

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Tanaman Kersen**

##### **1. Klasifikasi tanaman**

Menurut Tjitrosoepomo (1991), klasifikasi kersen (*Muntingia calabura* L.) adalah sebagai berikut:

Kingdom	: Plantae (Tumbuhan)
Divisi	: Spermatophyta (Tumbuhan Biji)
Sub Divisi	: Angiospermae (Tumbuhan Berbiji Tertutup)
Kelas	: Dicotyledoneae (Tumbuhan Berbiji Belah/Dikotil)
Sub Kelas	: Dialypetalae
Bangsa	: Malvales/Columniferae
Suku	: Tiliaceae
Genus	: <i>Muntingia</i>
Spesies	: <i>Muntingia calabura</i> L.



**Gambar 1. Tanaman kersen (*Muntingia calabura* L.)**

##### **2. Nama daerah**

Nama-nama lainnya di beberapa negara adalah: *datiles*, *aratiles*, *manzanitas* (Filipina), *mât sâm* (Vietnam); *khoom sômz*, *takhôb* (Laos); *takhop farang* (Thailand); *krâkhôb barang* (Kamboja); dan *kerukup siam* (Malaysia). Selain itu, tumbuhan ini dikenal sebagai *capulin blanco*, *cacaniqua*, *nigua*, *niguito* (bahasa Spanyol); *Jamaican cherry*, *Panama berry*, *Singapore cherry* (Inggris) dan *Japanse*

kers (Belanda), kemudian dari sini diambil menjadi kersen dalam bahasa Indonesia. Nama ilmiahnya adalah *Muntingia calabura* L. (Rahman *et al.* 2010).

### **3. Deskripsi tumbuhan**

Tumbuhan kersen merupakan tumbuhan berperawakan pohon kecil yang selalu hijau, tingginya 3-6 m. Percabangannya mendatar, menggantung ke arah ujung, berbulu halus. Daunnya tunggal, berbentuk bulat telur sampai berbentuk lanset, berukuran (4-14) cm x (1-4) cm, pertulangan menyirip, tepi daun bergerigi, lembaran daun bagian bawah berbulu kelabu. Bunga-bunga (1-3-5) kuntum terletak pada satu berkas yang letaknya supra aksilar dari daun, bersifat hermafrodit. Buahnya bertipe buah buni, berwarna merah kusam, berdiameter 15 mm, berisi beberapa ribu biji yang kecil, terkubur dalam daging buah yang lembut dan memiliki rasa yang sangat manis (Purwonegoro 1997).

### **4. Kegunaan tanaman**

Kegunaan daun kersen yaitu: mengobati asam urat, menyembuhkan diabetes, antioksidan, meredakan gejala flu, mengatasi kejang atau kaku di bagian saluran pencernaan akibat gastritis dan diare, anti bakteri atau antiseptik, menurunkan tekanan darah tinggi, menurunkan kadar kolesterol dalam darah, mengatasi infeksi, anti tumor, meningkatkan daya tahan tubuh, meredakan sakit kepala, pembunuhan mikroba, mencegah dan menyembuhkan batuk, mengatasi radang (Andareto 2015).

Tanaman herbal sebagai antioksidan dapat bekerja sama dengan antioksidan endogen dan dapat mengobati maupun mencegah kerusakan organ yang berlanjut oleh karena ROS (Nasri 2013). Salah satu tanaman herbal yang dapat dimanfaatkan adalah kersen. Daun kersen berpotensi sebagai antioksidan dan antiinflamasi (Sindhe 2014).

### **5. Kandungan kimia**

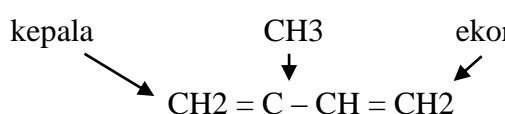
Berdasarkan hasil penelitian daun kersen mengandung berbagai senyawa bioaktif yaitu senyawa flavonoid, saponin, triterpen, steroid, dan tanin (Kuntorini *et al.* 2013).

**5.1. Flavonoid.** Flavonoid merupakan senyawa metabolit sekunder yang terdapat pada tanaman hijau kecuali alga. Flavonoid terdapat pada semua bagian

tumbuhan hijau, seperti pada akar, daun, kulit kayu, benang sari, bunga, buah dan biji buah (Harbone 1987). Flavonoid adalah komponen yang mempunyai berat molekul rendah dan pada dasarnya merupakan phenylbenzopyrones (phenylchromones) dengan berbagai variasi pada struktur dasarnya, yaitu tiga dari dua cincin benzene (A dan B) yang dihubungkan melalui cincin heterosiklik piran atau piron (dengan ikatan ganda) yang disebut cincin "C" dan struktur dasar flavonoid adalah rangkaian cincin karbon C<sub>6</sub>C<sub>3</sub>C<sub>6</sub> (Rahmat 2009). Menurut Markham (1988), flavonoid tersusun dari dua cincin somatis yang dapat atau tidak dapat membentuk cincin ketiga dengan susunan C<sub>6</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>. Salah satu tanaman yang mengandung flavonoid adalah kersen.

**5.2. Saponin.** Saponin adalah glikosida triterpena dan sterol dan telah terdeteksi dalam lebih dari 90 suku tumbuhan. Saponin merupakan senyawa aktif permukaan dan bersifat seperti sabun serta dapat dideteksi berdasarkan kemampuannya membentuk busa dan menghemolis sel darah. Pencarian saponin dalam tumbuhan telah dirangsang oleh kebutuhan akan sumber sapogenin yang mudah diperoleh dan dapat diubah di laboratorium menjadi sterol hewan yang berkhasiat penting. Pola glikosida saponin kadang-kadang rumit, banyak saponin yang mempunyai satuan gula sampai lima dan komponen yang umum ialah asam glukoronat (Harborne 1987).

**5.3. Triterpen.** Terpenoid adalah senyawa yang hanya mengandung karbon dan hidrogen, atau karbon, hidrogen dan oksigen yang bersifat aromatis, sebagian terpenoid mengandung atom karbon yang jumlahnya merupakan kelipatan lima. Penyelidikan kimia selanjutnya menunjukkan pula bahwa sebagian terpenoid mempunyai kerangka karbon yang dibangun oleh dua atom atau lebih unit C<sub>5</sub> yang disebut isopren, unit-unit isopren biasanya saling berkaitan dengan teratur, dimana "kepala" dari unit satu berkaitan dengan "ekor" unit yang lain, kepala adalah merupakan ujung terdekat kecabang metil dan ekor merupakan ujung yang lain seperti yang ditunjukkan pada gambar berikut:



Gambar 2. Struktur terpenoid (Achmad 1986)

Susunan kepala-ke-ekor ini disebut kaidah isopren. Kaidah ini merupakan ciri khas dari sebagian terpenoid sehingga dapat dijadikan dasar penetapan terpenoid, sehingga dapat digunakan sebagai dasar penetapan struktur terpenoid (Achmad 1986). Terpenoid umumnya larut dalam lemak dan terdapat dalam sitoplasma sel tumbuhan. Kebanyakan terpenoid alam mempunyai struktur siklik dan mempunyai satu gugus pungsi atau lebih (Harborne 1987).

**5.4. Steroid.** Steroid merupakan senyawa kimia yang tergolong bahan alam. Sebagian besar struktur senyawa steroid terdiri dari 17 atom karbon dan mempunyai struktur dasar 1,2-siklopentenoperhidrofenantren. Pengelompokan senyawa steroid dapat didasarkan efek fisiologis yang dapat ditimbulkan. Berdasarkan struktur, perbedaan antar kelompok ditentukan dengan substituen yang terikat pada kerangka dasar (R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, dan R<sub>3</sub>). Sedangkan perbedaan antar senyawa dari satu kelompok dapat dibedakan berdasarkan panjangnya rantai karbon substituen, gugus fungsi, jumlah dan posisi gugus fungsi oksigen, ikatan rangkap pada kerangka dasar, serta konfigurasi pudat asimetris pada kerangka dasar (Kristanti *et al.* 2008).

**5.5. Tanin.** Tanin secara umum didefinisikan sebagai senyawa polifenol dan dapat membentuk kompleks dengan protein membentuk kopolimer yang tidak larut dalam air. Terdapat dua jenis utama tanin yaitu tanin terkondensasi dan tanin terhidrolisis. Tanin terhidrolisis terbagi menjadi dua yakni galotanin dan elagatanin. Tanin terkondensasi memiliki berat molekul 1000-3000, sedangkan tanin terhidrolisis memiliki berat molekul 1000-1500 pada galotanin dan 1000-3000 pada elagitanin (Harbone 1996). Tanin terdapat pada daun, buah yang belum matang, merupakan golongan senyawa aktif tumbuhan yang termasuk golongan flavonoid, mempunyai rasa sepat dan mempunyai kemampuan menyamak kulit (Robinson 1995).

## B. Simplisia

### 1. Pengertian Simplisia

Simplisia atau herbal adalah bahan alam yang telah dikeringkan yang digunakan untuk pengobatan dan belum mengalami pengolahan. Kecuali

dinyatakan lain suhu pengeringan simplisia tidak lebih dari 60°. Simplisia segar adalah bahan alam segar yang belum dikeringkan (DepKes RI 2008).

Simplisia nabati adalah simplisia yang berupa tumbuhan utuh, bagian tumbuhan atau eksudat tumbuhan. Eksudat tumbuhan adalah isi sel yang secara spontan keluar dari tumbuhan atau dengan cara tertentu dikeluarkan dari selnya atau zat nabati lain yang dengan cara tertentu dipisahkan dari tumbuhannya (DepKes RI 2008).

Serbuk simplisia nabati adalah bentuk serbuk dari simplisia nabati, dengan ukuran derajat kehalusan tertentu. Sesuai dengan derajat kehalusannya, dapat berupa serbuk sangat kasar, kasar, agak kasar, halus dan sangat halus. Serbuk simplisia nabati tidak boleh mengandung fragmen jaringan dan benda asing yang bukan merupakan komponen asli dari simplisia yang bersangkutan antara lain telur nematoda, bagian dari serangga dan hama serta sisa tanah (DepKes RI 2008).

## **2. Pengumpulan simplisia**

Pengumpulan simplisia yang digunakan adalah simplisia nabati dan bagian yang digunakan adalah bagian daun dari tanaman kersen. Pengumpulan dan pemanenan dilakukan sewaktu daun kersen tua.

## **C. Ekstraksi**

### **1. Pengertian ekstraksi**

Ekstraksi adalah penarikan zat pokok yang diinginkan dari bahan mentah obat dan menggunakan pelarut yang dipilih di mana zat yang diinginkan larut. Bahan mentah obat yang berasal dari tumbuh-tumbuhan atau hewan tidak perlu diproses lebih lanjut kecuali dikumpulkan atau dikeringkan. Tiap-tiap bahan mentah obat disebut ekstrak, tidak mengandung hanya satu unsur saja tetapi berbagai macam unsur, tergantung pada obat yang digunakan dan kondisi dari ekstraksi (Ansel 2008).

### **2. Metode ekstraksi simplisia**

Metode pembuatan ekstrak yang umum digunakan antara lain maserasi, perkolasasi, soxhletasi. Metode ekstraksi dipilih berdasarkan beberapa faktor seperti sifat dari bahan mentah obat, dan daya penyesuaian dengan tiap macam metode

ekstraksi dan kepentingan dalam memperoleh ekstrak yang sempurna (Ansel 2008). Ekstraksi bisa dilakukan dengan berbagai cara diantaranya adalah :

**2.1. Maserasi.** Maserasi merupakan proses yang paling tepat dimana bahan obat yang sudah halus memungkinkan untuk direndam dalam cairan penyari hingga meresap dan melunakkan susunan sel, sehingga zat-zat akan melarut. Proses ini dilakukan dalam bejana bermulut lebar, ditutup rapat dan isinya dikocok berulang-ulang lalu disaring. Proses ini dilakukan pada suhu 15-20°C selama tiga hari sampai bahan larut (Ansel 2008).

**2.2. Perkolasi.** Perkolasi merupakan proses penyarian serbuk simplisia dengan pelarut yang cocok dengan cara melewatkannya perlahan-lahan melewati suatu kolom. Serbuk simplisia dimampatkan dalam alat ekstraksi yang disebut perkolator. Mengalirnya cairan penyari dalam perkolasi ini melalui kolom dari atas ke bawah melalui celah untuk ditarik keluar oleh gaya berat seberat cairan dalam kolom (Ansel 2008).

**2.3. Soxhletasi.** Soxhletasi dilakukan dengan memasukkan bahan yang akan disari ke dalam kantung ekstraksi (kertas, karton) di dalam sebuah alat ekstraksi dari gelas yang berada diantara labu suling dan suatu pendingin air balik dan dihubungkan melalui pipa. Labu tersebut berisi cairan pelarut yang mudah menguap dan bila dipanaskan akan menguap mencapai ke dalam pendingin balik melalui pipa, pelarut ini berkondensasi di dalamnya dan menetes ke serbuk yang disari. Larutan berkumpul di dalam wadah gelas dan setelah mencapai tinggi maksimum secara otomatis ditarik dalam labu, dengan demikian zat yang tersari tertimbun di dalam labu tersebut. Keuntungan cara soxhlet yaitu jumlah bahan pelarut yang digunakan untuk mengekstraksi sedikit, dan simplisia selalu baru artinya suplai bahan pelarut bebas bahan aktif berlangsung secara terus-menerus. Keburukannya adalah waktu yang dibutuhkan untuk ekstraksi cukup lama (beberapa jam) sehingga kebutuhan energinya tinggi, dan bahan terekstraksi yang terakumulasi dalam labu mengalami beban panas dalam waktu yang cukup lama (Voigt 1995).

### **3. Metode yang digunakan**

Metode dasar penyarian yang dapat digunakan adalah infusasi, maserasi, perkolasai, penyarian dengan Soxhlet. Pemilihan terhadap metode tersebut disesuaikan dengan kepentingan dalam memperoleh sari yang baik. Pemilihan terhadap metode tersebut disesuaikan dengan kepentingan dalam memperoleh sari yang baik. Dalam penelitian ini metode ekstraksi yang digunakan adalah metode maserasi. Istilah maserasi berasal dari bahasa latin "macerare" yang artinya "merendam", merupakan proses paling tepat untuk obat yang sudah halus dimungkinkan untuk direndam dalam menstrum sampai meresap dan melunakkan susunan sel sehingga zat yang mudah larut akan molarut (Ansel 2008).

### **4. Cairan penyari**

Etanol dipertimbangkan sebagai penyari karena lebih selektif dari pada air. Sukar ditumbuhki mikroba dalam etanol 20% ke atas. Memiliki beberapa kelebihan lain yaitu tak beracun, netral, absorpsi baik, bercampur dengan air pada segala perbandingan, memperbaiki stabilitas bahan obat terlarut, dan tidak memerlukan panas tinggi untuk pemekatan. Penggunaan etanol sebagai cairan penyari biasanya dicampur dengan pelarut lain, terutama campuran dengan air (Voigt 1995).

## **D. Krim**

### **1. Pengertian krim**

Krim merupakan sediaan setengah padat, berupa emulsi yang mengandung bahan dasar yang sesuai dan mengandung air tidak kurang dari 60%. Krim ada dua tipe, yaitu krim tipe minyak dalam air (M/A) dan tipe air dalam minyak (A/M). Krim yang mudah dicuci dengan air adalah tipe krim (M/A) yang ditujukan untuk penggunaan kosmetik (Syamsuni 2006).

### **2. Fungsi krim**

Krim digunakan sebagai bahan pembawa obat untuk pengobatan kulit, bahan pelembut kulit, dan pelindung kulit yaitu mencegah kontak permukaan kulit dengan larutan berair dan rangsangan kulit (Anif 1997).

### 3. Penggolongan krim

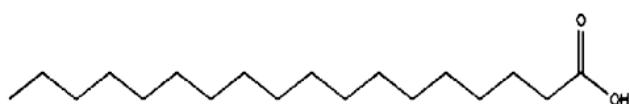
Krim terdiri dari emulsi minyak dalam air sehingga dapat dicuci dengan air serta lebih ditujukan untuk pemakaian kosmetik dan estetika. Krim digolongkan menjadi dua tipe, pertama tipe a/m, yakni air terdispersi dalam minyak. Contohnya cold cream. Cold cream adalah sediaan kosmetika yang digunakan untuk memberi rasa dingin dan nyaman pada kulit. Kedua tipe m/a, yakni minyak terdispersi dalam air. Contohnya, vanishing cream. Vanishing cream adalah sediaan kosmetik yang digunakan untuk membersihkan, melembabkan dan sebagai alas bedak (Widodo 2013).

### 4. Komponen krim

**4.1. Paraffin cair.** Cairan kental transparan, tidak berwarna, bebas dari fluoresensi pada cahaya matahari. Praktis tidak berasa dan tidak berbau ketika dingin dan mempunyai bau yang lemah ketika dipanaskan. Praktis tidak larut dalam etanol (95%), gliserin dan air. Larut dalam aseton, benzen, kloroform, karbon disulfida, eter dan minyak tanah. Berfungsi sebagai emollient, pelarut. Dalam sediaan emulsi digunakan pada konsentrasi 1-32% (Rowe *et al.* 2009).

**4.2. Asam stearat.** Asam stearat mempunyai rumus molekul C<sub>18</sub>H<sub>36</sub>O<sub>2</sub>. Berbentuk kristal padat atau serbuk, berwarna putih atau sedikit kuning, keras, berbau lemah, dan rasanya memberi kesan berlemak. Asam stearat praktis tidak larut dalam air, sangat mudah larut dalam benzene, karbon tetraklorida, kloroform dan eter, larut dalam etanol (95%), heksana dan propilena glikol. Titik lebur ≥ 54°C (Rowe *et al.* 2009).

Pada sediaan topikal, asam stearat digunakan sebagai bahan pengemulsi dan pelarut. Asam stearat biasanya digunakan dalam pembuatan krim dengan neutralisasi menggunakan bahan alkalis yang digunakan dalam pembuatan krim seperti trietanolamin. Penampilan dan kekenyalan krim ditentukan dari jumlah bahan alkalis yang digunakan. Konsentrasi yang biasa digunakan sebagai bahan pengemulsi dalam sediaan krim yaitu 1-20% (Rowe *et al.* 2009).

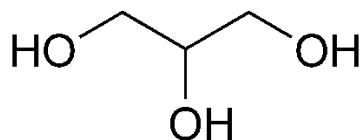


**Gambar 3. Struktur asam stearat**

**4.3. Setil Alcohol.** Rumus molekul C<sub>16</sub>H<sub>34</sub>O, umumnya digunakan dalam kosmetik dan sediaan farmasi seperti emulsi, krim dan salep. Dalam emulsi minyak dalam air (m/a) setil alkohol dapat meningkatkan stabilitas dari emulsi. Biasanya digunakan pada konsentrasi 2-5% (Rowe *et al.* 2009).

**4.4. Gliserin.** Rumus molekul C<sub>3</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>. Berbentuk cairan bening, tidak berwarna, tidak berbau, kental hidroskopis, memiliki rasa yang manis berkisar 0,6 kali dari sukrosa (Rowe *et al.* 2009).

Dalam formulasi sediaan topikal dan kosmetik, gliserin digunakan sebagai humektan ( $\leq 30\%$ ) dan emolien ( $\leq 20\%$ ). Titik didih 290°C, titik leleh 17,8°C. Larut dalam etanol, air dan metanol, praktis tidak larut dalam minyak, benzene dan klorofom, sukar larut dalam eter (Rowe *et al.* 2009).



**Gambar 4. Struktur gliserin**

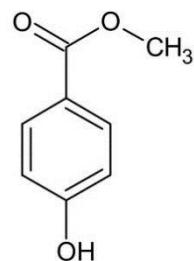
**4.5. Adeps lanae.** Zat berupa lemak, liat, lekat, kuning muda atau kuning pucat agak tembus cahaya, bau lemah dan khas. Praktis tidak larut dalam air, agak sukar larut dalam etanol (95%) P, mudah larut dalam kloroform P dan eter P. Adeps lanae umumnya digunakan dalam sediaan topikal dan kosmetik (Rowe *et al.* 2009).

**4.6. Tween 80.** Tween 80 atau Polysorbate 80 merupakan ester oleat dari sorbitol di mana tiap molekul anhidrida sorbitolnya berkopolimerisasi dengan 20 molekul etilenoksida. Tween 80 berupa cairan kental berwarna kuning dan agak pahit. Tween 80 larut dalam air dan etanol (95%), namun tidak larut dalam *mineral oil* dan *vegetable oil*. Aktivitas antimikroba dari pengawet golongan paraben dapat mengurangi jumlah *polysorbate* (Rowe *et al.* 2009).

**4.7. Span 80.** Ester sorbitan secara luas digunakan dalam kosmetik, produk makanan, dan formulasi sebagai surfaktan nonionik lipofilik. Ester sorbitan secara umum dalam formulasi berfungsi sebagai *emulsifying agent* dalam pembuatan krim, emulsi, dan salep untuk penggunaan topikal. Ketika digunakan sebagai

*emulsifying agent* tunggal, ester sorbitan menghasilkan emulsi air dalam minyak yang stabil dan mikroemulsi, namun ester sorbitan lebih sering digunakan dalam kombinasi bersama bermacam-macam proporsi *polysorbate* untuk menghasilkan emulsi atau krim, baik tipe M/A atau A/M (Rowe *et al.* 2009).

**4.8. Metil paraben.** Rumus molekul C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>. Merupakan serbuk putih, berbau, serbuk higroskopik, mudah larut dalam air. Digunakan sebagai pengawet pada kosmetik, makanan dan sediaan farmasetik. Dapat digunakan sendiri, kombinasi, dengan pengawet paraben lain atau dengan antimikroba lainnya. Lebih efektif terhadap gram negative daripada gram positif. Aktif pada pH antara 6-8. Efektivitas pengawetnya meningkat dengan peningkatan pH (Kibbe A. H, 2000).



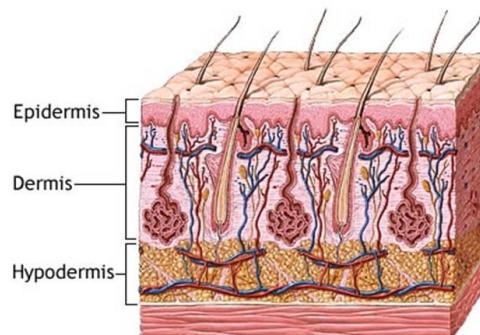
Gambar 5. Struktur metil paraben

**4.9. Propil paraben.** Serbuk putih atau kristal berwarna putih, tidak berbau dan berasa. Secara luas digunakan sebagai pengawet antimikroba dalam kosmetik, produk makanan dan sediaan farmasi. Dapat digunakan sebagai pengawet tunggal atau dikombinasi dengan turunan paraben lainnya dan umumnya digunakan dalam sediaan kosmetik. Efektif pada pH 4-8 dan efektifitas menurun dengan peningkatan pH, lebih aktif terhadap gram positif dibanding gram negatif (Rowe *et al.* 2009).

**4.10. Aquades.** Cairan jernih tidak berwarna, tidak berbau, tidak berasa. Aquades merupakan air murni yang diperoleh dengan penyulingan. Peroleh air murni yaitu dengan cara penyulingan, cara penukaran ion, osmosis terbalik atau cara lain yang sesuai. Air murni bebas dari kotoran dan mikroba dibandingkan dengan air biasa. Air murni banyak digunakan dalam bentuk-bentuk sediaan yang mengandung air, kecuali dimaksudkan untuk pemberian parenteral (Ansel 1989).

## E. Kulit

Kulit merupakan pembungkus yang elastis yang terletak paling luar yang melindungi tubuh dari pengaruh lingkungan hidup manusia dan merupakan alat tubuh yang terberat dan terluas ukurannya, yaitu kira-kira 15% dari berat tubuh dan luas kulit orang dewasa  $1,5 \text{ m}^2$ . Kulit sangat kompleks, elastis dan sensitif, serta sangat bervariasi pada keadaan iklim, umur, seks, ras, dan juga bergantung pada lokasi tubuh serta memiliki variasi mengenai lembut, tipis, dan tebalnya. Rata-rata tebal kulit 1-2m. Paling tebal (6 mm) terdapat di telapak tangan dan kaki dan paling tipis (0,5 mm) terdapat di penis. Kulit merupakan organ yang vital dan esensial serta merupakan cermin kesehatan dan kehidupan (Djuanda 2007).



Gambar 6. Anatomi kulit

### 1. Lapisan

**1.1. Epidermis.** Epidermis adalah bagian terluar kulit. Bagian ini tersusun dari jaringan epitel skuamosa bertingkat yang mengalami keratinisasi, jaringan ini tidak memiliki pembuluh darah, dan sel-selnya sangat rapat. Bagian epidermis yang paling tebal dapat ditemukan pada telapak tangan dan telapak kaki yang mengalami stratifikasi menjadi lima lapisan berikut:

**1.1.1. Stratum basalis (germinativum).** Stratum basalis adalah lapisan tunggal sel-sel yang melekat pada jaringan ikat dari lapisan kulit dibawahnya, dermis. Pembelahan sel yang cepat berlangsung pada lapisan ini, dan sel baru di dorong masuk ke lapisan berikutnya.

**1.1.2. Stratum spinosum.** Stratum spinosum adalah lapisan sel spina atau tanduk, disebut demikian karena sel-sel tersebut disatukan oleh tonjolan yang

menyerupai spina. Spina adalah bagian penghubung intraseluler yang disebut desmosome.

**1.1.3. Stratum granulosum.** Stratum granulosum terdiri dari tiga atau lima lapisan atau barisan sel dengan granula-granula keratohialin yang merupakan prekursor pembentukan keratin. Keratin adalah protein keras dan resilen, anti air serta melindungi permukaan kulit yang terbuka. Keratin pada lapisan epidermis merupakan keratin lunak yang berkadar sulfur rendah. Berlawanan dengan keratin yang ada pada kuku dan rambut. Saat keratohialin dan keratin berakumulasi, maka nucleus sel berdisentegrasikan, menyebabkan kematian sel.

**1.1.4. Stratum lusidum.** Stratum lusidum adalah lapisan jernih dan tembus cahaya dari sel-sel gepeng tidak bernukleus yang mati atau hampir mati dengan ketebalan empat sampai tujuh lapisan sel.

**1.1.5. Stratum korneum.** Stratum korneum adalah lapisan epidermis teratas, terdiri dari 25 sampai 30 lapisan sisik tidak hidup yang sangat terkreatinisasi dan semakin gepeng saat mendekati permukaan kulit. Epidermis tipis yang melapisi seluruh tubuh, kecuali pada telapak tangan dan telapak kaki, tersusun hanya dari lapisan basalis dan korneum. Permukaan terbuka dari stratum korneum mengalami proses pergantian ulang yang konstan atau deskuamasi. Ada pembaharuan yang konstan pada sel yang terdeskuamasi melalui pembelahan sel di lapisan basalis. Sel tersebut bergerak ke atas, ke arah permukaan, mengalami keratinisasi, dan kemudian mati. Dengan demikian, seluruh permukaan tubuh terbuka di tutup oleh lembaran sel epidermis mati. Keseluruhan lapisan epidermis akan diganti dari dasar ke atas setiap 15 sampai 30 hari.

**1.2. Dermis.** Dermis dipisahkan dari lapisan epidermis dengan adanya membran dasar, atau lamina. Membran ini tersusun dari dua lapisan jaringan ikat.

**1.2.1. Lapisan papilar.** Lapisan papilar adalah jaringan ikat areolar renggang dengan fibroblas, sel mast, dan makrofag. Lapisan ini mengandung banyak pembuluh darah, yang memberi nutrisi pada epidermis di atasnya. Papilla dermal serupa jari, yang mengandung reseptor sensorik taktil dan pembuluh darah, menonjol ke dalam lapisan epidermis. Pada telapak tangan dan telapak kaki, papilla yang ada sangat banyak dan tinggi, jumlahnya sekitar 65.000/inci persegi

( $10.400/\text{cm}^2$ ). Pola tonjolan dan guratan pada telapak tangan dan telapak kaki pada setiap orang sangat unik dan mencerminkan pengarturan papilla dermal. Kegunaan guratan tangan adalah untuk mempermudah penggengaman melalui peningkatan friksi.

**1.2.2. Lapisan retikular.** Lapisan retikular terletak lebih dalam dari lapisan papilar. Lapisan ini tersusun dari jaringan ikat ireguler yang rapat, kolagen dan serat elastik. Sejalan dengan penambahan usia, deteriorasi normal pada simpul kolagen dan serat elastik mengakibatkan pengeringan kulit.

**1.3. Lapisan subkutan atau hipodermis (fasia superfisial).** Lapisan subkutan mengikat kulit secara longgar dengan organ-organ yang terdapat di bawahnya. Lapisan ini mengandung jumlah sel lemak yang beragam, bergantung pada area tubuh dan nutrisi individu, serta berisi banyak pembuluh darah ujung saraf.

## 2. Warna

**2.1. Melanosit.** Melanosit terletak pada stratum basalis, memproduksi pigmen, melanin yang bertanggung jawab untuk pewarnaan kulit dari cokelat sampai hitam. Pada rentang yang terbatas, melanin melindungi kulit dari sinar ultraviolet matahari yang merusak. Peningkatan produksi melanin (tanning) berlangsung jika terpajang sinar matahari. Jumlah melanosit (sekitar  $1.000/\text{mm}^2$  sampai  $2.000/\text{mm}^2$ ) tidak bervariasi antar ras, tetapi perbedaan genetik dalam besarnya jumlah produksi melanin dan pemecahan pigmen yang lebih melebar mengakibatkan perbedaan ras. Puting susu, areola dan area sirkumanal, skrotum, penis, dan labia mayora, adalah daerah tempat terjadinya pigmentasi yang besar, sedangkan telapak tangan dan telapak kaki mengandung sedikit pigmen.

**2.1. Darah.** Darah dalam pembuluh dermal di bawah lapisan epidermis dapat terlihat dari permukaan dan menghasilkan pewarnaan merah muda. Ini lebih jelas terlihat pada kulit putih (caucasian).

**2.2. Keberadaan dan jumlah pigmen kuning.** Karotin hanya ditemukan pada stratum korneum, dan dalam sel lemak dermis dan hypodermis, yang menyebabkan beberapa perbedaan pada pewarnaan kulit (Sloane 2004).

## F. Penuaan kulit

Proses penuaan kulit merupakan interaksi antara faktor endogen dan faktor eksogen. Perubahan kulit secara klinis dibagi menjadi 2, yaitu penuaan intrinsik dan penuaan ekstrinsik. Proses penuaan intrinsik dan ekstrinsik ini berbeda dalam mekanisme biologis, biokimia dan molekular. Mobilisasi yang menurun, kelainan yang dipengaruhi oleh obat, dan semakin banyak penyakit kronis yang diderita merupakan faktor risiko individu usia lanjut menderita penyakit kulit. Beberapa penyakit juga dapat menimbulkan penurunan respons imun dan vaskularisasi sehingga memperlambat penyembuhan suatu penyakit, diantaranya aterosklerosis, *Human immunodeficiency virus* (HIV), dan gagal jantung kongestif.

Perubahan klinis pada penuaan intrinsik dapat dilihat pada kulit yang tidak terpapar sinar matahari secara langsung, terjadi akibat proses penuaan yang normal dan terjadi pada semua individu. Perubahan yang terjadi terutama berupa berkurangnya fungsi sawar kulit, turnover sel epidermis yang melambat, dan vaskularisasi yang berkurang pada lapisan kulit, sehingga kulit menjadi atrofi. Sel yang paling terpengaruh adalah keratinosit dan fibroblas, yang mengalami penurunan jumlah. Semua itu akan menyebabkan fungsi kulit, seperti proteksi, ekskresi, sekresi, absorpsi, termoregulasi, dan persepsi sensoris menurun. Selain itu, penurunan jumlah sel Langerhans dan sel melanosit juga terjadi sehingga terjadi penurunan pigmentasi. Jumlah sel fibroblas, kolagen, serabut elastik, sel mast, dan makrofag menurun pada lapisan dermis; dermal-epidermal junction lebih mendatar; dan jumlah folikel rambut berkurang. Selain itu, produksi sebum berkurang dan kemampuan stratum korneum untuk mengikat air juga menurun sehingga kulit menjadi kering. Lemak subkutan berkurang dan terjadi redistribusi sehingga akan menimbulkan perubahan tekstur kulit.

Penuaan ekstrinsik atau *photoaging* atau heliodermatosis merupakan proses penuaan yang terjadi lebih cepat akibat faktor eksternal, seperti pajanan sinar matahari kronis, polusi udara, rokok, alkohol, dan nutrisi yang buruk. Penuaan ekstrinsik ini berbeda dalam gambaran klinis, histologi serta hubungan dengan kejadian keganasan. Perubahan akibat faktor eksternal ini dapat terjadi bahkan sebelum terjadinya proses penuaan intrinsik. Faktor terjadinya penuaan ekstrinsik,

diantaranya tipe kulit, jenis pajanan sinar matahari (karena pekerjaan atau rekreasi), model rambut, penggunaan pakaian dan *individual repair capacity*. Perubahan pada epidermal yang terjadi berupa peningkatan pigmentasi (misalnya lentigines atau hiperpigmentasi yang disertai epidermis yang atrofi atau hipertrofi), hiperkeratosis, elastosis dan *basophilic appearance collagen* yang menggantikan serabut kolagen (Damayanti 2017).

#### G. Radikal Bebas

Radikal bebas adalah suatu atom, gugus atom atau molekul yang memiliki satu atau lebih elektron yang tidak berpasangan pada orbital paling luar, termasuk diantaranya adalah atom hidrogen, logam-logam transisi dan molekul oksigen. Radikal bebas merupakan molekul yang tidak stabil karena kehilangan elektronnya. Untuk menjadi stabil, radikal bebas akan mengambil elektron dari molekul atau sel lain dalam tubuh kita. Proses pengambilan elektron dari sel-sel tubuh kita menyebabkan kerusakan sel (Holistic Health Solution 2011).

Secara umum sumber radikal bebas dapat dibedakan menjadi dua, yaitu endogen dan eksogen. Radikal bebas endogen dapat terbentuk melalui autoksidasi, oksidasi enzimatik, fagositosis dalam respirasi, transfer elektron di mitokondria dan oksidasi ion-ion logam transisi. Sedangkan radikal bebas eksogen berasal dari luar sistem tubuh, misalnya sinar UV. Di samping itu, radikal bebas eksogen dapat berasal dari aktivitas lingkungan (Rohmatussolihat 2009). Aktivitas lingkungan yang dapat memunculkan radikal bebas antara lain radiasi, polusi, asap rokok, makanan, minuman, ozon dan pestisida. Terbentuknya senyawa radikal, baik radikal bebas endogen maupun eksogen terjadi melalui sederetan reaksi. Mula-mula terjadi pembentukan awal radikal bebas (inisiasi), lalu perambatan atau terbentuknya radikal baru (propagasi), dan tahap terakhir yaitu pemusnahan atau pengubahan senyawa radikal menjadi non radikal (terminasi) (Supari 1996).

Radikal bebas yang beredar dalam tubuh berusaha untuk mencuri elektron yang ada pada molekul lain seperti DNA dan sel. Pencurian ini jika berhasil akan merusak sel dan DNA tersebut. Dapat dibayangkan jika radikal bebas banyak beredar maka akan banyak pula sel yang rusak. Kerusakan yang ditimbulkan

dapat menyebabkan sel tersebut menjadi tidak stabil yang berpotensi mempercepat proses penuaan dan kanker (Rohmatussolihat 2009).

#### **H. Sinar Ultraviolet (UV)**

Kelompok radiasi elektromagnetik terdiri dari 3 jenis yaitu radiasi ultraviolet (UV), cahaya tampak dan infra merah (IR). Spektrum sinar UV adalah elektromagnetik yang terlentang pada rentang panjang gelombang 100 nm-400nm yang dibagi atas menjadi sinar ultraviolet A atau UV-A ( $\lambda$  320-400 nm), sinar UV-B ( $\lambda$  280-320 nm) dan sinar UV-C ( $\lambda$  100-280 nm) (WHO 2009).

Paparan terhadap radiasi UVA dari matahari menyebabkan kerusakan pada serat elastis dan kolagen dari jaringan kulit yang dapat menyebabkan penuaan dini. Radiasi UVB dari matahari menyebabkan inflamasi akut (*sunburn*). Radiasi UVC disaring oleh atmosfer sebelum mencapai bumi. Radiasi UVB tidak sepenuhnya dapat tersaring oleh lapisan ozon dan bertanggung jawab atas kerusakan kulit yang diakibatkan oleh sinar matahari. Sedangkan radiasi UVA dapat mencapai lapisan epidermis dan dermis pada kulit yang dapat mempercepat penuaan dini (More *et al.* 2013).

Sumber radiasi UV alam adalah matahari, tetapi karena serapan atom oksigen sehingga membentuk lapisan ozon, maka radiasi matahari yang sampai ke bumi (terrestrial) intensitasnya lebih rendah yang meliputi UV dengan panjang gelombang 290-400 nm, sedangkan panjang gelombang yang lebih pendek diserap oleh lapisan atmosfer. Sebagai penyerap utama radiasi UV, lapisan gas ini berfungsi sebagai pelindung bumi dari pajanan sebagai radiasi UV yang lebih pendek dari 340 nm. Semakin berkurangnya lapisan ozon sebagai akibat dari pelepasan chloofluorocarbon (CFC) hasil buatan manusia ke atmosfer akan memperkecil tingkat proteksi ozon terhadap sinar UV dan menyebabkan tingkat kerusakan akibat pajanan radiasi UV semakin besar (De Grujil 2000).

Sumber radiasi UV buatan manusia pada dasarnya terdiri dari 3 jenis yaitu incandescent, seperti lampu halogen tungsten; lampu neon, seperti seperti lampu intensitas tinggi yang digunakan pada industri untuk fotopolimerisasi dan lampu

germisidal untuk sterilisasi dan untuk mengelas metal; dan lampu UV seperti excimer laser (Alatas & Lusiyanti 2001).

## I. Antioksidan

Radikal bebas atau *Reactive Oxygen Species* (ROS) merupakan suatu substansi yang tidak memiliki pasangan elektron. Umumnya radikal bebas di dalam tubuh antara lain: anion superoksid ( $O_2^-$ ), peroksid, radikal hidroksil (OH), ion hidroksil, dan oksigen singlet ( $^1O_2$ ). ROS bersifat tidak stabil sehingga mengoksidasi molekul di sekitarnya untuk mencapai keadaan yang stabil. Apabila tidak ada antioksidan maka reaksi oksidasi ini akan terus berlangsung dan menimbulkan efek yang merusak (Chen *et al.* 2012). Efek kerusakan yang timbul pada kulit antara lain: degradasi kolagen yang mengatur elastisitas kulit, depolimerisasi asam hyaluronat yang menyebabkan kerusakan sel, serta menyebabkan kerusakan DNA yang menuntun pada timbulnya kerutan dan penyakit-penyakit kulit lain.

Antioksidan adalah senyawa yang menangkal atau merendam dampak negatif oksidan dalam tubuh. Antioksidan bekerja dengan cara mendonorkan satu elektronnya kepada senyawa yang bersifat oksidan oksidan sehingga aktivitas senyawa oksidan tersebut bisa dihambat. Keseimbangan oksidan dan antioksidan sangat penting karena berkaitan dengan kerja fungsi imunitas tubuh, terutama untuk menjaga integritas dan berfungsinya membran lipid, protein sel dan asam nukleat, serta mengontrol transduksi signal dan ekspresi gen dalam sel imun. Penyebab utama kerusakan oksidatif di dalam tubuh adalah senyawa oksidan, baik berbentuk radikal bebas ataupun bentuk senyawa oksigen reaktif lain yang bersifat sebagai oksidator. Kerusakan oksidatif terjadi sebagai akibat dari rendahnya oksidan dalam tubuh sehingga tidak dapat mengimbangi reaktivitas senyawa oksidan (Winarsi 2007).

### 1. Penggolongan Antioksidan

Berdasarkan sumbernya, antioksidan dapat dibagi menjadi dua, yaitu:

**1.1. Antioksidan alami.** Antioksidan alami merupakan senyawa antioksidan yang terdapat secara alami dalam tubuh sebagai mekanisme pertahanan tubuh

normal maupun berasal dari asupan luar tubuh (Tristantini 2016). Antioksidan alami umumnya diisolasi dari sumber alami yang kebanyakan berasal dari tumbuh-tumbuhan dan buah-buahan. Antioksidan alami secara toksikologi lebih aman untuk dikonsumsi dan lebih mudah diserap oleh tubuh dari pada antioksidan sintesis (Madhavi *et al.* 1996). Senyawa antioksidan alami tumbuhan umumnya adalah senyawa fenolik atau polifenolik yang dapat berupa golongan flavonoid, turunan asam sinamat, kumarin, tokoferol dan asam-asam organik polifungsional. Golongan flavonoid yang memiliki aktivitas antioksidan meliputi flavon, flavonol, isoflavon, kateksin, flavonol dan kalkon. Sementara turunan asam sinamat meliputi asam kafeat, asam ferulat, asam klorogenat, dan lain-lain (Jitoe *et al.* 1992).

**1.2. Antioksidan sintetik.** Antioksidan sintetik merupakan senyawa yang biosintesis secara kimia seperti butylatedhydroxytoluene (BHT), butylated hidroksianiasol (BHA) dan tersbutylhydroquinone (TBHQ) secara efektif dapat menghambat oksidasi (Lie *et al.* 2012).

### **J. Anti aging**

*Anti-aging* atau anti penuaan merupakan produk kosmetik topikal yang mampu mengobati atau menghilangkan gejala penuaan pada kulit yang disebabkan oleh sinar UV matahari (*photoaging*) atau produk yang dapat mengurangi atau memperlambat timbulnya gejala-gejala *photoaging* (Barel *et al.* 2009).

Produk-produk yang digunakan untuk menghambat proses penuaan dini adalah produk *anti-aging*. *Anti-aging* adalah teknik untuk menghambat proses kerusakan pada kulit (degeneratif), sehingga mampu menghambat timbulnya tanda-tanda penuaan pada kulit (Mulyawan dan Suriana, 2013).

Fungsi dan manfaat *anti-aging* yaitu menyuplai antioksidan bagi jaringan kulit, menstimulasi proses regenerasi sel-sel kulit, menjaga kelembapan dan elastisitas kulit, merangsang produksi kolagen dan glikosaminoglikan, melindungi kulit dari radiasi ultraviolet. Manfaat dari produk *anti-aging* yaitu mencegah kulit dari kerusakan degeneratif yang menyebabkan kulit terlihat kusam dan keriput,

kulit tampak lebih sehat, cerah, dan awet muda, kulit tampak kenyal, elastis, dan jauh dari tanda-tanda penuaan dini (Mulyawan dan Suriana 2013).

Tanaman yang memiliki aktivitas antioksidan dapat digunakan sebagai *anti-aging* (Dipahayu 2014). Menurut Firdiyani (2015) ekstrak spirulina platensis segar memiliki aktivitas antioksidan dan dapat mencegah penuaan dini. Harun (2014) melaporkan bahwa ekstrak kulit buah manggis memiliki aktivitas antioksidan yang dapat digunakan sebagai krim *anti-aging*. Flavonoid termasuk senyawa fenolik yang berpotensi sebagai antioksidan dan mempunyai bioaktivitas sebagai obat. Senyawa ini dapat ditemukan pada batang, daun, dan buah. Flavonoid dalam tubuh manusia berfungsi sebagai antioksidan sehingga sangat baik untuk pencegahan kanker (Waji dan Sugrani 2009).

## K. Hewan Percobaan

Menurut Hustamin (2006) kelinci dalam klasifikasinya adalah sebagai berikut:

Kingdom	:	Animalia
Phylum	:	Chordata
Subphylum	:	Vertebrata
Classis	:	Mammalia
Ordo	:	Logomorpha
Familia	:	Leporidae
Genus	:	Orictolagus
Spesies	:	<i>Orictolagus cuniculus</i>



Gambar 7. Kelinci New Zealand

Kelinci *New Zealand* memiliki karakteristik bulu yang berwarna putih bersih, mata berwarna merah, telinga berwarna merah muda. Bobot anak umur 58 hari sekitar 1,8 kg, bobot umur 4 bulan mencapai 2-3 kg, bobot dewasa rata-rata 3,6 kg, dan setelah lebih tua bobot maksimalnya mencapai 4,5-5 kg (Marhaeniyanto *et al.* 2015).

#### **L. Uji Keamanan**

Metode umum yang digunakan adalah Draize Skin Test. Draize skin test pertama kali dipublikasikan oleh Draize et al. (1944) yang merupakan kajian kuantitatif iritasi kulit sebagai panduan untuk keamanan produk. Draize et al. (1944) mendefinisikan irritant lokal utama sebagai senyawa yang menghasilkan reaksi radang kulit. Proses peradangan yang tergolong sebagai iritasi kulit dicirikan dengan adanya edema (akumulasi cairan di bawah kulit dan ruang interstisial) dan erythema (kemerahan kulit akibat peningkatan aliran darah lokal).

Kajian iritasi kulit dirancang untuk meniru pemaparan pada manusia dan biasa dilakukan pada kelinci. Uji ini dilakukan untuk mendapatkan nilai indek iritasi kulit/PDII (Primary Dermal Irritation Index) dari suatu bahan. Klasifikasi potensi iritasi kulit disajikan pada Tabel 1 berikut.

**Tabel 1. Klasifikasi potensi iritasi kulit**

Klasifikasi PDII	Score
Non iritasi	0,0
Iritasi diabaikan/lemah	0,0-0,5
Iritasi ringan	0,5-2,5
Iritasi moderat/sedang	2,5-5,0
Iritasi parah/berat	5,0-8,0

Sumber : Auletta (2004) di dalam Windarwati (2011)

Komponen dalam kosmetik yang berpotensi mengiritasi kulit antara lain zat pengawet (zat antimikroba), antioksidan, pewangi, pewarna dan pelindung UV. Meskipun demikian, komponen-komponen tersebut sering berada dalam formula kosmetik dalam jumlah kecil dan tidak mempengaruhi keseluruhan potensi iritasi dari produk akhir. Komponen tersebut lebih sering diperhatikan karena reaksi alergi (Barel 2001).

## M. Landasan teori

UVA merupakan faktor eksternal utama penyebab penuaan kulit (*photoaging*) melalui pembentukan ROS. *Photoaging* ditandai oleh pigmentasi tidak merata, kulit kering, kasar, pucat, berkerut serta penurunan kekuatan dan elastisitas (Lyons & Brien 2002).

Secara alami kulit memiliki agen antioksidan untuk mencegah *Reactive Oxygen Species* (ROS) dan mencegah ketidakstabilan kulit. Namun efek paparan UV dari sinar matahari dapat meningkatkan ROS, sehingga menimbulkan oksidatif stress yang berujung pada rusaknya sel radikal yang menyebabkan lisis pada protein, membran lipid dan DNA. ROS dapat juga menginduksi kematian sel berupa apoptosis atau nekrosis, yang diindikasi dengan adanya keriput dan kekeringan pada kulit. Akumulasi ROS menyebabkan indikasi penuaan kulit seperti inflamasi pada jaringan kutaneus, melanoma dan kanker kulit (Wang *et al.* 2014).

Kolagen merupakan komponen fibrillar dari jaringan ikat dan sebagai protein ekstraselular yang paling utama dari tubuh manusia. Kolagen mengisi 70-80% dermis, dengan tipe kolagen dermis terbanyak yaitu tipe kolagen I yang menjaga kelenturan dermis (Moertolo 2015).

Hasil skrining fitokimia terhadap ekstrak dan fraksi aktif antioksidan diketahui bahwa ekstrak mengandung flavonoid, tanin, dan terpenoid, sedangkan fraksi mengandung tanin dan terpenoid. Ekstrak etanol daun kersen ( $IC_{50} = 14,4873 \mu\text{g/ml}$ ) memiliki aktivitas antioksidan yang lebih baik dibandingkan dengan fraksinya ( $IC_{50} = 16,492 \mu\text{g/ml}$ ). Nilai  $IC_{50}$  dari vitamin C  $6,04 \mu\text{g/ml}$  dan nilai  $IC_{50}$  rutin  $8,05 \mu\text{g/ml}$  (Dewi 2013).

Formulasi sediaan krim adalah perumusan atau penyusunan bentuk atau komponen yang tepat untuk menghasilkan sediaan krim. Proses pembuatan krim dilakukan dengan cara mencampurkan bahan-bahan yang larut dalam fase minyak pada bahan-bahan yang larut dalam fase air (Ansel 1989).

Vanishing krim merupakan krim dengan tipe m/a dimana krim dengan basis ini sangat mudah dalam penyerapannya. Dilakukan uji fisik krim dan uji stabilitas

krim untuk mengetahui apakah krim memiliki tekstur yang baik dan daya simpan krim.

Pengujian keamanan secara *in vivo* dilakukan pada kulit punggung dan mata kelinci jantan galur *New Zealand*. Uji keamanan ada dua, yaitu uji iritasi primer dan uji iritasi okuler. Uji iritasi primer dilihat adanya iritasi pada kulit punggung kelinci yang ditandai dengan adanya edema dan eritema. Uji iritasi okuler dilihat adanya iritasi pada mata kelinci yang ditandai dengan adanya iritasi iris, konjungtiva, kornea, dan kemosis.

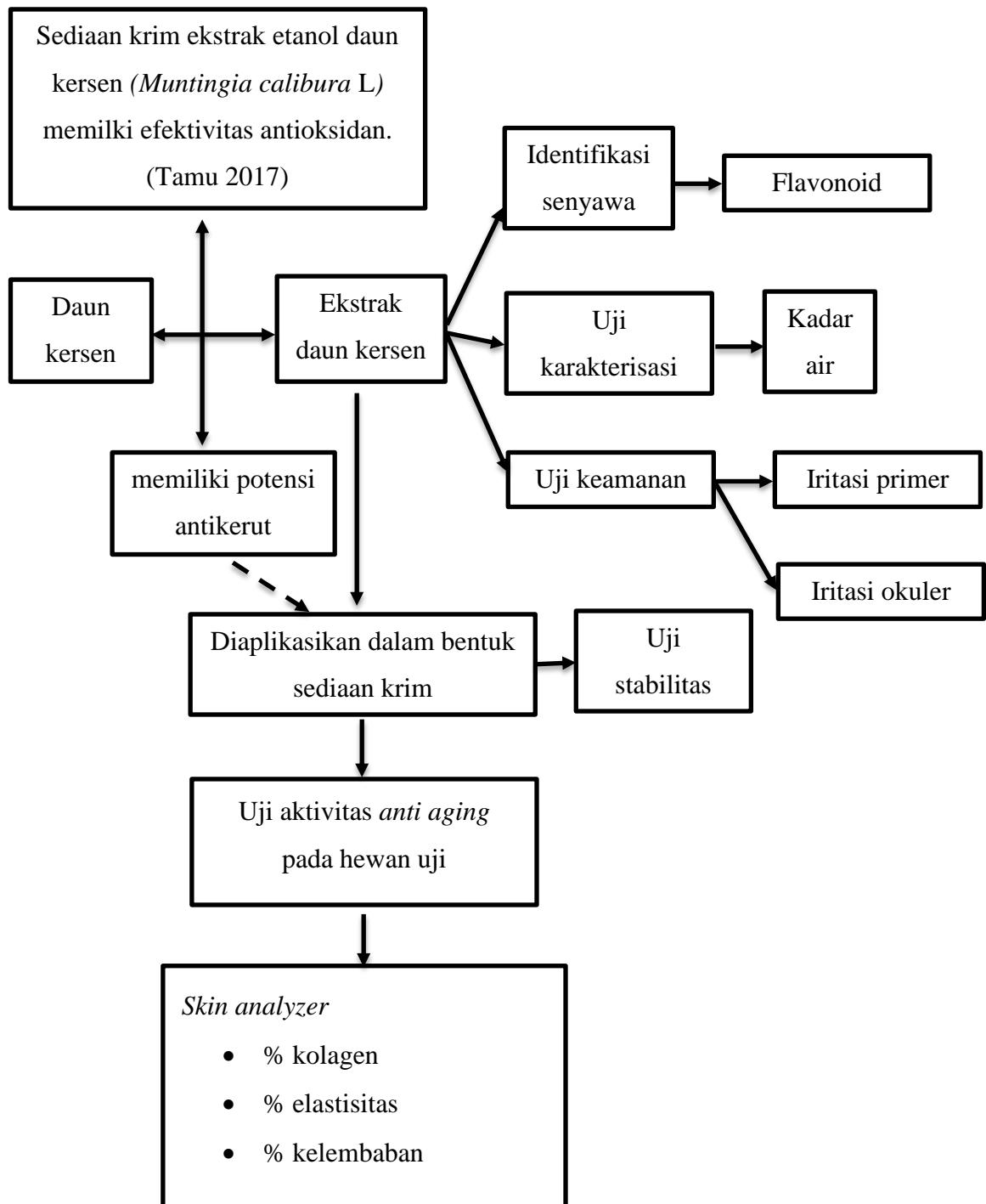
Pengujian krim ekstrak etanol 96% daun kersen (*Muntingia calabura* L.) secara *in vivo* dengan melihat persentase kolagen, elastisitas, dan kelembaban kulit punggung kelinci yang dipapar sinar UVA menggunakan alat *skin analyzer*.

## N. Hipotesis

Berdasarkan uraian yang telah dijelaskan, dapat disusun hipotesis dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Krim ekstrak etanol daun kersen (*Muntingia calabura* L.) memiliki mutu fisik dan stabilitas yang baik.
2. Krim ekstrak etanol daun kersen (*Muntingia calabura* L.) tidak menyebabkan iritasi primer dan okuler.
3. Krim ekstrak etanol daun kersen (*Muntingia calabura* L.) memberikan efek *anti-aging* pada kulit punggung kelinci dengan parameter persen kolagen, persen kelembaban, dan persen elastisitas yang diukur dengan alat *Skin Analyzer*.

## O. Kerangka Konsep Penelitian



Gambar 8. Kerangka konsep penelitian

