



Potensi Astaxanthin dan Zeaxanthin

sebagai *Serum Antioksidan Alami*



Apt. Fajar Setiawan, M.Farm
Dr. apt. Lusi Nurdianti, M.Si
Prof. Dr. apt. Taofik Rusdiana, M.Si
Prof. Dr. apt. Dolih Gozali, M.Si
Apt. Keni Idacahyati, M.Farm

**Potensi Astaxanthin dan
Zeaxanthin sebagai Serum
Antioksidan Alami**

Potensi Astaxanthin dan Zeaxanthin sebagai Serum Antioksidan Alami

Apt. Fajar Setiawan, M.Farm
Dr. apt. Lusi Nurdianti, M.Si
Prof. Dr. apt. Taofik Rusdiana, M.Si
Prof. Dr. apt. Dolih Gozali, M.Si
Apt. Keni Idacahyati, M.Farm



Potensi Astaxanthin dan Zeaxanthin sebagai Serum Antioksidan Alami

© Penerbit Perkumpulan Rumah Cemerlang Indonesia (PRCI)

Penulis:

Apt. Fajar Setiawan, M.Farm
Dr. apt. Lusi Nurdianti, M.Si
Prof. Dr. apt. Taofik Rusdiana, M.Si
Prof. Dr. apt. Dolih Gozali, M.Si
Apt. Keni Idacahyati, M.Farm

Editor: Rusli

Cetakan Pertama: Agustus 2023

Cover: Tim Penyusun

Tata Letak: Tim Kreatif PRCI

Hak Cipta 2023, pada Penulis. Diterbitkan pertama kali oleh:

Perkumpulan Rumah Cemerlang Indonesia
ANGGOTA IKAPI JAWA BARAT
Pondok Karisma Residence Jalan Raflesia VI D.151
Panglayungan, Cipedes Tasikmalaya – 085223186009

Website: www.rcipress.rcipublisher.org
E-mail: rumahcemerlangindonesia@gmail.com

Copyright © 2023 by Perkumpulan Rumah Cemerlang Indonesia
All Right Reserved

- Cet. I –: Perkumpulan Rumah Cemerlang Indonesia, 2023
Dimensi : 14,8 x 21 cm
ISBN: 978-623-448-613-1

Hak cipta dilindungi undang-undang
Dilarang memperbanyak buku ini dalam bentuk dan dengan
cara apapun tanpa izin tertulis dari penulis dan penerbit

Undang-undang No.19 Tahun 2002 Tentang
Hak Cipta Pasal 72

Undang-undang No.19 Tahun 2002 Tentang Hak Cipta
Pasal 72

Barang siapa dengan sengaja melanggar dan tanpa hak melakukan perbuatan sebagaimana dimaksud dalam pasal ayat (1) atau pasal 49 ayat (1) dan ayat (2) dipidana dengan pidana penjara masing-masing paling sedikit 1 (satu) bulan dan/atau denda paling sedikit Rp.1.000.000,00 (satu juta rupiah), atau pidana penjara paling lama 7 (tujuh) tahun dan/atau denda paling banyak Rp.5.000.000.000,00 (lima miliar rupiah).

Barang siapa dengan sengaja menyiarkan, memamerkan, mengedarkan, atau menjual kepada umum suatu ciptaan atau barang hasil pelanggaran hak cipta terkait sebagai dimaksud pada ayat (1) dipidana dengan pidana penjara paling lama 5 (lima) tahun dan/atau denda paling banyak Rp.500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah).

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur kami panjatkan kehadirat Allah SWT yang memberikan semua rahmat dan karunia-Nya sehingga kami dapat menyelesaikan penyusunan buku mengenai potensi astaxanthin dan Zeaxanthin sebagai anti kerut dan Pencerah Kulit sesuai dengan waktu yang ditargetkan.

Buku dengan judul Potensi Astaxanthin dan Zeaxanthin sebagai anti oksidan alami. Pemeriksaan dilakukan dari melakukan modifikasi kelarutan astaxanthin dan Zeaxanthin dengan menggunakan teknologi nanoemulsi yang kemudian diinkorporasikan dalam sediaan radianse serum dan dilanjutkan uji secara in vitro dengan menguji kemampuan sediaan berpermeasi pada kulit, uji iritasi dan aktivitas antioksidan. Kami menyadari bahwa buku ini masih jauh dari sempurna, oleh karena itu kritik dan saran dari semua pihak yang bersifat membangun selalu kami harapkan demi kesempurnaan buku ini.

Akhir kata kami ucapkan terimakasih kepada semua pihak yang telah berperan serta dalam penyusunan buku ini dari awal sampai akhir. Semoga Tuhan Yang Maha Kuasa senantiasa meridhoi segala usaha kita. Aamiin

Juni 2023

Penulis

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR.....	i
DAFTAR ISI	ii
DAFTAR TABEL.....	v
DAFTAR GAMBAR.....	vi
BAB I PENDAHULUAN.....	1
BAB II ASTAXANTHIN	4
A. Astaxanthin	4
B. Struktur Astaxanthin.....	6
C. Penyimpanan dan Stabilitas Astaxanthin	8
D. Ketersediaan Hayati dan Farmakokinetik Astaxanthin	8
E. Keamanan dan Dosis Astaxanthin	10
BAB III ZEAXANTHIN.....	11
BAB IV SERUM KULIT.....	14
BAB V KULIT.....	17
A. Definisi Kulit	17
B. Fungsi kulit.....	20
C. Faktor yang Mempengaruhi Penetrasi Kulit	21
BAB VI ANTIOKSIDAN.....	23
A. Antioksidan	23
B. Manfaat Antioksidan	23
C. Metode Penentuan Uji Aktivitas antioksidan Dengan DPPH	24

BAB VII NANOEMULSI SPONTAN	26
A. Nanoemulsi Spontan	26
B. Komponen SNE.....	28
C. Karakterisasi SNE.....	29
BAB VIII PROSES PEMECAHAN MASALAH	31
A. Optimasi Kombinasi Fase Minyak, Surfaktan, dan Ko-Surfaktan.....	33
B. Optimasi Jumlah Astaxanthin dan Zeaxanthin	34
C. Pembuatan Nanoemulsi Spontan Kombinasi Astaxanthin dan Zeaxanthin (AZ-NE)	34
D. Karakterisasi Fisika dan Kimia AZ-NE.....	35
E. Pembuatan Radiance Serum Mengandung AZ-NE (Ser-AZ-NE).....	36
F. Karakterisasi Fisika dan Kimia Ser-AZ-NE.....	37
BAB IX POTENSI ASTAXANTHIN DAN ZEAXANTHIN SEBAGAI SERUM ANTIOKSIDAN ALAMI KULIT.....	41
A. Pengujian Kesesuaian bahan dengan Certificate of Analysis (COA).....	41
B. Pembuatan SNE Astaxanthin-Zeaxanthin (As-Ze)	41
C. Sifat Fisik Dan Karakterisasi Nanoemulsi Astaxanthin-Zeaxanthin (Az-Ne)	44
D. Sifat Fisik Radiance Serum Astaxanthin-Zeaxanthin (Az-Nes).....	48
E. Hasil Uji Aktivitas Antioksidan Radiance Serum Astaxanthin Dan Zeaxanthin (AZ-NES)	49

F. Hasil Uji Permeasi Radianse Serum Astaxanthin Dan Zeaxanthin (Az-Nes).....	50
G. Data Uji Iritasi Kelinci Sediaan Radianse Serum Astaxanthin Dan Zeaxanthin (Az-Nes).....	52
BAB X PENUTUP	61
DAFTAR PUSTAKA.....	62

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Mikroorganisme - mikroorganisme penghasil utama astaxanthin alami	5
Tabel 2. Prototype formula radiance serum	36
Tabel 3. Sifat fisik AZ-NE	44
Tabel 4. Efisiensi penjeratan astaxanthin dan zeaxanthin di AZ-NE	46
Tabel 5. Sifat fisik AZ-NES	48
Tabel 6. Serum AZ-NES	49
Tabel 7. Uji aktivitas antioksidan AZ-NES	49
Tabel 8. Penilaian Reaksi Pada Kulit	54
Tabel 9. Kategori Respon Pada Kelinci	54
Tabel 10. Pengamatan Sediaan Diduga Mengiritasi Pada Kelinci 1, 2, dan 3	55
Tabel 11. Pengamatan Sediaan Kelinci 1	55

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Struktur Astaxanthin	6
Gambar 2. Posisi superior astaxanthin di dalam membran sel.....	7
Gambar 3. Struktur Zeaxanthin	11
Gambar 4. Struktur Dasar Kulit Manusia.....	17
Gambar 5. Rancangan Desain Pemeriksaan	33
Gambar 6. Nanoemulsi As-Ze	43
Gambar 7. Morfologi AZ-NE pada skala 500 nm (kiri atas); 200 nm (kanan atas); 100 nm (kiri bawah); dan 50 nm (kanan bawah)	47
Gambar 8. Profil pelepasan kumulatif astaxanthin (atas) dan zeaxanthin (bawah) dari AZ-NES.....	51
Gambar 9. Hasil Uji Iritasi pada Hewan Uji Kelinci	60

BAB I

PENDAHULUAN

Astaxanthin dan zeaxanthin merupakan senyawa lipofilik golongan karotenoid yang memiliki karakteristik sebagai antioksidan kuat dan merupakan kelompok senyawa xantofil (Clark, dkk., 2000; Sparrow dan Kim, 2009; Madhavi, dkk., 2018). Ketersediaan hayati dari beberapa karotenoid yang bersifat lipofilik adalah sangat rendah, yakni antara 10-50%. Keterbatasan disolusi pada cairan gastrointestinal merupakan salah satu penyebab dari ketersediaan hayati yang rendah. Faktor penyebab lainnya adalah jenuhnya karotenoid untuk masuk ke dalam misel yang dibentuk oleh garam empedu di dalam saluran cerna pada dosis yang tinggi (Parker, 1996; Zaripheh dan Erdman, 2002). Zeaxanthin di dalam lumen usus kecil akan dihidrolisis oleh karboksil ester lipase (Chitchumroonchokchai dan Failla, 2006), yang kemudian apabila terabsorpsi di dalam usus kecil, dapat mengalami efluks dari enterosit dan tersekresi ke dalam limfa atau vena porta (Niesor, dkk., 2014). Karotenoid yang masuk secara oral dan terabsorpsi melalui vena porta dapat mengalami degradasi akibat metabolisme lintas pertama di dalam hati (Choi, dkk., 2011).

Banyak sekali manfaat yang didapat dari konsumsi astaxanthin dan zeaxanthin sebagai antioksidan, salah satunya adalah perlindungan terhadap kulit terhadap stres oksidatif. Stres oksidatif berperan penting dalam proses penuaan kulit dan rusaknya lapisan dermal pada manusia. Mekanisme intrinsik

(*chronological*) dan ekstrinsik (foto-) *aging* terjadi masing-masing meliputi munculnya spesi oksigen yang reaktif (ROS) melalui metabolisme oksidatif dan akibat paparan cahaya ultraviolet (UV) dari matahari. Pembentukan ROS dapat memicu terjadinya penuaan kulit (Zouboulis dan Makrantonaki, 2011; Kammeyer dan Luiten, 2015; Davinelli, dkk., 2017). Salah satu manifestasi klinik yang dapat terjadi akibat adanya penuaan kulit adalah terjadinya kerutan pada kulit, munculnya bintik-bintik gelap akibat sinar matahari (pigmentasi kulit) (Leyden, 1990).

Pengembangan serum pencerah kulit (*radiance serum*) yang mengandung nanoemulsi dari kombinasi astaxanthin dan zeaxanthin untuk penggunaan topikal menjadi salah satu strategi yang digunakan untuk meningkatkan efikasi penggunaan antioksidan jenis karotenoid tersebut. Melalui pemberian rute topikal, dapat menghilangkan kekurangan yang terjadi akibat penggunaan oral. Kemudian, dengan mengemas astaxanthin dan zeaxanthin ke dalam bentuk nanoemulsi membuat absorpsi-nya ke dalam lapisan dermal menjadi lebih maksimal. Pemeriksaan diawali dengan pengembangan nanoemulsi astaxanthin yang dibuat dari basis nanoemulsi yang telah dikembangkan oleh Nurdianti, dkk., tahun 2017. Karakterisasi fisika dan kimia dilakukan terhadap nanoemulsi yang dibuat. Kemudian nanoemulsi astaxanthin diformulasikan lebih lanjut menjadi *radiance serum*. Evaluasi dari produk serum yang dikembangkan meliputi evaluasi organoleptis, penentuan pH, bobot jenis, indeks refraktif, viskositas, uji *spreadability*, uji aktivitas antioksidan, uji permeasi kulit secara *in vitro*, dan uji iritasi.

Berdasarkan latar belakang tersebut, peneliti tertarik untuk melakukan pengujian terhadap potensi astaxanthin dan zeaxanthin sebagai anti kerut dan pencerah kulit. Mengingat perkembangan kosmetik sekarang ini yang terus berkembang dan maju sehingga memotivasi untuk mengembangkan sediaan kosmetik yang aman berbasis bahan aktif dari alam sebagai anti kerut dan pencerah yang baik dalam bentuk sediaan serum yang nyaman dan mudah untuk diaplikasikan.

BAB II

ASTAXANTHIN

A. Astaxanthin

Astaxanthin merupakan kelompok karotenoid *Xanthophyll* yang banyak ditemukan pada berbagai mikroorganisme dan hewan laut (Higuera-Ciapara, *et al.*, 2006). Astaxanthin merupakan pigmen larut lemak yang tidak memiliki aktivitas pro-vitamin A di dalam tubuh manusia, meskipun beberapa studi melaporkan bahwa astaxanthin memiliki aktivitas biologi lebih poten dibandingkan dengan karotenoid lainnya. US FDA (*The United States Food and Drug Administration*) telah mengizinkan penggunaan astaxanthin sebagai pewarna makanan. *Haematococcus pluvialis* merupakan mikroalga hijau yang mengandung sejumlah astaxanthin dalam konsentrasi tinggi dibawah kondisi seperti salinitas tinggi, defisiensi nitrogen, dan pada kondisi suhu dan cahaya dengan intensitas tinggi (Sarada, *et al.*, 2002). Astaxanthin yang diproduksi dari *H. Pluvialis* merupakan sumber utama untuk dikonsumsi oleh manusia (Higuera-Ciapara, *et al.*, 2006; Roche, 1987). Untuk suplemen diet manusia dan hewan, astaxanthin didapatkan dari makanan laut atau diekstraksi dari *H. Pluvialis* (Guerin, *et al.*, 2003).

Sumber alami dari astaxanthin berasal dari alga, ragi, salmon, *krill*, udang, an *crayfish*. Astaxanthin yang sudah dikomersialkan berumur utama dari ragi *Phaffia*, *Haematococcus* dan melalui proses sintesis. *Haematococcus*

pluvialis merupakan salah satu sumber utama paling baik untuk astaxanthin alami (Tabel 2) (Ranga Rao, *et al.*, 2009). Konsumsi astaxanthin sebanyak 3.6 mg/hari dilaporkan oleh Iwamoto, *et al* (2000) memiliki banyak manfaat bagi kesehatan.

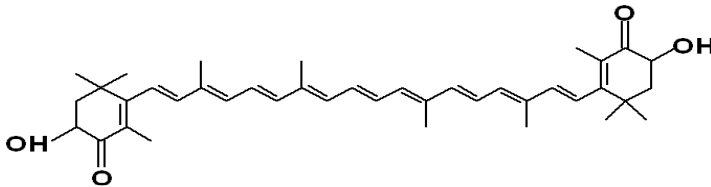
Tabel 1. Mikroorganisme - mikroorganisme penghasil utama astaxanthin alami

Sumber	Jumlah Astaxanthin (%) terhadap bobot kering
<u>Chlorophyceae</u>	
<i>Haematococcus pluvialis</i>	3.8
<i>Haematococcus pluvialis</i> (K-0084)	3.8
<i>Haematococcus pluvialis</i> (Isolasi lokal)	3.6
<i>Haematococcus pluvialis</i> (AQSE002)	3.4
<i>Chlorococcum</i>	0.2
<i>Chlorella zofingiensis</i>	0.001
<i>Neochloris wimmeri</i>	0.6
<u>Ulvophyceae</u>	
<i>Enteromorpha intestinalis</i>	0.02
<i>Ulva lactuca</i>	0.01
<u>Floriideophyceae</u>	
<i>Catenella repens</i>	0.02
<u>Alphaproteobacteria</u>	
<i>Agrobacterium aurantiacum</i>	0.01
<i>Xanthophyllomyces dendrorhous</i>	0.5
<i>Thraustochytrium</i> sp.	0.2
<i>Pandalus borealis</i>	0.12
<i>Pandalus clarkia</i>	0.015

(Ranga Rao, 2014)

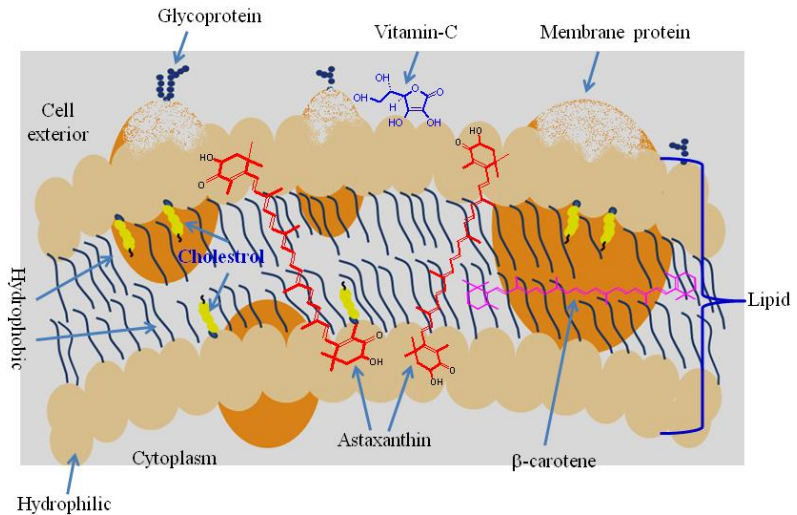
B. Struktur Astaxanthin

Astaxanthin merupakan kelompok *xanthophylls*, karena memiliki atom tidak hanya karbon dan hidrogen namun juga atom oksigen (gambar 1). Astaxanthin terdiri dari 2 cincin terminal yang diikat oleh rantai poliena. Molekul ini memiliki 2 atom karbon asimetris yang terletak pada posisi 3,3' dari cincin β -ionon dengan gugus hidroksil (-OH) pada ujung molekul. Astaxanthin memiliki rumus molekul $C_{40}H_{52}O_4$ dengan bobot molekul 596.84 g/mol.



Gambar 1. Struktur Astaxanthin
(Ranga Rao, 2014)

Pada kasus tertentu, gugus hidroksil bereaksi dengan asam lemak dan kemudian berubah bentuk menjadi mono-ester, dimana ketika kedua gugus hidroksil bereaksi dengan asam lemak maka akan menghasilkan di-ester. Astaxanthin berada dalam bentuk stereoisomer, geometric isomer, bebas dan bentuk teresterifikasi (Higuera-Ciapara, et al., 2006). Semua bentuk ini ditemukan di alam. Stereoisomer (3S, 3'S) dan (3R, 3'R) merupakan bentuk yang banyak ditemukan di alam dimana *Haematococcus* menghasilkan bentuk isomer (3S, 3'S) sedangkan ragi *Xanthophyllomyces dendrorhous* menghasilkan bentuk isomer (3R, 3'R) (Hussein, dkk, 2006).



Gambar 2. Posisi superior astaxanthin di dalam membran sel
(Ranga Rao, 2014)

Astaxanthin memiliki ikatan rangkap terkonjugasi, gugus hidroksil dan keto- sehingga memiliki karakter lipofil dan hidrofil sekaligus (Higuera-Ciapara, dkk, 2006). Warna merah astaxanthin terjadi karena ikatan rangkap terkonjugasi di posisi tengah rantai senyawa. Jenis ikatan rangkap terkonjugasi ini bertindak sebagai antioksidan kuat (super-antioksidan) karena adanya donasi elektron dan bereaksi dengan radikal bebas untuk mengubahnya menjadi produk lebih stabil dan memutuskan reaksi berantai dari radikal bebas (Guerin, M., dkk, 2003). Astaxanthin menunjukkan aktivitas biologi lebih baik dibandingkan antioksidan lainnya karena astaxanthin dapat membentuk ikatan dengan membran sel dari dalam ke luar sel (Yuan, J.P., dkk, 2011) (gambar 2).

C. Penyimpanan dan Stabilitas Astaxanthin

Aktivitas antioksidan dari astaxanthin alami beberapa kali lebih tinggi dibandingkan dengan vitamin E (Naguib, 2000) dan 10 kali lebih tinggi dibandingkan karotenoid lainnya, termasuk zeaxanthin, lutein, β -karoten, dan canthaxanthin (Miki, 1991; Shinidzu dkk, 1996). Astaxanthin bersifat sensitif terhadap cahaya, oksigen, dan pengaruh suhu. Beberapa metode telah digunakan untuk meningkatkan stabilitas astaxanthin dan telah dilaporkan bahwa menyimpan astaxanthin dengan senyawa lain untuk perlindungan terhadap suhu dan cahaya, seperti β -siklodekstrin, hidroksipropil- β -siklodekstrin, dan kitosan, memperbaiki stabilitas astaxanthin (Cinar, 2004; Xu, 2006; Chen dkk, 2007).

Telah dilakukan pemeriksaan oleh Miao dkk, 2012 terhadap stabilitas dan perubahan komposisi astaxanthin ester selama penyimpanan dan didapat kesimpulan bahwa oksigen dan suhu tinggi (22-25°C) dapat menurunkan secara signifikan stabilitas astaxanthin ester di *H. pluvialis*.

D. Ketersediaan Hayati dan Farmakokinetik Astaxanthin

Astaxanthin merupakan senyawa larut lemak, dengan absorpsi yang dapat meningkat ketika dikonsumsi bersamaan dengan diet kaya minyak. Astaxanthin menunjukkan pengaruh yang signifikan terhadap fungsi sistem imun pada beberapa pengujian in vitro dan in vivo. Ketersediaan dan karakteristik antioksidan astaxanthin meningkat pada plasma tikus dan

jaringan liver setelah administrasi biomasa dari *Haematococcus* yang terdispersi dalam minyak olive (Rangga Rao, A., dkk, 2010; 2013).

Senyawa lipofilik seperti astaxanthin biasanya diubah secara metabolik sebelum dieksresikan, dan metabolit dari astaxanthin telah dapat dideteksi di dalam beberapa jaringan tikus (Page, G.I., dkk, 2002). Ketersediaan astaxanthin di dalam manusia meningkat dengan memformulasikannya ke dalam matriks lipid dimana jumlah yang tinggi dari karoten akan tersolubilisasi dalam fase minyak yang akan berdampak pada meningkatnya ketersediaan hayati (Olson, J.A., 2004).

Karotenoid diabsorpsi ke dalam tubuh seperti layaknya lemak dan ditransport melalui sistem limfatik menuju hati. Absorpsi dari karotenoid bergantung pada komponen diet dimana diet kaya kolesterol dapat meningkatkan absorpsi karotenoid begitu pula sebaliknya diet rendah lemak akan menurunkan absorpsinya. Astaxanthin bercampur dengan asam empedu setelah dikonsumsi dan akan terbentuk misel yang sebagian akan terabsorpsi melalui sel mukosa usus. Sel mukosa usus akan menggabungkan astaxanthin ke dalam kilomikron. Kilomikron yang berisi astaxanthin akan dicerna oleh enzim lipase lipoprotein setelah pembebasan ke dalam limfe selama sirkulasi sistemik. Astaxanthin akan diasimilasi dengan lipoprotein dan ditransportasikan ke dalam jaringan (Olson, J.A., 2004).

Parameter farmakokinetik dari astaxanthin adalah bergantung terhadap dosis administrasi (*dose-dependent*) melalui rute intravena, karena kejenuhan metabolisme hepatik dari astaxanthin, namun pada pemberian secara oral tidak bergantung terhadap dosis administrasi (*dose-independent*).