



UNIVERSITAS INDONESIA

**UJI PENETRASI KRIM LIPOSOM YANG MENGANDUNG
FRAKSI DIKLOROMETANA DARI EKSTRAK METANOL -
KULIT BUAH MANGGIS (*Garcinia mangostana* L.) SEBAGAI
ANTIOKSIDAN**

TESIS

**DESY MULIANA WENAS
1006787174**

**UNIVERSITAS INDONESIA
FAKULTAS FARMASI
PROGRAM STUDI MAGISTER HERBAL
DEPOK
JULI 2013**



UNIVERSITAS INDONESIA

**UJI PENETRASI KRIM LIPOSOM YANG MENGANDUNG
FRAKSI DIKLOROMETANA DARI EKSTRAK KULIT BUAH
MANGGIS (*Garcinia mangostana* L.) SEBAGAI ANTIOKSIDAN**

TESIS

Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Magister Sains

**DESY MULIANA WENAS
1006787174**

**UNIVERSITAS INDONESIA
FAKULTAS FARMASI
PROGRAM STUDI MAGISTER HERBAL
DEPOK
JULI 2013**

ABSTRACT

Name : Desy Muliana Wenas

Program Study: Graduate Herbal

Title : Skin Penetration Test of Liposome Cream that Contains Fraction of Dichloromethane from Methanol Extract of Mangosteen (*Garcinia mangostana* L.) Pericarp As Antioxidant

Liposome is a drug carrier system that can enhance the effectiveness of drug delivery which is made from the lipid that easily penetrated into the skin. The methanol extract of mangosteen pericarp (*Garcinia mangostana* L.) has been proved rich in xanthone compounds that have very high potential of antioxidant activity, especially the fractionation of dichloromethane (FD). The aim of this study to test the penetration ability of liposomal cream throughout mouse's skin. The FD has been used in making liposome as triploid. The precipitate of liposome with the best entrapment efficiency of liposome (77,09%) is used in making liposomal cream (LC) with 5%, 10% and 15% concentration. The liposome had been made as triploid and the precipitate of the liposome with the best entrapment efficiency will be used in LC. The three dosage forms and FD cream was examined their physical stability and penetration ability by in vitro Franz Diffusion Cell test using *Sprague-Dawley* rat abdomen skin as diffusion membrane. Total cumulative penetration of α -mangostin from 5%, 10% and 15% (LC) and FDC were $1,65 \pm 2,22$; $3,95 \pm 0,13$; $8,27 \pm 0,14$; and $3,44 \pm 0,27$ $\mu\text{g}/\text{cm}^2$. The percentage of penetrated α -mangostin from 5%, 10% and 15% LCs and DFC were $1,43 \pm 1,92$ %; $1,72 \pm 0,06$ %; $2,4 \pm 0,04$ %; dan $0,24 \pm 0,02$ % respectively. Flux of α -mangostin from 5%, 10% and 15% LCs and DFC were $0,058 \pm 0,07$; $0,088 \pm 0,04$; $0,349 \pm 0,25$; $0,22 \pm 0,046$ $\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{hour}$, respectively. Penetration ability of 15% LC is higher than FDC, 5% and 10% LCs. The method was used in this study the reduction of DPPH (2,2-Diphenyl-1-pikril hidrazil) to determine the IC_{50} value of LC. IC_{50} values of the FD was 17.47 ppm. The best antioxidant activity with AEAC value 187.861 ppm is penetration sample of 10% LC.

Keywords : antioxidant, Cell Diffusion Franz, dichloromethane fraction, DPPH, entrapment efficiency, liposome cream, mangosteen pericarp

xvii + 177 pages : 30 pictures; 4 tables; 90 appendices

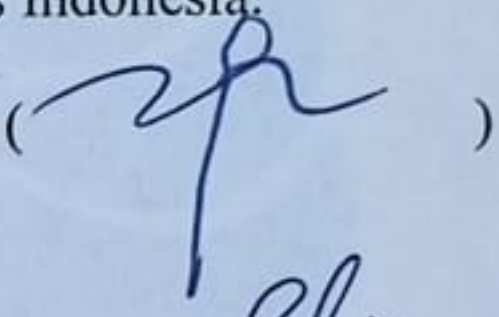
Bibliography : 89 (1982-2013)

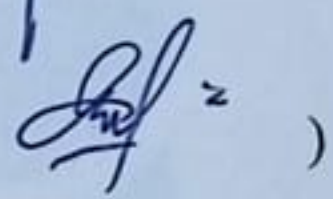
HALAMAN PERSETUJUAN

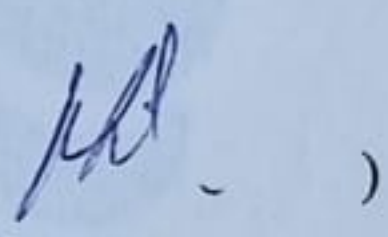
Tesis ini diajukan oleh :

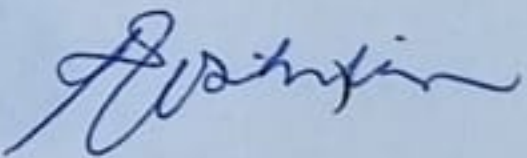
Nama : Desy Muliana Wenas
NPM : 1006787174
Program Studi : Magister Herbal
Judul Proposal : Uji Penetrasi Krim Liposom Yang Mengandung Fraksi Diklorometana dari Ekstrak Metanol Kulit Buah Manggis (*Garcinia mangostana* L.) Sebagai Antioksidan

Telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Magister Sains pada program studi Magister Herbal, Fakultas Farmasi, Universitas Indonesia.

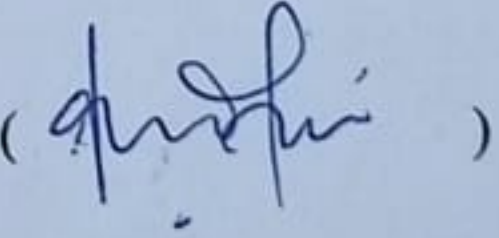
Pembimbing I Dr. Mahdi Jufri M.Si., Apt. ()

Pembimbing II Dr. Berna Elya Apt., M.Si., Apt. ()

Ketua Sidang Dr. Abdul Munim, M.Si., Apt. ()

Sekretaris Pharm. Dr. Joshita Djajadisastra, MSi., Apt. ()

Penguji I Dr. Iskandarsyah, M Si., Apt. ()

Penguji II Dr. Fadlina Chany S., M Si., Apt. ()

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	ii
SURAT PERNYATAAN BEBAS PLAGIARISME	iii
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS	iv
HALAMAN PENGESAHAN	v
KATA PENGANTAR	vi
HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI	viii
ABSTRAK	ix
ABSTRACT	x
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xv
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Tujuan Penelitian	3
1.2.1 Tujuan Umum	3
1.2.2 Tujuan Khusus	4
1.3 Hipotesis Penelitian	4
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Manggis.....	5
2.1.1 Taksonomi	5
2.1.2 Ekologi dan Penyebaran	5
2.1.3 Morfologi	6
2.1.4 Kandungan Kimia	6
2.1.5 Manfaat	7
2.2 Kulit	8
2.2.1 Definisi	8
2.2.2 Anatomi	8
2.2.3 Fungsi Kulit	9
2.3 Absorpsi Obat Melalui Kulit	11
2.3.1 Absorpsi Transepidermal	12
2.3.2 Absorpsi Transappendageal	12
2.4 Penuaan Kulit	13
2.4.1 Gambar Penuaan Kulit secara umum	13
2.4.2 Penuaan Intrinsik	14
2.4.3 Penuaan Ekstrinsik	14
2.4.5 Kosmetik untuk Perbaikan Kulit Menua	16
2.5 Kromatografi Lapis Tipis	17
2.5.1 Penggunaan KLT	17
2.5.2 Fase Diam	18

2.5.3 Fase Gerak	18
2.5.4 Pengamatan Bercak	18
2.5.5 Analisis Bercak menggunakan KLT densitometri	19
2.6 Liposom.....	19
2.6.1 Klasifikasi Liposom	21
2.6.2 Metode Preparasi Liposom	21
2.7 Kosmetik	29
2.8 Krim	29
2.8.1 Bahan Krim	30
2.8.1.1 Asam Stearat	30
2.8.1.2 Setil Alkohol	31
2.8.1.3 Gliseril Monostearat	31
2.8.1.4 Isopropil Miristat	32
2.8.1.5 Trietanolamin	33
2.8.1.6 Metilparaben.....	33
2.8.1.7 Propilparaben	34
2.8.1.8 Propilenglikol	35
2.8.1.9 Natrium Metabisulfit.....	36
2.8.2 Stabilitas Krim	36
2.8.2.1 Indikator Kerusakan Emulsi.....	36
2.8.2.2 Uji Stabilitas Dipercepat	37
2.8.2.3 Parameter Uji Stabilitas	38
2.9 Penetapan Daya Penetrasi Sediaan	39

BAB 3 METODOLOGI PENELITIAN	40
3.1 Lokasi dan Waktu Penelitian	40
3.2 Alat	40
3.3 Bahan	41
3.4 Cara Kerja	41
3.4.1 Persiapan Fraksi Diklorometana.....	41
3.4.1.1 Persiapan Simplisia	41
3.4.1.2 Ekstraksi Kulit Buah Manggis.....	41
3.4.1.3 Fraksinasi Ekstrak Kulit Buah Manggis.....	42
3.4.2 Penapisan Fitokimia.....	42
3.4.3 Penetapan Kadar α -Mangostin dalam Fraksi DCM dengan KLT Densitometri	43
3.4.3.1 Pemilihan Eluen untuk Penetapan Kadar α -Mangostin.....	43
3.4.3.2 Penyiapan Larutan Standar α -Mangostin untuk Pembuatan Kurva Kalibrasi.....	44
3.4.3.3 Proses Pengembangan pada Lempeng KLT	45
3.4.3.4 Pemilihan Panjang Gelombang Optimum	45
3.4.3.5 Perhitungan Kadar α -Mangostin	45
3.4.4 Pembuatan Liposom dengan Metode Hidrasi Lapis Tipis.....	
3.4.4.1 Pembuatan Larutan Dapar Fosfat pH 7,4	46
3.4.4.2 Pembuatan Liposom	46
3.4.4.4 Pemurnian Liposom	47

3.4.4.5 Evaluasi Liposom.....	47
3.4.4.5.1 Morfologi Bentuk Vesikel	47
3.4.4.5.2 Distribusi Ukuran Partikel Liposom.....	48
3.4.5 Penentuan Efisiensi Penjerapan	48
3.4.5.1 Persiapan Larutan Liposom Total dan Supernatan...48	
3.4.5.2 Perhitungan Efisiensi Penjerapan Liposom.....	48
3.4.6 Pembuatan Sediaan Krim	49
3.4.7 Evaluasi Sediaan Krim	50
3.4.7.1 Pengamatan Oganoleptis	50
3.4.7.2 Pengamatan Homogenitas	51
3.4.7.3 Pengukuran pH	51
3.4.7.4 Pemeriksaan Konsistensi.....	51
3.4.7.5 Penentuan Viskositas dan Sifat Alir	51
3.4.7.6 Pengukuran Diameter Globul Rata-rata.....	52
3.4.8 Uji Stabilitas.....	52
3.4.8.1 Metode <i>cycling test</i>	52
3.4.8.2 Suhu Tinggi	52
3.4.8.3 Suhu Kamar	52
3.4.8.4 Suhu Rendah.....	52
3.4.8.5 Uji Sentrifugasi.....	53
3.4.9 Uji Perolehan Kembali a-Mangostin dalam Sediaan	54
3.4.10 Uji Penetrasi a-Mangostin secara <i>in vitro</i>	54
3.4.11 Uji Antioksidan pada Fraksi, Krim Liposom.....	55
BAB 4 PEMBAHASAN	57
4.1 Ekstraksi Kulit Buah Manggis.....	57
4.2 Fraksinasi Ekstrak Metanol dari Kulit Buah Manggis.....	58
4.3 Evaluasi Serbuk Fraksi Diklorometana.....	60
4.3.1 Uji Fitokimia	60
4.3.2 Penetapan Kadar α -Mangostin secara KLT Densitometri.....	61
4.4 Pembuatan Liposom	61
4.5 Pemurnian Liposom	63
4.6 Evaluasi Liposom	65
4.7 Pembuatan Sediaan Krim Liposom	67
4.8 Evaluasi Sediaan Krim.....	68
4.9 Uji Stabilitas Fisik Sediaan Krim	72
4.10 Uji Penetrasi secara <i>in vitro</i>	80
BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN	91
DAFTAR ACUAN	92

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Kurva serapan maksimum standar α -mangostin hasil deteksi TLC <i>Scanner CAMAG</i>	100
Lampiran 2. Penentuan panjang gelombang maksimum untuk antioksidan.....	101
Lampiran 3. Hasil analisis PSA liposom	102
Lampiran 4. Hasil analisis PSA sediaan krim liposom.....	104
Lampiran 5. Kurva kalibrasi standar α -Mangostin dalam perhitungan efisiensi Penjerapan.....	108
Lampiran 6. Kurva kalibrasi standar α -Mangostin untuk UPK	108
Lampiran 7. Kurva kalibrasi standar α -Mangostin untuk analisis sampel uji penetrasi dari sediaan krim liposom 5%.....	109
Lampiran 8. Kurva kalibrasi standar α -Mangostin untuk analisis sampel uji penetrasi dari sediaan krim liposom 10%.....	109
Lampiran 9. Kurva kalibrasi standar α -Mangostin untuk analisis sampel uji penetrasi dari sediaan krim liposom 15%.....	110
Lampiran 10. Jumlah kumulatif α -Mangostin terpenetrasi per satuan waktu pada membran percobaan 1 dari sediaan krim liposom 5% (a), liposom 10% (b), krim liposom 15% (c) , dan (d) krim fraksi diklorometana	111
Lampiran 11. Jumlah kumulatif α -Mangostin terpenetrasi per satuan waktu pada membran percobaan 2 dari krim liposom 5% (a), krim liposom 10% (b), krim liposom 15% (c) , dan (d) krim fraksi diklorometana	112
Lampiran 12. Jumlah kumulatif α -Mangostin terpenetrasi per satuan waktu pada membran percobaan 3 dari sediaan krim liposom 5% (a), liposom 10% (b), krim liposom 15% (c) , dan (d) krim fraksi diklorometana	113
Lampiran 13. Rheogram krim blanko pada minggu ke-0 dan ke-12.....	118
Lampiran 14. Kurva kalibrasi kontrol positif pada Uji Aktivitas Antioksidan metode DPPH menggunakan <i>mikroplate reader</i>	118
Lampiran 15. Uji stabilitas krim liposom 5% penyimpanan suhu rendah.....	119
Lampiran 16. Uji stabilitas krim liposom 5% penyimpanan suhu kamar.....	120
Lampiran 17. Uji stabilitas krim liposom 5% penyimpanan suhu tinggi	121
Lampiran 18. Uji stabilitas krim liposom 10% penyimpanan suhu rendah.....	122
Lampiran 19. Uji stabilitas krim liposom 10% penyimpanan suhu kamar.....	123
Lampiran 20. Uji stabilitas krim liposom 10% penyimpanan suhu tinggi	124
Lampiran 21. Uji stabilitas krim liposom 15% penyimpanan suhu rendah.....	125
Lampiran 22. Uji stabilitas krim liposom 15% penyimpanan suhu kamar.....	126

Lampiran 23. Uji stabilitas krim liposom 15% penyimpanan suhu tinggi	127
Lampiran 24. Penampilan krim liposom 5%, 10%, 15% pada <i>cycling test</i>	128
Lampiran 25. Penampilan globul krim liposom 5% pada minggu ke-0.....	129
Lampiran 26. Hasil analisis PSA sediaan krim	135
Lampiran 27 Data Kadar Supernatan Liposom	135
Lampiran 28. Data Kadar Konsentrasi Total Liposom.....	135
Lampiran 29. Data Efisiensi Penjerapan Liposom.....	135
Lampiran 30. Data Kadar α -Mangostin dalam Fraksi	136
Lampiran 31. Hasil Pengamatan Organoleptis Krim Liposom 5%.....	136
Lampiran 32. Hasil Pengamatan Organoleptis Krim Liposom 10%.....	137
Lampiran 33. Hasil Pengamatan Organoleptis Krim Liposom 15%.....	137
Lampiran 34. Hasil Pengamatan pH Sediaan Krim Liposom 5%.....	138
Lampiran 35. Hasil Pengamatan pH Sediaan Krim Liposom 10%.....	138
Lampiran 36. Hasil Pengamatan pH Sediaan Krim Liposom 15%.....	138
Lampiran 37. Nilai Viskositas krim Blanko Minggu Ke-0.....	139
Lampiran 38. Nilai Viskositas krim Liposom 5% Minggu Ke-0.....	139
Lampiran 39. Nilai Viskositas Krim Liposom 10% Minggu Ke-0	140
Lampiran 40. Nilai Viskositas Krim Liposom 15% Minggu Ke-0	140
Lampiran 41. Nilai Viskositas Krim Blanko Minggu Ke-12.....	141
Lampiran 42. Nilai Viskositas Krim Liposom 5% Minggu Ke-12	141
Lampiran 43. Nilai Viskositas Krim Liposom 10% Minggu Ke-12	142
Lampiran 44. Nilai Viskositas Krim Liposom 15% Minggu Ke-12	142
Lampiran 45. Data Viskositas Sediaan pada minggu ke-0 dan minggu ke-12 ..	143
Lampiran 46. Hasil Konsistensi Krim Liposom.....	143
Lampiran 47. Hasil <i>Cycling Test</i>	143
Lampiran 48. Diameter globul Krim Liposom 5% suhu rendah minggu ke-12	144
Lampiran 49. Diameter globul Krim Liposom 10% suhu rendah minggu ke-12	144
Lampiran 50. Diameter globul Krim Liposom 15% suhu rendah minggu ke-12	145
Lampiran 51. Diameter globul Krim Liposom 5% suhu kamar minggu ke-12	145
Lampiran 52. Diameter globul Krim Liposom 10% suhu kamar minggu ke-12	146
Lampiran 53. Diameter globul Krim Liposom 15% suhu kamar minggu ke-12	146
Lampiran 54. Diameter globul Krim Liposom 5% suhu tinggi minggu ke-12 ..	147
Lampiran 55. Diameter globul Krim Liposom 10% suhu tinggi minggu ke-12	147
Lampiran 56. Diameter globul Krim Liposom 15% suhu tinggi minggu ke-12	148
Lampiran 57. Data Uji Perolehan Kembali dalam sediaan.....	148
Lampiran 58. Hasil uji penetrasi alfa mangostin dalam larutan metanol-dapar fosfat pH 7,4 dari sediaan krim liposom 5%, 10%, 15% selama 8 jam (standar deviasi, n = 3)	149
Lampiran 59. Hasil perhitungan fluks alfa mangostin tiap pengambilan krim liposom 5%, 10%, 15% selama 8 jam (standar deviasi, n = 3) ...	149

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Alur radiasi UV pada kulit	16
Gambar 2.2	Liposom unilamelar kecil	21
Gambar 2.3	Mekanisme ultrasonikasi	25
Gambar 2.4	Struktur kimia fosfatidilkolin	28
Gambar 2.5	Struktur kimia kolesterol.....	29
Gambar 2.6	Struktur kimia asam stearat.....	31
Gambar 2.7	Struktur kimia setil alkohol.....	32
Gambar 2.8	Struktur kimia gliseril monostearat.....	33
Gambar 2.9	Struktur kimia isopropil miristat	34
Gambar 2.10	Struktur kimia trietanolamin	34
Gambar 2.11	Struktur kimia metil paraben.....	34
Gambar 2.12	Struktur kimia propil paraben.....	35
Gambar 2.13	Struktur kimia propilen glikol	36
Gambar 2.14	Struktur kimia natrium metabisulfit	36
Gambar 4.1	Ekstrak Metanol dari Kulit Buah Manggis.....	59
Gambar 4.2	Pemurnian Liposom.....	64
Gambar 4.3	Supernatan dan Presipitat Liposom	64
Gambar 4.4	Hasil TEM.....	66
Gambar 4.5	Rheogram krim liposom 5% minggu ke-0.....	70
Gambar 4.6	Data diameter globul krim liposom pada minggu ke-0.....	72
Gambar 4.7	Viskositas krim liposom minggu ke-0 dan minggu ke-12.....	75
Gambar 4.8	Konsistensi krim liposom minggu ke-0 dan minggu ke-12.....	76
Gambar 4.9	Pengamatan pH pada krim liposom 5%.....	77
Gambar 4.10	Pengamatan pH pada krim liposom 10%.....	77
Gambar 4.11	Pengamatan pH pada krim liposom 15%.....	78
Gambar 4.12	Perubahan diameter globul rata-rata sediaan krim.....	79
Gambar 4.13	Uji Mekanik pada sediaan krim liposom.....	80
Gambar 4.14	Uji Mekanik pada sediaan krim liposom.....	85
Gambar 4.15	Fluks α -Mangostin tiap waktu pengambilan.....	86
Gambar 4.16	Jumlah kumulatif α -Mangostin terpenetrasi	86

DAFTAR TABEL

Tabel 3.1	Formulasi Liposom Fraksi Diklorometana.....	47
Tabel 3.2	Formulasi Krim	49
Tabel 3.3	Formulasi Krim Liposom	50
Tabel 4.1	Hasil uji aktivitas antioksidan.....	89

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Setiap manusia akan mengalami proses penuaan secara perlahan-lahan dan kulit merupakan salah satu jaringan tubuh yang secara langsung memperlihatkan terjadinya proses penuaan (Wasitaatmadja, 2007). Kulit yang menua seringkali menjadi kering, disebabkan kadar air di dalam lapisan atas kulit berkurang dan fungsi kelenjar minyak serta kelenjar keringat menurun. Permukaan kulit menjadi kasar dan kusam, timbul kerutan kulit dan lipatan kulit yang nyata, serta kehilangan daya elastisitas (Jusuf, 2005).

Penuaan kulit dapat ditangani dengan menggunakan kosmetik yang mengandung antioksidan. Penggunaan kosmetik tersebut didasarkan pada teori radikal bebas. Teori radikal bebas menggambarkan bahwa penuaan terjadi akibat akumulasi kerusakan oksidatif yang disebabkan oleh *Reactive Oxygen Species (ROS)* sebagai hasil dari proses metabolisme aerobik. Pembentukan ROS meningkat pada kulit menua (Hensley & Floyd, 2002). Antioksidan dapat mengurangi radikal bebas menjadi molekul yang kurang reaktif, sehingga menghindari dan mengurangi kerusakan oksidatif (Yaar & Gilchrest, 2007). Penggunaan antioksidan dalam perawatan antipenuaan kulit sangat penting untuk mencegah terjadinya kerusakan kulit lebih lanjut (Graf, 2005).

Antioksidan adalah senyawa kimia yang dapat menyumbangkan satu/lebih elektron kepada radikal bebas, sehingga radikal bebas tersebut dapat diredam (Suhartono, 2002). Tubuh manusia tidak mempunyai cadangan antioksidan dalam jumlah berlebih, sehingga jika terjadi paparan radikal berlebih maka tubuh membutuhkan antioksidan dari luar tubuh. Adanya kekhawatiran akan kemungkinan efek samping yang belum diketahui dari antioksidan sintetik menyebabkan antioksidan dari bahan alam menjadi alternatif yang sangat dibutuhkan (Rohdiana, 2001; Sunarni, 2005).

Buah manggis merupakan salah satu buah yang digemari oleh masyarakat Indonesia serta sering diekspor ke luar negeri. Kulit buah manggis biasanya

dibuang oleh konsumen, diketahui mengandung senyawa xanton sebagai antioksidan dan antimikroba (Marwati dkk., 2008). Xanton termasuk α -mangostin efektif melawan kanker payudara secara *in-vitro* dan obat penyakit jantung. (Qosim, 2007). Alfa-mangostin merupakan salah satu senyawa utama dalam kulit buah manggis. Selain dapat memicu kematian sel apoptosis pada sel kanker, α -mangostin juga dapat mencegah toksisitas terhadap tekanan oksidatif dengan melindungi mitokondria dari kerusakan peroksidatif (Martínez-Abundis, 2010).

Senyawa α -mangostin merupakan senyawa xanton dari kulit buah manggis yang memiliki sifat hidrofilik (Miksusanti dkk., 2011) sehingga perlu menggunakan suatu cara agar mudah terpenetrasi dalam kulit manusia. Liposom dapat menjadi sebagai sistem penghantar topikal dermal yang dapat menembus stratum korneum dan salah satu cara pembawa bahan obat yang bersifat hidrofilik. Hal tersebut dikarenakan liposom dapat menjerap berbagai variasi polaritas obat, baik hidrofilik maupun lipofilik. Obat yang bersifat hidrofilik dapat terjerap dalam inti kompartemen berair, sedangkan obat lipofilik dapat terjerap ke dalam membran lipid (Liu, 2008). Liposom sebagai sistem penghantar topikal dermal yang dapat menembus stratum korneum dan memiliki daya absorpsi optimal. Dengan keistimewaan tersebut, formulasi liposom digunakan dalam meningkatkan pengiriman obat herbal (Mukherjee, 2009) ke dalam kulit. Liposom merupakan vesikel kecil berbentuk sferis/bulat yang terdiri dari dua lapis fosfolipid (Samad *et al.*, 2007) yang memiliki sifat yang sama dengan kulit manusia yang juga terdiri dari fosfolipid bilayer. Liposom sebagai pembawa bahan dalam kosmetik memiliki keuntungan karena lipid yang terpenetrasi dengan baik dapat mengurangi kekeringan pada kulit yang merupakan penyebab utama penuaan dan sebagian besar produk dengan pembawa liposom adalah sediaan anti-penuaan (Lipowsky dan Sackmann, 1995). Penerapan teknologi liposom untuk sediaan topikal telah terbukti efektif dalam penghantaran obat ke dalam kulit (Venkateswarlu *et al.*, 2011).

Penelitian mengenai aktivitas antioksidan dari α -mangostin telah banyak dilakukan (Hyun-Ah *et al.*, 2006; Kondo *et al.*, 2009; Zarena dan Sankar, 2009) namun belum pernah ada penelitian mengenai kemampuan penetrasi krim fraksi

diklorometana dan krim liposom yang mengandung fraksi diklorometana, oleh karena itu perlu dilakukan. Pada penelitian ini dibuat formula krim liposom yang mengandung ekstrak kulit buah manggis (*Garcinia mangostana* L.), lalu ditetapkan daya penetrasinya secara *in vitro* dengan teknik sel difusi Franz. Membran yang dapat digunakan dalam uji penetrasi kulit ialah membran hewan dan membran artifisial. Membran artifisial dapat digunakan sebagai bahan uji dalam uji penetrasi, namun membran artifisial memiliki faktor kecepatan berpenetrasi yang terbatas, sehingga difusi melalui membran biologis lebih memungkinkan bila dibandingkan dengan membran sintetik tidak berpori. Oleh karena itu, membran yang digunakan dalam uji penetrasi kulit dalam penelitian ini ialah membran biologis dari tikus. Sebagai model absorpsi melalui jaringan kulit manusia, difusi obat melalui kulit tikus lebih baik daripada kulit hewan lain (Bronaugh *et al.* 1982; Foreman *et al.* 1983). Selain mudah diperoleh dan dimanipulasi selama penelitian, alasan pemilihan kulit tikus dalam uji penetrasi kulit bahwa kulit tikus tanpa rambut merupakan membran hewan yang paling sesuai dengan sifat difusi epidermis manusia (Smith dan Haigh, 1992).

1.2 Perumusan Masalah

Hal yang belum diketahui ialah daya penetrasi sediaan krim liposom ekstrak kulit buah *Garcinia mangostana* terhadap kulit tikus uji.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui manfaat secara *in vitro* liposom yang mengandung fraksi diklorometan dari ekstrak kulit buah manggis setelah dibuat sediaan krim.

1.3.2 Tujuan Khusus

- a. Memperoleh karakteristik simplisia, ekstrak dan fraksi diklorometana dari kulit buah manggis.
- c. Mengevaluasi sediaan krim liposom
- d. Mengetahui stabilitas sediaan krim liposom

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Manggis

2.1.1 Taksonomi (Hutapea *et al.*, 1994)

Taksonomi dari manggis adalah sebagai berikut:

Kingdom	: Plantae
Divisi	: Spermatophyta
Sub divisi	: Angiospermae
Kelas	: Dicotyledonae
Bangsa	: Guttiferales (Clusiales)
Suku	: Guttiferae (Clusiaceae)
Marga	: <i>Garcinia</i>
Jenis	: <i>Garcinia mangostana</i> L.
Nama Indonesia	: manggis

Simplisia yang digunakan: kulit buah (*Garciniae pericarpium*)

Nama umum manggis berbeda untuk beberapa bahasa, yaitu mangosteen, purple mangosteen, queen of fruit (Inggris, Amerika); *mang khít* (Thailand); Vietnamese: *cây măng cụt* (Vietnam); *mangosuchin* (Jepang); *mangostan*, *mangostanier*, *mangoustan*, *mangoustanier* (Perancis).

2.1.2 Ekologi dan Penyebaran

Garcinia mangostana L. memerlukan iklim tropis untuk tumbuh dengan baik. Spesies tersebut mungkin berasal dari kepulauan Sunda Besar. Pertumbuhan manggis secara alamiah ditemukan di semenanjung Malaya, Myanmar, Thailand, Kamboja, Vietnam sampai kepulauan Maluku. Penyebarannya kemudian meliputi Srilanka, Filipina, Australia bagian Utara, Amerika Tengah sampai Florida (Tirtawinata, Wijaya dan Tuherkih, 2000).

kulit buah manggis, antara lain alfa-mangostin, beta-mangostin, gamma-mangostin, (Chairungsrilerd *et al.* 1996; Pothitirat *et al.* 2009).

2.1.5 Manfaat

Kulit buah manggis telah dimanfaatkan secara tradisional untuk mengobati diare dan infeksi kulit (Gritsanapan, 1994; Suksamrarn *et al.*, 2003). Ekstrak metanol dari kulit buah manggis memiliki potensi aktivitas antioksidan dan mampu menghambat pertumbuhan sel kanker payudara (Moongkarndi *et al.*, 2004). Ekstrak buah manggis dapat menghambat pelepasan histamin dan sintesis prostaglandin E2 dalam mencegah timbulnya reaksi alergi (Nakatani *et al.* 2002). Ekstrak kulit dari buah manggis memiliki aktivitas antioksidan (Pedraza-Chaverri *et al.*, 2008).

Alfa-mangostin merupakan salah satu senyawa utama dalam kulit buah manggis, mempunyai aktivitas antibakteri terhadap *Mycobacterium tuberculosis* dengan MIC 6,25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (Suksamrarn *et al.*, 2003). Senyawa α -mangostin juga memiliki aktivitas antifungi terhadap *Candida albicans* dan memiliki potensi yang lebih besar daripada nistatin dan klotrimazol (Kaomongkolgit *et al.*, 2009). Menurut Matsumoto *et al.* (2003), α -mangostin berpotensi untuk membunuh sel line kanker leukemia HL60. Senyawa xanton tersebut dapat memicu (kematian sel) apoptosis pada sel kanker α -mangostin juga dapat mencegah toksisitas terhadap tekanan oksidatif dengan melindungi mitokondria dari kerusakan peroksidatif (Martínez-Abundis, 2010).

Beberapa penelitian juga menunjukkan bahwa α -mangostin memiliki aktivitas antioksidan. Senyawa α -mangostin memiliki efek antiperoksidatif pada jaringan otak tikus sebagai pemecah radikal bebas, dengan terbukti dapat menurunkan lipoperoksidasi secara signifikan dan mencegah penurunan kemampuan kerja mitokondria (Márquez-Valadez *et al.*, 2009). Hasil evaluasi aktivitas antioksidan pada 14 senyawa xanton hasil isolasi dari kulit buah manggis ialah α -mangostin memiliki aktivitas antioksidan peroksinitrit terbesar dengan menghambat lesi preneoplastik yang diinduksi dengan 7,12-dimetilbenz[α]antrasen dalam uji kultur organ payudara mencit dengan IC_{50} of 1,0

2.1.3 Morfologi

Manggis adalah pohon berbuah dengan tinggi mencapai sekitar 6-25 m. Batang kayu bulat, dengan percabangan simetris. Daun tunggal dengan bentuk lonjong, ujung meruncing, pangkal yang tumpul dan tepi rata, pertulangan menyirip, panjang daun sekitar 20-25 cm, lebar 6-9 cm. Helaian daun kaku dan tebal. Permukaan daun bagian atas berkilin, mengkilat, dan berwarna hijau tua. Permukaan daun bagian bawah hijau muda pupus. Daun muda berwarna coklat kemerahan, kemudian tumbuh dan berubah menjadi coklat kehijauan, hijau muda, lalu hijau tua. Manggis berbunga tunggal dan berkelamin dua, berada di ketiak daun dengan panjang sekitar 1-2 cm, dan berwarna merah muda. Buah berbentuk bulat dengan diameter 6-8 cm, berwarna ungu gelap sampai ungu kemerahan. Permukaan luar kulit buah mulus, berdiameter 34-75 mm. Tebal kulit 6-10 mm dan berwarna merah. Daging buah berwarna putih, membungkus biji/endokarp. Satu buah manggis terdapat 5-7 biji yang berbentuk bulat dan berwarna kuning dengan diameter 2 cm. Berakar tunggang dengan warna putih kecokelatan (Hutapea *et al.*, 1994; Mabberley, 1997; Small, 2011; Tirtawinata, Wijaya dan Tuherkih, 2000)

Buah berbentuk bulat dengan diameter 6-8 cm, berwarna ungu gelap sampai ungu kemerahan. Permukaan luar kulit buah mulus, berdiameter 34-75 mm. Tebal kulit 6-10 mm dan berwarna merah (Hutapea *et al.*, 1994). Buah manggis berjuring 4-8 buah, tiap juring terdiri atas daging buah yang berwarna putih, lunak, memiliki rasa manis dan enak. Tiap juring terdapat biji dan adapula tidak terdapat biji. Warna biji coklat kehitaman (Nusmawarheni, Prihantini dan Pohan, 1990).

2.1.4 Kandungan kimia

Kulit buah manggis mengandung senyawa xanton (Kosem *et al.* 2007). Xanton merupakan senyawa polifenol berupa cincin aromatik trisiklik yang disubstitusi dengan variasi dari isopren, fenolik dan metoksi yang paling banyak terdapat dalam manggis (Obolskiy *et al.*, 2009). Xanton yang dapat dijumpai dalam

3.1 Bahan

3.1.1 Simplisia

Buah manggis (*Garcinia mangostana* L.) yang diperoleh dari pasar Induk Kramat Jati.

3.3.2 Hewan Uji

Hewan uji yang digunakan pada penelitian ialah tikus putih betina galur *Sprague Dawley* berumur 8-9 minggu dengan bobot berkisar 150-200 gram (Institut Pertanian Bogor, Indonesia).

3.3.3 Bahan Kimia

Alfa-mangostin 98% HPLC (Sigma Aldrich), fosfatidilkolin 60% (Sigma Aldrich), kolesterol (Sigma Aldrich), gas nitrogen, klorofom (Merck), metanol pa (Mallincrodt), kalium dihidrogen fosfat (Merck), natrium hidroksida (Brataco), aquademineralisata (Brataco), tween 80 (Brataco), diklorometana (teknis yang didestilasi), asam stearat (Brataco), isopropil miristat (Brataco), setil alkohol (Brataco), propil paraben (Brataco), propilen glikol (Brataco), gliseril monostearat (Brataco), kalium hidroksida (Brataco), metilparaben (Ueno).

3.4 Cara Kerja

3.4.1 Persiapan Fraksi Diklorometana

3.4.1.1 Persiapan Simplisia

Kulit buah manggis diiris tipis-tipis dan dikeringkan pada udara terbuka selama 7 hari. Setelah kulit buah manggis kering, dihaluskan menjadi serbuk sehingga diperoleh serbuk dengan berat 1 Kg (Hyun-Ah *et al.*, 2006).

3.4.1.2 Ekstraksi Kulit Buah Manggis

Serbuk kulit buah manggis sebanyak 1 kg dimaserasi dengan metanol 3 x 500 mL masing-masing selama 24 jam pada suhu ruang, diuapkan dalam *rotary evaporator* pada suhu 50°C kemudian menghasilkan 300 gram ekstrak kasar metanol (Hyun-Ah *et al.*, 2006).

3.4.1.3 Pembuatan Fraksi Diklorometana Ekstrak Kulit Buah Manggis

Ekstrak kental metanol kulit buah manggis ditambahkan aquadestilata sebanyak 500 mL untuk memperoleh larutan cair kemudian dipartisi dengan 400 mL *n*-heksan pa sebanyak tiga kali, lalu dipartisi dengan 400 mL diklorometan pa sebanyak dua kali. Hasil fraksinasi dengan diklorometan disimpan di ruang asam selama kurang lebih 48 jam (titik didih diklorometan 39,8°C) sampai semua pelarut hilang dan dihasilkan serbuk hasil fraksinasi diklorometan (Hyun-Ah *et al.*, 2006).

3.4.2 Penapisan Fitokimia

3.4.2.1 Identifikasi Alkaloid dengan Metode Mayer, Wagner dan Dragendorff

Serbuk simplisia kulit buah manggis ditimbang sejumlah 1 gram lalu dimasukkan ke dalam Erlenmeyer. Lalu ditambahkan beberapa tetes NH_4OH dan 5 mL kloroform, lalu disaring. Filtratnya dimasukkan ke dalam tabung reaksi tertutup. Ekstrak kloroform dalam tabung reaksi ditambahkan 6 mL H_2SO_4 2M dan lapisan asamnya dipisahkan ke tabung reaksi lainnya. Lapisan asam ini diteteskan pada lempeng tetes dan ditambahkan pereaksi Dragendorf, Mayer dan Wagner, yang akan menimbulkan endapan warna berturut-turut putih, coklat dan merah jingga.

3.4.2.2 Identifikasi Saponin

Sampel sebanyak 5 gram serbuk simplisia ditimbang dan dimasukkan ke dalam tabung reaksi. Akuades 10 mL ditambahkan lalu dipanaskan 5 menit, lalu disaring untuk mendapatkan filtrat. Filtrat dikocok dengan kuat. Bila buih yang terbentuk tidak hilang dalam waktu 10 menit, dan dengan penambahan 1 tetes HCl 2N buih juga tidak hilang, maka simplisia mengandung saponin.

3.4.2.3 Identifikasi Senyawa Tanin

Sampel sebanyak 5 gram serbuk simplisia ditimbang dan dimasukkan ke dalam tabung reaksi. Akuades 10 mL ditambahkan lalu dipanaskan 5 menit, lalu disaring untuk mendapatkan filtrat. Filtrat ditambahkan larutan FeCl_3 1%. Apabila

BAB 4

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Ekstraksi Kulit Buah Manggis

Penelitian diawali dengan persiapan kulit buah manggis. Kulit buah manggis (*Garcinia mangostana* L.) diperoleh dari buah manggis yang dikupas untuk memisahkan kulit buah manggis dengan daging buah manggis. Kulit buah manggis diiris tipis-tipis dan dikeringkan pada udara terbuka selama 7 hari. Setelah kulit buah manggis kering, dihaluskan menjadi serbuk dengan ukuran 100 mesh sehingga diperoleh serbuk dengan berat 1 Kg (Hyun-Ah *et al.*, 2006). Simplisia berupa serbuk berukuran 100 mesh digunakan pada proses ekstraksi. Hal tersebut dikarenakan luas permukaan simplisia yang lebih besar memungkinkan kontak simplisia dengan pelarut lebih tinggi sehingga lebih banyak senyawa kimia yang tersari ke dalam pelarut (Agoes, 2009).

Teknik yang dipilih untuk mengekstraksi simplisia serbuk kulit buah manggis pada penelitian ini dilakukan dengan cara dingin, yaitu maserasi menggunakan pelarut metanol teknis yang telah didestilasi. Metode ekstraksi secara panas tidak dilakukan pada kulit buah manggis, sebab suhu dapat berpengaruh langsung pada senyawa aktif antioksidan pada kulit buah manggis. Metode maserasi pada suhu kamar digunakan untuk ekstraksi kulit buah manggis memiliki keuntungan, yaitu mengurangi hilangnya pelarut dan mengurangi degradasi senyawa aktif antioksidan yang sensitif terhadap faktor panas (Satong-aun *et al.*, 2011).

Metanol digunakan sebagai pelarut utama dalam ekstraksi kulit buah manggis. Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan oleh Misra *et al.* (2009), metanol merupakan pelarut terbaik yang digunakan untuk ekstraksi α -mangostin bila dibandingkan dengan kloroform, etil asetat, aseton dan etanol. Pelarut metanol menembus dinding sel dan masuk ke dalam rongga sel yang mengandung zat aktif, akan melarutkan zat aktif dan karena adanya perbedaan konsentrasi antara larutan zat aktif di dalam sel dengan di luar sel, maka larutan yang

mengandung zat aktif dapat dikeluarkan dari sel. Peristiwa tersebut berulang sehingga terjadi konsentrasi yang sama antara larutan di luar sel dan di dalam sel. Pengulangan penambahan pelarut setelah dilakukan penyaringan maserat pertama dan pengulangan penambahan pelarut setelah dilakukan penyaringan maserat kedua diharapkan dapat mempertinggi kontak antara pelarut dengan simplisia. Remaserasi berarti dilakukan pengulangan penambahan pelarut setelah dilakukan penyaringan maserat pertama dan seterusnya (Depkes, 2000).

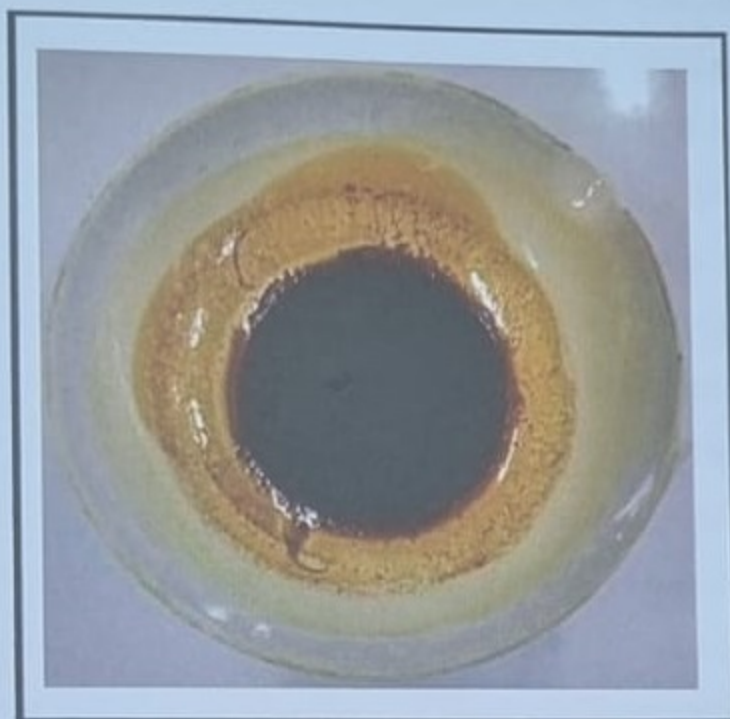
Tujuan dari fraksinasi menggunakan pelarut dengan polaritas yang berbeda untuk menghasilkan senyawa aktif yang lebih spesifik berdasarkan kelarutannya. Fraksi diklorometana (DCM) dari ekstrak metanol kulit buah manggis diketahui memiliki aktivitas antioksidan yang paling tinggi karena mengandung xanton yang dominan (Hyun-Ah, Bao-Ning, Keller, Mehta dan Kinghorn, 2006).

Ekstrak kulit buah manggis memiliki kelarutan yang baik dalam pelarut n-heksana serta kloroform. Namun, kloroform bersifat toksik sehingga penggunaannya sebagai pelarut ekstraksi dibatasi (Reynolds, 1982). Oleh karena itu, pada penelitian ini dipilih diklorometana sebagai pelarut ekstraksi karena pelarut organik tersebut memiliki polaritas yang hampir sama dengan kloroform namun toksisitasnya lebih rendah. Selain itu diklorometana merupakan pelarut organik yang memiliki titik didih rendah, yaitu 39,5-40,5°C sehingga mudah menguap dan waktu pengeringan lebih cepat (Martindale, 2009).

4.1 Fraksinasi Ekstrak Metanol dari Kulit Buah Manggis

Fraksinasi pada ekstrak metanol kulit buah manggis menggunakan corong pisah dengan pelarut n-heksana dan diklorometana. Tujuan menggunakan pelarut polaritas yang berbeda untuk menghasilkan senyawa aktif yang lebih sesuai berdasarkan sifat kelarutannya (Hyun-Ah, Bao-Ning, Keller, Mehta dan Kinghorn, 2006). Ekstrak kental metanol dari kulit buah manggis, dapat dilihat pada Gambar 4.1, ditambahkan aquademineralisata sebanyak 500 mL (yang telah dipanaskan sebelumnya hingga bersuhu $\pm 40^{\circ}\text{C}$) untuk mengurangi kekentalan larutan ekstrak dimana ekstrak metanol larut di dalam air. Campuran ekstrak

metanol kulit buah dan aquademineralisata ditempatkan ke dalam corong pemisah, lalu dipartisi dengan penambahan 400 mL *n*-heksana p.a, dikocok secara pelan, lalu didiamkan.



Gambar 4.1 Ekstrak Metanol Kulit Buah Manggis

Setelah terjadi pemisahan, lapisan *n*-heksana diambil, pada lapisan metanol-air ditambahkan 400 mL *n*-heksana p.a kembali dan dilakukan pengulangan sebanyak tiga kali agar memperoleh zat aktif yang lebih banyak. Pada tahap ini terbentuk dua lapisan larutan yaitu antara *n*-heksana pada bagian atas dan metanol-air pada bagian bawah. Pelarut *n*-heksana menarik senyawa nonpolar, sedangkan bagian metanol-air menarik senyawa polar. Lapisan *n*-heksana diambil dari corong pemisah, selanjutnya lapisan metanol-air dipartisi dengan penambahan 400 mL diklorometana p.a, lalu dikocok secara pelan, didiamkan sampai terjadi pemisahan. Lapisan diklorometana diambil, lapisan metanol-air ditambahkan lagi dengan 400 mL diklorometana p.a (pengulangan sebanyak dua kali). Pada tahapan tersebut terbentuk dua lapisan larutan yaitu bagian diklorometana pada bagian bawah dan *n*-heksana pada bagian atas. Larutan fraksi diklorometana ditampung dalam cawan penguap dan ditutup dengan alumunium foil, lalu didiamkan selama dua hari dalam lemari asam

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

- Ukuran partikel liposom yang mengandung ekstrak kulit buah manggis yang diperoleh dari pengukuran PSA berkisar dari 5,6-7,4 μm . Jumlah kumulatif α -Mangostin yang terpenetrasi dari krim liposom 5%, 10%, 15% dan krim fraksi berturut-turut adalah $1,65 \pm 2,22$; $3,95 \pm 0,13$; $8,27 \pm 0,14$; dan $3,44 \pm 0,27$ $\mu\text{g}/\text{cm}^2$. Fluks dari krim liposom 5%, 10%, 15% dan krim fraksi berturut-turut adalah $0,058 \pm 0,07$; $0,088 \pm 0,04$; $0,349 \pm 0,25$; $0,22 \pm 0,046$ $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{jam}$.
- Daya penetrasi dari sediaan krim liposom dan krim fraksi diklorometana (tanpa dibuat liposom) tidak memiliki perbedaan yang signifikan berdasarkan nilai fluks maupun jumlah kumulatif α -mangostin yang terpenetrasi dalam kulit.
- Krim liposom 5%, 10%, dan 15% yang disimpan pada suhu rendah ($4 \pm 2^\circ\text{C}$), kamar ($29 \pm 2^\circ\text{C}$), dan tinggi ($40 \pm 2^\circ\text{C}$) selama 12 minggu dapat dinyatakan stabil secara fisik dengan parameter organoleptis, homogenitas, viskositas, konsistensi, dan diameter globul.

5.2 Saran

- Dalam pembuatan liposom, perlu dilakukan teknik pengecilan ukuran liposom, menggunakan *probe-sonication*.
- Dalam uji penetrasi dengan metode Sel Difusi Franz perlu dilakukan standarisasi prosedur yang tepat dan akurat baik waktu, dosis, konsentrasi untuk mendapatkan hasil uji penetrasi yang lebih optimal.
- Perlu dilakukan uji penetrasi krim liposom yang mengandung alfa mangostin dari ekstrak kulit buah manggis menggunakan membran dari kulit manusia.
- Perlu digunakan alat kromatografi cair kinerja tinggi (KCKT) pada analisis kuantitatif untuk mengetahui jumlah α -mangostin dari xanton hasil fraksi diklorometana kulit buah manggis sehingga memperoleh pemisahan yang lebih baik dan lebih sensitif.