

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Penelitian Terdahulu

Penelitian ini mengacu pada penelitian yang dilakukan oleh Zainur *et al.*,(2020) dimana formulasi sediaan lulur krim dari daun sirsak memiliki aktifitas antioksidan yang sangat kuat. Kemudian penelitian yang dilakukan oleh Artini *et al.*, (2012) mendapatkan hasil bahwa Daun sirsak juga berkhasiat sebagai Antioksidan. Oleh karena itu peneliti tertarik untuk melakukan penelitian menggunakan ekstrak etanol nanopartikel daun sirsak sebagai pengganti sediaan kimia untuk mengurangi efek yang terjadi pada pemakaian berulang. Adapun tujuan umum pada penelitian ini adalah untuk mengetahui formulasi gel dari Nanopartikel ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata* Liin) sebagai Antioksidan.

2.2 Landasan Teori

2.2.1 Tanaman



Gambar 2.1 Daun Sirsak (*Annona muricata*) (Sunarjono, 2005).

Sirsak (*Annona muricata* L), termasuk dalam famili *Annonaceae*, merupakan tanaman buah yang banyak ditemukan di wilayah tropis dan subtropis seperti di Amerika Selatan dan Afrika. Buah sirsak banyak dikonsumsi secara langsung maupun dalam bentuk olahan makanan seperti jus, sirup, es krim dan lain-lain. Tidak hanya dimanfaatkan buahnya untuk dikonsumsi, berbagai macam bagian dari tanaman sirsak seperti daun, biji, akar dan buah sudah lama digunakan dalam pengobatan tradisional (Kedari & Khan, 2014).

Annona muricata .L atau tanaman sirsak sebelum menyebar ke Filipina dan Indonesia, berasal dari Amerika tropis seperti Peru, Meksiko dan Argentina. Nama tanaman sirsak di Indonesia beraneka

ragam bergantung pada daerah seperti nangka belanda, nangka seberang dan buah nona (Sunarjono, 2005). Habitat tanaman sirsak tumbuh di daerah beriklim lembab dan berada di dataran rendah hingga dataran tinggi mencapai 1.000 m dpl. Pada dataran beriklim kering dan selama terdapat air tanah dangkal (kurang dari 150 cm), tanaman ini masih mampu tumbuh dan berbuah. Curah hujan yang sesuai antara 1.500 – 2.000 mm per tahun dengan musim kemarau selama 4 – 6 bulan (Sunarjono, 2005).

Klasifikasi dari tumbuhan sirsak yaitu:

Kingdom : Plantae
Divisi : Spermatophyta
Sub Divisi : Angiospermae
Kelas : Dicotyledonae
Ordo : Polycarpiceae
Famili : Annonaceae
Genus : *Annona*
Species : *Annona muricata* L. (Sunarjono, 2005).

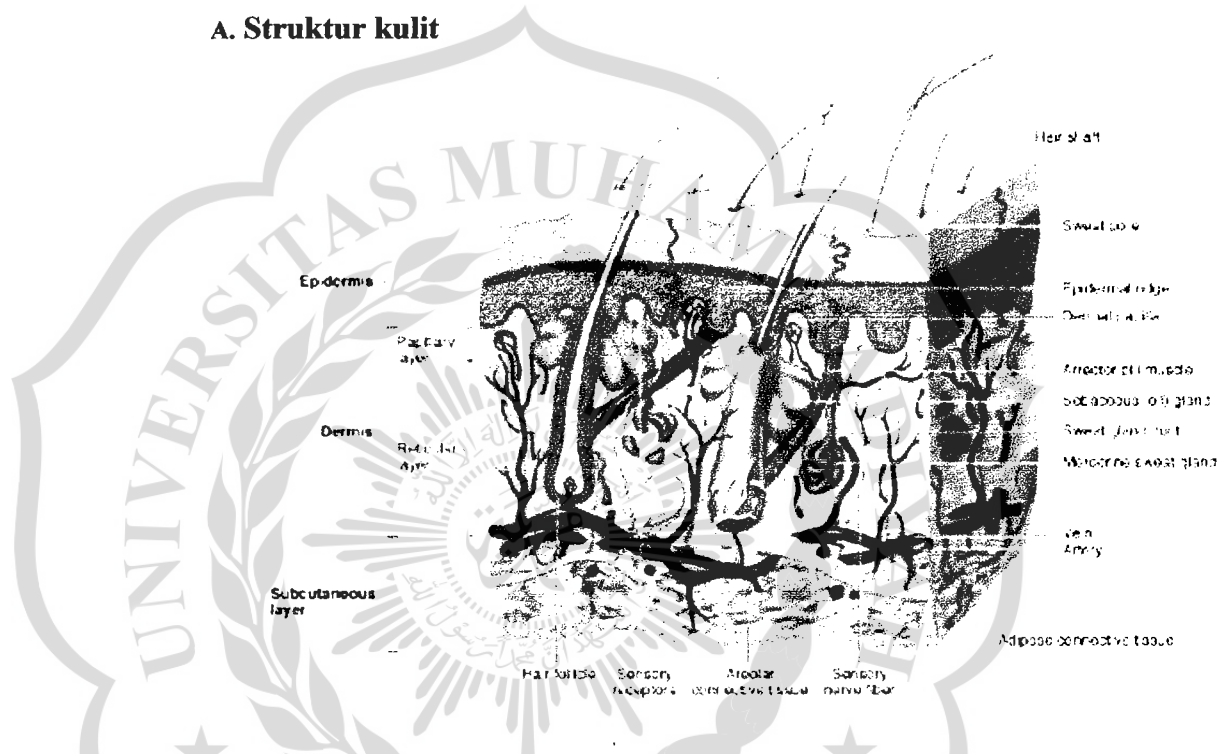
Morfologi dari daun sirsak adalah berbentuk bulat dan panjang, dengan bentuk daun menyirip dan ujung daun meruncing, permukaan daun mengkilap, serta berwarna hijau muda sampai hijau tua. Terdapat banyak putik di dalam satu bunga sehingga di beri nama bunga berpistil majemuk. Sebagian bunga terdapat dalam lingkaran, dan sebagian lagi membentuk spiral atau terpenjar, tersusun secara hemisiklis. Mahkota bunga yang berjumlah 6 sepalum yang terdiri dari dua lingkaran, bentuknya hampir segitiga, tebal, dan kaku, berwarna kuning keputih-putihan, dan setelah tua mekar dan lepas dari dasar bunganya. Bunga umumnya keluar dari ketiak daun, cabang, ranting, atau pohon bentuknya sempurna (Sunarjono, 2005).

2.2.2 Kulit

Kulit berperan sebagai lapisan pelindung tubuh terhadap pengaruh luar, baik pengaruh fisik maupun kimia. Meskipun kulit relatif impermeabel terhadap senyawa kimia, namun dalam

keadaan tertentu kulit dapat ditembus oleh senyawa obat atau bahan berbahaya yang dapat menimbulkan efek terapeutik atau efek toksik yang bersifat lokal atau sistemik. Kulit juga merupakan sawar (*barrier*) fisiologik yang penting karena mampu menahan penembusan bahan gas, cair, maupun padat, baik yang berasal dari lingkungan luar tubuh maupun komponen yang dihasilkan oleh mikroorganismenya (Isriany, 2013).

A. Struktur kulit

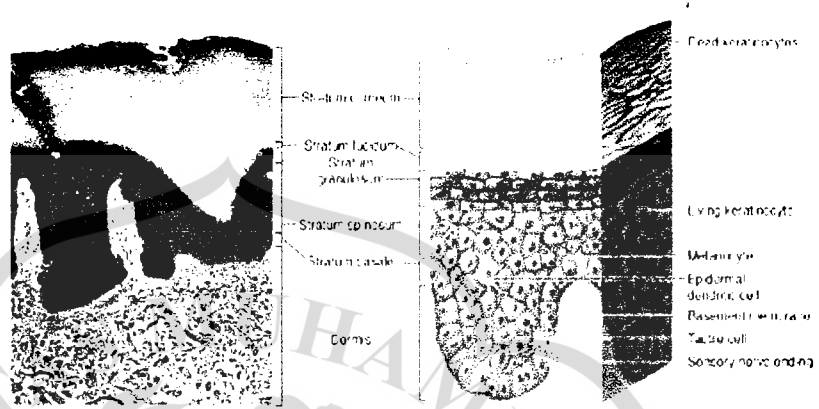


Gambar 2.1 Lapisan-lapisan dan appendiks kulit (Mescher AL, 2010).

Kulit manusia tersusun atas 3 lapisan utama, dari luar ke dalam yakni epidermis (non-viable dan viable epidermis), dermis, dan endodermis. Ketiga lapisan tersebut berbeda dari segi anatomi, morfologi, senyawa penyusun, sifat dan fungsinya. Lapisan terluar merupakan turunan dari ectoderm yang disebut epidermis. Epidermis terhubung dengan dermis oleh taut dermo-epidermic (*dermo-epidermic junction*). Di bawah dermis terdapat lapisan *hypodermis* (endodermis). Setiap lapisan dilalui oleh ujung-ujung saraf dan pembuluh darah. Pembuluh darah yang perifer yang melintasi kulit mengalirkan darah sebanyak 0,3 mL/jam/cm³. Total luas area pembuluh darah intrakutan yang tersedia untuk pelintasan langsung

obat ke sirkulasi sistemik sejumlah 100%-200% dari area kulit. Pada kulit terserbar adneksa kulit berupa folikel rambut dan kelenjar (Isriany, 2013).

a. Epidermis



Gambar 2.3 Lapisan-lapisan epidermis kulit tebal (Mescher AL, 2010.)

Epidermis merupakan lapisan terluar kulit yang mempunyai ketebalan bervariasi antara 50 μm - 1,5 mm, tersusun dari 15-25 sel. Epidermis terbentuk dari lima lapisan sel epitelial squamosa, diantaranya yang paling umum adalah keratinosit. Keratinosit adalah sel-sel yang bertanggung jawab untuk pembentukan keratin, protein struktural dari kulit, rambut dan kuku. Sel-sel ini diyakini terlibat dalam proses imun dengan pertama kali melepaskan immunoglobulin A dan kemudian interleukin-1, yang memicu pengaktifan sel-sel T (Isriany, 2013).

Epidermis berfungsi sebagai penghalang terpenting dari hilangnya air, elektrolit, dan atau nutrisi tubuh, serta menahan masuknya senyawa asing dari luar. Lapisan epidermis terdiri dari *non-viable* epidermis dan *viable* epidermis. Secara anatomi lapisan epidermis terdiri dari 5 lapisan utama yang susunannya lebih dikenal dengan istilah „strata“. Tersusun dari luar ke dalam berturut-turut: *non-viable* epidermis yaitu stratum korneum dan *viable* epidermis yaitu stratum lusidum, stratum granulosum, stratum spinosum, dan stratum basal (germinativum). Kurang lebih setengah dari keratinosit bergerak dari lapisan sel basal ke

atas memulai semua lapisan-lapisan epidermis yang lain. Sambil bergerak melalui lapisan-lapisan, strukturnya berubah dan sel-sel mulai memipih, kehilangan inti, dan akhirnya kering (Isriany, 2013).

1. Stratum korneum (lapisan tanduk: *Horny Layer*)

Stratum korneum merupakan lapisan terluar dari epidermis dan menjadi penghalang utama terhadap kehilangan senyawa endogen serta menjadi penghalang tubuh terhadap pengaruh lingkungan seperti senyawa kimia, mikroba, pelarut, radiasi, elektrik, dan termal. Lapisan ini memiliki ketebalan 10-20 μm yakni berkisar 1%-10% dari total dalam kulit, serta berkontribusi lebih dari 80% terhadap tahanan permeabilitas kulit. Kemampuan ini cukup tinggi untuk menjaga kehilangan air transkutaneus. Dibawah stratum korneum tersusun berturut-turut *viable* epidermis yaitu stratum granulosum, stratum spinosum, dan stratum germinativum, yang terdiri dari sel-sel hidup dan tersusun longgar (Isriany, 2013).

2. Stratum Lucidum (Lapisan bening: *Clear Layer*)

Stratum lucidum terdapat tepat dibawah stratum korneum. Lapisan ini tampak jelas pada kulit tebal dan tidak berambut pada telapak tangan dan kaki. Terdiri dari selapis sel eosinofilik, sangat gepeng atau tipis. Tampak sebagai barisan jernih yang homogen, terdiri atas beberapa lapisan keratin padat, terjalin erat, dan tanpa organel nukleus. Sitoplasma berisi eleidin yaitu protein mirip keratin namun afinitasnya berbeda dengan fosfolipid yang terikat pada proteinnya mungkin berperan dalam absorpsi percutan karena berfungsi pula sebagai sawar (Isriany, 2013).

3. Stratum granulosum (Lapisan Berbutir: *Granular Layer*)

Stratum granulosum tersusun atas tiga sampai lima lapis sel dengan banyak granular berlamella yang mengandung *keratohyalin*, bagian ini berperan dalam pembentukan keratin. Jumlah dan ukuran granula tersebut terus bertambah, bergerak menuju membran sel, dan melepaskan isi lipidnya dengan cara eksositosis ke celah antara stratum korneum dan stratum granulosum. Akibatnya terbentuk sejenis lapisan pada membran sel stratum korneum. Semua sel diatas lapisan ini mati karena letaknya yang sangat jauh dari sumber nutrisi sehingga kebutuhan nutrisi tidak terpenuhi (Isriany, 2013).

4. Stratum spinosum (Spinosus atau *Prickle Layer*)

Sel-sel ini terhubung dengan sel stratum spinosum yang berdekatan dengan sel stratum basal bawahnya oleh suatu jembatan interseluler yang disebut desmosomes. Karakteristik lapisan ini adalah banyaknya filamen yang menonjol dan membedakan morfologi lapisan ini dengan epidermis lainnya. Dilapisan paling atas terdapat organel yang berikatan dengan membran, dikenal sebagai butiran pipih badan Odland. Namun badan odland paling banyak terdapat di dalam stratum granulosum (Isriany, 2013).

5. Stratum basal (Germinatifum)

Lapisan ini terdiri atas selapis sel kuboid atau silindris basofilis yang bertumpu pada lamina basal (membran dasar). Sel-sel melekat satu sama lain dan dengan lapisan diatasnya (stratum spinosum) yang dilekatkan oleh desmosom, serta melekat dengan lapisan dibawahnya (lamina basale) yang dilekatkan oleh hemidesmosom. Sel-sel ini merupakan asal usul dari sel-sel penyusun epidermis. Sel 15 ini berada pada lapisan dasar antara dermis dan sel epidermis yang hidup

(aktif). Pada lapisan ini terdapat melanosit, sel langerhans, sel merkel, dan sel keratinik.

Sel melanosit adalah jenis sel kedua terbesar dari sel epidermis setelah korneosit, ditemukan pada lapisan basal. Rasio keratinosit terhadap melanosit adalah 10:1. Walaupun jumlah melanosit cukup konstan, variasi dalam warna kulit ditentukan oleh ukuran dan jumlah melanosom, atau granul pigmen, yang diproduksi oleh sel-sel ini. Baik ukuran maupun jumlah melanosom lebih tinggi pada individu yang secara alamiah berkulit gelap. Melanosom bermigrasi ke seluruh keratinosit dari epidermis dan menghasilkan pigmen warna, melanin. Individu yang memiliki kulit lebih gelap memiliki jumlah melanin yang lebih banyak daripada mereka yang berkulit terang.

Sel langerhans merupakan jenis sel ketiga terbanyak pada epidermis. Sel-sel ini ditemukan pada stratum spinosum, di atas lapisan basal. Walaupun sel-sel ini merepresentasikan 5% sel pada lapisan ini, sel-sel ini tetap terlibat dalam beberapa aktivitas signifikan, termasuk produksi interleukin-1. Sebagai bagian dari respon imun, induksi penolakan transplantasi kulit, dan pembentukan dermatitis alergi kontak.

Sel keratinik terdiri atas 2 tipe utama, yaitu pertama sel dengan fungsinya sebagai stem sel yang aktif membelah dan menghasilkan sel-sel baru, kemudian yang kedua adalah sel yang menghubungkan epidermis dengan membran dasar (membran yang memisahkan epidermis dengan dermis). Membran ini tebalnya 50-70 nm dan mengandung 2 lapisan yaitu lamina densa dan lamina lucida, terdiri dari protein utama, seperti kolagen tipe IV, laminin, nidogen, dan fibronectin. Kolagen tipe IV ini 16 yang berperan dalam memelihara stabilitas mekanik membran dasar (Isriany, 2013).

b. Dermis

Lapisan ini disebut juga korium, merupakan lapisan kulit yang terletak antara epidermis dan jaringan lemak subkutan. Tebal lapisan sekitar 1-4 mm, tergantung bagian tubuh. Dermis tersusun dari bahan mukopolisakarida. Pada dermis terdapat sel mast dan fibroblast. Sel mast memiliki situs reseptor untuk immunoglobulin E dan mengandung sejumlah senyawa penting, seperti zat yang bereaksi lambat pada proses anafilaksis, prostaglandin E dan histamin. Fibroblast mensintesis komponen penunjang struktural dari kulit (yaitu: serat-serat elastik, kolagen, dan serat retikulum) (Isriany, 2013).

Dermis mengandung jaringan padat dari serabut protein, seperti kolagen, retikulum, dan elastin yang disimpan dalam kelenjar dasar amorf dari mukopolisakarida. Serat elastik diberi nama demikian karena serat inilah yang memberi sifat elastisitas pada kulit. Komponen utama dari serat ini adalah elastin, suatu protein amorf (Isriany, 2013).

Di dalam dermis terdapat adneksa-adneksa (kelenjar) kulit seperti folikel rambut, papilla rambut, kelenjar keringat, saluran keringat, kelenjar sebacea, otot penegak rambut, ujung pembuluh darah dan ujung syaraf, juga sebagian serabut lemak yang terdapat pada lapisan lemak bawah kulit (sub kutis atau hipodermis) (Tranggono, 2007).

Fungsi dermis ini terutama melindungi tubuh dari luka, menjadikan epidermis lebih fleksibel, penghalang terhadap infeksi dan sebagai organ penyimpanan air. Dalam 17 dermis terdapat kapiler darah, ujung-ujung saraf, pembuluh limfa, kelenjar keringat, folikel rambut, dan kelenjar sebacea (Isriany, 2013).

c. Endodermis (Hipodermis: Subkutan)

Hipodermis adalah lapisan terdalam dari kulit, tebalnya 0,5-2 cm tergantung pada umur, ras dan daerah merupakan

kelanjutan dari dermis, terdiri dari jaringan ikat longgar berisi sel lemak, penghubung antara dermis dengan jaringan lain dibawahnya seperti otot. Hipodermis kaya akan jaringan penghubung yang mengandung beberapa serat elastik. Pada beberapa bagian tubuh tertentu terdapat otot polos. Lapisan ini yang melindungi organ sebelah dalam tubuh dari benturan mekanik. Jaringan berlemak mempengaruhi regulasi panas tubuh dan memberikan efek batalan terhadap tekanan eksternal dan cedera (Isriany, 2013).

2.2.3 Radikal Bebas

Radikal bebas merupakan senyawa yang memiliki satu atau lebih elektron yang tidak berpasangan. Karena memiliki jumlah elektron yang ganjil sehingga adanya elektron yang tidak berpasangan tersebut yang dapat menyebabkan senyawa tersebut sangat tidak stabil sehingga mencari pasangan dengan cara menyerang dan mengikat elektron molekul yang berada di sekitarnya yang kemudian menghasilkan senyawa radikal baru dan seterusnya hingga terjadi reaksi berantai yang dapat mengembalikan kesetimbangannya (Sayuti dan Yenrina., 2012). Senyawa ini terbentuk di dalam tubuh, dipicu oleh bermacam-macam faktor. Radikal bebas bisa terbentuk, misalnya, ketika komponen makanan diubah menjadi bentuk energi melalui proses metabolisme, karna pada proses metabolisme seringkali terjadi kebocoran elektron. Dalam kondisi demikian, mudah sekali terbentuk radikal bebas, seperti anion superoksida, hidroksil dan lain-lain. Radikal bebas juga dapat terbentuk dari senyawa lain yang sebenarnya bukan merupakan radikal bebas, tetapi mudah berubah menjadi radikal bebas. Misalnya hidrogen peroksida (H_2O_2), ozon dan lain-lain, dimana senyawa tersebut sering diistilakan sebagai *Reactive Oxygen Species* (ROS).

Senyawa radikal bebas dalam kadar yang rendah diperlukan oleh tubuh dalam melawan radang, membunuh bakteri, sintesis DNA dan perangsangan kapasitas spermatozoa termasuk reaksi akrosom,

namun dalam kadar berlebihan dapat menyebabkan terjadinya penyakit degeneratif seperti jantung koroner dan kanker (Leong & Shui, 2001).

2.2.4 Antioksidan

Antioksidan merupakan senyawa yang memiliki kemampuan dalam menunda, memperlambat, atau menghambat reaksi oksidasi (Pokorny *et al.*, 2001). Antioksidan menghambat reaksi oksidasi dengan cara memberikan elektron (elektron donor) atau reduktan. Antioksidan memiliki berat molekul yang kecil, tetapi memiliki kemampuan dalam menginaktivasi berkembangnya reaksi oksidasi dengan cara mencegah terbentuknya radikal. Antioksidan juga merupakan 9 senyawa yang dapat menghambat reaksi oksidasi dengan mengikat radikal bebas dan molekul yang sangat reaktif (Winarsi, 2007). Senyawa antioksidan memegang peranan penting dalam pertahanan tubuh terhadap pengaruh buruk yang disebabkan radikal bebas.

Sumber-sumber antioksidan dapat dikelompokkan menjadi dua kelompok, diantaranya antioksidan alami yang merupakan antioksidan yang didapatkan dari hasil ekstraksi bahan alam, kemudian antioksidan sintetik yang didapatkan dari hasil sintesis reaksi kimia (Winarno, 1997). Contoh antioksidan alami adalah senyawa-senyawa yang terdapat dalam bahan alam/ bahan makanan seperti senyawa-senyawa turunan fenol, flavonoid, vitamin C, dan E (Febriani, 2012). Senyawa antioksidan alami dalam tumbuhan umumnya adalah senyawa fenolik dan polifenolik, seperti golongan flavonoid, turunan asam sinamat, kumarin, tokoferol, dan asam-asam organik polifungsional. Golongan flavonoid yang memiliki fungsi sebagai antioksidan meliputi flavon, flavanol, isoflavon, katekin dan kalkon, sedangkan turunan asam sinamat meliputi asam kafeat, asam ferulat, asam klorogenat, dan lain-lain (Santoso, 2005).

2.2.5 Uji Antioksidan

Pengujian antioksidan dapat dilakukan dengan beberapa metode, salah satunya metode DPPH. Metode DPPH sendiri merupakan metode yang relatif sederhana, cepat, mudah dan peka serta hanya memerlukan

sedikit sampel. Senyawa antioksidan akan mengalami reaksi dengan radikal DPPH melalui mekanisme donasi atom hidrogen dan menyebabkan terjadinya peristiwa pelutruhan warna DPPH dari ungu ke kuning yang kemudian dilakukan pengukuran pada panjang gelombang 517 nm (Blois, 1985).

DPPH terdiri dari sebuah radikal bebas dalam suatu molekul dan dikombinasi dalam bentuk kompleks yang stabil dengan senyawa radikal bebas lainnya (Roth dan Blaschee, 1994). DPPH merupakan radikal hidrazil yang stabil, berwarna ungu, tidak berpotensi membentuk dimer dalam keadaan padat maupun dalam larutan meskipun dalam kondisi suhu rendah (Forrester *et al.*, 1968).

2.2.6 Spektrofotometer UV-Vis

Spektrofotometer UV-Vis merupakan salah satu jenis spektroskopi yang sering digunakan dalam analisis kimia dan biologi. Spektrofotometer ini didasarkan pada interaksi antara materi dengan radiasi elektromagnetik. Apabila seberkas radiasi (cahaya) dikenakan pada cuplikan (larutan sampel), maka sebagian dari cahaya diserap oleh molekul – molekul sesuai dengan struktur dari molekul. Setiap senyawa dalam sampel memiliki tingkatan tenaga yang spesifik. Bila cahaya mempunyai perbedaan energi antara tingkatan dasar dan tingkatan tereksitasi yang mengenai cuplikan, maka elektron – elektron pada tingkatan dasar akan dieksitasi ke tingkatan tereksitasi, dan sebagian energi cahaya yang sesuai diserap dengan panjang gelombang ini. Elektron yang tereksitasikan melepaskan tenaga melalui proses radiasi panas dan akan kembali pada tingkatan dasar lagi. Perbedaan energi antara tingkat dasar dengan tingkat tereksitasi yang spesifik untuk tiap – tiap bahan/senyawa menyebabkan frekuensi yang diserap juga berbeda – beda (Sastrohamidjojo, 2001).

Spektrofotometer adalah alat yang terdiri dari spektrometer dan fotometer. Spektrometer menghasilkan sinar dari spektrum dengan panjang gelombang tertentu dan fotometer adalah alat pengukur intensitas cahaya yang ditransmisikan, direfleksikan atau diemisikan

sebagai fungsi dari panjang gelombang (Khopkar, 2007). Suatu spektrofotometer UV-Vis dapat mengukur dan merekam spektrum senyawa tumbuhan dalam bentuk larutan. Spektrum tampak terentang panjang dari 400 nm (ungu) sampai 750 nm (merah), sedangkan spektrum ultraviolet terentang dari 100 nm sampai 400 nm (Fessenden, 1994). Suatu spektrofotometer tersusun dari sumber spektrum tampak yang kontinu, monokromator, sel pengabsorpsi untuk larutan sampel atau blanko dan suatu alat untuk mengukur perbedaan absorpsi antara sampel dan blanko ataupun perbandingan (Khopkar, 2007).

Pendeteksian senyawa dengan cara sederhana menggunakan spektrofotometer ultraviolet dilakukan pada panjang gelombang 254 nm dan 366 nm. Radiasi senyawa pada panjang gelombang 254 nm menunjukkan radiasi gelombang pendek, sedangkan pada panjang gelombang 366 nm menunjukkan radiasi panjang gelombang. Bila senyawa menyerap sinar UV, maka akan tampak sebagai bercak gelap pada latar belakang yang berfluoresensi (Stahl, 1985).

Suatu spektrofotometer UV-Vis dapat mengukur dan merekam spektrum senyawa tumbuhan dalam bentuk larutan. Spektrum tampak terentang panjang dari 400 nm (ungu) sampai 750 nm (merah), sedangkan spektrum ultraviolet terentang dari 100 nm sampai 400 nm (Fessenden, 1994).

2.2.7 Ekstraksi

Ekstraksi adalah penyarian atau penarikan komponen kimia yang terdapat dalam bahan alam baik dari tumbuhan, hewan, biota laut dengan pelarut organik tertentu (Dirjen POM, 1986). Ekstrak adalah sediaan kering, kental atau cair dibuat dengan menyari simplisia nabati atau hewani menurut cara yang cocok, di luar pengaruh cahaya matahari langsung. Ekstrak kering harus mudah digerus menjadi serbuk (Dirjen POM, 1979).

A. Maserasi

Maserasi adalah salah satu metode ekstraksi yang sederhana dan sering di gunakan. Maserasi merupakan salah satu jenis metode

ekstraksi tanpa sistem pemanasan atau dikenal dengan istilah ekstraksi dingin, sehingga maserasi merupakan teknik ekstraksi yang dapat digunakan untuk senyawa yang tidak tahan panas ataupun tahan panas.

Maserasi memiliki prinsip kerja yaitu pengikatan atau pelarutan zat aktif berdasarkan sifat kelarutannya dalam suatu pelarut (*like dissolved like*), pelarut yang umum digunakan adalah pelarut yang bersifat non-polar atau non-air, mekanismenya cairan penyari menembus dinding sel dan masuk ke dalam rongga sel yang mengandung zat aktif, kemudian zat aktif tersebut akan larut karena adanya perbedaan konsentrasi antara larutan di dalam dan di luar sel maka akan terdesak dan keluar dari rongga. Peristiwa ini terjadi berulang kali sampai terjadi keseimbangan konsentrasi di dalam dan di luar sel. Kelebihan dari ekstraksi dengan metode maserasi adalah unit alat yang digunakan sederhana, biaya operasional relatif rendah, sedangkan kelemahannya adalah proses penyariannya yang tidak sempurna, karena zat aktif hanya mampu terekstraksi 50% saja, dan prosesnya juga mengalami waktu yang cukup lama.

2.2.8 Nanopartikel

Nanopartikel adalah partikel berukuran 1-100 nanometer dan kebanyakan metode menyarankan sebaiknya ukuran diameter partikel antara 200 dan 400 nm. Dalam bidang farmasi, terdapat dua pengertian nanopartikel yaitu senyawa obat melalui suatu cara dibuat berukuran nanometer (nanokristal) dan suatu obat dienkapsulasi dalam suatu sistem pembawa berukuran nanometer, yaitu *nanocarrier* (Rachmawati, 2007). Pada sistem ini obat dapat terperangkap, dilarutkan, atau dienkapsulasi pada nanopartikel matriks (Mohanraj & Chen, 2006).

Nanopartikel mempunyai luas permukaan yang besar serta jumlah atom yang banyak di permukaan, sehingga memiliki energi permukaan dan tegangan permukaan yang rendah yang memudahkan partikel menembus ke dalam membran sel. Sifat-sifat tersebut dapat diubah-ubah dengan mengatur ukuran material, komposisi kimianya,

memodifikasi permukaan, dan mengatur interaksi antarpartikel (Greco, 2002).

Nanopartikel kitosan dapat diserap oleh organ tubuh manusia yang memiliki kemampuan penetrasi membran berukuran nano seperti pada ginjal, hati dan paru-paru (Gaumet, 2008). Pada nanopartikel kitosan penyebaran ukuran partikel sangat fundamental. Partikel dengan penyebaran yang sempit akan menghasilkan loading dan penghantaran obat yang lebih efisien (Fan, 2012).

Kitosan merupakan polisakarida yang banyak terdapat di alam setelah selulosa. Kitosan merupakan suatu senyawa poli (*N-amino-2-deoksi- β -D-glukopiranos*) atau glukosamin hasil deasetilasi kitin/poli (*N-asetil-2-amino-2-deoksi- β -D glukopiranos*). Kitosan mempunyai sifat spesifik yaitu adanya sifat bioaktif, biokompatibel, pengkelat, antibakteri dan dapat terbiodegrasi (Ramadhan *et al.*, 2010).

Penelitian yang dilakukan Bhumkar dan Varsha (2006) mempelajari pembuatan partikel kitosan dengan TPP dengan metode ionotropic gelation. Kitosan yang diikat silang secara ionik menunjukkan derajat pengembangan yang rendah. Kitosan yang terikat silang ini juga mudah diatur sesuai dengan fungsi yang diinginkan, seperti hidrofilitas, kerapatan, dan kristalinitas.

A. Kelebihan dan Kekurangan Nanopartikel

a. Kelebihan Nanopartikel

Beberapa kelebihan nanopartikel adalah kemampuan untuk menembus ruang-ruang antar sel yang dapat ditembus oleh partikel koloidal. Selain itu, nanopartikel fleksibel untuk dikombinasikan dengan berbagai teknologi lain. Kemampuan ini membuka potensi luas untuk dikembangkan pada berbagai keperluan dan target. Kelebihan lain adalah adanya peningkatan afinitas dari sistem karena peningkatan luas permukaan kontak pada jumlah yang sama (Buzea *et al.*, 2007).

b. Kekurangan Nanopartikel

Disamping kelebihanannya, nanopartikel juga memiliki beberapa kekurangan, antara lain: nanopartikel susah dalam penanganan dan penyimpanan karena mudah teragregasi nanopartikel tidak cocok untuk obat dengan dosis besar karena ukurannya kecil, nanopartikel dapat memasuki bagian tubuh yang tidak diinginkan yang dapat menimbulkan akibat yang berbahaya, misalnya dapat menembus membran inti sel dan menyebabkan kerusakan genetik yang tidak diinginkan atau mutasi (Rawat *et al.*, 2006).

2.2.9 Metode Gelasi Ionik

Salah satu metode yang digunakan dalam pembuatan nanopartikel adalah dengan gabungan kompleks koaservasi atau gelasi ionik. Kompleks koaservasi atau gelasi ionik dapat diinduksi dalam sistem yang mempunyai dua dispersi koloid hidrofilik dan mempunyai muatan yang berlawanan. Netralisasi muatan positif oleh muatan negatif menyebabkan pemisahan kompleks (Napsah & Wahyuningsih, 2013). Mekanisme terbentuknya formulasi nanopartikel kitosan ini berdasarkan pada interaksi elektrostatik antar gugus amina kitosan dengan gugus bermuatan negatif dari suatu polianion (Tiyaboonchai, 2003). Menurut penelitian yang dilakukan Dustgania, *et al* (2008), nanopartikel yang dibuat dengan metode gelasi ionik dengan komposisi kitosan dan natrium tripolifosfat didalamnya akan menghasilkan nanopartikel dengan ukuran 250-350 nm dengan efisiensi penjerapan zat aktif sekitar 72,2%.

Kitosan dilarutkan pada larutan dengan pH asam untuk mengubah gugus amina ($-NH^2$) menjadi terionisasi positif ($-NH^{3+}$). Gugus yang telah terionisasi positif ini selanjutnya mampu membentuk interaksi ionik dengan obat yang bermuatan negatif (Bhumkar & Pokharkar, 2006). Secara keseluruhan, sistem yang terbentuk cenderung menyisakan gugus amonium bebas yang akan saling tolak-menolak sehingga melemahkan kompleks nanopartikel yang telah terbentuk.

Oleh karena itu, perlu ditambahkan adanya suatu pengikat silang (*crosslinker*) yang mampu menstabilkan muatan positif yang tersisa. Pengikat silang ini harus berupa poli-anion, dan salah satu yang banyak digunakan adalah anion tripolifosfat (TPP) (Kafshgari *et al.*, 2011). Meskipun demikian, sistem ini memiliki kelemahan yaitu stabilitasnya sangat dipengaruhi oleh tingkat keasaman, dimana variasi pH akan mempengaruhi ionisasi kitosan yang pada akhirnya mempengaruhi kekuatan ikatan pada kompleks. Nanopartikel dibentuk secara spontan akibat pengadukan mekanis pada suhu kamar. Ukuran muatan permukaan partikel dapat dimodifikasi dengan memvariasi rasio kitosan terhadap bahan penstabil (*stabilizer*) (Irianto & Muljanah, 2011).

2.2.10 Gel

Gel/jelly adalah adalah suatu salep yang lebih halus, umumnya cair dan mengandung sedikit atau tanpa lilin, dipergunakan terutama pada membrane mukosa, sebagai pelicin atau dasar salep terdiri dari campuran sederhana dari minyak dan lemak dengan titik lebur rendah. *Washable jelly* mengandung mucilagines seperti Gom, Tragacanth, Amylum, Pektin, dan Alginat. Sebagai contoh *Starch Jellies* (10 Amylum dengan air mendidih) (Anief, 1993).

Makromolekul pada sediaan gel disebarkan keseluruhan cairan sampai tidak terlihat ada batas diantaranya, disebut dengan gel satu fase. Jika masa gel terdiri dari kelompok-kelompok partikel kecil yang berbeda, maka gel ini dikelompokkan dalam sistem dua fase (Ansel, 1989). Polimer-polimer yang biasa digunakan untuk membuat gel-gel farmasetik meliputi gom alam tragakan, pektin, karagen, agar, asam alginat, serta bahan-bahan sintesis dan semisintesis seperti metil selulosa, hidroksietil selulosa, karboksimetil selulosa, dan karbopol yang merupakan polimer vinil sintesis dengan gugus karboksil yang terionisasi. Gel dibuat dengan proses peleburan, atau diperlukan suatu prosedur khusus berkenaan dengan sifat mengembang dari gel (Lachman *et al.*, 1994).

Dasar sediaan gel yang umum digunakan adalah:

A. Dasar gel hidrofobik

Dasar gel hidrofobik umumnya terdiri dari partikel-partikel anorganik, bila ditambahkan ke dalam fase pendispersi, hanya sedikit sekali interaksi antara kedua fase. Berbeda dengan bahan hidrofilik, bahan hidrofobik tidak secara spontan menyebar, tetapi harus dirangsang dengan prosedur yang khusus (Ansel, 1989).

B. Dasar gel hidrofilik

Dasar gel hidrofilik umumnya terdiri dari molekul-molekul organik yang besar dan dapat dilarutkan atau disatukan dengan molekul dari fase pendispersi. Istilah hidrofilik berarti suka pada pelarut. Umumnya daya tarik menarik pada pelarut dari bahan-bahan hidrofilik kebalikan dari tidak adanya daya tarik menarik dari bahan hidrofobik. Sistem koloid hidrofilik biasanya lebih mudah untuk dibuat dan memiliki stabilitas yang lebih besar. Gel hidrofilik umumnya mengandung komponen bahan pengembang, air, humektan dan bahan pengawet (Ansel, 1989).

Keuntungan sediaan gel

Beberapa keuntungan sediaan gel (Voigt 1994) adalah sebagai berikut:

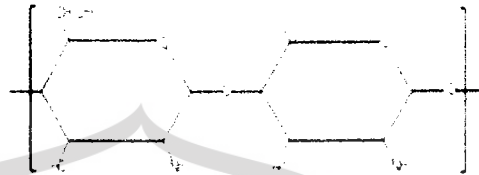
- a. Kemampuan penyebarannya baik pada kulit
- b. Efek dingin, yang dijelaskan melalui penguapan lambat dari kulit
- c. Tidak ada penghambatan fungsi rambut secara fisiologis
- d. Kemudahan pencuciannya dengan air yang baik
- e. Pelepasan obatnya baik

Tingginya kandungan air dalam sediaan gel dapat menyebabkan terjadinya kontaminasi mikroba, yang secara efektif dapat dihindari dengan penambahan bahan pengawet. Untuk upaya stabilisasi dari segi mikrobial di samping penggunaan bahan-bahan pengawet seperti dalam balsam, khususnya untuk basis ini sangat cocok pemakaian metil dan propil paraben yang umumnya disatukan dalam bentuk larutan pengawet. Upaya lain yang diperlukan adalah perlindungan terhadap penguapan yaitu untuk menghindari masalah pengeringan. Oleh karena itu untuk menyimpannya lebih baik menggunakan tube. Pengisian ke

dalam botol, meskipun telah tertutup baik tetap tidak menjamin perlindungan yang memuaskan (Voigt, 1994).

2.2.10 Identifikasi Formulasi

A. Kitosan



Gambar 2.4 Struktur Kitosan (Rismana *et al.*, 2014).

Kitosan senyawa yang digunakan untuk menstabilkan ukuran. Menurut Tiyaboonchai (2003), kitosan adalah suatu polimer dari sakarida (polisakarida) yang didapatkan dari proses deasetilasi senyawa kitin yang terkandung didalam kulit luar hewan golongan Crustacea contohnya udang, kepiting, dan lainnya. Kitosan merupakan salah satu polimer yang banyak dikembangkan dan diteliti untuk aplikasinya dalam bidang farmasetika karena memiliki sifat *biocompatible*, *biodegradable*, dan tidak memiliki efek toksik.

Kitosan memiliki sifat-sifat yang ideal sebagai polimer nanopartikel, sifat-sifat tersebut yaitu: mudah disintesis, murah, *biocompatible*, *biodegradable*, *non immunogenic*, *non-toxic*. Pada pembuatan nanopartikel menggunakan kitosan tidak melibatkan panas, tekanan tinggi, ataupun pelarut organik. Kitosan dapat diaplikasikan untuk obat dengan molekul kecil, protein, dan polinukleotida (Tiyaboonchai, 2003).

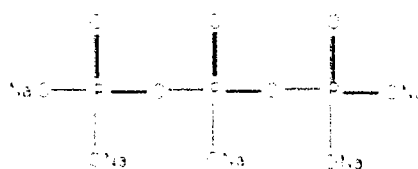
Kitosan merupakan biopolimer alami yang menarik disebabkan adanya gugus amino reaktif dan grup fungsional hidroksil. Kitosan memiliki karakteristik biokompatibilitas yang diinginkan serta kemampuan untuk meningkatkan permeabilitas membran. Oleh karenanya, kitosan merupakan salah satu matriks imobilisasi yang paling menjanjikan karena memiliki kemampuan membentuk membran, sifat adesi yang baik, harga murah, tidak

beracun, kekuatan mekanis dan hidrofilitas yang tinggi serta perbaikan stabilitas (Nakorn, 2008).

Kitosan sangat sukar larut dalam air dan tidak larut dalam etanol 95%, pelarut organik lain, dan larutan netral atau basa pada pH di atas 6,5. Kitosan mudah larut dalam larutan asam organik encer maupun pekat (Rowe *et al.*, 2009). Menurut Tiyaboonchai (2003), salah satu aplikasi kitosan yang banyak diteliti adalah kemampuannya sebagai polimer dalam membentuk nanopartikel dan telah banyak diteliti bahwa nanopartikel kitosan sebagai pembawa obat untuk penghantaran obat secara oral maupun topikal. Penggunaan biopolimer sebagai bahan dalam formulasi obat ini secara umum karena beberapa alasan yaitu bersifat inert terhadap bahan aktif namun kompatibel untuk dilakukan kombinasi dan memiliki karakter khusus misalnya pada penggunaan berbagai derivat polimer gula (Schellenkens *et al.*, 2012), memiliki kemampuan membentuk jaringan sehingga dapat dikembangkan sebagai sistem pembawa berupa matriks partikel, manik (*beads*), atau *patch* misalnya HPMC, PLGA, pektin, alginat dan kitosan, serta memiliki gugus fungsi yang melimpah sehingga memungkinkan pengikatan molekul obat dalam jumlah yang memadai pada sistem secara keseluruhan atau dapat disebut memiliki efisiensi penjerapan yang tinggi.

Polimer yang paling sesuai dapat ditentukan dengan berbagai cara dan pertimbangan, yaitu dengan penentuan jenis ikatan yang paling optimal antara gugus fungsi dengan molekul obat, kelebihan spesifik polimer dalam proses biofarmasetis, dengan pendekatan optimasi beberapa alternatif polimer, maupun dengan menggunakan kombinasi beberapa pertimbangan tersebut (Martien *et al.*, 2012).

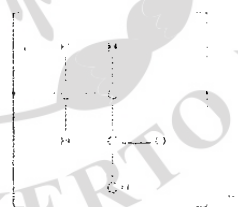
B. Natrium Tripolifosfat (NaTPP)



Gambar 2.5 Struktur kimia NaTpp (Rismana *et al.*, 2014).

Tripolifosfat dalam nanopartikel sambung silang multi ion digunakan sebagai pasangan ion dari kitosan. Sifatnya sebagai anion multivalen yang dapat membentuk ikatan sambung silang dengan kitosan menjadi alasan penggunaan tripolifosfat. Berdasarkan penelitian yang dilakukan Yu Shin, *et al* (2008) menyebutkan bahwa penggunaan tripolifosfat sebagai salah satu pasangan ion kitosan akan memberikan hasil nanopartikel yang dapat lebih stabil dan memiliki karakter penembusan membran yang lebih baik. Yu Shin, *et al* (2008) mengungkapkan bahwa pada nanopartikel sambung silang multi ion, tripolifosfat berperan sebagai komponen anion multivalen yang dapat membentuk ikatan sambung silang dengan kitosan yang memiliki sifat kationik.

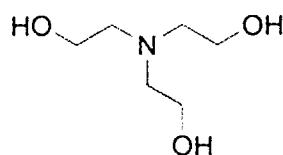
C. Carbomer 940



Gambar 2.6 Struktur Carbomer (Rowe *et al.*, 2009)

Carbomer 940 berbentuk, berwarna putih, higroskopis, halus, bersifat asam, memiliki sedikit karakteristik bau. Larut dalam air, etanol 95% dan gliserin. Memiliki viskositas antara 40.000 - 60.000 Cp. Range konsentrasi sebagai bahan pengembang gel (*gelling agent*) adalah 0,5 - 2% (Rowe *et al.*, 2009).

D. TEA (Trietilenamine)



Gambar 2.7 Struktur kimia Trietilamine (Rowe *et al.*, 2009).

Trietilamine berbentukjernih, cairan kental yang berwarna kuning serta sedikit bau ammonia, sangat higroskopis, berwarna coklat apabila terpapar udara dan cahaya, larut dalam kloroform. Range konsentrasi yang di gunakan sebagai penstabil pH adalah 2 - 4% (Rowe *et al.*, 2009).

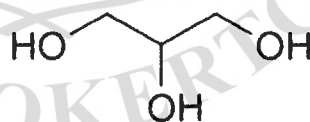
E. Metilparaben



Gambar 2.8 Struktur kimia Metilparaben (Nipagin) (Rowe *et al.*, 2009)

Metilparaben berbentuk kristal, berwarna putih dan tidak berbau, kelarutan terhadap etanol yakni 1:2, sedangkan terhadap air yakni 1:400, 1:50 (pada suhu 50°C), dan 1:30 (pada suhu 80°C). Range konsentrasi yang digunakan dalam sediaan topikal adalah 0,02 - 0,3% (Rowe *et al.*, 2009).

F. Gliserin



Gambar 2.9 Struktur kimia Gliserine (Rowe *et al.*, 2009)

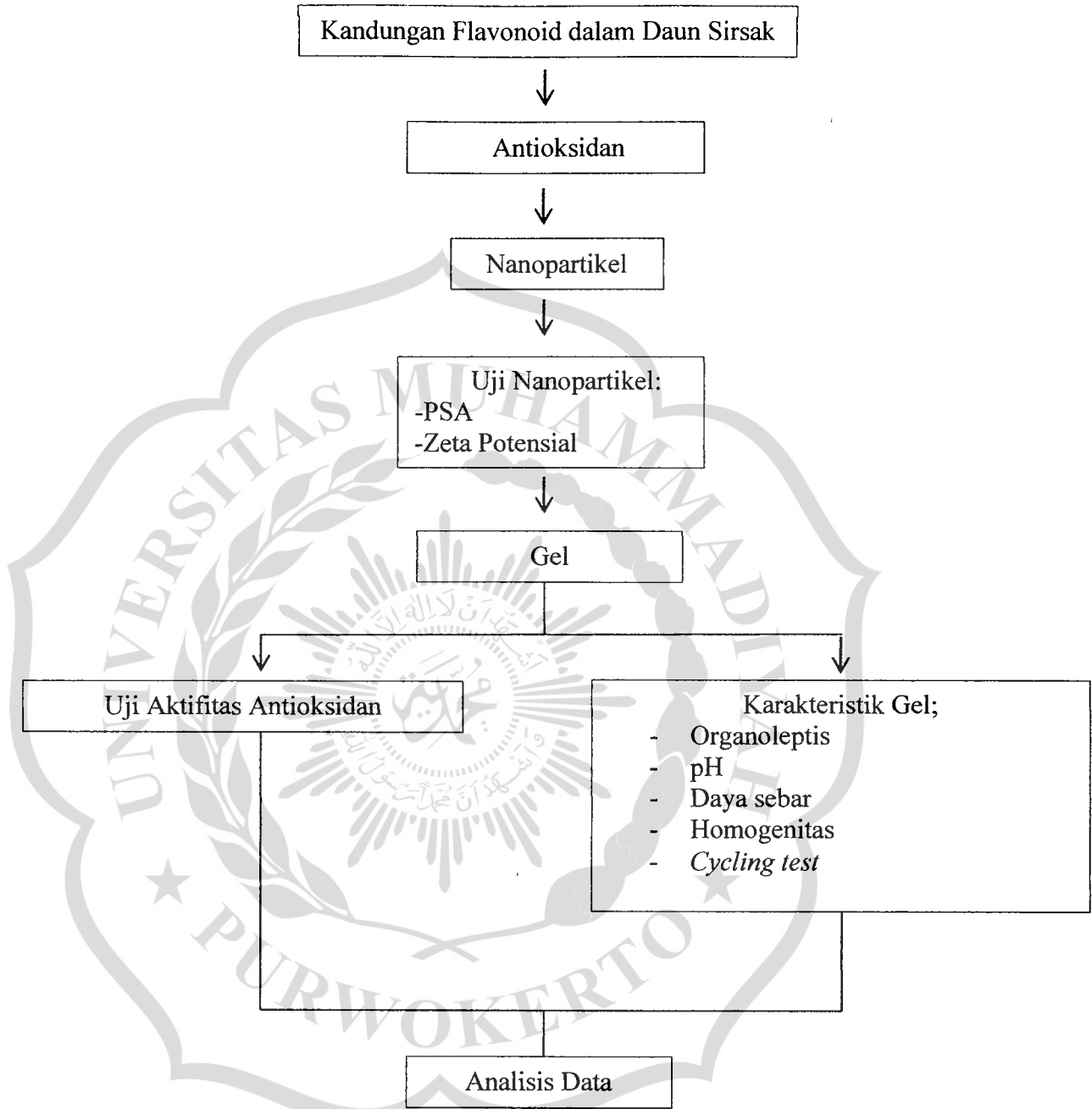
Gliserin berwarna putih, rasanya tawar seperti lendir, hampir tidak berbau, berbentuk butir bulat, mudah teroksidasi, dapat bercampur dengan air dan dengan etanol, tidak larut dalam kloroform, eter, minyak lemak, dan minyak menguap. Range konsentrasi sebagai humektan dalam sediaan gel adalah $\leq 30\%$ (Rowe *et al.*, 2009).

G. Aquadest

Aquadest tidak berwarna, jernih, tidak berasa, tidak berbau, berbentuk cairan, stabil di udara (Depkes RI, 1979).



2.3 Kerangka konsep



2.4 Hipotesis

Formulasi Gel dari nanopartikel ekstrak etanol daun sirsak dapat berkhasiat sebagai Antioksidan.

