gigi, dan rongga mulut untuk membersihkan, menambah daya tarik, mengubah penampilan, melindungi supaya tetap dalam keadaan baik, memperbaiki bau badan tetapi tidak dimaksudkan untuk mengobati atau menyembuhkan suatu penyakit. Dalam definisi kosmetik di atas jelas disebutkan kalau kosmetik tidak boleh merubah struktur dan fungsi kulit (Tranggono & Latifah, 2007).

Menurut Jellinek (1970) dalam buku Pegangan Ilmu Pengetahuan Kosmetik (Tranggono & Latifah, 2007), ilmu pengetahuan yang mendalami tentang hukum-hukum fisika, kimia, mikrobiologi dan biologi terhadap pembuatan, penyimpanan dan penggunaan kosmetik.

Selain untuk kebersihan diri, penggunaan kosmetik berupa *make-up* pada masyarakat modern juga meningkatkan kepercayaan diri sehingga rasa percaya diri akan lebih meningkat. Kosmetik juga dapat melindungi rambut dan kulit dari polusi dan sinar UV, mencegah penuaan, serta membantu seseorang lebih menikmati dan menghargai hidup (Mitsui, 1997).

2.1.2 Penggolongan Kosmetik (Tranggono & Latifah, 2007)

2.1.2.1 Menurut Peraturan Menteri Kesehatan RI, kosmetik dibagi ke dalam 13 kelompok :

1. Preparat untuk bayi, seperti bedak bayi, minyak bayi, dan lain-lain

2. Preparat untuk mandi, seperti *bath capsule*, sabun mandi, dan lain-lain.
3. Preparat untuk mata, seperti *eye-shadow*, maskara, dan lain-lain.
4. Preparat untuk wangi-wangian, seperti *toilet water*, parfum, dan lain-lain.
5. Preparat untuk rambut, seperti *hair spray*, cat rambut, dan lain-lain.
6. Preparat pewarna rambut, seperti cat rambut, dan lain-lain.
7. Preparat *make-up* (kecuali mata), seperti lipstik, bedak, dan lain-lain.
8. Preparat untuk kebersihan mulut, seperti *mouth washes*, pasta gigi dan lain-lain.
9. Preparat untuk kebersihan badan, seperti *deodorant*, dan lain-lain.
10. Preparat kuku, seperti *nail lotion*, cat kuku, dan lain-lain.
11. Preparat perawatan kulit, seperti pembersih, pelindung, pelembab, dan lain-lain.
12. Preparat cukur, seperti sabun cukur, dan lain-lain.
13. Preparat untuk *sunscreen*, seperti *sunscreen foundation*, dan lain-lain.

2.1.2.2 Penggolongan menurut sifat dan cara pembuatan

1. Kosmetik modern, diproses secara modern dari bahan-bahan kimia.
2. Kosmetik tradisional
 - a. Kosmetik ini dibuat dari bahan yang alami dan dari resep empiris (turun temurun). Betul-betul tradisional, contohnya lulur dan mangir.
 - b. Semi tradisional, diproses secara modern dan ditambahkan pengawet agar tidak cepat rusak.

- c. Hanya nama yang tradisional, tidak ada bagian yang memang betul-betul alami sehingga ditambahkan zat warna agar menyerupai dengan bahan tradisional.

2.1.2.3 Penggolongan menurut kegunaanya bagi kulit

1. Kosmetik perawatan kulit (*skin-care cosmetics*)

Menjaga dan merawat kesehatan kulit maka diperlukan kosmetik jenis ini. Termasuk di dalamnya:

- a. Kosmetik untuk membersihkan kulit (*cleanser*), seperti sabun, penyegar kulit (*freshener*), susu pembersih, dan krim pembersih.
- b. Kosmetik untuk melembabkan kulit (*moisturizer*), seperti krim anti kerut, krim pelembab dan krim malam.
- c. Kosmetik pelindung kulit, seperti *sunblock lotion* dan *sunscreen cream*.
- d. Kosmetik untuk menipiskan kulit (*peeling*), berisi butiran halus dan agak kasar yang digunakan untuk mengangkat sel kulit mati dengan cara mengampelas seperti *scrub cream*.

2. Kosmetik Riasan (Dekoratif atau *Make-up*)

Kosmetik riasan (*make-up*) sangat dibutuhkan untuk merias dan menutupi kekurangan pada kulit agar penampilan lebih menarik sehingga penggunaanya merasa lebih percaya diri. Zat pewangi dan zat warna memiliki peran yang sangat berpengaruh dalam formulasi sediaan kosmetik riasan.

2.1.3 Efek Samping Kosmetik

Tidak semua orang akan cocok dengan suatu kosmetik, karena pada dasarnya kulit setiap orang itu berbeda sensitivitasnya. Bahan yang diaplikasikan ke bagian kulit manapun di tubuh seseorang dapat menyebabkan efek yang tidak diinginkan. Kelainan kulit pada penggunaan pertama kali disebut *iritan*, sedangkan untuk kelainan kulit akibat penggunaan yang sudah berulang-ulang disebut *sensitizer* (Rahim, 2011).

Berikut ini adalah bentuk-bentuk kelainan kulit akibat kosmetik menurut Soepardiman (1986), yaitu:

a. Reaksi iritasi

Asam atau basa yang terkandung dalam suatu kosmetik dapat menyebabkan reaksi iritasi. Eritema dan deskuamasi hingga vesikobulosa dapat terjadi. Sebagai contoh zat yang dapat mengiritasi yaitu tioglikolat, terdapat pada perontok rambut dan memiliki pH 12,5.

b. Reaksi alergi

Dermatitis eksematosa sering terjadi jika seseorang terkena suatu alergi. Kelopak mata lebih sering terjadi alergi dibandingkan dengan bagian wajah yang lain. Dermatitis pada kelopak mata biasanya terjadi karena kosmetik rambut ataupun kosmetik wajah dan bukan karena kosmetik riasan (*make-up*) berupa *eyeshadow*.

c. Reaksi fotosensitivitas

Beberapa kosmetik mengandung bahan yang bersifat *photosensitizer* sehingga reaksi fotosensitivitas sering terjadi jika kulit terpapar cahaya. Parfum atau tabir surya biasanya mengandung PABA (*Para Amino Benzoic Acid*), sehingga bisa terjadinya reaksi fotosensitivitas. Kelainan dapat berupa eksematosa, eritema, atau hiperpigmentasi.

d. Kelainan pigmentasi

Pigmented cosmetic dermatitis merupakan suatu bentuk kelainan pigmentasi pada kulit. Penyebab kelainan ini karena bahan pewangi atau zat pewarna yang terdapat dalam kosmetik. Berupa bercak kecokelatan, kadang-kadang hitam atau biru hitam.

e. Jerawat (*acne*)

Penyebab jerawat dikarenakan adanya penyumbatan pori-pori kulit bersama kotoran maupun bakteri. Kosmetik yang dapat menyebabkan jerawat disebut aknejenik.

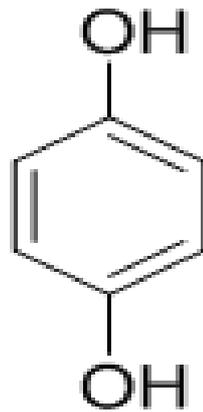
2.2 Hidrokuinon

2.2.1 Definisi Hidrokuinon

Salah satu bahan pencerah kulit (*skin lightening*) yang populer adalah Hidrokuinon, zat ini dapat menghambat pembentukan melanin (zat pigmen kulit) (Masrika, 2018).

Hidrokuinon merupakan senyawa kimia yang jika terpapar cahaya dan udara akan mudah teroksidasi. Zat ini berbentuk jarum halus. Rumus kimia Hidrokuinon adalah $C_6H_4(OH)_2$ dengan nama kimia *1,4-dihydroxybenzene* (Gianti, 2013).

Hidrokuinon atau quinon merupakan senyawa aromatik organik jenis fenol (Hawaa, 2017).



Gambar 2.1 Struktur Kimia Hidrokuinon (Hawaa, 2017)

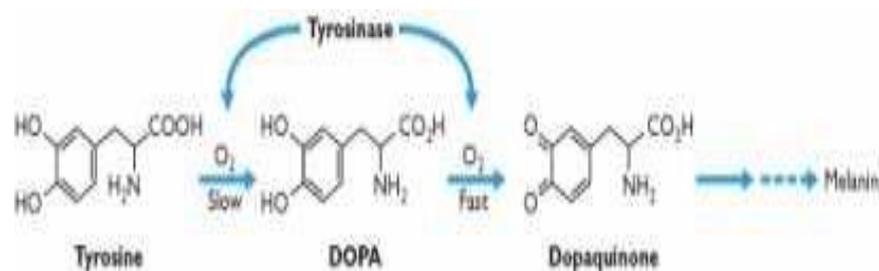
2.2.2 Mekanisme Kerja Hidrokuinon pada Kulit

Hidrokuinon cenderung dipakai oleh dokter sebagai pemutih kulit. Namun penggunaannya banyak menimbulkan efek yang tidak diinginkan seperti dermatitis kontak, berupa bercak putih (*over bleaching*) ataupun hiperpigmentasi (bercak hitam) yang sulit untuk dihilangkan.

Secara alami, kulit akan membentuk melanin yang berfungsi melindungi kulit dari pengaruh buruk seperti sinar ultraviolet (UV) dan polusi. Melanosom merupakan organel dari struktur solid yang ditemukan pada membran sitoplasma yang memproduksi melanin. Sel

yang memproduksi melanin (zat warna pada kulit) adalah melanosit. Selain berfungsi memproduksi melanin, melanosit juga berfungsi untuk melindungi DNA di inti sel kulit supaya tidak terjadi mutasi yang disebabkan oleh radiasi sinar matahari (Masrika, 2018).

Enzim tirosinase memiliki peranan penting pada reaksi pertama pembentukan melanin. Pada zat Hidrokuinon, enzim tirosinase-lah yang akan dihambat sehingga berkurangnya melanin dan kulit mengalami depigmentasi (Hawaa, 2018).



Gambar 2.2 Proses pembentukan melanin (Rahim, 2011)

Gambar diatas adalah proses pembentukan melanin secara singkat, dapat dilihat dari tirosin diubah menjadi DOPA lalu kemudian menjadi dopaquinon dengan bantuan enzim tirosinase sehingga terbentuklah melanin (Rahim, 2011).

2.2.3 Efek samping penggunaan Hidrokuinon

Reaksi iritasi adalah yang paling umum terjadi dibandingkan dengan komplikasi akut seperti hiperpigmentasi pasca-inflamasi atau hipopigmentasi. Tinjauan literatur menunjukkan bahwa monoterapi dengan Hidrokuinon menghasilkan reaksi iritan pada 0–70% pasien. Insidensi pada terapi kombinasi meningkat menjadi 10-100% (Nordlund, dkk., 2006).

Okronosis adalah komplikasi kronis yang paling umum terkait dengan penggunaan Hidrokuinon jangka panjang. Kondisi ini pada awalnya dijelaskan oleh Findlay, dkk., (1975) dalam jurnal Nordlund, dkk., (2006) bahwa wanita Afrika Selatan yang menggunakan Hidrokuinon konsentrasi tinggi selama bertahun-tahun menderita okronosis.

Mayoritas yang terkena okronosis-pun adalah wanita. Secara klinis, okronosis ditandai oleh hiperpigmentasi asimtomatik, eritema, papula, papulonodula, dan milia koloid biru-abu-abu pada area kulit yang terpapar sinar matahari.

Terlihat pada variabilitas hasil dari *in vitro* dan *in vivo* tes serta variabilitas spesies, Program Toksikologi Nasional Amerika Serikat menunjukkan beberapa bukti bahwa Hidrokuinon memiliki karsinogenisitas dalam studi hewan (Nordlund, dkk., 2006). Agen Internasional untuk Penelitian Kanker telah menempatkan Hidrokuinon dalam kategori 3, yaitu karsinogenisitasnya tidak dapat digolongkan pada manusia (IARC, 1999). Konferensi *American Hygienists Industrial Government* menggolongkan Hidrokuinon sebagai 'A3' atau karsinogenik pada hewan tetapi relevansinya bagi manusia tidak diketahui (Decaprio, 1999).

2.3 Kulit

2.3.1 Definisi Kulit

Organ tubuh yang berada paling luar adalah kulit. Melindungi seluruh tubuh dari banyaknya gangguan eksternal, menjaga kelembaban, maupun menjaga suhu tubuh adalah fungsi dari kulit.

Luas permukaan kulit orang dewasa adalah sekitar 1,6 m². Berbagai faktor seperti usia, jenis kelamin, dan tempat tinggal mempengaruhi ketebalan kulit. Secara umum, kulit laki-laki lebih tebal dibandingkan perempuan. Namun, perempuan mempunyai lapisan lemak subkutan yang lebih tebal. Kulit yang paling tipis berada di kelopak mata sedangkan kulit yang paling tebal berada di telapak kaki (Mitsui, 1997).

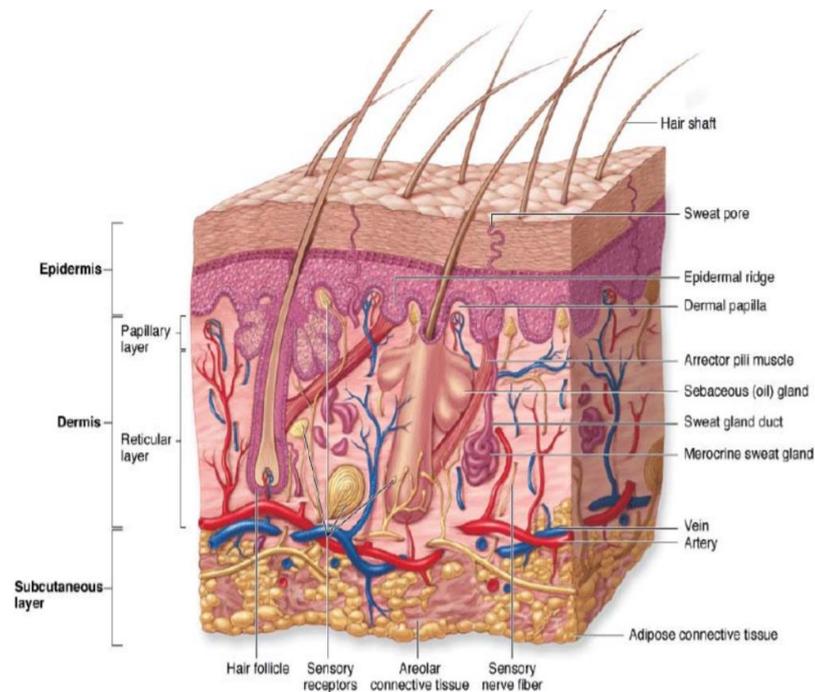
Kulit terbagi atas dua lapisan utama menurut (Mitsui, 1997), yaitu :

a. Epidermis

Epidermis adalah bagian kulit yang paling terluar, di bagian kulit inilah banyak produk kosmetik di pakaikan. Walaupun ada juga beberapa kosmetik yang dipakaikan hingga ke bagian dermis kulit.

b. Dermis

Dalam dermis terdapat serabut lemak pada lapisan bawah kulit dan juga terdapat ujung syaraf, ujung pembuluh darah, otot penegak rambut, kelenjar sebacea, kelenjar keringat, papilla rambut serta folikel rambut.



Gambar 2.3 Struktur kulit (Mescher, 2010)

2.4 Metode Analisis Hidrokuinon

a. Kolorimetri (Lailul & Cikra, 2015)

Metode ini menggunakan pereaksi floroglusin untuk penentuan kadar Hidrokuinon dalam krim pemutih. Teknik kolorimetri mempunyai keunggulan karena senyawa yang bersama dengan hidrokuinon yang mengabsorpsi radiasi di daerah ultraviolet tidak akan mengganggu pengukuran serapan radiasi pada sinar tampak.

b. Spektrofotometri UV (Garcia, dkk., 2007)

Hidrokuinon memiliki gugus kromofor sehingga dapat dianalisa dengan menggunakan alat spektrofotometri UV. Cara yang dilakukan untuk analisa hidrokuinon dengan metode ini adalah diukur panjang gelombang

secara spektrofotometri ultraviolet pada panjang gelombang 200 - 400 nm. Sedangkan untuk menghitung kadar Hidrokuinon dalam sampel dihitung dengan menggunakan kurva baku dengan persamaan regresi $y = a \pm bx$.

c. Kromatografi Lapis Tipis (Siddique, dkk., 2012)

Analisis hidrokuinon menggunakan fase diam yang bersifat polar dan fase diam yang bersifat nonpolar. Kuantitas hidrokuinon dihitung dengan membandingkan luas puncak bercak sampel terhadap bercak standar. Fase gerak yang dapat digunakan adalah Heksana-aseton (3:2) (Anonim, 2011).

d. HPLC (*High Performance Liquid Chromatography*) (Siddique, dkk., 2012)

HPLC merupakan salah satu teknik kromatografi zat cair yang disertai dengan tekanan tinggi. Peralatan HPLC termasuk kromatografi kolom karena fase diam ter-*packing* dalam kolom. Kadar hidrokuinon dalam sampel diperoleh dengan membandingkan luas puncak larutan sampel dengan standar Hidrokuinon.

e. *Capillary Electrochromatography* (Desiderio, dkk., 2000)

Merupakan tehnik analisis terbaru yang menggunakan kapiler *fused silica* dengan kombinasi mekanisme elektroporetik dan kromatografi. Metode ini dapat digunakan untuk menganalisa analit netral maupun analit yang bermuatan.

2.5 HPLC (*High Performance Liquid Chromatography*) (Sari, 2010)

2.5.1 Definisi HPLC

HPLC (*High Performance Liquid Chromatography*) atau disebut juga KCKT (Kromatografi Cair Kinerja Tinggi) merupakan salah satu teknik kromatografi zat cair yang disertai dengan tekanan tinggi. Peralatan HPLC termasuk kromatografi kolom karena fase diam ter-*packing* dalam kolom. HPLC digunakan untuk memisahkan molekul berdasarkan perbedaan afinitasnya terhadap zat padat tertentu. Cairan yang akan dipisahkan merupakan fasa cair dan zat padatnya merupakan fasa diam (stasioner). Teknik ini sangat berguna untuk memisahkan beberapa senyawa sekaligus karena setiap senyawa mempunyai afinitas

selektif antara fasa diam tertentu dan fasa gerak tertentu. Dengan bantuan detektor serta integrator maka akan mendapatkan kromatogram. Kromatogram memuat waktu tambat serta tinggi puncak suatu senyawa.

2.5.2 Keuntungan HPLC

HPLC memiliki beberapa keuntungan yaitu:

- a. Dapat dilakukan pada suhu kamar.
- b. Kolom dan pelarut pengembang dapat digunakan berkali-kali.
- c. Detektor HPLC dapat divariasikan dan banyak jenisnya.
- d. Waktu analisis pada umumnya singkat.
- e. Ketepatan dan ketelitiannya yang relatif tinggi.
- f. Mudah dioperasikan secara otomatis.

2.5.3 Komponen HPLC

Komponen HPLC yang memiliki peranan penting adalah :

- a. Pelarut
Pelarut adalah fase gerak. Fase gerak merupakan gabungan dari beberapa pelarut yang disesuaikan dengan sampel.
- b. Pompa
Pompa berfungsi untuk mengalirkan fase gerak untuk melewati fase diam untuk membawa sampel yang ada dalam fase diam.
- c. Gerbang Suntik
Injeksi sampel memiliki peranan penting, karena meskipun kolom telah memadai, hasil kromatogram yang ditampilkan tidak akan memadai apabila injeksi sampel tidak dilakukan dengan tepat. Ada empat macam sistem injektor pada HPLC yaitu:
 1. Injektor dengan memakai diafragma (*Septum injector*)
 2. Injektor tanpa memakai diafragma (*Septumless injection system*)
 3. Injektor dengan pipa dosis (*Loop valve*)
 4. Sistem injeksi otomatis (*Autoinjector*)

Keuntungan menggunakan injektor diafragma adalah:

1. Pengambilan volume sampel yang akan diinjeksikan dapat dipilih sesuai dengan keinginan

2. Sederhana dan harganya murah
3. Dapat diinjeksi dengan volume sampel yang sedikit
4. Merupakan sistem injeksi yang paling banyak digunakan

Keuntungan menggunakan sistem injeksi tanpa diafragma adalah dapat mencegah tersumbatnya jarum injektor karena pengaruh dari partikel diafragma dimana hal ini akan dapat menyumbat kolom HPLC. Kemudian keuntungan penggunaan injektor pipa dosis adalah ketepatan volume yang diinjeksikan sangat tepat, karena prinsip kerjanya, sampel akan terlebih dahulu masuk memenuhi volume loop lalu setelah itu sampel akan segera masuk menuju kolom dengan volume yang tidak berkurang sedikitpun. Keuntungan autoinjektor hampir sama dengan injektor pipa dosis dalam hal ketepatan volume, dan ditambah kemampuan memisahkan sampel-sampel dalam jumlah yang banyak dan waktu yang singkat.

d. Kolom HPLC

Kolom HPLC merupakan bagian yang sangat penting, karena pemisahan komponen-komponen pada sampel akan terjadi di dalam kolom. Pemilihan kolom yang sesuai merupakan kunci utama, selain itu juga pemeliharaan kolom sangat diperlukan. Kolom dibedakan menjadi kolom fase normal dan kolom fase terbalik (*Reversed Phase Column*) dilihat dari jenis fase diam dan fase gerak.

Kolom fase normal mempunyai fase diam yang bersifat polar misalnya silika gel. Sedangkan fase geraknya bersifat non polar, sehingga analit yang akan dipisahkan bersifat non polar. Sedangkan kolom fase terbalik, fase diam bersifat non polar misalnya jenis C18, C8, dan C2 dan fase geraknya bersifat polar.

e. Oven kolom

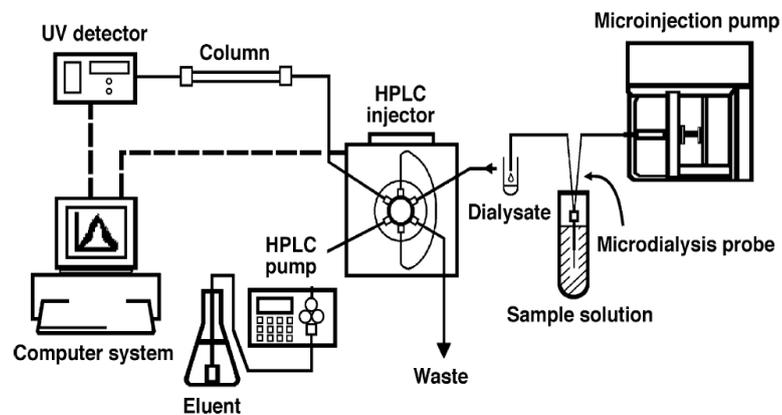
Kolom HPLC diletakkan didalam oven untuk menjaga suhu kolom supaya stabil. Oven kolom yang sering dipakai adalah dengan sirkulasi udara panas yang bertekanan.

f. Detektor

Detektor sederhana yang digunakan dalam HPLC untuk tujuan kuantifikasi adalah UV, ELSD, ECD. Untuk detektor sistem *hypnated* yang menghasilkan data multidimensi adalah kromatografi dan spektroskopi. Kemudian untuk identifikasi *online* dan tujuan dereplikasi menggunakan PDA, MS, dan NMR.

g. Rekorder Data

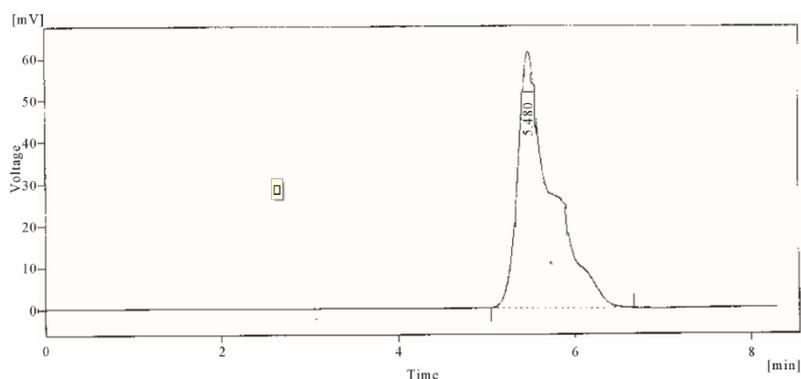
Rekorder data berfungsi untuk merekam dan mengolah data yang masuk. Biasanya yang digunakan adalah sistem komputer.



Gambar 2.4 Komponen HPLC yang dilengkapi dengan mikrodialisis (Lin, dkk., 2005)

2.5.4 Profil Kromatogram

Kromatogram HPLC merupakan hubungan antara waktu sebagai absis dan tanggap detektor sebagai ordinat pada sistem koordinat cartesian, dimana titik nol dinyatakan sebagai saat dimulainya injeksi sampel.



Gambar 2.5 Kromatogram larutan referensi Hidrokuinon (Siddique, dkk., 2012)

2.6 Validasi Metode

Tujuan dilakukannya validasi metode menurut USP (*United States Pharmacopeia*) dalam buku Rohman (2014) adalah agar terjaminnya metode yang digunakan sehingga akurat, spesifik, reproduibel, dan tahan pada kisaran analit yang hendak dianalisis. Kemudian menurut ISO 17025: 2005, yakni suatu standar internasional untuk laboratorium pengujian dan kalibrasi, suatu metode harus divalidasi jika:

- a. Metode yang dikembangkan oleh laboratorium;
- b. Metode standar yang digunakan di luar ruang lingkupnya;
- c. Gabungan dari dua atau lebih metode standar;
- d. Gabungan antara metode standar dan metode bukan standar;
- e. Metode tidak baku, seperti dari buku teks, diktat, ataupun jurnal yang belum diakui secara luas; dan
- f. Perubahan sekecil apapun dari metode standar, seperti perubahan prosedur dan perubahan volume reagensia.

Delapan parameter validasi metode analisis menurut USP (*United States Pharmacopeia*) dalam buku Rohman (2014) yaitu, Presisi, Akurasi, Batas Deteksi, Batas Kuantifikasi, Spesifisitas, Linearitas dan Rentang, Kekasaran (*Ruggedness*), Ketahanan (*Robustness*).

2.6.1 Akurasi (*Accuracy*)

Ukuran yang menyatakan derajat kedekatan hasil analisis dengan kadar analit yang sesungguhnya disebut kecermatan atau keakurasian. Kecermatan dinyatakan sebagai % *recovery* (perolehan kembali) analit yang ditambahkan (Harmita, 2004).

Akurasi yang ditunjukkan dengan nilai perolehan kembali (*recovery*) yang umum untuk senyawa mayor dalam suatu campuran ialah kurang lebih 98-102% (Rohman, 2014).

2.6.2 Presisi (*Precision*)

Ukuran yang menunjukkan derajat kesesuaian antara hasil uji individual merupakan keseksamaan (presisi). Sampel dari campuran yang homogen diukur melalui penyebaran hasil individual dari rata-rata jika prosedur diterapkan secara berulang (Harmita, 2004).

Presisi ditunjukkan sebagai simpangan baku relatif (*Relative Standard Deviation*, RSD) (Rohman, 2014).

2.6.3 Spesifisitas (*Selektivitas*)

Kemampuan untuk mengukur analit secara tepat dengan adanya komponen – komponen lain dalam matriks sampel seperti cecair, hasil urai, senyawa sejenis, dan senyawa asing lainnya. Selektivitas seringkali dapat dinyatakan sebagai derajat penyimpangan (*degree of bias*) (Harmita, 2004).

2.6.4 Linieritas (*Linearity*)

Linieritas merupakan cara untuk memperoleh hasil pengujian secara langsung dan sesuai dengan konsentrasi analit yang terdapat pada sampel. Pengukuran tunggal pada konsentrasi yang berbeda adalah cara mengukur linieritas (Harmita, 2004).

Suatu metode linieritas adalah ukuran seberapa baik kurva kalibrasi yang menghubungkan respons (y) dengan konsentrasi (x) (Rohman, 2014).

2.6.5 Batas Deteksi dan Batas Kuantifikasi (*LoD dan LoQ*)

Batas deteksi adalah konsentrasi analit terendah yang masih bisa dideteksi walaupun tidak selalu dapat dikuantifikasi. Sedangkan batas

kuantifikasi adalah konsentrasi analit terendah pada sampel yang dapat ditentukan dengan akurasi dan presisi pada kondisi analisis yang digunakan (Rohman, 2014).

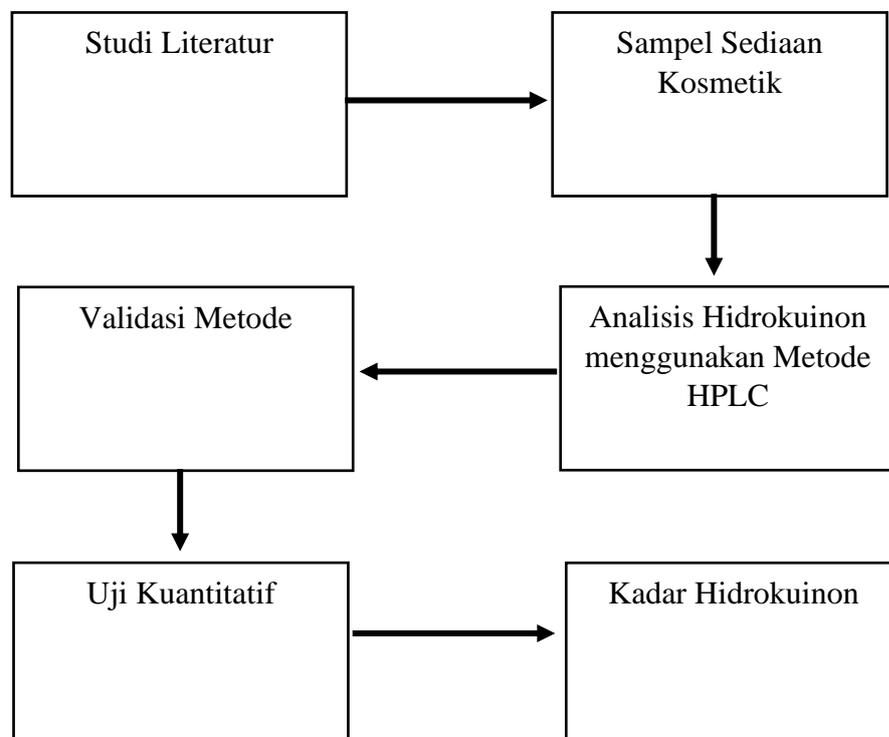
2.6.6 Kekasaran (*Ruggedness*)

Kekasaran adalah derajat adalah tingkat reproduibilitas hasil yang diperoleh di bawah kondisi yang beragam yang ditunjukkan sebagai persen simpangan baku relatif (%RSD). Jika metode yang digunakan baru pertama kali, kemungkinan kekasaran metode tersebut tidak akan diketahui (Rohman, 2014).

2.6.7 Ketahanan (*Robustness*)

Ketahanan merupakan kapasitas metode untuk tetap tidak terpengaruh oleh adanya variasi parameter metode yang kecil. Evaluasi ketahanan dengan melakukan variasi berbagai parameter contohnya pelarut organik, pH, suhu dan kekuatan ionik dan lain-lain (Rohman, 2014).

2.7 Kerangka Konsep



Gambar 2.6 Kerangka Konsep