

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

1. *Antiaging*

Penuaan dini adalah kelemahan dan kegagalan fisik-mental yang berhubungan dengan penuaan normal disebabkan oleh disfungsi fisiologi. Penuaan dapat dibagi menjadi dua konsep yang berbeda, yaitu konsep penuaan intrinsik dan penuaan ekstrinsik.

a. Penuaan Intrinsik

Penuaan intrinsik atau penuaan alamiah merupakan penuaan yang terus berlangsung, dimulai pada usia pertengahan 20-an. Penuaan intrinsik terjadi karena akumulasi kerusakan endogen akibat pembentukan senyawa oksigen reaktif selama metabolisme oksidasi seluler. Pemendekan telomere pada pembelahan sel juga dikatakan salah satu penyebab penuaan intrinsik kulit, selain karena penurunan faktor pertumbuhan dan hormon. Manifestasi klinis penuaan kronologis kulit dapat berupa serosis, kelemahan, kerutan dan gambaran tumor jinak seperti keratosis seboroik dan angioma buah *cherry*.

b. Penuaan Ekstrinsik

Penuaan ekstrinsik dikarenakan radiasi UV. Radiasi UV (dengan panjang gelombang 100-400 nm) merupakan 5% dari seluruh kisaran radiasi sinar matahari. Secara umum dibagi menjadi 3, yaitu UV A (320-400 nm), UV B (28-320 nm) dan UV C (100-280 nm). UV C terabsorpsi langsung oleh lapisan ozon di atmosfer. Radiasi UV mengaktifasi reseptor permukaan sel yang mengakibatkan propagasi sinyal intraseluler dan sintesis faktor transkripsi, protein inti yang berikatan dengan DNA untuk meningkatkan dan menekan gen transkripsi. Satu faktor transkripsi yang secara cepat dan prominen terinduksi oleh radiasi UV adalah *Activator Protein-1* (AP-1). AP-1 mempengaruhi gen transkripsi kolagen pada fibroblast, menurunkan level prokolagen I dan III, selain itu AP-1 merangsang gen transkripsi yang mengkode *matrix-degrading enzyme* seperti metalloproteinase. Pada kulit mengalami *photoaging* tersebut dapat melibatkan gambaran klinis dan kasar, bercak kuning, kering dan talangiektasis¹⁸.

Kolagenase merupakan enzim di dalam matriks metalloproteinase yang memecah kolagen, membantu degradasi matriks ekstraseluler sebagai langkah kunci dalam patogenensis bakteri. Selama proses penuaan, kolagen, elastin, dan asam hyaluronan menurun. Hal itu menyebabkan kekuatan dan fleksibilitas kulit menurun sehingga timbul kerutan yang nampak pada permukaan kulit. Selain itu yang menyebabkan kulit mengerut adanya peningkatan aktivitas enzim seperti kolagenase, elastase dan hyaluronidase. Kolagenase merupakan enzim yang mampu mendegradasi kolagen. Dalam kulit manusia, kolagen merupakan komponen utama kulit dengan persentase sebesar 70-80%. Peningkatan degradasi kolagen sangat signifikan dalam proses *photo aging*. Asam hyaluronan juga merupakan komponen penyusun substansi jaringan matriks dan memiliki peran dalam pengembangan, pertumbuhan, dan perbaikan jaringan yang rusak. Sementara itu, elastin berperan dalam menjaga elastisitas kulit sehingga elastase bisa menurunkannya¹⁹.

Penghambatan enzim kolagenase adalah efek yang berlawanan dengan memodulasi aktivitas enzim kolagenase dalam organisme normal. Di alam, peran ini dimainkan oleh keluarga inhibitor yang dikenal sebagai inhibitor jaringan metalloproteinase, TIMP, yaitu protein yang terkait dengan beberapa matriks, dan tidak terlalu selektif dalam mengekangnya. Selain plasma manusia α 2-makroglobulin dan protein terkait dari plasma mamalia lain. Metode yang digunakan untuk mengetahui adanya aktivitas *anti aging* menggunakan instrument spektrofotometri UV-Vis. Prinsip dari metode ini yaitu kolagenase mampu memotong ikatan X-Gly (glisin) dari kolagen dan peptida di ikatan yang mengandung urutan Pro-X-Gly- Pro (prolin, glisin, prolin) yang merupakan asam amino penyusun kolagen. FLGPA merupakan substrat yang digunakan, adanya penurunan absorbansi substrat setelah penambahan enzim diukur secara spektrofotometri pada 345 nm²⁰.

2. Sun Protection Factor (SPF)

Sinar matahari yang dapat dilihat adalah sinar yang dipancarkan pada panjang gelombang > 400 nm, sedangkan sinar matahari yang tidak dapat dilihat oleh mata adalah sinar ultraviolet. Tabir surya merupakan bahan yang digunakan

untuk melindungi kulit dari radiasi ultraviolet dengan cara menyerap, dan atau menghamburkan. Nilai *Sun Protection Factor* (SPF) berkisar antara 2-60 dan tabir surya yang dianjurkan untuk digunakan memiliki nilai SPF 15. Nilai SPF menunjukkan seberapa lama produk tersebut dapat melindungi atau memblokir sinar ultraviolet yang dapat membakar kulit ¹⁵.

Penentuan kapasitas SPF secara *in vitro* dapat dilakukan dengan mengukur difusi transmisi pada spectrum UV dari sampel yang telah disiapkan. Pembagian tingkat SPF sebagai berikut,

Tabel 2.1 Pembagian tingkat SPF¹⁶

Tingkat paparan	Nilai SPF
Minimal	2-4
Sedang	4-6
Ekstra	6-8
Maksimal	8-15
Ultra	> 15

3. Antioksidan

Antioksidan adalah suatu senyawa atau komponen kimia yang dalam kadar atau jumlah tertentu mampu menghambat atau memperlambat kerusakan akibat proses oksidasi ¹¹. Jika di suatu tempat terjadi reaksi oksidasi dimana reaksi tersebut menghasilkan produk samping berupa radikal bebas (-OH) maka tanpa adanya kehadiran antioksidan radikal bebas ini akan menyerang molekul-molekul lain di sekitarnya. Hasil reaksi ini akan dapat menghasilkan radikal bebas yang lain dan akan menghasilkan reaksi berantai. Berbeda halnya apabila terdapat antioksidan, maka radikal bebas akan segera beraksi dengan antioksidan membentuk senyawa yang lebih stabil dan tidak berbahaya dan reaksi akan berhenti sampai disini ¹².

Mekanisme pertahanan antioksidan berada baik dalam air maupun lipid. Antioksidan lipid yang utama adalah Vitamin E, ubiquinol, dan berbagai karotenoid yang berasal dari makanan. Antioksidan utama yang larut air adalah vitamin C dan glutathione. Mekanisme kerja dari kebanyakan antioksidan termasuk vitamin C dan vitamin E serta thiol dan ubiquinol didasarkan atas prinsip reaksi redoks, sedangkan karotenoid tidak berdasarkan prinsip reaksi redoks. Khasiat antioksidan untuk mencegah berbagai penyakit akibat pengaruh

oksidatif akan lebih efektif jika mengonsumsi sayur-sayuran dan buah-buahan yang kaya akan antioksidan dari berbagai jenis daripada menggunakan antioksidan tunggal. Efek antioksidan dari sayur-sayuran dan buah-buahan lebih efektif daripada suplemen antioksidan yang diisolasi. Hal ini mungkin karena adanya komponen lain dan interaksinya dalam sayur-sayuran dan buah-buahan yang berperan secara positif¹³.

Berdasarkan sumbernya antioksidan dibagi menjadi dua yaitu antioksidan alami dan antioksidan sintesis¹⁴. Antioksidan alami yaitu senyawa yang secara alami terdapat di dalam tubuh yang digunakan sebagai mekanisme pertahanan tubuh maupun antioksidan yang berasal dari asupan luar tubuh. Antioksidan sintetis yakni antioksidan yang didapat melalui proses kimia contohnya yaitu *butylated hydroxyl toluene* (BHT) dan *butylated hydroxyl anisole* (BHA). Antioksidan yang berasal dari tumbuhan lebih baik karena aman¹¹.

Antioksidan dalam tubuh dibedakan atas 3 kelompok yaitu:

a. Antioksidan primer

Bekerja dengan cara mencegah terbentuknya radikal bebas yang baru dan mengubah radikal bebas menjadi molekul yang tidak merugikan, misalnya glutathion peroksidase, flavonoid dan senyawa tiol.

b. Antioksidan sekunder

Berfungsi menangkal radikal bebas dan menghalangi terjadinya reaksi berantai. Contohnya vitamin C, vitamin E, beta karoten.

c. Antioksidan tersier

Bermanfaat untuk memperbaiki kerusakan biomolekuler yang disebabkan oleh radikal bebas. Misalnya DNA *repair enzyme*.

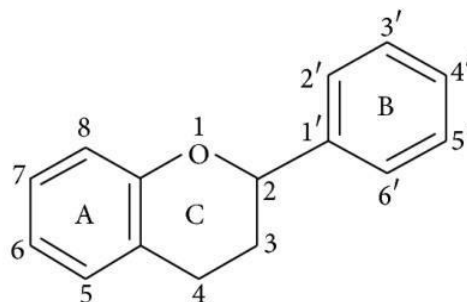
4. Fenolik dan Flavonoid

Senyawa fenolik merupakan komponen dari metabolit sekunder, yang mana dihasilkan dari asam shikimik, fosfat pentose melalui metabolisme fenilpropanoid. Senyawa tersebut mengandung cincin benzene dengan satu atau lebih substitusi hidroksil dan membentuk molekul fenolik sederhana hingga senyawa yang terpolimerasi. Fenolik adalah senyawa yang banyak ditemukan

pada tumbuhan, dan fenol ini didistribusi sepanjang proses metabolisme tumbuhan. Fenolik atau polifenol memiliki banyak varietas seperti flavonoids sederhana, asam fenolat, flavonoid kompleks dan antosianin. Komponen fenolik ini berperan dalam respon pertahanan pada tumbuhan. Selain itu, metabolit fenolik berperan penting dalam proses yang lainnya seperti membuat senyawa yang dapat menarik serangga atau hewan lain untuk membantu penyerbukan, memberi warna pada tumbuhan dan untuk berkamuflase dalam pertahanan terhadap herbivora, serta aktivitas antibakteri dan antijamur.

Senyawa fenolik juga memiliki keuntungan terhadap kesehatan tubuh. Beberapa penelitian senyawa fenolik mampu menghambat penyerapan amilase dalam penyakit diabetes. Senyawa ini didapatkan dari buah dan sayur. Senyawa fenolik, misalnya asam fenolat dan flavonoid dapat meningkatkan manfaat kesehatan dengan mengurangi risiko sindrom metabolik dan komplikasi terkait diabetes tipe 2 dan banyak peneliti telah melaporkan keuntungan dari senyawa fenolik sebagai anti aging, antiinflamasi, antioksidan dan antiproliferasi¹⁷.

Flavonoid merupakan sekelompok senyawa fenolik yang ditemukan pada tumbuhan, sudah lebih dari 4.000 jenis flavonoid yang telah diidentifikasi. Secara kimiawi flavonoid tersusun atas lima belas atom karbon dan memiliki dua cincin benzene yang dihubungkan melalui cincin piramida heterosiklik. Flavonoid dibagi menjadi beberapa kelas seperti flavon (misalnya, flavon, apigenin, dan luteolin), flavonol (misalnya kuersetin, kaempferol, myricetin, dan fisetin), flavanon (misalnya, flavanon, hesperetin, dan naringenin). Struktur umum mereka seperti ada pada Gambar 2.1. Berbagai kelas flavonoid berbeda dalam tingkat oksidasi dan pola substitusi cincin C, sedangkan ada senyawa yang berbeda dalam pola substitusi cincin A dan B.



Gambar 2.1. Struktur umum senyawa flavonoid

5. Ekstrak dan Ekstrak Terpurifikasi

Ekstraksi merupakan suatu metode pemisahan senyawa aktif dari jaringan tanaman ataupun hewan, menggunakan pelarut yang selektif melalui prosedur yang tepat. Ekstrak yang diperoleh dari hasil pemisahan mengandung campuran metabolit yang kompleks, dalam bentuk cair, kental, ataupun serbuk kering. Metode yang umum digunakan untuk pemisahan senyawa aktif tanaman obat yaitu:

a. Maserasi

Proses ini, seluruh bahan yang digunakan ditempatkan pada wadah yang tertutup serta direndam dengan pelarut yang sesuai pada suhu ruangan selama waktu tertentu disertai dengan pengocokan yang teratur sampai seluruh komponen tersebut larut. Cairan penyari berdifusi melalui dinding sel untuk melarutkan komponen-komponen di dalam sel serta menarik keluar komponen tersebut dari sel. Proses pengocokan membantu dalam difusi dan penyebaran pelarut secara merata.

b. Perkolasi

Perkolasi merupakan suatu proses dimana ekstraksi dilakukan menggunakan pelarut yang selalu baru dan umumnya dilakukan pada suhu kamar. Proses ekstraksi dengan perkolasi terdiri atas tahap pengembangan bahan, tahapan maserasi antara, tahap perkolasi sebenarnya (tahap penetasan atau penampungan ekstrak), secara terus menerus sampai diperoleh ekstrak yang diinginkan dengan jumlah 3-4 kali lebih banyak dari bahan awal.

c. Soxhlet

Metode soxhlet adalah suatu metode ekstraksi kontinu pada suhu titik didih pelarut yang digunakan menggunakan alat khusus dengan sejumlah pelarut yang suhunya relatif konstan karena adanya pendingin balik.

d. Ultrasonic Extraction

Proses dengan metode ini menggunakan gelombang ultrasonic pada frekuensi 20 kHz sampai 2000 kHz, sehingga permeabilitas dari dinding sel akan meningkat dan pelepasan isi sel dapat terfasilitasi karena efek mekanik yang ada. Kekurangan dari metode ini yaitu dapat merusak senyawa

aktif yang terkandung di dalam tanaman obat dan membentuk radikal bebas serta terjadi perubahan molekul yang tidak diinginkan²¹.

e. Digesti

Metode digesti merupakan metode ekstraksi dengan cara kinetik / dengan pengadukan secara kontinu menggunakan pemanasan pada temperatur 40 - 50°C. Keuntungan dari penggunaan metode ini adalah kemampuan cairan penyari dalam melarutkan zat yang dikehendaki menjadi lebih besar serta memiliki pengaruh yang sama dengan pengadukan. Faktor-faktor yang mempengaruhi proses ekstraksi ini antara lain pelarut, suhu, waktu ekstraksi, dan proses pengadukan.

6. Tanaman Kepel (*Stelechocarpus burahol* (BI.) Hook f. & Th.)

Tumbuhan kepel atau burahol (*Stelechocarpus burahol* (BI.) Hook f. & Th.) yang memiliki sinonim *Uvaria burahol* Blume merupakan tanaman asli Jawa dan tumbuh juga di Asia Tenggara. Kepel di beberapa daerah di Indonesia dikenal sebagai kecindul, burahol, cindul, simpol dan turalak. Dalam bahasa Inggris tumbuhan ini dikenal sebagai kepel *apple*²².

Klasifikasi ilmiah kepel adalah sebagai berikut²³:

Kingdom : Plantae
Subkingdom : Trachebionta
Superdivisi : Spermatophyta
Divisi : Magnoliophyta
Kelas : Magnoliopsida
Subkelas : Magnoliales
Famili : Annonaceae
Genus : *Stelechocarpus*
Spesies : *Stelechocarpus burahol* (Blume) Hook&Thompson

Pohon kepel tegak dengan tinggi mencapai 25 M. Daunnya berwarna hijau gelap berbentuk lanset (bulat telur), tidak berbulu dan merotal tipis dengan pangkal daun panjangnya mencapai 1,5 cm. Tajuk atau kanopinya berbentuk kubah meruncing (layaknya pohon cemara). Cabang-cabangnya mendatar, sementara batangnya berwarna coklat cenderung hitam dengan diameter berkisar

40 cm. Bunganya muncul pada tonjolan-tonjolan batang adalah bunga yang berkelamin tunggal, mula-mula berwarna hijau kemudian berubah menjadi keputih-putihan. Bunga jantannya terletak di batang sebelah atas dan di cabang-cabang yang lebih tua, berkumpul sebanyak 8-16 kuntum berdiameter 1 cm. Sementara bunga betinanya hanya berada di pangkal batang, diameternya mencapai 3 cm. Buahnya bergerombol antara 1-13 buah. Panjang tangkai buahnya mencapai 8 cm; buah yang matang hampir bulat bentuknya, berwarna kecoklat-coklatan, diameternya 5-6 cm, dan berisi sari buah yang dapat dimakan. Bijinya berbentuk menjorong, berjumlah 4-6 butir, panjangnya sekitar 3 cm. Berat segar buah antara 62-105 g, dengan bagian yang dapat dimakan sebanyak 49% dan bijinya 27% dari berat buah segar. Buah kepel dianggap matang jika digores kulit buahnya terlihat berwarna kuning atau coklat muda²⁴. Secara visual, karakteristik morfologis pohon kepel disajikan pada Gambar 1.

S. burahol secara tradisional digunakan sebagai obat untuk menurunkan kadar asam urat dan diuretik. Fraksi tidak larut petroleum eter dari ekstrak metanol daun kepel mampu menurunkan kadar asam urat, dan hasil identifikasinya menunjukkan adanya flavonoid. Isolat flavonoid dari daun kepel menunjukkan aktivitas antioksidan penangkap radikal DPPH^{8, 25}. Daun kepel mengandung senyawa terpenoid dan flavonoid^{10, 26}.



Gambar 2.2 Daun Kepel (*Stelechocarpus burahol* (BI.) Hook f. & Th.)