

# **BAB I**

## **TINJAUAN PUSTAKA**

### **1.1. Kulit**

Kulit merupakan organ tubuh yang paling penting yang merupakan permukaan luar organisme dan membatasi lingkungan dalam tubuh dengan lingkungan luar (Mutschler, 1999:577).

#### **1.1.1. Fungsi kulit**

Kulit manusia memiliki fungsi yang sangat penting selain menjalin kelangsungan hidup secara umum. Fungsi-fungsi tersebut adalah sebagai berikut (Syarifuddin, 2009:314-316) :

##### **1) Fungsi proteksi**

Menjaga bagian dalam tubuh terhadap gangguan fisik misalnya, gesekan, tarikan, dan gangguan kimiawi yang dapat menimbulkan iritasi. Gangguan panas misalnya radiasi, sinar ultraviolet, dan infeksi dalam dari luar (bakteri dan jamur). Bantalan lemak dibawah kulit berperan sebagai pelindung terhadap gangguan fisik, sedangkan melanosit melindungi kulit dari sinar matahari. Proteksi terhadap rangsangan kimia terjadi karena stratum korneum yang impermeabel terhadap zat kimia dan air. Terdapat lapisan keasaman pada kulit untuk melindungi kontak zat kimia dengan kulit. Sebum menyebabkan keasaman kulit berada pada pH 5-5,6 yang berfungsi sebagai pelindungan terhadap infeksi, jamur, dan sel kulit yang telah mati akan melepas diri secara teratur.

## 2) Fungsi absorpsi

Kulit yang sehat tidak mudah menyerap air dan larutan, tetapi cairan yang mudah menguap akan lebih mudah diserap begitu juga yang larut dalam lemak. Sifat permeabilitas kulit terhadap  $O_2$ ,  $CO_2$ , dan uap air memungkinkan kulit ikut mengambil bagian pada fungsi respirasi, kemampuan absorpsi kulit dipengaruhi oleh tebal tipisnya kulit, hidrasi, kelembaban, dan metabolisme. Penyerapan terjadi melalui celah antara sel, menembus sel-sel epidermis, dan saluran kelenjar.

## 3) Fungsi ekskresi

Kelenjar kulit mengeluarkan zat yang tidak berguna (zat sisa metabolisme) dari dalam tubuh berupa Na, Cl, urea, asam urat, dan amonia. Sebum berguna untuk melindungi kulit karena lapisan sebum mengandung minyak untuk melindungi kulit dan menahan air yang berlebihan sehingga kulit menjadi tidak kering. Produksi kelenjar lemak dan keringat menyebabkan keasaman pada kulit.

## 4) Fungsi persepsi

Kulit mengandung ujung-ujung saraf sensorik di dermis dan subskulit untuk merangsang panas diterima oleh dermis dan subskulit, sedangkan untuk rangsangan dingin terjadi di dermis. Perbedaan dirasakan oleh papila dermis markel renfier yang terletak pada dermis, sedangkan tekanan yang dirasakan oleh epidermis serabut saraf sensorik memiliki jumlah yang lebih banyak di daerah erotik.

5) Fungsi pengaturan suhu tubuh

Kulit berperan mengeluarkan keringat dan kontraksi otot dengan pembuluh darah kulit. Kulit kaya akan pembuluh darah sehingga memungkinkan kulit mendapat nutrisi yang cukup baik. Tonus vaskular dipengaruhi oleh saraf simpatis (asetilkolin). Pada bayi dinding pembuluh darah belum sempurna sehingga terjadi ekstra cairan menyebabkan kulit bayi tampak endomentosa karena banyak mengandung air dan natrium.

6) Fungsi pembentukan pigmen

Terletak pada lapisan basal dan sel ini berasal dari rigi saraf. Melanosit membentuk warna kulit, enzim melanosom dibentuk oleh badan golgi dengan bantuan tiroksinasi (meningkatkan metabolisme sel), ion Cu, dan O<sub>2</sub>. Sinar matahari mempengaruhi melanosom, pigmen yang tersebar diepidermis melalui tangan-tangan dendrit, sedangkan lapisan di bawah oleh melanofag. Warna kulit tidak selamanya dipengaruhi oleh pigmen kulit, melainkan juga oleh tebal tipisnya kulit, reduksi Hb, dan keraton.

7) Fungsi keratinasi

Sel basal akan berpindah ke atas dan berubah bentuk menjadi sel spinosum. Makin keatas, sel ini semakin gepeng dan bergrandula menjadi sel granulosum. Selanjutnya, inti sel menghilang dan keratinosit menjadi sel tanduk yang amorf. Proses ini berlangsung terus-menerus seumur hidup.

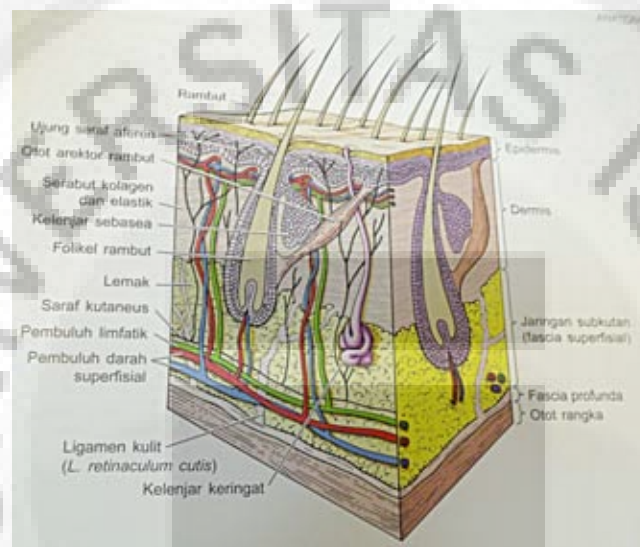
8) Fungsi pembentukan vitamin D

Pembentukan vitamin D berlangsung dengan mengubah dihidroksi kolesterol dengan pertolongan sinar matahari, tetapi kebutuhan vitamin D

tidak cukup hanya dari proses tersebut, pemberian vitamin D sistemik masih tetap di perlukan.

### 1.1.2. Struktur kulit

Kulit terdiri dari tiga lapisan, yaitu epidermis, dermis dan subkutan (Moore, 2013:13-14).



**Gambar I.1** Kulit dan beberapa struktur khususnya (Moore, 2013:13)

- 1) Epidermis adalah lapisan kulit tipis yang terluar dan terdiri atas beberapa lapisan keratosit, atau sel penghasil keratin. Keratin adalah protein tidak larut yang memberi perlindungan pada kulit. Stratum korneum adalah lapisan terluar yang berfungsi sebagai sawar fisik utama. Stratum korneum terdiri atas sel-sel berkeratin, yang tampak sebagai sisik-sisik kering, pipih, tanpa inti, dan saling melekat. Lapisan sel basal adalah lapisan dalam epidermis. Lapisan sel basal membentuk satu baris sel yang secara cepat berproliferasi yang secara perlahan bermigrasi ke atas, mengalami keratinisasi, dan akhirnya dilepaskan dari stratum korneum. Proses

pematangan, keratinasi, dan pelepasan membutuhkan waktu lebih kurang 4 minggu. Sel-sel dari lapisan basal berbaur dengan melanosit, yang menghasilkan melanin. Jumlah melanosit lebih kurang sama pada semua orang. Perbedaan warna kulit berhubungan dengan jumlah dan jenis melanin yang dihasilkan, selain penyebarannya dalam kulit.

- 2) Dermis terletak dibawah epidermis terdapat dermis, yang merupakan stroma jaringan ikat padat yang membentuk bagian terbesar dari kulit. Dermis terikat pada epidermis di atasnya oleh juluran-juluran mirip jari yang menjulur ke atas ke dalam lekuk-lekuk yang sesuai dari epidermis. Didalam dermis, pembuluh darah bercabang dan membentuk dasar kapiler luas di dalam papila dermis. Lapisan yang lebih dalam dari dermis juga mengandung folikel rambut dengan ototnya serta kelenjar kulit. Dermis dipasok serat saraf sensoris dan otonom. Saraf sensoris berakhir bebas atau berupa organ ujung khusus yang menengahi tekanan, raba, dan suhu. Saraf otonom memasok muskulus arektor pili, pembuluh darah, dan kelenjar keringat.
- 3) Subkutis merupakan lapisan ketiga, yang sebagian besar terdiri atas jaringan lemak. Lapisan lemak yang sangat bervariasi ini adalah pengatur suhu selain pelindung bagi lapisan kulit yang lebih superfisial terhadap tonjolan-tonjolan tulang.

## 1.2. Penuaan Kulit

Perubahan morfologi pada kulit menua biasanya menggambarkan kombinasi gambaran klinis perubahan kronologik (alamiah) dan proses *photoaging* (Herlfrich *et.al.*, 2008:177-178).

- 1) Perubahan kronologik: terjadi penipisan kulit, kulit menjadi kering, garis-garis normal kulit terlihat lebih dalam, terdapat kekendoran, hilangnya elastisitas kulit, dapat timbul lesi kulit.
- 2) Akibat paparan sinar matahari berlebih (*photoaging*) : kulit menebal, kering, lebih kasar, kerutan kulit lebih dalam, warna kulit kekuningan, timbul telaengktasi, timbul bercak-bercak pigmentasi, dapat timbul keadaan-keadaan kulit seperti karsinoma sel skuamosa, karsinoma sel basal dan lain-lain.

### 1.2.1. Proses penuaan dini kulit

Proses penuaan dini ditandai dengan menurunnya produksi kelenjar keringat kulit, yang diikuti dengan menurunnya kelembaban dan kekenyalan kulit, karena daya elastisitas kulit dan kemampuan kulit untuk menahan air sudah berkurang, proses pigmentasi kulit semakin meningkat. Pada wajah biasanya terlihat *wrinkle* atau kerut/keriput, kulit kering dan kasar, bercak penuaan/*pigmentasi* dan kekenyalan kulit menurun. Biasanya bukan hanya garis tawa yang merupakan tanda alami dari penuaan yang terlihat tetapi garis-garis lain seperti di sekitar sudut mata, kerut antara hidung dan bibir bagian atas disebabkan serat elastis dalam kulit berkurang sehingga menyebabkan kulit mengendur dan melipat menjadi kerut/keriput. Pada orang yang mengalami penuaan dini akan

lebih mudah mengidap penyakit degeneratif, kanker dan gangguan pernapasan (Tjandrawinata, 2011:11).

Ketika kulit terpapar sinar matahari, radiasi uv akan diserap oleh molekul kulit yang dapat menghasilkan senyawa berbahaya, disebut ROS (*Reactive Oxygen Species*), yang menyebabkan kerusakan oksidatif pada komponen seluler seperti dinding sel, membran lipid, mitokondria, dan DNA (Helfrich *et.al.*, 2008:178).

Proses menua pada kulit dibedakan atas (Tjandrawinata, 2011:5) :

- 1) Proses menua *intrinsik* yakni proses menua alamiah

Terjadi sejalan dengan waktu. Proses *biologic/genetic clock* yang berperan dalam menentukan jumlah multiplikasi pada setiap sel sampai sel berhenti membelah diri dan kemudian mati, diyakini merupakan penyebab penuaan *intrinsik*.

- 2) Proses menua *ekstrinsik* yakni proses menua

Dipengaruhi faktor eksternal yaitu paparan sinar matahari berlebihan (*photoaging*), polusi, kebiasaan merokok, dan nutrisi tidak berimbang. Pada penuaan ekstrinsik, gambaran akan lebih jelas terlihat pada area yang banyak terpajan matahari. Kedua tipe proses menua ini berkontribusi pada terjadinya penuaan pada kulit.

### **1.2.2. Radikal bebas sebagai faktor penuaan kulit**

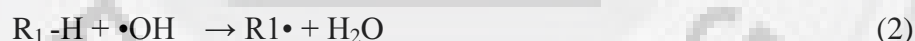
Radikal bebas merupakan faktor penyebab penuaan kulit (Jusuf, 2012:184). Radikal bebas adalah suatu atom atau molekul yang sangat reaktif dengan elektron yang tidak memiliki pasangan. Radikal bebas mencari reaksi-

reaksi agar dapat memperoleh kembali elektron pasangannya. Serangkaian reaksi dapat terjadi, yang menghasilkan serangkaian radikal bebas. Setelah itu radikal bebas dapat mengalami tubrukan kaya energi dengan molekul lain, yang merusak ikatan di dalam molekul. Pada akhirnya, radikal bebas dapat merusak membran sel, retikulum endoplasma, atau DNA sel yang rentan (Corwin, 2007:242).

Radikal bebas dapat mengakibatkan sel-sel rusak dan menua dan juga mempercepat timbulnya kanker. Berbagai usaha untuk menanggulangi kulit menua sekarang ini banyak ditujukan pada usaha pengikatan atau pemecahan radikal bebas. Bahan yang dapat menetralkan radikal bebas ini disebut antioksidan (Jusuf, 2012:184-185).

Secara umum, tahapan reaksi pembentukan radikal bebas melalui 3 tahapan reaksi berikut (Winarsi, 2007:18) :

- 1) Tahap inisiasi, yaitu awal pembentukan radikal bebas. Misalnya :



- 2) Tahap propagasi, yaitu pemanjangan rantai radikal.



- 3) Tahap terminasi, yaitu bereaksinya senyawa radikal dengan radikal lain atau dengan penangkapan radikal, sehingga potensi propagasinya rendah.





### 1.3. Antioksidan

Antioksidan merupakan senyawa pemberi elektron (elektron donor) atau reduktan. Senyawa ini memiliki berat molekul kecil, tetapi mampu menginaktivasi berkembangannya reaksi oksidasi, dengan cara mencegah terbentuknya radikal. Antioksidan juga merupakan senyawa yang dapat menghambat reaksi oksidasi, dengan mengikat radikal bebas dan molekul yang sangat reaktif. Akibatnya, kerusakan sel akan dihambat (Winarsi, 2007:20).

Keseimbangan oksidan dan antioksidan sangat penting karena berkaitan dengan berfungsinya sistem imunitas tubuh. Kondisi seperti ini terutama untuk menjaga integritas dan fungsinya membran lipid, protein sel, dan asam nuklet, serta mengontrol transduksi signal dan ekspresi gen dalam sel imun (Winarsi, 2007:77).

Komponen terbesar yang menyusun membran sel adalah senyawa asam lemak tak jenuh, yang diketahui sangat sensitif terhadap perubahan keseimbangan oksidan-antioksidan. Membran merupakan barier penting demi berfungsinya sel, demikian juga membran sel imun terhadap serangan berbagai benda asing (antigen). Oleh sebab itu, sel imun memerlukan antioksidan dalam kadar lebih tinggi dibandingkan dengan sel-sel lain. Defisiensi antioksidan yang berupa vitamin C, vitamin E, Se, Zn, dan glutathion, dalam derajat ringan hingga berat, sangat berpengaruh terhadap respon imun (Winarsi, 2007:77).

Jaringan hidup memiliki mekanisme kontrol untuk menjaga ROS (*Radikal Oksidatif Stress*) dalam keseimbangan. Ketika ROS (*Radikal Oksidatif Stress*) yang dihasilkan dalam tubuh, banyak antioksidan dalam tubuh ikut berperan.

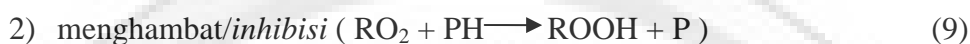
Antioksidan yang berperan tergantung pada yang ROS dihasilkan, bagaimana dan di mana antioksidan dihasilkan, dan target kerusakan yang dianggap (Pouillot *et.al.*, 2011:241). Tubuh kita membela diri dari fenomena ini melalui antioksidan endogen . Namun, ketika antioksidan endogen menjadi tidak memadai atau tidak seimbang dalam pertahanan terhadap oksidan, antioksidan eksogen dapat membantu mengembalikan keseimbangan. Antioksidan menghambat produksi ROS, mengurangi jumlah oksidan di dalam dan sekitar sel-sel kita, mencegah ROS mencapai target biologis, membatasi penyebaran oksidan seperti salah satu yang terjadi selama peroksidasi lipid, dan menggagalkan stress oksidatif sehingga mencegah penuaan dini (Pouillot *et.al.*, 2011:241).

### **1.3.1. Sumber Antioksidan**

Antioksidan dapat bersumber eksogen dan endogen. Antioksidan endogen merupakan antioksidan yang dimiliki tubuh, salah satu antioksidan alami tubuh yang paling efektif adalah *tocopherol* (Vitamin E). Vitamin ini larut lemak dan sangat penting karena sebagean besar kerusakan oleh radikal bebas terjadi pada membran sel dan lippoprotein berkepadatan rendah dan semua ini terbuat dari molekul lemak. Vitamin C juga merupakan antioksidan yang kuat, tetapi larut dalam air, bukan larut dalam lemak. Berarti Vitamin C tersebar ke seluruh bagian tubuh. Antioksidan alami tubuh lainnya mencakup senyawa seperti cystein, glutathion, dan D-penicillamin. Untuk antioksidan yang bersumber eksogen dapat dikelompokkan menjadi dua yaitu, antioksidan sintetis dan antioksidan alami (Youngson, 1998:19).

### 1.3.2. Mekanisme kerja antioksidan

Antioksidan berperan untuk mengurangi efek radikal bebas setidaknya melalui 3 cara, yaitu:



Dimana R sama dengan komponen bervariasi dan PH antioksidan protektif yang mampu memberikan ion hidrogen (Wanashundara dan Shahidi, 2005:185-191).

### 1.3.3. Antioksidan herbal

Indonesia merupakan daerah yang beriklim tropis sehingga menyebabkan tumbuhnya beragam tanaman yang berkhasiat. Tanaman-tanaman ini ada sebagian yang telah teruji secara klinis dan memiliki potensi cukup besar untuk dikembangkan sebagai obat herbal. Menurut Pouillot *et.al.*, (2011) antioksidan alami lebih disukai dibandingkan antioksidan sintetis.

### 1.3.4. Uji aktivitas antioksidan dengan metode DPPH

Meningkatnya minat penelitian dalam hal senyawa antioksidan, terutama yang menyangkut dengan pencegahan efek merusak yang disebabkan radikal bebas dalam tubuh manusia. Oleh karena itu banyak metode yang dapat memperkirakan efisiensi zat seperti antioksidan, salah satu metode yang saat ini populer yaitu didasarkan pada penggunaan radikal bebas stabil *1,1-difenil-2-*

*pikrilhidrazil* (DDPH). Metode DPPH diperkenalkan hampir 50 tahun yang lalu oleh Marsden Blois, yang bekerja di Stanford University (Molyneux, 2004:213).

Metode DPPH adalah suatu metode yang menentukan aktivitas antioksidan dengan peredaman warna radikal bebas 1,1-difenil-2-pikrilhidrazil (DDPH) yang berwarna ungu menjadi kuning (Molyneux, 2004:212). Salah satu parameter yang telah diperkenalkan baru-baru ini untuk interpretasi hasil dari metode DPPH adalah konsentrasi efisien atau nilai EC50 (disebut nilai IC50). IC50 ini dedefinisikan sebagai konsentrasi substrat yang menyebabkan hilangnya 50% dari aktivitas DPPH (warna) (Molyneux, 2004:214).

Aktivitas penangkapan radikal bebas dapat dinyatakan dengan satuan % aktivitas antioksidan. Nilai ini diperoleh dengan rumus :

$$\% \text{ Inhibisi} = \frac{\text{absorbansi kontrol} - \text{absorbansi sampel}}{\text{absorbansi kontrol}} \times 100\% \quad (11)$$

**Tabel I.1** Kriteria IC50 yang baik menurut Bios (1958) dalam Molyneux (2004)

Kriteria	IC50 (ppm)
Sangat kuat	≤ 50
Kuat	50-100
Sedang	100-150
Lemah	150-200

#### 1.4. Manggis (*Garcinia mangostana* L.)

Tanaman manggis yang mempunyai nama spesies (*Garciana Mangostana* Linn.) merupakan tanaman tahunan dari hutan tropis teduh di kawasan asia tenggara, seperti Malaysia dan Indonesia. Manggis sering di juluki sebagai *Queen of Fruits* karena merupakan buah dengan rasa yang paling enak (Jose, *et al.*, 2008:3228).

#### 1.4.1. Taksonomi manggis

Taksonomi tanaman manggis menurut Cronquist (1981:337) adalah sebagai berikut :

Kerajaan : Plantae  
Kelas : Magnoliopsida  
Subkelas : Dilleniidae  
Bangsa : Theales  
Suku : Clusiaceae  
Marga : *Garcinia*  
Jenis : *Garcinia mangostana* L.



Gambar 1.2 Buah manggis (Xango staff, 2012)

#### 1.4.2. Nama daerah

Beberapa nama daerah dari manggis yaitu *Mangistan* (Belanda), *Mangoustan* (Prancis), *Mangosteen* (Inggris), *Epiko* (Enggano), *Manggoita* (Aceh), *Gusteu* (Gayo), *Magi* (Nias), *Lakopa* (Mentawai), *Manggis* (Indonesia), *Manggustan* (Manado, Maluku) (Heyne, 1987:1385).

### 1.4.3. Budidaya manggis

Penanaman pohon manggis tidak mudah, biji-bijinya ditanam beserta selaput bijinya tetapi banyak diantaranya tidak menghasilkan tumbuhan atau apabila tumbuh pun tidak berupa tanaman yang berdaya hidup kuat. Tanaman yang jadi itu pun harus dipelihara dahulu selama satu tahun sebelum dapat dipindahkan dan harus menunggu 12 hingga 17 tahun lagi sebelum buah-buahnya yang pertama dapat dipetik, tetapi pohonnya dapat menjadi sangat tua (Heyne, 1987:1385).

### 1.4.4. Morfologi manggis

*Garcinia mangostana* L. merupakan pohon buah dengan tinggi mencapai 25 meter. Berbatang kayu dengan warna hijau yang bulat tebal dan tegak dengan diameter batang 45 cm. Memiliki daun tunggal yang berwarna hijau dan berbentuk lonjong dengan ujung runcing, pangkal yang tumpul dan tepi yang rata, pertulangan menyirip, berukuran panjang 20-25 cm dan lebar 6-9 cm. Berbunga tunggal berwarna kuning, berkelamin dua dan berada di ketiak daun dengan panjang 1-2 cm. Buah berbentuk bola yang tertekan, garis tengah 3,507 cm, berwarna ungu tua, dinding buah tebal dan berdaging. Biji bulat, berwarna kuning dengan diameter kurang lebih 2 cm, dalam satu buah terdapat 5-7 biji, diselimuti oleh selaput biji yang tebal dan berair. Berakar tunggang berwarna putih kecoklatan (Hutapea, 1994).

### 1.4.5. Kulit buah manggis

Berbeda dengan buah-buahan pada umumnya, manfaat terbesar buah manggis bagi kesehatan bukan terletak pada daging buahnya, melainkan pada

kulit buahnya. Didalam kulit buah manggis (pericarp) terdapat komponen yang bersifat antioksidan. Zat ini disebut dengan xanton. Meskipun daging buah manggis mengandung vitamin C yang juga merupakan sumber antioksidan alami, tetapi jumlahnya sangat sedikit jika dibandingkan dengan kulit buah manggis (Jose *et.al.*, 2008:3228).

#### 1.4.6. Kandungan kimia kulit buah manggis

Kandungan kimia kulit buah manggis merupakan derivat *xanton*. Ada lima puluh xanton yang telah diisolasi dari kulit buah manggis antara lain *α-mangostin*, *β-magostin*, *gartanine*, *γ-mangostin*, *garcinone E*, *8-deoxygartanine*. (Jose *et.al.*, 2008:3228-3229).

*Xanton* memiliki gugus OH yang efektif mengikat oksigen bebas yang tidak stabil dalam tubuh. Oksigen bebas ini dikenal dengan nama radikal bebas. Oleh karena itu *xanton* bermanfaat menghambat proses degenerasi sekaligus merangsang regenerasi sel rusak sehingga membuat awet muda. *Mangostin* merupakan salah satu kelompok senyawa dalam *xanton*, *mangostin* adalah hasil isolasi dari kulit buah yang memiliki aktivitas antiinflamasi dan antioksidan. *Mangostin* diakui sebagai tipe baru histamin. Ia bekerja di area sel otot lunak menghambat reseptor histamin H<sub>1</sub>, mediator kontraksi otot lunak dan epiramin yang membangun tempat reseptor H<sub>1</sub>. Antioksidan berperan penting menangkal efek buruk radikal bebas terhadap tubuh. Jangka panjangnya berfungsi sebagai antikanker. Kulit buah manggis mengandung xanton 27 kali lebih banyak dibandingkan dengan daging buahnya. *Xanton* yang ditemukan pertama kali oleh Schmid W Liebigs, ilmuwan Jerman pada 1855 itu dikenal sebagai antioksidan

tingkat tinggi, oleh karena itu kandungan antioksidan dalam kulit manggis 66,7 kali wortel dan 8,3 kali dari jeruk (Trubus, 2009).

#### **1.4.7. Kajian farmakologi kulit buah manggis**

Pemanfaatan kulit buah manggis sebenarnya sudah dilakukan sejak dahulu. Kulit buah manggis telah digunakan dalam pengobatan tradisional di Thailand untuk mengobati penyakit seperti, infeksi kulit, luka dan diare selama bertahun-tahun. Dan baru-baru ini banyak produk yang mengandung G.mangostana, karena potensi antioksidan yang kuat dari kulit buah manggis tersebut (Jung *et.al.*, 2006:2077). Aktivitas farmakologi kulit buah manggis antara lain, aktivitas antioksidan, aktivitas antiinflamasi, antikanker, antibakteri, antifungi, antiviral dan atimalaria (Jose *et.al.*, 2008:3232-3237).

#### **1.5. Ekstraksi dan Fraksinasi**

Ragam ekstraksi yang tepat sudah tentu bergantung pada tekstur dan kandungan air bahan tumbuhan yang diekstraksi dan pada jenis senyawa yang diisolasi. Umumnya kita perlu membunuh jaringan tumbuhan untuk mencegah terjadinya oksidasi enzim atau hidrolisis. Memasukan jaringan daun segar atau bunga, bila perlu di potong-potong, kedalam suatu etanol mendidih adalah suatu cara yang baik untuk mencapai tujuan itu (Harborne, 1973:6).

Ekstraksi adalah suatu proses pemisahan kandungan senyawa kimia dari jaringan tumbuhan ataupun hewan dengan menggunakan pelarut tertentu. Ada beberapa metode ekstraksi (Depkes RI, 2000:10-11) , yaitu :



**a. Cara Dingin**

## 1) Maserasi

Maserasi adalah proses pengekstrakan simplisia dengan menggunakan pelarut dengan beberapa kali pengocokan atau pengadukan pada temperatur ruangan (kamar). Remaserasi berarti dilakukan pengulangan penambahan pelarut setelah dilakukan penyaringan maserat pertama, dan seterusnya.

## 2) Perkolasi

Perkolasi adalah ekstraksi dengan pelarut yang selalu baru sampai terjadi penyarian sempurna yang umumnya dilakukan pada temperatur kamar.

Proses perkolasi terdiri dari tahapan pengembangan bahan, tahap maserasi antara, tahap perkolasi sebenarnya (penetesan/penampungan ekstrak), terus menerus sampai diperoleh ekstrak (perkolat).

**b. Cara Panas**

## 1) Refluks

Refluks adalah ekstraksi dengan pelarut pada temperatur titik didihnya selama waktu tertentu dan dalam jumlah pelarut terbatas yang relatif konstan dengan adanya pendingin balik.

## 2) Digesti

Digesti adalah maserasi dengan pengadukan kontinu pada temperatur yang lebih tinggi dari temperatur kamar yaitu pada 40-50°C.

### 3) Infus

Infus adalah ekstraksi menggunakan pelarut air pada temperatur penangas air (bejana infus tercelup dalam penangas air mendidih, temperatur terukur 90°C) selama 15 menit.

### 4) Dekok

Dekok adalah ekstraksi dengan pelarut air pada temperatur 90°C selama 30 menit.

### 5) Sokletasi

Sokletasi adalah metoda ekstraksi untuk bahan yang tahan pemanasan dengan cara meletakkan bahan yang akan diekstraksi dalam sebuah kantung ekstraksi (kertas saring) di dalam sebuah alat ekstraksi dari gelas yang bekerja kontinu (Voight, 1995: 399-400).

Fraksinasi merupakan metode pemisahan campuran menjadi beberapa fraksi yang berbeda susunannya. Fraksinasi diperlukan untuk memisahkan golongan utama kandungan yang satu dari golongan utama yang lainnya. Fraksinasi merupakan suatu prosedur pemisahan senyawa berdasarkan perbedaan kepolarannya. Metode pemisahan yang banyak digunakan adalah metode ekstraksi cair-cair dan kromatografi (Harborne, 1987:7-8).

## 1.6. Definisi Mikroemulsi dan Mikroemulsi Gel

Mikroemulsi merupakan suatu sediaan yang transparan, isotropik dan stabil secara termodinamika yang terbuat dari surfaktan, minyak dan air dengan atau tanpa kosurfaktan dan dengan ukuran tetesan biasanya dalam kisaran 20-200

nm. Mikroemulsi stabil secara termodinamika berbeda dengan makroemulsi yang stabil secara kinetik. Kapasitas pelarutan obat yang tinggi dari mikroemulsi memungkinkan meningkatkan kelarutan dari suatu senyawa yang memiliki kelarutan yang rendah didalam air. Formulasi dari mikroemulsi dapat digunakan untuk pelepasan terkontrol dari zat aktif dan dapat melindungi zat aktif terlarut dari degradasi yang tidak diinginkan (Azeem *et.al.*, 2008:275-276).

**Tabel I.2.** Perbandingan mikroemulsi dengan emulsi konvensional (makroemulsi) (Azeem *et.al.*, 2008:276)

No	Parameter	Mikroemulsi	Emulsi
1	Penampilan	Transparan	Tidak transparan
2	Isotropi optik	Isotropik	Anisotropik
3	Tegangan antar muka	Sangat rendah	Tinggi
4	Mikrostruktur	Dinamis	Statis
5	Ukuran globul	20-200 nm	> 500 nm
6	Stabilitas	Termodinamika	Kinetik
7	Fasa	Monophasic	Biphasic
8	Pembuatan	Biaya yang relatif redah	Biayanya relatif mahal
9	Viskositas	viskositas rendah	Viskositas tinggi

Meskipun mikroemulsi menawarkan beberapa keuntungan untuk sediaan topikal, tapi sulit untuk menstabilkan sistem karena viskositasnya rendah. Masalah ini dapat diatasi dengan memformulasikan mikroemulsi berbasis hidrogel menggunakan polimer seperti propil hidroksi metil selulosa (HPMC), carbopol, dan xanthan gum (Sabale and Vora, 2012).

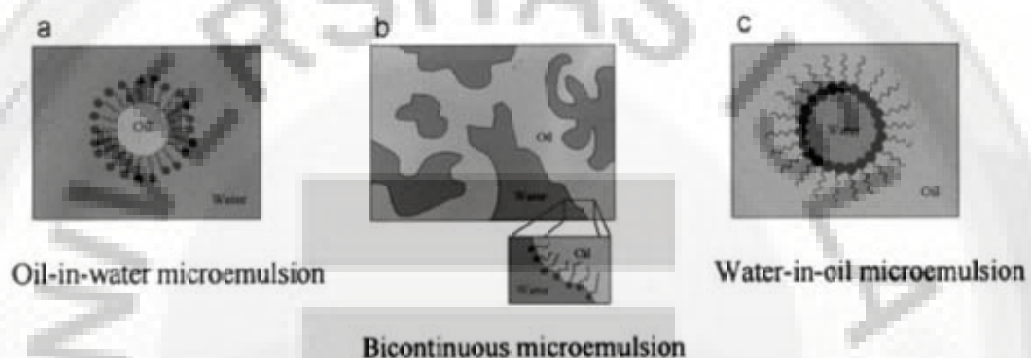
Gel didefinisikan sebagai suatu sistem setengah padat yang terdiri dari suatu dispersi yang tersusun baik dari partikel anorganik yang kecil atau molekul organik yang besar dan saling di resapi (Ansel, 1989:390 ).

Mikroemulsi gel merupakan sistem viskosistas yang tinggi dibuat dari mikroemulsi dengan penambahan satu atau beberapa gel agen (Xuan, 2011).

### 1.6.1. Tipe mikroemulsi

Mikroemulsi dapat diklasifikasikan menjadi tiga jenis yaitu (Azeem *et.al.*, 2008:277) :

- 1) Mikroemulsi Minyak dalam air (O/W)
- 2) Mikroemulsi *Bicontinuous*
- 3) Mikroemulsi Air dalam minyak (W/O)



**Gambar I.3** Tipe-tipe mikroemulsi, (a) Mikroemulsi minyak dalam air, (b) *Bicontinuous*, dan (c) Mikroemulsi air dalam minyak (Lawrence, 2000).

Jenis mikroemulsi yang terbentuk bergantung pada komposisi pembentukannya. Mikroemulsi minyak dalam air terbentuk karena fraksi dari minyak rendah, sedangkan mikroemulsi air dalam minyak terjadi ketika fraksi dari air rendah. Sistem mikroemulsi *bicontinuous* mungkin terjadi jika jumlah air dan minyak hampir sama (Lawrence, 2000).

## 1.7. Pertimbangan Formula

Formula umum dalam pembuatan sediaan mikroemulsi dan mikroemulsi gel:

### a. Formula umum mikroemulsi

Tantangan dalam merumuskan mikroemulsi topikal adalah (Grampurohit *et.al.*, 2011:101) :

- 1) Sistem yang tidak beracun, tidak menyebabkan iritasi, *non-comedogenic* dan *non-sensitisasi*.
- 2) Membuat kosmetik mikroemulsi elegan.

Formulasi mikroemulsi harus memiliki potensial alergi yang rendah, kompatibilitas fisiologis yang baik dan biokompatibilitas yang tinggi. Komponen yang terlibat dalam perumusan umum mikroemulsi meliputi : fasa minyak, fasa air mengandung bahan aktif hidrofilik (pengawet dan *buffer* dapat dimasukkan), surfaktan primer (anionik, non-ionik atau amfoterik), dan surfaktan sekunder atau kosurfaktan. Umumnya surfaktan non-ionik dipilih karena potensi iritasi lebih rendah dan toksisitas rendah. Mikroemulsi dapat dirumuskan dengan menggunakan surfaktan rantai tunggal atau surfaktan rantai ganda. Surfaktan rantai tunggal tidak cukup menurunkan tegangan antar muka air minyak dan karenanya diperlukan kosurfaktan.

Contoh-contoh berikut yang umum digunakan dalam formulasi mikroemulsi (Grampurohit *et.al.*, 2011:101) :

- 1) Minyak: Etil oleat, minyak mineral, Isopropyl miristat, Decanol, asam oleat, minyak nabati (minyak kelapa, safflower oil, minyak kacang kedelai, minyak zaitun), panjang rantai Medium trigliserida .
- 2) Surfaktan: Polysorbate (Tween 80 dan Tween 20), Lauromacrogol 300, Lesitin, Decyl poliglukosida (Labrafil M 1944 LS), Polyglyceryl-6 dioleate (Plurol Oleique), Dioktil natrium sulfosuccinate (Aerosol OT), PEG- 8 kaprilat / capril gliserida (Labrasol).
- 3) Co-surfaktan: monooleat sorbitan, Sorbitan monostearat, Propylene glycol, Propylene glycol monocaprylate (Capryol 90), 2-(2 ethoxyethoxy) etanol (Transcutol P) dan Ethanol.

#### **b. Formula umum mikroemulsi gel**

Berbagai senyawa pembentuk gel yaitu, xanthan, natrium alginat, hidroksipropil metilselulosa dan karbopol 940 dievaluasi karena kemampuan mereka untuk obat mikroemulsi gel. Pembentuk gel didispersikan perlahan-lahan dalam mikroemulsi dengan bantuan pengaduk mekanik (Jadhav *et.al.*, 2010:583).

### **1.8. Preformulasi**

#### **1.8.1. *Virgin Coconut Oil*/Minyak Kelapa Murni**

Minyak kelapa murni (*Virgin Coconut Oil* atau VCO) merupakan produk olahan asli Indonesia yang mulai banyak digunakan untuk meningkatkan kesehatan masyarakat. VCO mengandung 92% asam lemak jenuh yang terdiri dari 48-53% asam laurat (C12); 1,5-2,5% asam oleat; asam lemak lainnya seperti 8% asam kaprilat (C8) dan 7% asam kaprat (C10) (Syah, 2005:104).

VCO merupakan minyak nabati yang diperoleh tanpa melalui proses pemanasan tinggi maupun penambahan bahan kimia. Kandungan asam lemak (terutama asam laurat dan oleat) dalam VCO, memiliki sifat yang melembutkan kulit serta ketersediaan VCO yang melimpah di Indonesia membuatnya berpotensi untuk dikembangkan sebagai bahan pembawa sediaan obat, diantaranya sebagai peningkat penetrasi (Agero *et.al.*, 2004:116).

### 1.8.2. Tween 80 (Polysorbate 80)

Polisorbat 80 atau yang lebih dikenal dengan tween 80 memiliki rumus empiris  $C_{64}H_{124}O_{26}$ , nilai HLB 15, dan berat molekul 1310. Larut dalam air dan etanol, tetapi tidak larut dalam minyak mineral dan minyak nabati. Polisorbat memiliki bau yang khas, hangat, dan agak rasa pahit. Pada suhu  $25^{\circ}C$  polisorbat 80 memiliki tampilan fisik berwarna kuning dan berbentuk cairan kental sepertinya minyak. Kegunaannya sebagai pendispersi, pengemulsi agen, surfaktan nonionik, pelarut agen, pensuspensi, dan *wetting agent* (Rowe *et.al.*, 2009:550).

Polisorbat yang berisi 20 unit oksietilena hidrofilik surfaktan nonionik digunakan secara luas sebagai agen pengemulsi dalam persiapan emulsi farmasi stabil minyak dalam air. Polisorbat juga dapat digunakan sebagai agen pelarut untuk berbagai zat termasuk minyak esensial dan vitamin yang larut dalam minyak, dan sebagai agen pembasah dalam pembuatan suspensi oral dan parenteral. Polisorbat inkompatibel dengan beberapa zat seperti fenol, tanin, ter, dan bahan tarlike, dimana akan terjadi perubahan warna dan pengendapan jika dicampurkan. Selain itu polisorbat dapat menurunkan aktivitas antimikroba pengawet paraben. Penyimpanan polisorbat dalam wadah tertutup baik,

terlindung dari cahaya, ditempat yang sejuk dan dingin (Rowe *et.al.*, 2009:550-551).

### 1.8.3. Gliserin

Gliserin merupakan cairan higroskopis jernih, kental, tidak berwarna, tidak berbau; mempunyai rasa yang manis, 0,6 kali lebih manis dari sukrosa. Gliserin memiliki rumus empiris  $C_3H_8O_3$ , berat molekul 92,09, titik leleh  $17,8^{\circ}C$ , dan  $1,2620\text{ g/cm}^3$ . Kelarutannya, larut dalam air, metanol, dan etanol (95%), sedangkan dalam benzen, minyak, dan kloroform praktis tidak larut. Gliserin bersifat higroskopis dan larut dalam air. Pada sediaan farmasi topikal dan kosmetik gliserin banyak digunakan sebagai emolien dan humektan dengan konsentrasi sekitar 30%. Gliserin berperan sebagai pelarut dan cosolvent pada krim dan emulsi. Campuran dari gliserin dengan air, etanol (95%), dan propilen glikol stabil secara kimiawi. Gliserin harus disimpan di wadah kedap udara, sejuk, dan kering (Rowe *et.al.*, 2009:283-284).

### 1.8.4. Propilenglikol

Propilenglikol berbentuk cairan, praktis tidak berbau, tidak berwarna, kental, manis, dan rasa sedikit tajam menyerupai gliserin. Propilenglikol memiliki rumus empiris  $C_3H_8O_2$ , bobot molekul 76,09, titik lebur  $188^{\circ}C$ , dan  $1,038\text{ g/cm}^3$ . Berperan sebagai pengawet, desinfektan, humektan, *plasticizer*, pelarut, *stabilizing agent*, dan *cosolvent* larut-air. Propilenglikol stabil ketika dicampur dengan etanol 95% P, gliserin, atau air. Propilenglikol inkompatibel dengan reagen oksidasi. Propilenglikol bersifat higroskopis dan harus disimpan dalam



wadah tertutup baik, terlindung dari cahaya, sejuk, dan kering (Rowe *et.al.*, 2009: 592-593).

#### **1.8.5. Hydroxy propyl methyl cellulose (HPMC)**

Hydroxy propyl methyl cellulose merupakan bubuk putih, putih kekuningan atau putih keabu-abuan atau butiran, bersifat higroskopis setelah pengeringan. Hydroxy propyl methyl cellulose digunakan sebagai eksipien dalam berbagai produk farmasi, termasuk tablet isap dan suspensi, dan persiapan gel topikal. memiliki sifat yang sama untuk metilselulosa, tetapi kelompok hidroksietil membuatnya lebih mudah larut dalam air dan solusi yang lebih toleran terhadap garam dan memiliki temperatur koagulasi yang lebih tinggi (Rowe *et.al.*, 2006:334).

#### **1.8.6. Karbomer**

Karbomer merupakan serbuk berwarna putih, 'berbulu', asam, bubuk higroskopis dengan sedikit bau yang khas. Karbomer dapat digunakan sebagai Bahan *bioadhesive*, agen pengemulsi; penstabil emulsi, *rheologi modifier*, agen menstabilkan; menanggihkan agen; pengikat dalam tablet. karbomer inkompatibel dengan resorsinol dan dengan fenol, polimer kationik, asam kuat, dan elektrolit tingkat tinggi. Penggunaan antimikroba tertentu juga harus dihindari atau digunakan pada tingkat rendah. karbomer stabil, merupakan bahan higroskopis yang dapat dipanaskan pada suhu di bawah 1048C sampai 2 jam tanpa mempengaruhi mereka efisiensi penebalan. Namun, paparan suhu yang berlebihan dapat menyebabkan perubahan warna dan stabilitas berkurang (Rowe *et.al.*, 2009: 110-113).

### 1.8.7. Metil Paraben

Metil paraben memiliki rumus empiris  $C_8H_8O_3$ , berat molekul 152,15, bobot jenis  $1,352 \text{ g/cm}^3$ , suhu lebur  $125^\circ\text{C}$  sampai  $128^\circ\text{C}$ , dan pKa/ pKb 8,4. Metil paraben berbentuk serbuk hablur kecil, mempunyai rasa terbakar, tidak berwarna, dan tidak berbau. Kelarutan metil paraben yaitu sukar larut dalam air, dalam benzena dan dalam karbon tetraklorida; mudah larut dalam etanol dan dalam eter. Metil paraben berfungsi sebagai bahan pengawet. Metil paraben menunjukkan aktivitas antimikroba pada pH 4-8. Efikasi pengawet menurun dengan meningkatnya pH karena pembentukan anion phenolate. Paraben lebih aktif terhadap ragi dan jamur daripada terhadap bakteri. Mereka juga lebih aktif terhadap bakteri Gram-positif dibandingkan terhadap bakteri Gram-negatif. Khasiat Pengawet ini meningkat dengan penambahan propilen glikol (2-5%), atau dengan menggunakan kombinasi paraben atau dengan agen antimikroba lain seperti imidurea. Pada penggunaan topikal konsentrasi yang digunakan sekitar 0,002-0,3%. Metil paraben inkompatibilitas dengan unsur lainnya seperti talk, tragakan, sorbitol, minyak esensial, atropine, dan sodium alginat. Metil paraben dapat mengalami perubahan warna karena terhidrolisis dengan adanya alkali lemah dan asam kuat (Rowe *et.al.*, 2009:391-392).

### 1.8.8. Propil paraben

Propil paraben memiliki rumus empiris  $C_{10}H_{12}O_3$ , berat molekul 180,20, suhu lebur  $95^\circ\text{C}$  sampai  $98^\circ\text{C}$ , dan pKa 8,4. Propil paraben berbentuk serbuk hablur kecil, tidak berasa, tidak berwarna, dan tidak berbau. Propil paraben memiliki kelarutan yang sukar larut dalam air; mudah larut dalam etanol dan

dalam eter, sukar larut dalam air mendidih. Propil paraben dapat digunakan sebagai pengawet tunggal, dalam kombinasi dengan ester paraben lainnya, atau dengan agen antimikroba lainnya. Merupakan salah satu yang paling sering digunakan pengawet dalam kosmetik. Propil paraben menunjukkan aktivitas antimikroba pada pH 4-8. Pada penggunaan topikal konsentrasi yang digunakan sekitar 0,01-0,6%. Stabilitas dan inkompabilitas propil paraben sama dengan metil paraben (Rowe *et.al.*, 2009:526-527).

#### 1.8.9. Tokoferol

Tokoferol atau Vitamin E merupakan zat dengan rumus empiris  $C_{33}O_5H_{54}(CH_2CH_2O)_{20-22}$  memiliki berat molekul 1513, titik lebur  $37^{\circ} - 41^{\circ}C$ , nilai HLB 13,2, dan stabil pada pH larutan 4,5-7,5 dapat lebih stabil dengan propilenglikol. Tokoferol berbentuk padat seperti lilin (*wax*) atau cairan seperti minyak, tidak berasa atau sedikit berasa, berwarna putih kecoklatan, kekuningan jernih, dan tidak berbau atau sedikit berbau. Tokoferol memiliki kelarutan yang praktis tidak larut air, larut dalam etanol (95%) P, dan dapat campur dengan eter P, dengan aseton P, dengan minyak nabati, dan dengan kloroform P. Tokoferol berfungsi sebagai antioksidan. Tokoferol tidak kompatibel dengan asam atau basa kuat (Rowe *et.al.*, 2009:764-765).

#### 1.8.10. Aquadestilata

Aquadestilata berbentuk cairan, tidak berasa, berwarna jernih atau tidak berwarna, dan tidak berbau. Aquadestilata memiliki berat molekul 18,02, bobot jenis  $1,00 \text{ gr/cm}^3$ , titik didih  $100^{\circ}C$ , dan pH larutan 7. Stabilitas aquadestilata lebih mudah terurai dengan adanya udara dari luar. Inkompabilitas aquadestilata

yaitu dengan bahan yang mudah terhidrolisis, bereaksi dengan garam-garam anhidrat menjadi bentuk hidrat, material-material organik dan kalsium koloidal (Rowe *et.al.*, 2009:672).

### 1.9. Hipotesis

Fraksi dari kulit buah manggis yang digunakan untuk dibuat menjadi sediaan mikroemulsi gel memiliki aktivitas antioksidan secara *in vitro* sehingga pada pengaplikasian sediaan ini dapat mencegah penuaan dini, sediaan mikroemulsi gel yang dihasilkan memiliki stabilitas yang baik dan bersifat aman terhadap kulit tentunya memenuhi persyaratan farmasetika.