

**OPTIMASI KOSURFAKTAN ISOPROPIL ALKOHOL PADA FORMULASI
NANOEMULSI EKSTRAK DAUN MENGKUDU (*Morinda citrifolia*)**

TUGAS AKHIR

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Farmasi**



**Oleh:
Ika Ilmia Pradityaningrum
145070501111006**

**POGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS BRAWIJAYA
MALANG
2018**

DAFTAR ISI

JUDUL.....	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN	iii
KATA PENGANTAR.....	iv
ABSTRAK.....	vi
ABSTRACT	vii
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR GAMBAR.....	xii
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xv
DAFTAR SINGKATAN.....	xvi
BAB 1 PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan.....	4
1.4 Manfaat.....	4
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1 Kulit	5
2.2 Antioksidan	8
2.3 Daun Mengkudu (<i>Morinda citrifolia</i> L.).....	11
2.4 Sistem Penghantaran Obat Nanoemulsi	16
2.5 Metode Pembuatan Nanoemulsi	21
2.6 <i>Design Expert</i>	24

2.7 Uji Kualitas Sediaan.....	24
2.8 Monografi Bahan	25
BAB 3 KERANGKA KONSEP PENELITIAN	29
3.1 Kerangka Konsep Penelitian.....	29
3.2 Penjelasan Kerangka Konsep.....	30
3.3 Hipotesis Penelitian	31
BAB 4 METODE PENELITIAN.....	32
4.1 Rancangan Penelitian.....	32
4.2 Variabel Peneletian.....	32
4.3 Lokasi dan Waktu Penelitian.....	32
4.4 Alat dan Bahan	33
4.5 Definisi Operasional.....	33
4.6 Rancangan Formula	34
4.6.1 Formula Nanoemulsi.....	34
4.6.2 Rasionalisasi Formula.....	37
4.7 Prosedur Kerja.....	39
4.7.1 Pembuatan Ekstrak Daun Mengkudu.....	39
4.7.2 Optimasi Nanoemulsi.....	39
4.7.3 Pembuatan Nanoemulsi.....	40
4.8 Spesifikasi Nanoemulsi Ekstrak Daun Mengkudu (<i>Morinda citrifolia</i>)	41
4.9 Evaluasi Sediaan	41
4.9.1 Uji Organoleptik	41
4.9.2 Uji Ukuran Droplet.....	42
4.9.3 Uji Indeks Polidispersitas	42
4.9.4 Uji Persen Transmittan.....	43

4.9.5 Uji Tipe Nanoemulsi	43
4.9.6 Uji Viskositas	43
4.9.7 Uji Stabilitas	44
4.9.8 Uji pH	45
4.10 Skema Kerja	46
4.11 Analisis Data	49
BAB 5 HASIL DAN ANALISIS DATA	50
5.1 Hasil Optimasi Formulasi Nanormulsi	50
5.2 Evaluasi Sediaan Nanoemulsi	56
5.2.1 Evaluasi Organoleptik	56
5.2.2 Uji Tipe Nanoemulsi	57
5.2.3 Uji pH.....	59
5.2.4 Uji Persen Transmitan	59
5.2.5 Uji Viskositas	60
5.2.6 Uji Ukuran Droplet	60
5.2.7 Uji Indeks Polidispersitas	61
5.3 Hasil Evaluasi Stabilitas Nanoemulsi	62
5.3.1 Uji Sentrifugasi	62
5.3.2 Uji <i>On Going</i>	63
5.3.2.1 Uji Organoleptik	63
5.3.2.2 Uji pH.....	64
5.3.2.3 Uji Persen Transmitan	66
5.3.2.4 Uji Viskoitas	67
5.3.2.5 Uji Ukuran Droplet	69
5.3.2.6 Uji Indeks Polidispersitas	70

5.3.3 Uji <i>Cycling Test</i>	71
5.3.3.1 Uji Organoleptik	71
5.3.3.2 Uji pH.	72
5.3.3.3 Uji Persen Transmittan	73
5.3.3.4 Uji Viskositas	74
5.3.3.5 Uji Ukuran Droplet	75
5.3.3.6 Uji Indeks Polidispersitas	76
BAB 6 PEMBAHASAN	78
6.1 Pembahasan	78
6.2 Implikasi pada Bidang Farmasi	86
6.3 Keterbatasan Penelitian	86
BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN	87
7.1 Kesimpulan	87
7.2 Saran	87
DAFTAR PUSTAKA.....	88
LAMPIRAN	94

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Struktur Kulit Manusia	6
Gambar 2.2 Cara Penghantaran Nanoemulsi paada Sediaan Topikal	18
Gambar 2.3 Struktur Isopropil Alkohol	27
Gambar 3.1 Kerangka Konsep Penelitian	29
Gambar 4.1 Skema Kerja Optimasi.....	46
Gambar 4.2 Skema Pembuatan Nanoemulsi	47
Gambar 4.3 Alur Kerja	48
Gambar 5.1 Hasil Optimasi Formulasi Nanoemulsi	52
Gambar 5.2 Hasil Organoleptik 20 Formula Perbandingan 1:1	53
Gambar 5.3 Hasil Organoleptik 20 Formula Perbandingan 2:1	55
Gambar 5.4 Hasil Formulasi Rekomendasi <i>Design Expert</i>	56
Gambar 5.5 Hasil Uji Evaluasi Organoleptik	57
Gambar 5.6 Hasil Uji Evaluasi Organoleptik (tanpa kosurfaktan)	57
Gambar 5.7 Hasil Uji Evaluasi Tipe Nanoemulsi Metode Pengenceran	58
Gambar 5.8 Hasil Uji Tipe Nanoemulsi Metode Persebaran menggunakan kertas saring	59
Gambar 5.9 Hasil Evaluasi Uji Stabilitas Sentrifugasi	63
Gambar 5.10 Hasil Uji Evaluasi Organoleptik pada Stabilitas <i>On Going</i>	64
Gambar 5.11 Nilai pH Hasil Uji Stabilitas <i>On Going</i>	65
Gambar 5.12 Nilai Persen Transmitan Uji Stabilitas <i>On Going</i>	66
Gambar 5.13 Nilai Viskositas Hasil Uji Stabilitas <i>On Going</i>	68
Gambar 5.14 Hasil Uji Evaluasi Organoleptik pada <i>Cycling Test</i>	71



DAFTAR TABEL

Tabel 4.1 Formula Nanoemulsi (surfaktan : kosurfaktan → 1:1).....	34
Tabel 4.2 Formula Nanoemulsi (surfaktan : kosurfaktan → 1:2).....	35
Tabel 4.3 Formula Nanoemulsi (surfaktan : kosurfaktan → 2:1).....	35
Tabel 4.4 Formula <i>Design Expert</i> pada Perbandingan 1:1	36
Tabel 4.5 Formula <i>Design Expert</i> pada Perbandingan 2:1	36
Tabel 4.6 Spesifikasi Nanoemulsi Ekstrak Daun Mengkudu	41
Tabel 5.1 Hasil Organoleptik Optimasi Formulasi Nanoemulsi (<i>Smix</i> → 1:1)	51
Tabel 5.2 Hasil Organoleptik Optimasi Formulasi Nanoemulsi (<i>Smix</i> → 1:2)	51
Tabel 5.3 Hasil Organoleptik Optimasi Formulasi Nanoemulsi (<i>Smix</i> → 2:1)	51
Tabel 5.4 Hasil Organoleptik 20 Formula Perbandingan 1:1 dan 2:1 Rekomendasi <i>Design Expert</i>	54
Tabel 5.5 Formula Rekomendasi <i>Design Expert</i>	55
Tabel 5.6 Hasil Formula Rekomendasi <i>Design Expert</i>	56
Tabel 5.7 Hasil Uji Evaluasi Organoleptik	56
Tabel 5.8 Hasil Uji Evaluasi Organoleptik (tanpa kosurfaktan)	57
Tabel 5.9 Hasil Uji Evaluasi pH	59
Tabel 5.10 Hasil Uji Evaluasi Persen Transmitan (dengan kosurfaktan)	60
Tabel 5.11 Hasil Uji Evaluasi Persen Transmitan (tanpa kosurfaktan)	60
Tabel 5.12 Hasil Uji Evaluasi Viskositas	60
Tabel 5.13 Hasil Uji Evaluasi Ukuran Droplet (dengan kosurfaktan)	61
Tabel 5.14 Hasil Uji Evaluasi Ukuran Droplet (tanpa kosurfaktan)	61
Tabel 5.15 Hasil Uji Evaluasi Indeks Polidispersitas (dengan kosurfaktan)	62
Tabel 5.16 Hasil Uji Evaluasi Indeks Polidispersitas (tanpa kosurfaktan)	62

Tabel 5.17 Hasil Pengamatan Organoleptik Stabilitas <i>On Going</i>	64
Tabel 5.18 Hasil Pengamatan pH <i>On Going</i>	65
Tabel 5.19 Hasil Pengamatan Persen Transmittan <i>On Going</i>	66
Tabel 5.20 Hasil Pengamatan Viskositas <i>On Going</i>	67
Tabel 5.21 Hasil Pengamatan Ukuran Droplet <i>On Going</i>	69
Tabel 5.22 Hasil Pengamatan Indeks Polidispersitas <i>On Going</i>	70
Tabel 5.23 Hasil Pengamatan Organoleptik Stabilitas <i>On Cycling Test</i>	72
Tabel 5.24 Hasil Pengamatan pH Stabilitas <i>Cycling Test</i>	72
Tabel 5.25 Hasil Pengamatan Persen Transmittan Stabilitas <i>Cycling Test</i>	73
Tabel 5.26 Hasil Pengamatan Viskositas Stabilitas <i>Cycling Test</i>	74
Tabel 5.27 Hasil Pengamatan Ukuran Droplet Stabilitas <i>Cycling Test</i>	75
Tabel 5.28 Hasil Pengamatan Indeks Polidispersitas <i>Cycling Test</i>	76



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Determinasi Tanaman Mengkudu	94
Lampiran 2. Surat Keterangan Ekstrak Tanaman Mengkudu	95
Lampiran 3. Surat Keterangan Skrinning Fitokimia Ekstrak Daun Mengkudu .	96
Lampiran 4. Perhitungan Formula Nanoemulsi	97
Lampiran 5. Formula <i>Design Expert</i> pada Perbandingan 1:1	98
Lampiran 6. Formula <i>Design Expert</i> pada Perbandingan 2:1	99
Lampiran 7. Hasil Analisis Statistik pH <i>On Going</i> dan <i>Cycling</i>	100
Lampiran 8. Hasil Analisis Statistik Persen Transmittan <i>On Going</i> dan <i>Cycling</i>	102
Lampiran 9. Hasil Analisis Statistik Viskositas <i>On Going</i> dan <i>Cycling</i>	104
Lampiran 10. Hasil Analisis Statistik Ukuran Droplet <i>On Going</i> dan <i>Cycling</i> ...	106
Lampiran 11. Hasil Analisis Statistik Indeks Polidispersitas <i>On Going</i> dan <i>Cycling</i>	108
Lampiran 12. Hasil Evaluasi Ukuran Droplet dan Indeks Polidispersitas pada Hari ke 0	110
Lampiran 13. Hasil Evaluasi Ukuran Droplet dan Indeks Polidispersitas pada Hari ke 30	113
Lampiran 14. Hasil Uji Ukuran Droplet dan Indeks Polidispersitas pada <i>Cycling Test</i>	116
Lampiran 15. CoA Isopropil Alkohol.....	119
Lampiran 16. CoA Tween 80	120
Lampiran 17. Foto-foto Alat	121

DAFTAR SINGKATAN

DPPH	= <i>2,2 diphenyl-1-picrylhydrazil</i>
IC	= <i>Inhibitory Concentration</i>
ROS	= <i>Reactive Oxygen Species</i>
HPLC	= <i>High Performance Liquid Chromatography</i>
MMP	= <i>Metalloproteinase Matriks</i>
HLB	= <i>Hydrophile -Lipophylic Balance</i>
PSA	= <i>Particle Size Analyzer</i>
RHLB	= <i>Resultant Hydrophile -Lipophylic Balance</i>
Smix	= perbandingan surfaktan : kosurfaktan
KLT	= Kromatografi Lapis Tipis
cP	= Sentipoise

HALAMAN PENGESAHAN

TUGAS AKHIR

OPTIMASI KOSURFAKTAN ISOPROPIL ALKOHOL PADA
FORMULA NANOEMULSI EKSTRAK DAUN MENGKUDU
(*Morinda citrifolia*)

Oleh:

Ika Ilmia Pradityaningrum

145070501111006

Telah diuji pada:

Hari : Senin

Tanggal : 16 Juli 2018

dan dinyatakan lulus oleh:

Penguji-I,

Ferri Widodo, M. Biomed., Apt.

NIK. 2009127503151001

Pembimbing-I/Penguji-II,

Adeltrudis A. D. S. Farm., M. Farm. Klin., Apt.

NIK. 2013048601082001

Pembimbing-II/Penguji-III,

Oktavia E. P., S. Farm., M. Sc., Apt

NIK. 2011068510252001

Mengetahui,
Ketua Program Studi Sarjana Farmasi,



Dr. Dra. Sri Winarsih, M. Si., Apt.
NIP. 195408231981032001



ABSTRAK

Ilmia, Ika P. 2018. *Optimasi Kosurfaktan Isopropil Alkohol pada Formulasi Nanoemulsi Ekstrak Daun Mengkudu (Morinda citrifolia)*. Tugas Akhir. Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Pembimbing: (1) Adeltrudis Adelsa D., S.Farm., M.Farm,Klin., Apt. (2) Oktavia Eka Puspita, S.Farm., M.Sc.,Apt.

Ekstrak daun Mengkudu (*Morinda citrifolia*) mengandung flavonoid yang dikenal memiliki aktivitas antioksidan dan *UV-Protectant*. Aktivitas antioksidan dapat menghambat penuaan kulit yang disebabkan oleh oksidasi radikal bebas dari sinar UV. Nanoemulsi adalah salah satu sistem yang dibuat untuk meningkatkan penetrasi obat yang dapat menembus ke dermis. Tujuan penelitian ini adalah untuk mendapatkan formulasi nanoemulsi yang optimum dengan menggunakan kosurfaktan isopropil alkohol pada perbandingan konsentrasi *Smix* 1:1, 1:2, dan 2:1. Dari ketiga perbandingan tersebut didapatkan formula yang optimum yaitu 2:1 yang kemudian dilakukan pengamatan karakteristik fisik dan stabilitas fisik. Karakteristik fisik pada nanoemulsi ekstrak daun mengkudu berwarna kuning kehijauan, cair, dan tidak berbau. Nilai viskositas, ukuran droplet, indeks polidispersitas telah sesuai dengan spesifikasi yang diinginkan. Sedangkan, persen transmitan dan pH tidak memenuhi spesifikasi. Uji sentrifugasi menunjukkan tidak terjadinya pemisahan fase. Hasil untuk *on going* dan *cycling test* pada parameter pH, persen transmitan, ukuran droplet, indeks polidispersitas menunjukkan adanya perbedaan signifikan. Sedangkan pada nilai viskositas menunjukkan tidak adanya perbedaan yang signifikan. Hasil tipe nanoemulsi yaitu air dalam minyak. Hal ini menunjukkan bahwa perbandingan 2:1 tidak memenuhi kriteria optimum. Penelitian selanjutnya perlu dilakukan analisis mengenai komponen air, minyak dan pemilihan komposisi antar bahan yang sesuai dan dilakukan skrining mengenai kelarutan dari bahan alam (ekstrak daun mengkudu) terhadap semua eksipien lainnya. Selain itu, sebaiknya dilakukan parameter uji lainnya yaitu uji efisiensi penyerapan dan uji morfologi.

Kata Kunci: ekstrak daun mengkudu (*Morinda citrifolia*), nanoemulsi, isopropil alkohol, stabilitas

ABSTRACT

Ilmia, Ika P. 2018. *Optimization Co-surfactant of Isopropyl Alcohol on Nanoemulsion Mengkudu Leaf Extract (Morinda citrifolia)*. Tugas Akhir. Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Pembimbing: (1) Adeltrudis Adelsa D., S.Farm., M.Farm,Klin., Apt. (2) Oktavia Eka Puspita, S.Farm., M.Sc.,Apt.

Mengkudu leaf extract (*Morinda citrifolia*) contains flavonoid which known as antioxidant and UV-Protectant. Antioxidant can inhibit skin aging caused by free radical oxidation and UV rays. Nanoemulsion is one of system which made to increase drug penetration that can penetrate to the dermis. The aim of this study was to obtain optimum nanoemulsion formulation by using isopropyl alcohol cosurfactant in the ratio of Smix 1:1, 1:2, and 2:1. The optimum formula is 2:1. Physical characteristics of nanoemulsion of Mengkudu leaf extract are greenish yellow, liquid, and odorless. Viscosity value, droplet size, polydispersity index are according to specification. Meanwhile, the percentage of transmittance and pH are not according to specifications. The stability test of centrifugation shows no phase separation. Results for *on going* and *cycling tests* on parameters are pH, percent transmittance, droplet size, polydispersity index showed significant differences. While the viscosity value showed no significant difference. The result of nanoemulsion type is water in oil. This shows that the 2: 1 ratio does not meet the optimum criteria. Further research needs to be done on the analysis of the water component, oil and the appropriate composition selection between the materials and the screening of the solubility of the natural materials (Mengkudu leaf extract) to all other excipients. In addition, other test parameters should be tested, namely the efficiency of adsorption and morphology test.

Keywords : mengkudu, nanoemulsion, isopropyl alcohol, stability.

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kulit merupakan organ tubuh yang terletak paling luar yang melapisi seluruh tubuh manusia. Kulit berfungsi sebagai pelindung tubuh dari berbagai macam gangguan atau rangsangan luar, termasuk paparan radiasi. Paparan radiasi matahari menyebabkan penuaan kulit karena terbentuknya radikal bebas akibat proses oksidatif dan kematian sel secara langsung. Radikal bebas yang timbul akibat proses oksidatif merupakan faktor utama yang mempercepat proses penuaan dini. Berbagai cara dilakukan untuk mencegah atau menghambat penuaan. Salah satu tanda terjadinya penuaan di kulit adalah keriput, dimana keriput disebabkan karena berkurangnya jumlah kolagen yang diproduksi di lapisan dermis (Duraivel, 2014).

Menurut (Irianti, 2012) daun mengkudu merupakan salah satu tanaman yang banyak mengandung antioksidan. Penelitian Serafini (2011) menunjukkan bahwa nilai antioksidan ekstrak daun mengkudu mempunyai aktivitas antioksidan paling tinggi pada pengujian dengan menggunakan metode DPPH dengan nilai IC_{50} 1 mg/mL yang artinya semakin rendah nilai IC_{50} maka semakin baik aktivitas antioksidannya. Aktivitas antioksidan yaitu ekstrak daun mengkudu dapat dikaitkan dengan adanya kandungan flavonoid, dimana flavonoid dapat menghambat autooksidasi melalui mekanisme penangkapan radikal dengan cara menyumbangkan satu elektron dari elektron yang tidak berpasangan dalam radikal bebas sehingga banyaknya radikal bebas menjadi berkurang (Pokorny, 2001).

Terdapat lima senyawa flavonoid yang telah diisolasi dan diidentifikasi dari daun mengkudu (*Morinda citrifolia*) adalah kuersetin 3,7-O-dimetil eter, kuersetin 3-O-metil eter, kaempferol 3,4'-O-dimetil eter, kaempferol 5,7-O-diarabinoside, dan apigenin (Saidin, 2005). Analisis kualitatif dari ekstrak yang dilakukan HPLC, menunjukkan adanya senyawa jenis flavonol yaitu kuersetin-3-O-metileter yang memiliki nilai aktivitas antioksidan yang paling tinggi. Senyawa ini dapat digunakan sebagai UV *protective* dengan mekanisme menyerap radiasi UV secara langsung, sehingga mencegah terbentuknya ROS dan kerusakan DNA secara langsung (Saewan, 2013).

Kemampuan ekstrak daun mengkudu sebagai antioksidan perlu dibuat sediaan dengan target dermis. Nanoemulsi merupakan salah satu sistem penghantaran yang digunakan untuk berbagai obat. Dalam penelitian ini, dipilih nanoemulsi karena dapat meningkatkan penetrasi yang bisa menembus hingga ke dermis. Nanoemulsi memiliki rentang ukuran partikel yaitu 50-500 nm (Ribeiro, 2015). Ukuran partikel yang kecil merupakan salah satu kelebihan nanoemulsi yang dapat meningkatkan stabilitas sediaan (Gupta, 2016). Selain itu ukuran partikel yang kecil dapat mempengaruhi pelepasan dan permeasi obat. Berdasarkan penelitian, sediaan nanoemulsi dengan ukuran partikel 47.88 ± 8.20 nm dapat memperbaiki permeasi kulit (Mas, 2016). Hal penting dalam pembuatan nanoemulsi adalah pemilihan fase minyak, fase air, surfaktan dan kosurfaktan.

Penambahan surfaktan digunakan untuk menurunkan tegangan permukaan. Untuk menurunkan tegangan permukaan, surfaktan sendiri tidak cukup untuk menghasilkan nanoemulsi sehingga memerlukan penambahan molekul ampifilik rantai pendek atau kosurfaktan agar tegangan permukaan

antara minyak dan air menjadi semakin kecil (Wahyuningsih, 2015). Penambahan kosurfaktan selain digunakan untuk menurunkan tegangan permukaan, juga digunakan untuk meningkatkan fluiditas antarmuka yang berperan dalam pembentukan dan kestabilan emulsi (Azeem, 2009; Surabhi, 2010). Kosurfaktan dapat mempengaruhi stabilitas nanoemulsi yang terbentuk (Priya, 2015). Isopropil alkohol dipilih pada penelitian ini, karena biasa digunakan sebagai penghantaran topikal untuk membantu penetrasi ke kulit. Selain itu, isopropil alkohol memiliki area yang luas pada diagram *pseudoterner* dibandingkan dengan etanol dan butanol (Azeem, 2009).

Isopropil alkohol merupakan alkohol rantai pendek hingga menengah yang berfungsi untuk menurunkan tegangan permukaan dan meningkatkan fluiditas antarmuka (Azeem, 2009). Isopropil alkohol memiliki viskositas lebih tinggi yang berfungsi untuk stabilisasi droplet yang lebih baik dalam nanoemulsi. Isopropil alkohol juga memiliki efek hidrofobitas yang sedikit lebih tinggi, yang dapat menghasilkan kemampuan yang lebih baik untuk menembus membran fisiologis lipofilik (Michael, 2008). Selain itu, penelitian mengenai isopropil alkohol sebagai kosurfaktan dengan kombinasi tween 80 dan span 80 sebagai surfaktan dan *sunflower oil* sebagai fase minyak masih terbatas. Oleh karena itu, dalam penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh perbandingan kosurfaktan terhadap formulasi nanoemulsi ekstrak daun mengkudu (*Morinda citrifolia*) dan mengetahui perbandingan konsentrasi kosurfaktan yang optimum dengan surfaktan dalam membentuk nanoemulsi.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana formulasi nanoemulsi ekstrak daun mengkudu (*Morinda citrifolia*) yang optimum dengan kosurfaktan isopropil alkohol?

1.3 Tujuan

Untuk memperoleh formulasi nanoemulsi ekstrak daun mengkudu dengan kosurfaktan isopropil alkohol yang optimum berdasarkan hasil uji evaluasi akhir.

1.4 Manfaat

1.4.1 Manfaat Akademik

Manfaat bagi keilmuan adalah untuk meningkatkan ilmu pengetahuan dalam bidang formulasi sediaan sistem penghantaran obat nanoemulsi menggunakan bahan alam yang bisa digunakan sebagai antioksidan.

1.4.2 Manfaat Praktisi

- a. Meningkatkan pemanfaatan dan penggunaan bahan alam yaitu daun mengkudu (*Morinda citrifolia*).
- b. Menyediakan terobosan baru sistem penghantaran obat pada nanoemulsi ekstrak daun mengkudu (*Morinda citrifolia*).

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

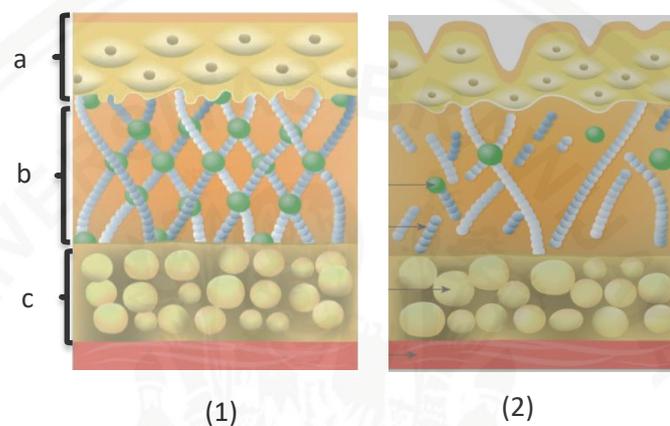
2.1 Kulit

Kulit adalah organ yang terletak paling luar yang melindungi tubuh dari pengaruh lingkungan hidup manusia dan dari berbagai macam gangguan atau rangsangan luar. Fungsi perlindungan ini terjadi melalui sejumlah mekanisme biologis, seperti pembentukan lapisan tanduk secara terus menerus (keratinasi dan pelepasan sel-sel mati), respirasi dan pengaturan suhu tubuh, produksi sebum dan keringat, dan pembentukan pigmen melanin untuk melindungi kulit dari bahaya sinar ultraviolet matahari, sebagai peraba dan perasa, serta pertahanan terhadap tekanan dan infeksi dari luar (Tranggono dan Latifah, 2007).

Secara struktural, kulit terdiri dari tiga lapisan yaitu epidermis, dermis, dan hipodermis (lapisan subkutis) (Gambar 2.1). Epidermis merupakan jaringan epitel yang berasal dari ektoderm, sedangkan dermis berupa jaringan ikat agak padat yang berasal dari mesoderm. Di bawah dermis terdapat selapis jaringan ikat longgar yaitu hipodermis, yang pada beberapa tempat terutama terdiri dari jaringan lemak (Kalangi, 2012).

Epidermis merupakan epitel berlapis pipih. Lapisan epidermis tersusun dari 5 lapisan, dari bagian terluar hingga ke dalam yaitu lapisan tanduk (stratum korneum), lapisan jernih (stratum lucidum), lapisan berbutir-butir (stratum granulosum), lapisan malphigi (stratum spinosum), lapisan basal (stratum germinativum). Pigmen melanin terdapat dalam sel-sel stratum basal dan sel-sel bagian bawah stratum spinosum. Pigmen ini berwarna coklat tua,

fungsinya yang penting adalah melindungi kulit dari efek berbahaya (radiasi) sinar ultraviolet matahari dengan cara memantulkan dan mengabsorpsi sinar tersebut. Melanin dibentuk oleh melanosit yang terdapat di antara sel-sel stratum basal. Dalam epidermis terdapat juga sel Langerhans yang penting untuk imunitas kulit dan sel Merkel yang fungsinya belum jelas (Kartawiguna, 2011).



Gambar 2.1. (1) Struktur Kulit Manusia (a) Epidermis, (b) Dermis, (c) Hipodermis; (2) Struktur Kulit Saat Terjadi Penuaan (Geerlig, 2010)

Lapisan dermis tersusun oleh sel-sel dalam berbagai bentuk, terutama terdiri dari bahan dasar serabut kolagen dan elastin yang berada di dalam substansi dasar yang bersifat koloid dan terbuat dari gelatin mukopolisakarida. Kolagen dan serabut elastin di dermis memiliki kekuatan regang sehingga dermis menyediakan kemampuan peregangan dan kontraksi (Tortora dan Derrickson, 2009). Serabut kolagen dapat mencapai 72% dari keseluruhan berat kulit manusia bebas lemak. Di dalam dermis terdapat juga folikel rambut, papila rambut, kelenjar keringat, saluran keringat, kelenjar sebacea, otot penegak rambut, ujung pembuluh darah dan ujung saraf, juga sebagian

serabut lemak yang terdapat pada lapisan lemak bawah kulit (subkutis/hipodermis) (Tranggono dan Latifah, 2007).

Serabut kolagen mencegah terjadinya robekan karena serabut tersebut memiliki kekuatan regang yang tinggi. Sedangkan, elastin memiliki sifat elastis untuk memungkinkan kulit untuk kembali ke posisi normal setelah peregangan. Elastin mempertahankan elastisitas dan fleksibilitas. Pada serabut kolagen didegradasi oleh enzim proteolitik yang disebut dengan kolagenase, yang merupakan anggota golongan enzim yang disebut metalloproteinase matriks atau MMP. Enzim tersebut memotong molekul kolagen sehingga kolagen dapat terdegradasi lebih lanjut oleh protease non spesifik (Mescher, 2013).

Salah satu faktor penyebab dari paparan sinar matahari yang berlebihan adalah terbentuknya radikal bebas karena munculnya enzim proteolisis, sehingga menyebabkan produksi elastin dan kolagen menurun. Enzim tersebut yang akan merusak kulit, menghancurkan kolagen dan jaringan penghubung yang ada dibawah kulit dermis. Akibatnya, paparan sinar matahari yang berlebih dapat menyebabkan proses penuaan pada kulit berlangsung lebih cepat (Mulyawan, 2013).

Hipodermis (lapisan subkutis), dimana lapisan ini merupakan lanjutan dermis, tidak ada garis tegas yang memisahkan dermis dan subkutis. Terdiri dari jaringan ikat longgar berisi sel-sel lemak di dalamnya. Sel-sel lemak merupakan sel bulat, besar, dengan inti terdesak ke pinggir sitoplasma lemak yang bertambah. Jaringan subkutan mengandung syaraf, pembuluh darah dan limfe, kantung rambut, dan di lapisan atas jaringan subkutan terdapat

kelenjar keringat. Fungsi jaringan subkutan adalah penyekat panas, bantalan terhadap trauma, dan tempat penumpukan energi (Djuanda, 2007).

2.2 Antioksidan

Antioksidan dalam pengertian kimia adalah senyawa pemberi elektron (*elektron donor*). Secara biologis, antioksidan merupakan senyawa yang mampu mengatasi dampak negatif oksidan. Antioksidan bekerja dengan cara mendonorkan satu elektronnya kepada senyawa yang bersifat oksidan sehingga aktivitas senyawa oksidan tersebut dapat dihambat (Sayuti, 2015). Menurut Meydani (1995), keseimbangan oksidan dan antioksidan sangat penting karena berkaitan dengan fungsinya sistem imunitas tubuh.

UV-B memiliki panjang gelombang 280-320 nm yang dapat berpenetrasi ke dalam kulit hingga ke epidermis, sedangkan UV-A memiliki panjang gelombang 320-400 nm yang dapat berpenetrasi ke dalam kulit hingga ke dermis. UV-A dan UV-B menginduksi aktivasi berbagai faktor transkripsi pada sel kulit, termasuk NF-kB (faktor transkripsi yang terlibat dalam respon stress peradangan) yang akan meningkatkan produksi matriks metalloproteinase (MMPs). MMPs merupakan salah satu enzim yang dapat menurunkan kolagen dan elastin (Pouillot, 2011).

Produksi antioksidan di dalam tubuh secara alami untuk mengimbangi produksi radikal bebas. Selain itu, antioksidan juga berfungsi sebagai sistem perlindungan terhadap serangan radikal bebas, namun peningkatan produksi radikal bebas yang terbentuk akibat faktor stress, radiasi UV, polusi udara dan lingkungan mengakibatkan sistem perlindungan kurang cukup, sehingga memerlukan tambahan antioksidan yang berasal dari luar (Reynertson, 2007).

Menurut Tamat (2007), antioksidan pada bidang kesehatan dan kecantikan dapat berfungsi untuk mencegah penyakit kanker dan tumor, penyempitan pembuluh darah, penuaan dini, dan lain lain. Selain itu, antioksidan mampu menghambat reaksi oksidasi dengan cara mengikat radikal bebas dan molekul yang sangat reaktif sehingga kerusakan sel dapat dicegah.

Berdasarkan sumbernya antioksidan dibagi dalam dua kelompok, yaitu antioksidan sintetik (antioksidan yang diperoleh dari hasil sintesa reaksi kimia) dan antioksidan alami (antioksidan hasil ekstraksi bahan alami). Beberapa contoh antioksidan sintetik yang diizinkan penggunaannya secara luas diseluruh dunia untuk digunakan dalam makanan adalah *Butylated Hidroxyanisol* (BHA), *Butylated Hidroxytoluene* (BHT), *Tert-Butylated Hidroxyquinon* (TBHQ) dan tokoferol. Antioksidan tersebut merupakan antioksidan yang telah diproduksi secara sintesis untuk tujuan komersial (Buck, 1991).

Berdasarkan fungsi dan mekanisme kerjanya, antioksidan dibagi menjadi tiga macam yaitu antioksidan primer, sekunder, dan tersier: (Sayuti, 2015).

a. Antioksidan Primer

Antioksidan primer bekerja untuk mencegah pembentukan senyawa radikal baru, yaitu mengubah radikal bebas yang ada menjadi molekul yang berkurang dampak negatifnya sebelum senyawa radikal bebas bereaksi. Antioksidan primer adalah antioksidan yang sifatnya sebagai pemutus reaksi berantai (*chain-breaking antioxidant*) yang bisa

bereaksi dengan radikal-radikal lipid dan mengubahnya menjadi produk-produk yang lebih stabil.

Contoh antioksidan primer adalah *Superoksida Dismutase* (SOD), *Glutation Peroksidase* (GPx), katalase dan protein pengikat logam. *Superoksida Dismutase* (SOD), GPx disebut juga dengan antioksidan enzimatis yaitu antioksidan endogenus yang melindungi jaringan dari kerusakan oksidatif yang disebabkan oleh radikal bebas oksigen seperti anion superoksida ($O_2^{\cdot-}$), radikal hidroksil (OH^{\cdot}), dan hidrogen peroksida (H_2O_2).

b. Antioksidan Sekunder

Antioksidan sekunder bekerja dengan cara mengkelat logam yang bertindak sebagai pro-oksidan, menangkap radikal dan mencegah terjadinya reaksi berantai. Antioksidan sekunder berperan sebagai pengikat ion-ion logam, penangkap oksigen, pengurai hidroperoksida menjadi senyawa non radikal, penyerap radiasi UV atau deaktivasi singlet oksigen.

Contoh antioksidan sekunder adalah vitamin E, vitamin C, β -caroten, isoflavon, bilirubin dan albumin. Potensi antioksidan ini dengan cara memotong reaksi oksidasi berantai dari radikal bebas atau dengan cara menangkapnya (*scavenger free radical*) sehingga radikal bebas tidak beraksi dengan komponen seluler.

c. Antioksidan Tersier

Antioksidan tersier bekerja memperbaiki kerusakan biomolekul yang disebabkan radikal bebas. Contoh antioksidan tersier adalah

enzim-enzim yang memperbaiki DNA dan metionin sulfida reduktase (Putra, 2008 dan DepKes, 2008). Enzim-enzim ini berperan dalam perbaikan biomolekuler yang rusak akibat reaktivitas radikal bebas. Kerusakan DNA yang terinduksi senyawa radikal bebas dicirikan oleh rusaknya *single* dan *double strand* baik gugus non-basa maupun basa.

2.3 Daun Mengkudu

2.3.1 Klasifikasi

Daun mengkudu (*Morinda citrifolia*) merupakan tanaman yang berasal dari Indonesia. Klasifikasi mengkudu adalah sebagai berikut (Djauhariya, 2003):

Kingdom	: Plantae
Subkingdom	: Tracheobionta
Superdivisi	: Spermatophyta
Divisi	: Magnoliophyta
Kelas	: Magnoliopsida
Ordo	: Rubiales
Famili	: Rubiaceae
Genus	: Morinda
Spesies	: <i>Morinda citrifolia</i> L

2.3.2 Morfologi

Mengkudu tergolong dalam famili Rubiaceae. Nama lain dari mengkudu adalah Noni (bahasa Hawaii), Nono (bahasa Tahiti), Nonu (bahasa Tonga), ungcoikan (bahasa Myanmar) dan Ach (bahasa Hindi).

Mengkudu tumbuh di dataran rendah hingga mencapai ketinggian 1500 m. Tinggi pohon mengkudu mencapai 3-8 m, memiliki bunga bongkol berwarna putih. Buahnya merupakan buah majemuk, yang masih muda berwarna hijau mengkilap dan memiliki totoltotol dan ketika sudah tua berwarna putih dengan bintik-bintik hitam (Djauhariya, 2006).

Ciri dari tanaman ini sangat mudah dikenali karena tanaman ini merupakan tanaman liar yang bisa ditemukan di pinggir jalan, atau bisa juga di perkarangan rumah. Ciri dari tanaman ini adalah :

a. Pohon

Pohonnya tidak terlalu besar, tingginya 3-8 m. Batangnya bengkok-bengkok berdahan kaku, memiliki akar tunggang yang tertancap dalam. Kulit batang coklat kekuningan, beralur dangkal, tidak berbulu, anak cabangnya segi empat. Tajuknya hijau seperti daun. Batang mengkudu mudah dibelah setelah dikeringkan dan bisa digunakan sebagai kayu bakar dan tiang. Di bidang pertanian kayu mengkudu digunakan untuk menopang tanaman lada (Nuryati, 2003).

b. Daun

Daunnya besar dan tunggal. Daun kebanyakan bersilang berhadapan, bertangkai, bulat telur lebar hingga bentuk elips, kebanyakan dengan ujung runcing, sisi atas hijau tua mengkilat, sama sekali gundul, 5-17 cm. Daun penumpu bentuknya bervariasi, kadang bulat telur, bertepi rata, hijau kekuningan, gundul, dengan panjang 1,5 cm, dibawah karangan bunga selalu cukup tinggi dan tumbuh menjadi satu. Peruratan daun menyirip. Daun mengkudu dapat dimakan sebagai sayuran. Nilai gizinya tinggi karena banyak mengandung vitamin A (Nuryati, 2003).

c. Bunga

Perbungaan mengkudu bertipe bongkol dengan tangkai 1-4 cm, rapat, berbunga banyak, tumbuh di ketiak. Bunga berbau harum dan mahkotanya berbentuk tabung, terompet, putih, dalam lehernya berambut wol, panjangnya tabung bisa mencapai 1,5 cm. Benang sari berjumlah 5, tumbuh jadi satu dengan tabung mahkota hingga berukuran cukup tinggi, tangkai sari berambut wol (Nuryati, 2003).

d. Buah

Kelopak bunga tumbuh menjadi buah yang bulat atau lonjong seperti telur ayam. Permukaan buah terbagi dalam sel-sel poligonal (bersegi banyak) yang berbintik-bintik atau berkulit. Bakal buah pada ujungnya berkelopak dan berwarna hijau kekuningan. Awalnya buah berwarna hijau ketika masih muda, dan menjadi putih kekuningan menjelang buahnya masak dan setelah benar-benar matang menjadi putih transparan dan lunak. Daging buah tersusun atas buah-buah batu yang berbentuk pyramid atau bentuk memanjang segitiga dan berwarna coklat kemerahan (Steenis, 1975).

e. Biji

Biji mengkudu berwarna hitam, memiliki albumen yang keras dan ruang udara yang tampak jelas. Bijinya tetap memiliki daya tumbuh tinggi, walaupun telah disimpan selama 6 bulan. Perkecambahannya 3 - 9 minggu setelah biji disemaikan. Pertumbuhan tanaman setelah biji tumbuh sangat cepat. Dalam waktu 6 bulan, tinggi tanaman dapat mencapai 1,2 - 1,5 m. Perbungaan dan pembuahan dimulai pada tahun ke-3 dan berlangsung

terus-menerus sepanjang tahun. Umur maksimum dari tanaman mengkudu adalah sekitar 25 tahun (Djauhariya, 2006).

2.3.3 Khasiat Daun Mengkudu

Daun mengkudu mengandung flavonoid yang merupakan kelompok senyawa fenolik yang banyak terdapat pada tanaman dapat berperan sebagai antioksidan. Flavonoid memiliki potensi fotoproteksi dengan menyerap UV. Efek *protective* flavonoid pada sistem biologis berasal dari kemampuan untuk mentransfer radikal bebas, katalis logam kelat, mengaktifkan enzim antioksidan, mengurangi radikal alfa-tokoferol, dan menghambat oksidase. Flavonoid memiliki 3 efek proteksi yang berbeda termasuk penyerapan UV, sifat antioksidan langsung dan tidak langsung, dan memodulasi beberapa jalur sinyal (Saewan, 2013).

Menurut (Krishnaiah, 2013) antioksidan menyerap radiasi matahari dan menghasilkan kadar oksigen tinggi sebagai metabolit sekunder fotosintesis. Oksigen mudah diaktifkan oleh radiasi ultraviolet (UV) dan panas dari sinar matahari menghasilkan racun, spesies oksigen reaktif (ROS). Tanaman menghasilkan berbagai senyawa antioksidatif untuk melawan ROS ini agar bisa bertahan (Ala, 2006). Dengan demikian, antioksidan adalah penghambat penting peroksidasi lipid, tidak hanya untuk perlindungan makanan tetapi juga sebagai mekanisme pertahanan sel hidup melawan kerusakan oksidatif.

Daun mengkudu digunakan untuk mengatasi jerawat, memar, luka pada kulit, dan memperbaiki kulit karena terpapar sinar matahari, serta sebagai antipenuaan. Daun mengkudu semi matang yang digunakan

perawatan kulit untuk menghangatkan di atas api dan kemudian dioleskan langsung ke area kulit yang terkena dampak dengan menekannya ke kulit (Palu, 2012).

Akar dari mengkudu digunakan sebagai katarak dan obat penurun panas dan dioleskan secara eksternal untuk menghilangkan rasa sakit dan asam urat. Daun dianggap sebagai tonik dan digunakan pada luka dan dioleskan secara eksternal dalam asam urat. Daun yang dibuat untuk rebusan dengan mustard adalah obat domestik favorit untuk diare infantil. Jus buah noni banyak digunakan untuk gusi spon, keluhan tenggorokan, disentri, keputihan dan sapraemia. Jus buah sangat diminati dalam obat untuk berbagai jenis penyakit seperti artritis, diabetes, tekanan darah tinggi, nyeri otot dan nyeri, tukak lambung, kesulitan menstruasi, sakit kepala, penyakit jantung, depresi mental, pencernaan yang buruk, aterosklerosis, masalah pembuluh darah, kanker, AIDS dan kecanduan obat (Krishnakumar, 2015).

2.3.4. Kandungan Daun Mengkudu

Sekitar 160 senyawa fitokimia telah diidentifikasi dan diisolasi dari berbagai bagian *Morinda citrifolia*, dan komponen kimia sangat berbeda menurut bagian tanaman. Konstituen utamanya adalah senyawa fenolik, flavonoid, asam organik, alkaloid, alkohol dan fenol, glikosida, karotenoid, ester, iridoid, keton, lakton, lignan, nukleosida, triterpenoid, sterol dan beberapa senyawa minor. Senyawa fenolik utama adalah antrakuinon, yang meliputi damnacanthal, morindone, morindine, rubiadin, 2-methoxy-1, 3, 6-trihydroxy anthraquinone, alizarin 1-O-methyl ether 4-dihydroxy-2-

methoxy-7 -metil antrakuinon, antragalol 1, 3-di-O-metil eter, anthragalol 2-O-metil eter, austrokotinin, 5, 15-dimetil morindol, 6 hidroksiantrakagalol-1, 3-di-O-metil eter, morindon-5 -O-metil eter, 2-hydroxyanthraquinone dan 2-methoxyanthraquinone. Asam organik utama meliputi asam kaproat, asam kaprilat, asam laurat, asam linoleat, asam 2-metil butanoat, asam 2-methylthiopropanoic, asam myristic, asam nonanoat, asam oleat, asam oktanoat dan asam palmitat. Daun tanaman merupakan sumber karotenoid yang substansial. Alkaloid utama adalah xeronine dan senyawa utama lainnya termasuk scopoletin dan β -sitosterol. Sekitar 51 senyawa volatil telah diidentifikasi pada buah matang, yang meliputi asam organik seperti asam oktanoat dan asam heksanoat, alkohol (3-metil-3-buten-1-ol), ester (metil oktanoat dan metil decanoat), keton (2-heptanon) dan lakton [(E)-6-dodeceno- γ -lactone] (Krishnakumar, 2015).

Terdapat lima senyawa flavonoid yang telah diisolasi dan diidentifikasi dari daun mengkudu (*Morinda citrifolia*) adalah kuersetin 3,7-O-dimetil eter, kuersetin 3-O-metil eter, kaempferol 3,4'-O-dimetil eter, kaempferol 5,7-O-diarabinoside, dan apigenin (Saidin, 2005). Selain flavonoid sebagai antioksidan pada daun mengkudu, kandungan lain yang memiliki efek antioksidan adalah alkaloid (Utami, 2010).

2.4 Sistem Penghantaran Obat Nanoemulsi

Nanoemulsi adalah emulsi dengan ukuran partikel 50-500 nm (Ribeiro, 2015). Nanoemulsi khas mengandung minyak, air, dan *emulsifier*. Penambahan *emulsifier* sangat penting untuk membuat ukuran kecil karena dapat mengurangi tegangan permukaan, yaitu energi permukaan per

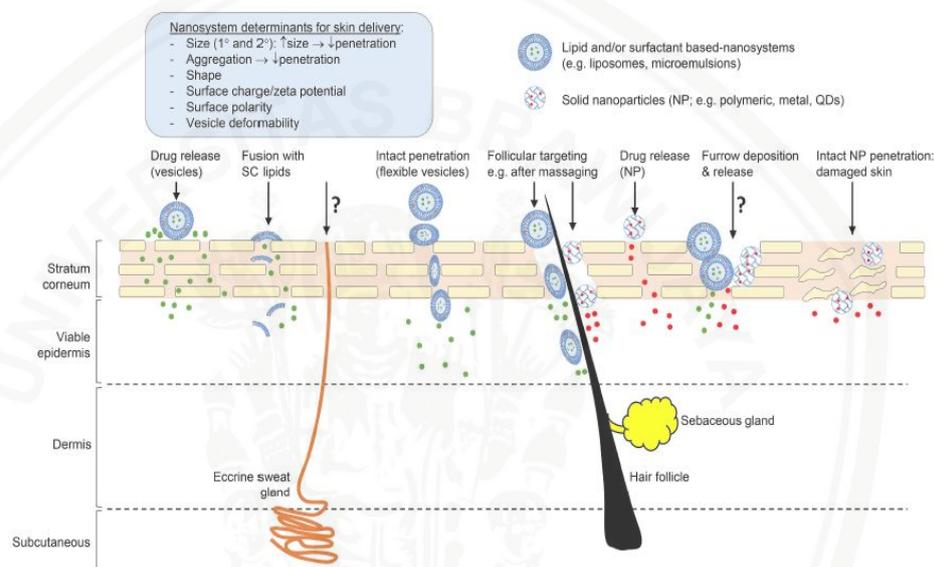
satuan luas, antara fase minyak dan fase air pada emulsi. *Emulsifier* juga berperan dalam menstabilkan nanoemulsi melalui interaksi elektrostatis dan hambatan sterik. *Emulsifier* yang digunakan umumnya surfaktan, tapi protein dan lipid juga efektif dalam pembuatan nanoemulsi. Pembuatan nanoemulsi melalui berbagai metode, secara umum dikelompokkan menjadi dua kategori utama yaitu metode energi tinggi dan energi rendah. Metode energi tinggi seperti homogenisasi bertekanan tinggi (HPH) dan ultrasonikasi. Di sisi lain, metode energi rendah memanfaatkan sifat sistem spesifik untuk membuat ukuran droplet kecil tanpa menggunakan energi yang signifikan. Contoh pendekatan energi rendah yang digunakan untuk pembentukan nanoemulsi adalah fase inversion temperature (PIT) dan titik pembalikan emulsi (EIP) (Gupta, 2016).

Nanoemulsi memiliki penampilan yang transparan. Penampilan nanoemulsi serupa dengan mikroemulsi yaitu transparan dan keduanya memiliki viskositas yang rendah. Meskipun mikroemulsi stabil secara termodinamik sama halnya dengan nanoemulsi, tetapi mikroemulsi menunjukkan hasil akhir yang lebih keruh daripada nanoemulsi sehingga mengurangi akseptabilitas (Harwansh, 2011).

Nanoemulsi memiliki beberapa keuntungan diantaranya memiliki luas permukaan yang lebih besar dan bebas energi dibandingkan dengan makroemulsi sehingga lebih efektif sebagai pembawa. Nanoemulsi tidak menunjukkan masalah kestabilan, seperti pada makroemulsi yaitu *creaming*, flokulasi, koalesens, dan sedimentasi. Nanoemulsi juga dibentuk dengan formulasi yang bervariasi seperti krim, cairan, *spray*, dan *foam*. Selain itu, nanoemulsi memiliki sifat tidak toksik dan tidak mengiritasi, oleh

karena itu dapat diaplikasikan dengan mudah melalui kulit dan membran mukosa. Nanoemulsi juga dapat meningkatkan absorpsi, meningkatkan penetrasi obat, membantu mensolubilisasikan zat aktif yang bersifat hidrofob, serta memiliki efisiensi lain (Devarajan, 2011).

Berbagai cara pengantaran nanoemulsi pada sediaan topikal dapat dilihat pada gambar 2.2 :



Gambar 2.2 Cara pengantaran nanoemulsi pada sediaan topikal (Nastiti, 2017)

Kulit memberikan penghalang yang efektif yang digunakan untuk melindungi tubuh dari penetrasi molekul dan mikroorganisme dari lingkungan luar, dan dari kehilangan air yang berlebihan untuk menjaga homeostatis. Penghalang kulit utama berada di stratum korneum (Gambar 2.2). Penetrasi sebagian besar senyawa diaplikasikan secara topikal. Meskipun folikel rambut (dan terkait kelenjar sebaceous) dan kelenjar keringat jumlahnya hanya sekitar 0,1% dari luas permukaan kulit total,

pelengkap ini merupakan jalur akses potensial ke kulit dan penting untuk nanosistem.

Senyawa yang berhasil menyebar ke seluruh stratum korneum biasanya relatif kecil (sampai sekitar 500 Da), lipofilik (logP 1-3) dan larut dalam air. Berbagai mikro dan nanosistem telah digunakan sebagai pengiriman sarana yang potensial yang dapat meningkatkan penetrasi kulit dari kedua makromolekul kecil dan yang tidak merembes ke dalam stratum korneum dalam jumlah yang cukup untuk memberikan hasil terapeutik.

Komponen nanoemulsi, yaitu : (Setya, 2014)

1. Minyak

Minyak dapat digunakan untuk melarutkan obat lipofilik dan meningkatkan transpor obat melalui sistem limfatik usus. Pilihan komponen minyak dapat memodulasi pengiriman obat topikal nanoemulsi dari O / W dan W / O. Minyak trigliserida rantai panjang dan menengah dengan tingkat kejenuhan yang berbeda telah digunakan sebagai fasa minyak, walaupun yang terakhir lebih disukai dan aman. Campuran minyak dan trigliserida dapat digunakan untuk mengemulsi obat. Minyak yang biasa digunakan dalam merumuskan nanoemulsi adalah: minyak kedelai, etil oleat, minyak wijen, minyak jarak, minyak arachis, minyak jagung, lanolin, minyak jojoba, kapriol90, triaktin, isopropil miristat, minyak zaitun, asam oleat, isopropil palmitat, labrafilMM44C, telapak tangan Ester minyak, minyak jagung, Labrafac Lipophile WL1349, Maisine 35-1, Captex 200, Captex 355, captex 8000, Miglyol 812, Sefsol 218, Witepsol, Myritol 318 dan Capmul MCM.

2. Surfaktan

Molekul surfaktan terdiri dari dua bagian, yaitu polar dan non polar. Keduanya diklasifikasikan menurut sifat gugus polar di dalam molekul menjadi: surfaktan anionik, kationik, non-ionik & zwitterionik. Surfaktan berkontribusi secara signifikan dalam formulasi nanoemulsi dengan menurunkan tegangan antarmuka antara dua cairan yang tidak bercampur dan membuatnya mudah bercampur. Keduanya menurunkan tekanan yang diperlukan untuk memecahkan penurunan dengan menurunkan tekanan Laplace. Selanjutnya, keduanya mencegah penggabungan dari tetesan yang baru terbentuk. Hydrophile-lipophile balance (HLB) dan parameter pengepakan kritis (CPP) harus dipertimbangkan untuk pemilihan surfaktan. Surfaktan dengan HLB rendah (3-6) dapat digunakan untuk nanoemulsi dalam bentuk w/o sedangkan surfaktan dengan HLB tinggi (8-18) digunakan untuk nanoemulsi dalam bentuk o/w. Kombinasi surfaktan menghasilkan nanoemulsi yang jauh lebih stabil daripada bila digunakan sendiri. Surfaktan nonionik lebih disukai dalam formulasi nanoemulsi karena kurang beracun dibandingkan surfaktan ionik

3. Kosurfaktan

Surfaktan rantai tunggal saja mungkin tidak dapat mengurangi ketegangan antarmuka minyak/air secukupnya untuk pembuatan nanoemulsi, oleh karena itu membutuhkan kosurfaktan. Kosurfaktan adalah ampifilik dalam keadaan tanpa kecenderungan untuk dipartisi dalam jumlah besar pada monolayer antarmuka surfaktan. Kosurfaktan ditambahkan untuk mendapatkan sistem nanoemulsi pada konsentrasi

surfaktan rendah. HLB dari sistem dapat dimodifikasi dengan pemilihan surfaktan dan kosurfaktan yang tepat. Kosurfaktan yang biasa digunakan adalah alkohol rantai pendek sampai menengah yang digunakan untuk mengurangi tegangan permukaan dan meningkatkan fluiditas antarmuka yang berperan dalam pembentukan dan kestabilan emulsi. Contoh kosurfaktan yaitu etanol, isopropil alkohol, 1-butanol, dan propilenglikol.

2.5 Metode Pembuatan Nanoemulsi

Metode yang digunakan dalam pembuatan nanoemulsi adalah menggunakan metode energi tinggi dan rendah, seperti ultrasonik, mikrofluidiser, dan homogenizer bertekanan tinggi yang menghasilkan tetesan yang berukuran kecil. Metode-metode yang digunakan diantaranya, yaitu: (Setya, 2014)

1. Homogenisasi bertekanan tinggi

Metode ini banyak digunakan untuk menghasilkan nanoemulsi yang memanfaatkan beberapa gaya seperti geser hidrolis, turbulensi dan kavitas yang intens. Dalam metode ini, homogeniser tekanan tinggi digunakan dan dua cairan bersama dengan surfaktan, kosurfaktan dibuat melewati lubang kecil pada tekanan tinggi (500-5000 psi) untuk menghasilkan nanoemulsi. Pada awalnya, emulsi terbentuk dengan fraksi volume besar. Dari fase terdispersi, yang dapat diencerkan kemudian. Masalah koalesensi dapat dikurangi dengan menambahkan surfaktan dalam jumlah berlebih. Homogenisasi tekanan tinggi adalah metode yang

sangat efisien, tersedia di laboratorium dan skala besar namun mengkonsumsi sejumlah besar energi dan suhu (Setya, 2014).

2. Mikrofluidisasi

Teknik pencampuran ini memanfaatkan pompa perpindahan tekanan tinggi (500-20000 psi) untuk menghasilkan nanoemulsi halus. Cairan (minyak dan air) dari dua saluran kecil yang berlawanan dibuat bertabrakan satu sama lain di area pelampiasan yang umum pada tekanan tinggi untuk menciptakan geser yang luar biasa. Emulsi dibuat berulang kali melalui *microfluidizer* ruang interaksi sampai ukuran droplet yang diinginkan diperoleh (Setya, 2014).

3. Sonikasi

Metode ini dapat digunakan untuk menghasilkan nanoemulsi stabil secara kinetik. *Probe* sonikasi dibawa dalam kontak dengan dispersi cairan dengan surfaktan, kosurfaktan untuk menghasilkan getaran mekanis dan kavitasi, yang memberikan masukan energi yang diperlukan untuk pembentukan droplet berukuran kecil. Sonikasi dapat digunakan secara luas untuk mempersiapkan nanoemulsi dalam skala kecil namun perawatan harus dilakukan untuk mencegah kegeseran yang disebabkan koalesensi (Setya, 2014).

4. Teknik fase inversi suhu

Transisi fase disebabkan oleh perubahan suhu pada komposisi konstan dan menjaga konstanta suhu dan mengingatkan komposisi. Dalam teknik ini campuran surfaktan minyak, air dan nonionik pada suhu kamar menunjukkan kelengkungan positif. Pada kenaikan suhu, surfaktan polietoksilasi menjadi lipofilik (akibat dehidrasi) dan dilarutkan dalam fase

berminyak. Hal ini menyebabkan perubahan inversi fasa dan o / w emulsi ke emulsi yang menunjukkan kelengkungan negatif. Perlu dicatat di sini bahwa pada suhu menengah (suhu HLB) emulsi yang sangat tidak stabil terbentuk karena pendekatan kelengkungan zero. Sebuah perubahan suhu yang cepat (meningkatkan atau menurunkan suhu HLB pada suhu 25-30°C) mencegah koalesensi dan menghasilkan nanoemulsi stabil (Setya, 2014).

5. Metode Pemindahan Pelarut

Dalam metode ini nanoemulsi dapat diproduksi pada suhu kamar dengan menuangkan fase organik yang mengandung minyak yang dilarutkan dalam pelarut seperti aseton atau etanol ke dalam fase berair yang memiliki surfaktan. Emulsifikasi terjadi secara spontan dengan difusi pelarut organik, yang kemudian dapat dihilangkan dengan penguapan vakum. Rasio pelarut yang tinggi terhadap minyak diperlukan untuk menyiapkan tetesan berukuran kecil. Metode ini memerlukan usaha tambahan untuk menghilangkan pelarut (Setya, 2014).

6. Emulsi spontan

Nanoemulsi dapat diproduksi dengan metode ini pada suhu kamar tanpa menggunakan alat khusus. Air ditambahkan secara bertahap ke dalam larutan minyak dan surfaktan pada suhu konstan dan diaduk dengan hati-hati untuk menghasilkan nanoemulsi o / w. Spontanitas proses emulsifikasi terutama bergantung pada: tegangan antarmuka, viskositas antarmuka dan bulk, daerah transisi fasa dan struktur surfaktan dan konsentrasinya (Setya, 2014).

2.6 Design Expert

Design Expert adalah software untuk membantu mendesain dan menganalisis faktor percobaan. Beberapa metode yang digunakan dalam *design expert* adalah *Simplex Lattice Design*, *Factorial Design*, dan *D-Optimum*. Penelitian ini menggunakan metode *Simplex Lattice Design* (SLD). *Simplex Lattice Design* (SLD) merupakan salah satu metode untuk mengetahui profil efek campuran terhadap suatu parameter. Penerapan SLD digunakan untuk menentukan formula optimal dari campuran bahan, dalam desainnya jumlah total bagian komposisi campuran dibuat dengan satu bagian (Bolton, 1997).

Profil efek campuran terhadap suatu parameter dapat dianalisis dengan metode *Simplex Lattice Design* menggunakan bantuan software *design expert*. Pada software *design expert* ingin mengetahui respon dari variabel terdapat 3 model yaitu model *Linear*, model *Quadratic*, dan model *Special cubic* (Bolton, 1997).

Kelebihan software *design expert*, diantaranya adalah :

1. Dapat digunakan untuk kedua variabel proses dan variabel campuran,
2. Menghasilkan desain yang optimal untuk desain standar yang tidak *applicable*,
3. Dapat meningkatkan desain yang sudah ada (Buxton, 2007).

2.7 Uji Kualitas Sediaan

Uji kualitas sediaan diantaranya adalah uji penetapan kadar dan uji batas mikroba. Penetapan kadar untuk sediaan setengah jadi tidak untuk mengevaluasi sediaan setengah jadi sebelum diserahkan, melainkan

digunakan sebagai uji resmi jika ada pertanyaan mengenai pemenuhan persyaratan terhadap standar resmi. Penetapan kadar bahan dan sediaan resmi dicantumkan pada masing-masing monografi. Sedangkan untuk uji batas mikroba dilakukan untuk memperkirakan jumlah mikroba viabel di dalam semua jenis perbekalan farmasi, mulai dari bahan baku hingga sediaan jadi, dan untuk menyatakan perbekalan farmasi tersebut bebas dari spesies mikroba tertentu (FI V, 2014).

2.8 Monografi Bahan

2.8.1 Span 80

Span 80 mempunyai nama lain sorbitan monooleat. Pemerianaanya berupa warna kuning gading, cairan seperti minyak kental dengan aroma dan rasa khas. Kelarutan span 80 umumnya larut tetapi terdispersi dalam minyak. Dalam air, meski tidak larut tetapi biasanya menyebar. Berat molekul span 80 adalah 429, nilai HLB 4,3, nilai viskositas pada 25°C yaitu 970-1080 mPa s, nilai berat jenis yaitu 1,01 g/cm³, dan nilai tegangan permukaan yaitu 30 mN/m. Ester sorbitan banyak digunakan dalam kosmetik, produk makanan, dan formulasi sebagai surfaktan nonionik lipofilik. Ester sorbitan terutama digunakan dalam formulasi farmasi sebagai zat pengemulsi dalam pembuatan krim, emulsi, dan salep untuk penggunaan topikal. Ketika digunakan sebagai zat pengemulsi tunggal, ester sorbitan menghasilkan emulsi air dalam minyak yang stabil dan mikroemulsi, namun ester sorbitan lebih sering digunakan dalam kombinasi bersama bermacam-macam perbandingan tween untuk menghasilkan emulsi atau krim, baik tipe o/w atau w/o (Rowe et al, 2009).

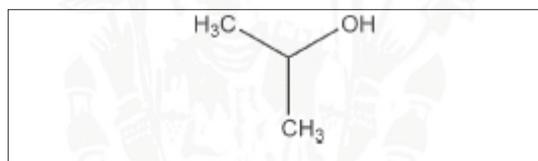
2.8.2 Tween 80

Tween 80 atau Polysorbate 80 merupakan ester oleat dari sorbito dimana setiap molekul anhidrida sorbitolnya berkopolimerisasi dengan 20 molekul etilenoksida. Tween 80 memiliki bau khas dan rasa hangat yang agak pahit. Warna dan bentuk fisiknya pada 25⁰C berupa cairan kental berwarna kuning (Rowe, et al, 2009). Berat molekul tween 80 yaitu 1310, nilai HLB yaitu 15, nilai berat jenis pada 25⁰C yaitu 1,08 g/cm³, nilai viskositas yaitu 425 mPa s, nilai pH yaitu 6-8, dan nilai tegangan permukaan yaitu 42,5 mN/m. Tween 80 digunakan sebagai zat pengemulsi pada emulsi topikal tipe minyak dalam air, dikombinasikan dengan emulsifier hidrofilik pada emulsi minyak dalam air, dan untuk menaikkan kemampuan menahan air pada salep, dengan konsentrasi 1-15% sebagai solubilizer. Tween 80 larut dalam air dan etanol 95%, tidak larut pada mineral oil ataupun *vegetable oil*. Tween 80 stabil terhadap elektrolit asam lemah dan basa, saponifikasi bertahap terjadi dengan asam kuat dan basa. Tween 80 harus disimpan dalam wadah yang tertutup rapat, terlindung dari cahaya, di tempat sejuk dan kering. (Rowe, et al, 2009).

2.8.3 Isopropil alkohol

Isopropil alkohol mempunyai nama lain yaitu isopropanol, 2-propanol, dan IPA. Pemerian dari isopropil alkohol adalah cairan yang jelas, tidak berwarna, mudah menguap, mudah terbakar, bau yang mengandung alkohol seperti campuran etanol dan aseton, dan rasanya yang sedikit pahit. Isopropil alkohol memiliki titik didih yaitu 82,4⁰C, titik leleh yaitu -88,5⁰C, nilai berat jenis yaitu 0,786 g/cm³, dan nilai viskositas yaitu 2,43 mPa s (2,43 cP)

pada suhu 20°C. Isopropil alkohol berfungsi sebagai desinfektan dan pelarut. Isopropil alkohol (propan-2-ol) digunakan dalam kosmetik dan formulasi farmasi terutama sebagai pelarut dalam formulasi, serta dalam formulasi topikal yang dapat bertindak sebagai iritan lokal. Isopropil alkohol bercampur dengan benzena, kloroform, etanol 95%, eter, gliserin, dan air. Larut dalam aseton, tidak larut dalam larutan garam. Isopropil alkohol inkompatibel dengan zat pengoksidasi seperti hidrogen peroksida dan asam nitrat, yang menyebabkan dekomposisi. Isopropil alkohol harus disimpan dalam wadah kedap udara di tempat sejuk dan kering. Berikut struktur isopropil alcohol (Gambar 2.3) (Rowe, et al, 2009):



Gambar 2.3 Struktur Isopropil Alkohol (Rowe, et al, 2009)

2.8.4 Sunflower oil

Sunflower oil atau minyak bunga matahari yang dimurnikan adalah cairan berwarna kuning terang dengan rasa yang hambar dan menyenangkan. *Sunflower oil* memiliki titik didih 40-60°C, titik leleh yaitu -18°C, dan berat jenis yaitu 0,915-0,919 g/cm³. *Sunflower oil* dapat digunakan sebagai pengencer (*diluent*), *emolient*, *emulsifying agent*, pelarut dan pengikat tablet. Sunflower oil banyak digunakan sebagai minyak nabati. Selain itu, juga digunakan sebagai kosmetik dan formulasi farmasi. Sunflower oil tercampur dengan dengan benzena, kloroform, tetraklorida,

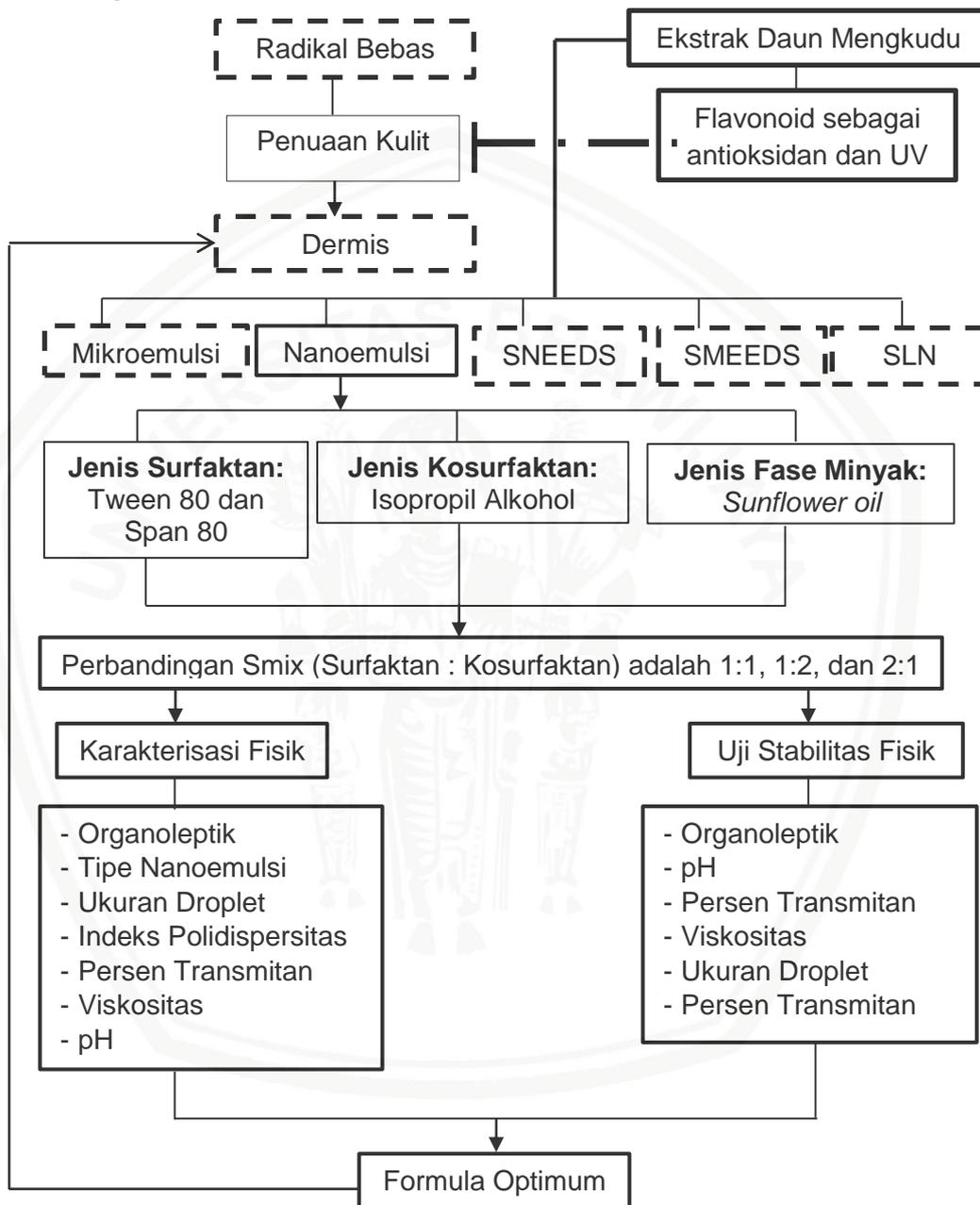
dietil eter, praktis tidak larut dalam etanol 95% dan air. Minyak bunga matahari harus disimpan dalam wadah kedap udara dan terisi penuh, terlindungi dari cahaya. Kestabilan oksidatif minyak bunga matahari berkurang dengan adanya oksida besi dan seng oksida. Stabilitas dapat diperbaiki dengan penambahan antioksidan seperti *butylated hydroxytoluene* (Rowe, et al, 2009).



BAB 3

KERANGKA KONSEP

3.1 Kerangka Konsep



Keterangan Gambar :
 ——— Diteliti
 Tidak Diteliti
 - - - - Menghambat

3.1 Kerangka Konsep



3.2 Penjabaran Kerangka Konsep

Salah satu faktor yang mempengaruhi penuaan kulit adalah radikal bebas. Ekstrak daun mengkudu dengan kandungannya flavonoid sebagai antioksidan dan UV *Protective* akan menghambat penuaan kulit yang disebabkan oleh oksidasi radikal bebas dan sinar UV. Salah satu tanda terjadinya penuaan di kulit adalah keriput, dimana keriput disebabkan karena berkurangnya jumlah kolagen yang diproduksi di dermis yang merupakan target dari sediaan ekstrak daun mengkudu (*Morinda citrifolia*) sehingga sediaan yang dibuat dapat berpenetrasi sampai ke dermis. Penghambatan pada penuaan kulit dapat dilakukan melalui rute topikal karena aplikasinya mudah dan dapat diterima oleh masyarakat. Beberapa sistem penghantarannya diantaranya adalah mikroemulsi, nanoemulsi, SNEDDS, SMEDDS, dan SLN. Dalam penelitian ini, dibuat nanoemulsi agar sediaan yang dihasilkan stabil secara termodinamik. Formula nanoemulsi dipengaruhi oleh jenis surfaktan, kosurfaktan, dan fase minyak. Surfaktan yang digunakan adalah Tween 80 dan Span 80, dimana Tween 80 yang memiliki HLB 15 dan Span 80 yang memiliki HLB 4,3 menunjukkan dapat membentuk emulsi dan meningkatkan stabilitas nanoemulsi (Din, 2013). Kosurfaktan yang digunakan adalah isopropil alkohol (IPA) karena biasa digunakan dalam kosmetik dan dalam formulasi topikal, serta memiliki viskositas lebih tinggi yang berfungsi untuk stabilisasi yang lebih baik dalam nanoemulsi, sedangkan untuk fase minyak yang digunakan yaitu *sunflower oil* atau minyak bunga matahari karena memiliki sifat emolien. Penentuan formula optimum berdasarkan ukuran droplet (pada hari ke 0 dan 30), persen transmitan, dan organoleptik.

3.3 Hipotesis Penelitian

Kosurfaktan Isopropil Alkohol membantu dalam pembentukan nanoemulsi dan menghasilkan formula yang optimum pada perbandingan 2:1.



BAB 4

METODOLOGI PENELITIAN

4.1 Rancangan Penelitian

Jenis penelitian ini digunakan rancangan penelitian eksperimental.

4.2 Variabel Penelitian

Variabel penelitian dibagi menjadi dua, yaitu :

1. Variabel Terikat

Variabel terikat dari penelitian ini terdiri dari stabilitas dan karakterisasi fisik nanoemulsi yaitu organoleptik, tipe nanoemulsi, ukuran droplet, indeks polidispersitas, persen transmitan, viskositas, pH, serta uji stabilitas sediaan.

2. Variabel bebas

Variabel bebas dari penelitian ini adalah perbandingan kosurfaktan isopropil alkohol pada formulasi nanoemulsi ekstrak daun mengkudu (*Morinda citrifolia*).

4.3 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Farmasetika Jurusan Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya untuk pembuatan sistem nanoemulsi, dan uji organoleptik, dan uji stabilitas lainnya. Untuk pengukuran rata-rata ukuran droplet dilakukan di laboratorium Zat Padat, Jurusan Fisika Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Institut Teknologi Sepuluh November, sedangkan untuk uji stabilitas *on going* dilakukan di PT Balatif Malang. Penelitian ini dilakukan selama 6 bulan dimulai dari bulan Januari 2018 sampai bulan Juni 2018.

4.4 Alat dan Bahan

4.4.1 Alat

Peralatan yang digunakan pada penelitian ini adalah batang pengaduk, timbangan digital 'Mettler Toledo', corong, cawan porselen, beaker glass 'Herma, Duran, Pyrex', pipet ukur, *magnetic stirrer*, *hot plate* 'IKA C-MAG HS 7', pH meter, ultraturax 'IKA T25 digital', erlenmeyer 'Duran', buret, pipet tetes, dan mikropipet 'Socorex'. Sedangkan peralatan yang digunakan untuk uji sediaan yaitu spektrofotometer UV 'Uvmini-1240', viskometer "RION", PSA (*Particle Size Analyzer*) 'MALVERN', dan *climatic chamber*.

4.4.2 Bahan

Bahan yang digunakan pada penelitian ini adalah ekstrak daun mengkudu (*Morinda citrifolia*) dari Materia Medika Batu Malang, minyak bunga matahari (*sunflower oil*) dari Makmur Sejati Malang, span 80, tween 80, dan isopropil alkohol serta aquades dari PT Brataco.

4.5 Definisi Operasional

1. Optimasi adalah proses untuk mencapai hasil yang sesuai dari nanoemulsi ekstrak daun mengkudu (*Morinda citrifolia*) dengan menggunakan kosurfaktan Isopropil Alkohol.
2. Karakterisasi fisik adalah proses yang dilakukan untuk memperoleh karakteristik sediaan seperti organoleptik, pH, ukuran droplet, indeks polidispersitas, persen transmittan, tipe nanoemulsi, dan viskositas.

3. Optimum adalah kondisi yang sesuai dengan parameter yang telah ditetapkan pada interpretasi hasil sesuai spesifikasi dari hasil uji yang dilakukan terhadap nanoemulsi (Tabel 4.4).
4. Nanoemulsi adalah sistem penghantaran obat yang berupa emulsi dengan ukuran 50-500 nm dan memiliki bentuk yang transparan.
5. Kosurfaktan adalah molekul ampifilik rantai pendek yang berperan membantu surfaktan meningkatkan kelarutan zat terlarut dalam medium dispersi dan menurunkan tegangan permukaan, serta meningkatkan fluiditas antar muka.
6. Uji stabilitas fisik adalah pengujian yang dilakukan untuk mengetahui stabilitas nanoemulsi ekstrak daun mengkudu yang terbentuk.
7. Stabil adalah keadaan dimana sediaan tidak mengalami perubahan seperti tidak terjadi pemisahan fase dan masih dalam rentang spesifikasi sistem nanoemulsi (Tabel 4.4).

4.6 Rancangan Formula

4.6.1 Formula Nanoemulsi

Tabel 4.1 Optimasi Formula Nanoemulsi *sunflower oil* (surfaktan : kosurfaktan → 1:1)

Fase minyak : Smix	<i>Sunflower oil</i> (g)	Smix (surfaktan : kosurfaktan) 1: 1		
		Surfaktan (tween 80 : Kosurfaktan span 80) (g)		(g)
		35%	: 65%	
		Tween 80	Span 80	
1:9	1	1,5750	2,9250	4,5000
2:8	1	0,7000	1,3000	2,0000
3:7	1	0,4095	0,7605	1,1700
4:6	1	0,2625	0,4875	0,7500
5:5	1	0,1750	0,3250	0,5000
6:4	1	0,1190	0,2210	0,3400
7:3	1	0,0770	0,1430	0,2200
8:2	1	0,0455	0,0845	0,1300
9:1	1	0,0210	0,0390	0,0600

Tabel 4.2 Optimasi Formula Nanoemulsi *sunflower oil* (surfaktan : kosurfaktan → 1:2)

Fase minyak : Smix	<i>Sunflower oil</i> (g)	Smix (surfaktan : kosurfaktan) 1 : 2		
		Surfaktan (tween 80 : span 80) (g)		Kosurfaktan (g)
		35%	65%	
		Tween 80	Span 80	
1:9	1	1,0500	1,9500	6,0000
2:8	1	0,4655	0,86645	2,6700
3:7	1	0,2730	0,5070	1,5500
4:6	1	0,1750	0,3250	1,0000
5:5	1	0,1550	0,2145	0,6700
6:4	1	0,0770	0,1430	0,4500
7:3	1	0,0490	0,0910	0,2900
8:2	1	0,0280	0,0520	0,1700
9:1	1	0,0140	0,0260	0,0700

Tabel 4.3 Optimasi Formula Nanoemulsi *sunflower oil* (surfaktan : kosurfaktan → 2:1)

Fase minyak : Smix	<i>Sunflower oil</i> (g)	Smix (surfaktan : kosurfaktan) 2 : 1		
		Surfaktan (tween 80 : span 80) (g)		Kosurfaktan (g)
		35%	65%	
		Tween 80	Span 80	
1:9	1	2,1000	3,9000	3,0000
2:8	1	0,9345	1,7355	1,3300
3:7	1	0,5425	1,0075	0,7800
4:6	1	0,3500	0,6500	0,5000
5:5	1	0,2345	0,4355	0,3300
6:4	1	0,1575	0,2925	0,2200
7:3	1	0,1015	0,1885	0,1400
8:2	1	0,0595	0,1105	0,0800
9:1	1	0,0245	0,0455	0,0400

Kemudian, setelah dilakukan optimasi tahap selanjutnya adalah data optimasi dimasukkan ke dalam aplikasi *Design Expert* menggunakan metode *Simplex Lattice Design* (SLD) dalam bentuk rentang batas atas dan batas bawah masing-masing komponen minyak, surfaktan, kosurfaktan, dan aquades. Lalu, muncul 20 formula pada perbandingan 1:1 dan 2:1.

Tabel 4.4 Formula Design Expert pada Perbandingan 1:1

No	Air	Minyak	Surfaktan		Kosurfaktan
			Tween 35%	Span 65%	
1	0,725033	1,7701	1,772	3,291	2,44167
2	1,15907	1,4043	1,772	3,291	2,37343
3	1,5931	1,588	1,580	2,934	2,3052
4	1,5931	1,26837	1,644	3,053	2,44167
5	0,616525	2,1363	1,676	3,112	2,45873
6	1,5931	1,26837	1,644	3,053	2,44167
7	1,5931	1,0385	1,772	3,291	2,3052
8	0,291	2,31907	1,708	3,172	2,5099
9	0,94205	2,03435	1,580	2,934	2,5099
10	1,15907	1,63417	1,644	3,053	2,5099
11	1,5931	0,8338	1,772	3,291	2,5099
12	0,725033	2,45607	1,580	2,934	2,3052
13	0,291	2,8901	1,580	2,934	2,3052
14	0,616525	2,1363	1,676	3,112	2,45873
15	0,94205	1,9643	1,676	3,112	2,3052
16	1,5931	0,8338	1,772	3,291	2,5099
17	0,94205	1,9643	1,676	3,112	2,3052
18	1,15907	1,4043	1,772	3,291	2,37343
19	0,291	2,3406	1,772	3,291	2,3052
20	0,291	2,61535	1,676	3,112	2,3052

Tabel 4.5 Formula Design Expert pada Perbandingan 2:1

No	Air	Minyak	Surfaktan		Kosurfaktan
			Tween 35%	Span 65%	
1	2,2027	2,5049	0,945	1,754	2,5937
2	2,19935	2,5049	0,916	1,700	2,67975
3	3,4913	1,299	0,916	1,700	2,5937
4	2,34987	2,10293	0,973	1,808	2,7658
5	1,88343	2,90687	0,916	1,700	2,5937
6	0,91075	3,7108	0,945	1,754	2,67975
7	3,21117	1,299	0,973	1,808	2,70843
8	0,91075	3,7108	0,945	1,754	2,67975
9	2,2027	2,5049	0,945	1,754	2,5937
10	0,9074	3,7108	0,916	1,700	2,7658
11	3,3192	1,299	0,916	1,700	2,7658
12	1,0795	3,7108	0,916	1,700	2,5937
13	0,9141	3,7108	0,973	1,808	2,5937
14	2,19935	2,5049	0,916	1,700	2,67975
15	1,9479	2,5049	0,973	1,808	2,7658
16	3,21117	1,299	0,973	1,808	2,70843
17	1,59808	3,10785	0,930	1,727	2,63673
18	0,742	3,7108	0,973	1,808	2,7658
19	2,2027	2,5049	0,945	1,754	2,5937
20	2,71793	1,90195	0,930	1,727	2,72278

4.6.2 Rasionalisasi Formula

4.6.2.1 Ekstrak Daun Mengkudu

Ekstrak daun mengkudu (*Morinda citrifolia*) adalah tanaman yang berasal dari Asia Tenggara dan banyak ditemukan di Indonesia. Ekstrak daun mengkudu merupakan salah satu tanaman yang banyak mengandung antioksidan. Ekstrak daun mengkudu mempunyai aktivitas antioksidan paling tinggi pada pengujian dengan menggunakan metode DPPH dengan nilai IC_{50} $1,35 \pm 0,02$ mg/mL. Antioksidan dalam tubuh dapat menghambat radikal bebas yang berasal dari luar tubuh yaitu berupa makanan yang mengandung bahan pengawet, polusi, debu, radiasi ultraviolet, dan sebagainya. Dengan adanya antioksidan dapat mencegah atau menghambat penuaan. Salah satu tanda terjadinya penuaan di kulit adalah keriput, dimana keriput disebabkan karena berkurangnya jumlah kolagen yang diproduksi di lapisan dermis.

4.6.2.2 *Sunflower oil* (Minyak Bunga Matahari)

Minyak bunga matahari biasa digunakan sebagai pengencer (*diluent*), *emolient*, *emulsifying agent*, pelarut dan pengikat tablet. Minyak bunga matahari berbentuk cairan berwarna kuning terang dengan rasa yang hambar dan menyenangkan. Minyak bunga matahari digunakan secara luas dalam kosmetik dan formulasi farmasi topikal, umumnya dianggap sebagai bahan yang relatif tidak beracun dan tidak iritasi. Minyak bunga matahari dengan stabilitas oksidatif ditandai sangat cocok untuk pembuatan agen tabir surya. RHLB dari minyak bunga matahari adalah 7. Menurut (Siddiqui, 2013) minyak bunga matahari memiliki tegangan permukaan $7,39 \pm 0,31$ dyne/cm, nilai tersebut lebih rendah dibandingkan dengan fase minyak lain yaitu *sesame oil*, *olive oil*, *castor oil*, dan lain-lain karena dapat memudahkan untuk pembentukan nanoemulsi.

4.6.2.3 Isopropil Alkohol

Kosurfaktan yang biasa digunakan adalah yang mengandung alkohol rantai pendek dan sedang, termasuk etanol, isopropil alkohol, dan isopropil miristat, yang mana dapat mengurangi tegangan permukaan dan meningkatkan fluiditas antarmuka yang berperan dalam pembentukan dan kestabilan emulsi. Isopropil alkohol dipilih karena biasa digunakan penghantaran topikal dan membantu permeasi serta penetrasi ke kulit. Isopropil alkohol berfungsi sebagai disinfektan dan pelarut. Isopropil alkohol (propan-2-ol) digunakan dalam kosmetik dan formulasi farmasi terutama sebagai pelarut dalam formulasi. Selain itu, isopropil alkohol memiliki viskositas lebih tinggi yang berfungsi untuk stabilisasi droplet yang lebih baik dalam nanoemulsi. Isopropil alkohol juga memiliki efek hidrofobisitas yang sedikit lebih tinggi, yang dapat menghasilkan kemampuan yang lebih baik untuk menembus membran fisiologis lipofilik.

4.6.2.4 Tween 80

Tween 80 merupakan sinonim dari Polysorbate 80. Tween 80 biasa digunakan sebagai bahan pendispersi, *emulsifying agent*, surfaktan nonionik, meningkatkan kelarutan, pensuspensi, dan pembasah. Tween 80 banyak digunakan dalam kosmetik, produk makanan, dan formulasi farmasi oral, parenteral dan topikal, dan umumnya dianggap sebagai bahan yang tidak beracun dan tidak mengiritasi. Nilai HLB tween 80 yaitu 15 yang menunjukkan sifat hidrofil. Penggunaan kombinasi tween 80 dan span 80 sebagai surfaktan dapat membentuk lapisan antarmuka dan untuk menjaga stabilitas droplet. Kombinasi tersebut juga memiliki potensi yang rendah untuk menyebabkan reaksi hipersensitivitas, dan stabil terhadap asam lemah dan basa lemah. Selain

itu, penggunaan kombinasi tween 80 dan span 80 menunjukkan dapat membentuk nanoemulsi dan meningkatkan stabilitas nanoemulsi.

4.6.2.5 Span 80

Span 80 merupakan sinonim dari sorbitan monooleat. Pemerianya berupa warna kuning gading, cairan seperti minyak kental dengan aroma dan rasa khas. Span 80 banyak digunakan dalam kosmetik, produk makanan, dan formulasi farmasi sebagai surfaktan nonionik lipofilik. Digunakan dalam formulasi farmasi sebagai agen pengemulsi dalam pembuatan krim, emulsi, dan salep untuk aplikasi topikal.

4.7. Prosedur Kerja

4.7.1 Pembuatan Ekstrak Daun Mengkudu

Ekstrak daun mengkudu (*Morinda citrifolia*) diperoleh dengan teknik maserasi yang menggunakan pelarut etanol 96%. Teknik maserasi dilakukan dengan merendam serbuk simplisia yang dilarutkan dalam etanol 96%. Dilakukan selama 3 hari. Semua maserat etanol yang diperoleh, kemudian dievaporasi menggunakan *Rotary Evaporator* pada suhu 30-40°C. Diperoleh ekstrak kental ekstrak daun mengkudu (*Morinda citrifolia*).

4.7.2 Optimasi Nanoemulsi

Bahan yang digunakan pada optimasi formula adalah tween 80 dan span 80 sebagai surfaktan, minyak bunga matahari sebagai fase minyak, dan isopropil alkohol sebagai kosurfaktan. Optimasi dilakukan dengan berbagai perbandingan konsentrasi dengan perbandingan antara surfaktan : kosurfaktan yaitu 1:1, 1:2, 2:1. Ketiganya dihomogenkan dengan menggunakan *magnetic stirrer* sampai homogen. Lalu, dilakukan optimasi perbandingan antara fase minyak : Smix (1:9,

2:8, 3:7, 4:6, 5:5, 6:4, 7:3, 8:2, 9:1) dan dihomogenkan menggunakan *magnetic stirrer*. Setelah homogen kemudian dilakukan titrasi menggunakan metode titrasi air dengan tetap mengalami proses pendadukan menggunakan *magnetic stirrer*. Air ditambahkan tetes demi tetes ke setiap campuran minyak : Smix dengan pengadukan kuat sampai mencapai titik ekuilibrium yang dapat dilihat secara visual (menjadi jernih). Setelah dilakukan optimasi data dimasukkan ke dalam *Design Expert*. Kemudian, muncul rekomendasi formula yang harus dicek karakteristiknya (% transmisi). Setelah itu, dilakukan analisis data yang akan menunjukkan rekomendasi formula sesuai karakteristiknya. Lalu, dipilih salah satu formula yang sesuai karakteristiknya dan dilakukan replikasi sebanyak 5x untuk mengetahui hasil % transmisi (signifikan atau tidak)

4.7.3 Pembuatan Nanoemulsi

Formula bahan aktif yang digunakan untuk pembuatan nanoemulsi yaitu ekstrak daun mengkudu, span 80, tween 80, aquades dan minyak bunga matahari, serta isopropil alkohol. Fase minyak yaitu minyak bunga matahari dan span 80 dicampur dalam beaker glass 'Herma' dan dihomogenkan menggunakan *magnetic stirrer* sampai homogen. Fase air yaitu ekstrak daun mengkudu dan tween 80 dicampur dalam beaker glass 'Herma' dengan menggunakan *magnetic stirrer*, kemudian ditambahkan aquades dan isopropil alkohol lalu dihomogenkan menggunakan *magnetic stirrer* sampai homogen. Pengecilan ukuran partikel menggunakan Ultra-Thurrax 'IKA T25 digital'. Fase minyak diaduk dengan kecepatan 10000 rpm kemudian fase air dituangkan secara perlahan ke dalam fase minyak. Setelah seluruh fase air masuk ke dalam fase minyak, kecepatan pengadukan ditingkatkan perlahan sampai 12000 rpm dan dipertahankan selama 1 jam.

4.8 Spesifikasi Sistem Nanoemulsi

Spesifikasi sediaan digunakan apakah sediaan tersebut telah mencapai parameter-parameter yang ditentukan pada tabel dibawah ini :

Tabel 4.6. Spesifikasi Sistem Nanoemulsi

Uji Sediaan	Spesifikasi	Sitasi
Organoleptik	Bau : Tidak berbau, tidak tengik Warna : Kuning Kehijauan Bentuk : Cair Homogenitas : Homogen	Stephanie, 2015
Uji Stabilitas	Tidak mengalami perubahan	Setiawan, 2010 Merrie, 2012
Ukuran Droplet	Dalam rentang 50-500 nm untuk nanoemulsi ekstrak	Ribeiro, 2015
Indeks Polidispersitas	Kurang dari 1	Goh, 2015
Persen transmattan	Jernih >99%	Yuliani, 2016
Tipe Nanoemulsi	o/w	Jaiswal, 2015
Viskositas	10 – 2000 cP untuk sediaan cair	Yuliani, 2016
pH	4-6	Yuliani, 2016

4.9 Evaluasi Sediaan

4.9.1 Uji Organoleptik

Tujuan

Mengamati bentuk, warna, bau, kejernihan, dan homogenitas dari nanoemulsi ekstrak daun mengkudu yang dapat diterima dalam aplikasinya sebagai kosmetik.

Metode

Uji organoleptik dilakukan dengan cara mengamati bentuk, kejernihan, dan perubahan warna, kemudian menggunakan indera penciuman untuk mengetahui bau sediaan nanoemulsi yang terbentuk.

Interpretasi Hasil

Didapatkan sediaan nanoemulsi yang berbentuk cair, berwarna kuning sampai kuning kehijauan, tidak berbau tengik, homogen.

4.9.2 Uji Ukuran Droplet

Tujuan

Mengetahui ukuran droplet sesuai rentang dalam nanoemulsi agar nanoemulsi dapat mencapai lapisan dermis pada kulit

Metode

Pengujian ukuran droplet dilakukan dengan menggunakan PSA (*Particle Size Analyzer*). Sebanyak 10 mL sampe diambil, kemudian dimasukkan ke dalam kuvet. Sebelumnya, kuvet harus terlebih dahulu dibersihkan agar tidak mempengaruhi hasil analisis. Kuvet yang telah diisi dengan sampel kemudiiian dimasukkan ke dalam sampel (*holder*) dan dilakukan analisis oleh instrument (Yuliani, 2016).

Interpretasi Hasil

Ukuran droplet nanoemulsi adalah 50-500 nm (Ribeiro, 2015).

4.9.3 Uji Indeks Polidispersitas

Tujuan

Mengetahui kemampuan dari droplet nanoemulsi terdispersi kembali dan mengetahui rentang distribusi ukuran droplet.

Metode

Pemeriksaan indeks polidispersitas menggunakan alat Particle siza Analysis (PSA).

Interpretasi Hasil

Indeks polidispesitas kurang dari 1 (Goh, 2015).

4.9.4 Persen Transmittan

Tujuan

Mengetahui presentase kejernihan sediaan nanoemulsi

Metode

Pengujian persen transmittan dilakukan dengan menggunakan spektrofotometer UV. Kemudian, larutan diukur menggunakan spektrofotometer UV dengan panjang gelombang 650 nm dan menggunakan *aquadest* sebagai blanko.

Interpretasi Hasil

Nanoemulsi yang baik memiliki kejernihan diatas 99% (Yuliani, 2016)

4.9.5 Uji Tipe Nanoemulsi

Tujuan

Mengetahui tipe nanoemulsi ekstrak daun mengkudu dan aseptabilitasnya saat aplikasinya di kulit.

Metode

Prinsip uji tipe nanoemulsi yaitu dengan metode pengenceran. Pengenceran nanoemulsi baik dengan minyak atau dengan air bisa menentukan tipe nanoemulsi. Nanoemulsi yang terbentuk dapat dilarutkan pada fase air dan fase minyak (Jasiwal, 2015).

Interpretasi Hasil

Tipe nanoemulsi pada ekstrak daun mengkudu adalah minyak dalam air (o/w).

4.9.6 Uji Viskositas

Tujuan

Menunjukkan sifat dari cairan nanoemulsi yang terbentuk menunjukkan kemudahan dituang, dan aplikasinya sebagai kosmetik.

Metode

Pengukuran viskositas dilakukan dengan menggunakan viskometer *cone and plate* "Brookfield". Sediaan disimpan dalam wadah, lalu spindle diturunkan ke dalam sediaan sampai tanda batas. Pembacaan skala setelah jarum stabil. Dilakukan pengulangan sebanyak 3 kali (Ali, 2013).

Interpretasi Hasil

10-2000 cP (Yuliani, 2016).

4.9.7 Uji Stabilitas

Tujuan

Mengetahui stabilitas ukuran droplet dan untuk mengamati perubahan dalam stabilitas seperti tidak terjadi pemisahan fase

Metode

a. *Cycling test*

Pengujian ini dilakukan dengan menyimpan sediaan nanoemulsi pada suhu $4^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ selama kurang lebih 48 jam, lalu menyimpannya pada suhu $45^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ selama 48 jam. Waktu selama penyimpanan pada dua suhu yang berbeda dianggap satu siklus. Uji stabilitas dilakukan sebanyak 6 siklus (selama 12 hari) (Azeem, 2008).

b. Uji Sentrifugasi

Pengujian ini dilakukan untuk mengetahui terjadinya pemisahan fase dari emulsi. Uji ini menggunakan sentrifugator dengan kecepatan 3750 rpm selama 5 jam atau 5000-10000 rpm selama 30 menit (Setiawan, 2010).

c. *On Going*

Pengujian ini dilakukan untuk mengetahui kestabilan fisik nanoemulsi setelah disimpan dalam jangka waktu tertentu. Sampel nanoemulsi dengan suhu ruang

25°C ± 2°C dengan kelembapan 65% ± 5% selama 30 hari dan dilakukan pengamatan organoleptik pada hari ke 0, 7, 15, dan 30. Data pada hari ke 0 digunakan sebagai data pembanding (Godoi, 2016).

Interpretasi Hasil :

- a. Nanoemulsi stabil secara fisik (tidak mengalami perubahan)
- b. Nanoemulsi stabil dengan tidak terjadi pemisahan fase dan ukuran droplet masih dalam rentang spesifikasi yang ditetapkan setelah disentrifugasi selama 5 jam (Setiawan, 2010).
- c. Perubahan yang terjadi pada pengamatan organoleptik, pH, ukuran droplet dan % transmittan berada dalam rentang spesifikasi (Merrie, 2012).

4.9.8 Uji pH

Tujuan

Untuk mengetahui nilai pH nanoemulsi ekstrak daun mengkudu dan mengetahui rentang pH yang dapat diterima oleh kulit

Metode

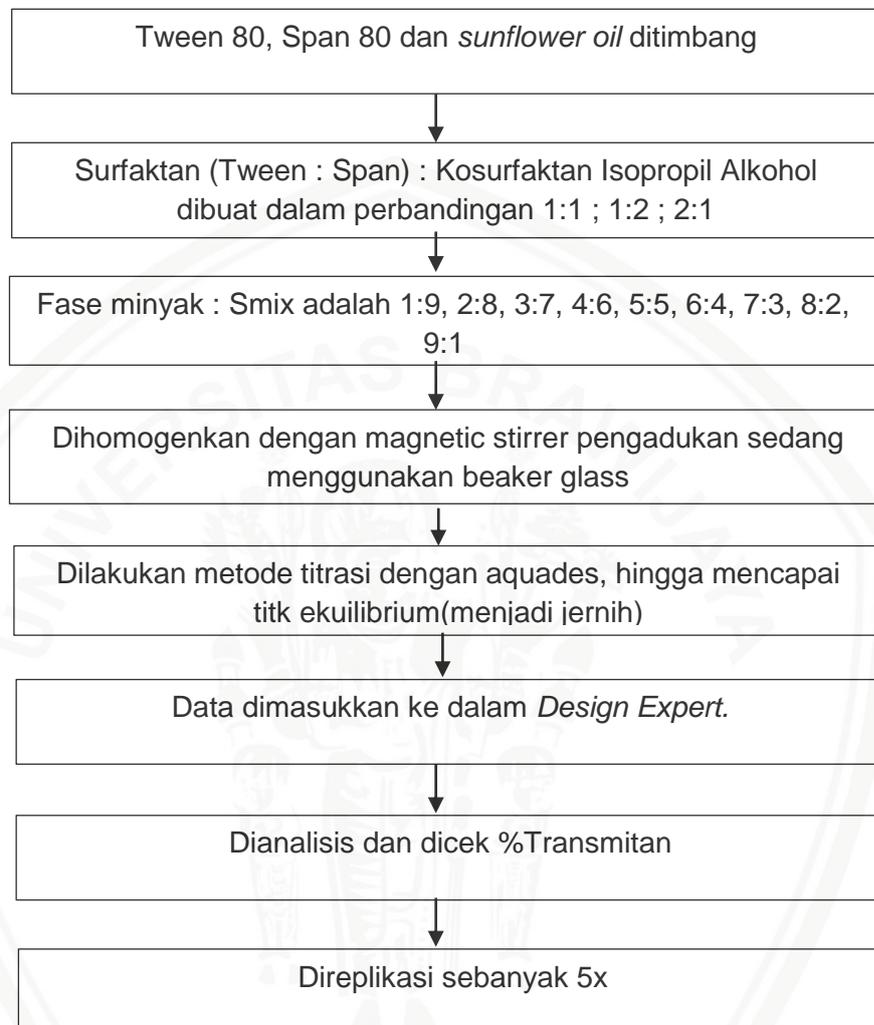
Pengukuran tersebut dilakukan menggunakan pH meter. Elektroda pada pH meter dicelupkan ke dalam nanoemulsi hingga pH meter menunjukkan angka yang stabil. Pengukuran pH dilakukan pada suhu ruangan.

Interprestasi Hasil

Didapatkan nilai pH untuk sediaan topikal dan dapat diterima oleh kulit yaitu 4-6.

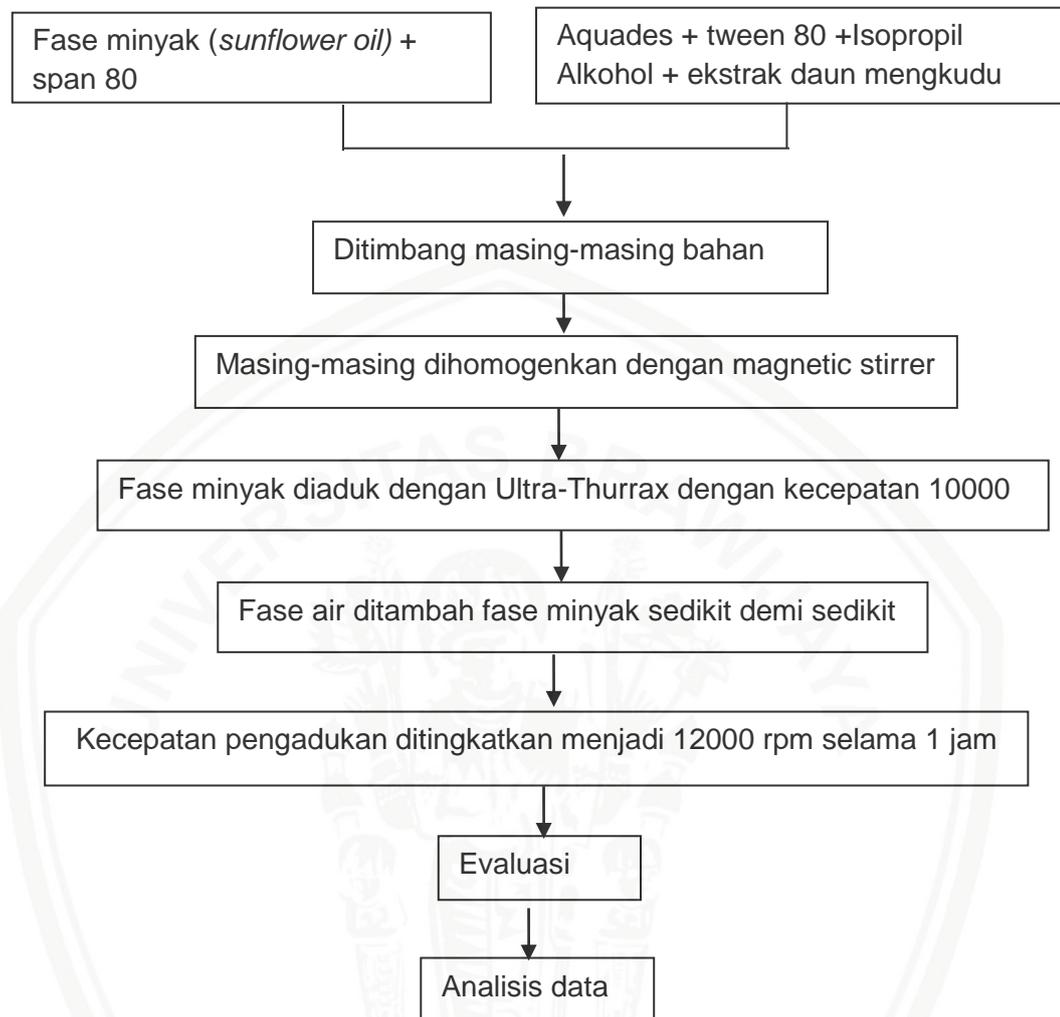
4.10 Skema Kerja

4.10.1 Skema Kerja Optimasi



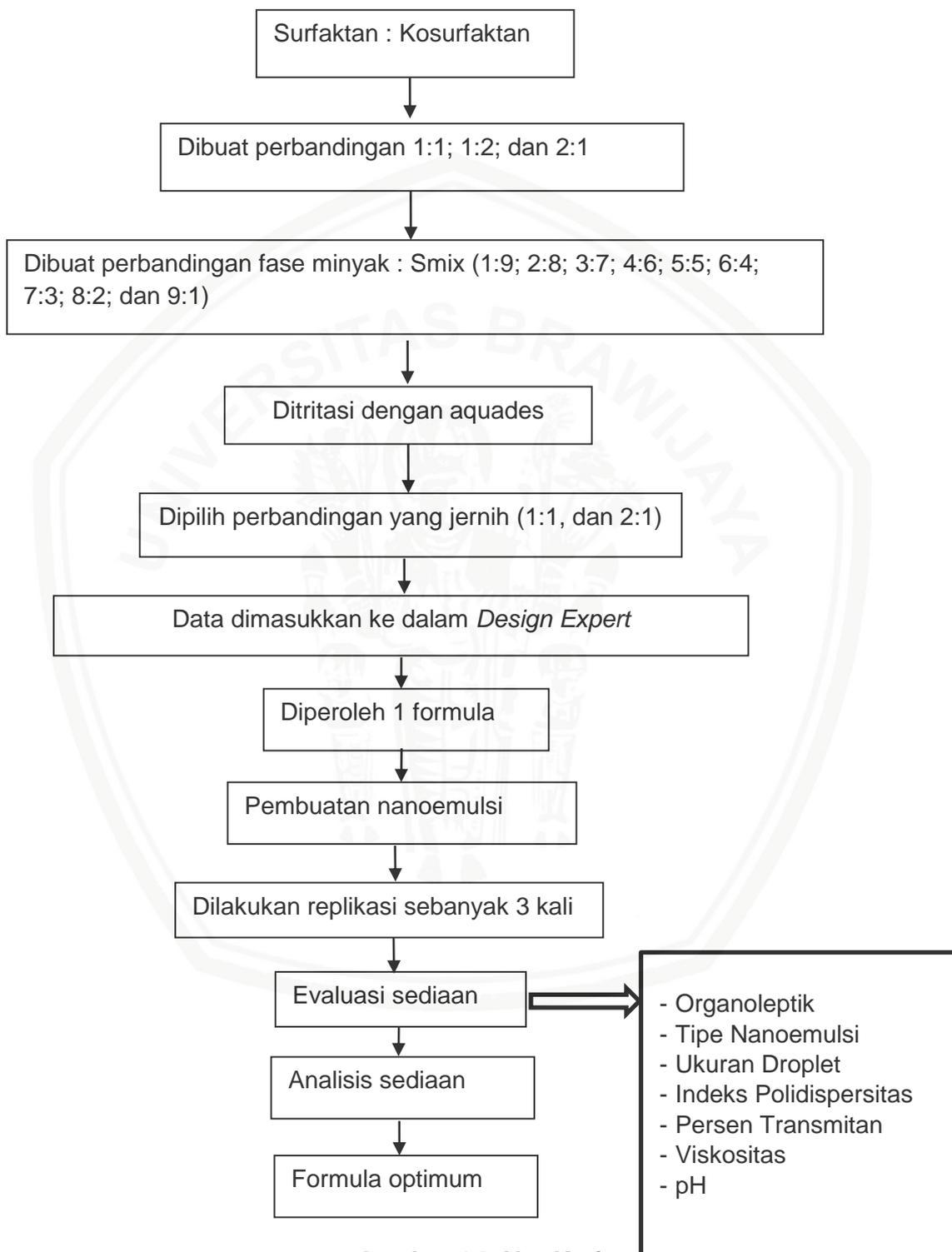
Gambar 4.1 Skema Kerja Optimasi

4.10.2 Skema Pembuatan Nanoemulsi



Gambar 4.2 Skema Pembuatan Nanoemulsi

4.10.3 Alur Kerja



Gambar 4.3 Alur Kerja

4.11 Analisis Data

Analisis data dilakukan secara deskriptif dalam bentuk narasi, tabel, atau grafik. Data yang diperoleh dideskripsikan dan dibandingkan dengan persyaratan spesifikasi yang telah dilakukan. Data yang dianalisa menggunakan deskriptif yaitu uji organoleptik, uji tipe nanoemulsi, uji stabilitas sentrifugasi. Data yang dianalisa menggunakan uji statistik adalah uji stabilitas sediaan. Pada stabilitas *On Going* diperoleh data uji % transmittan, uji pH, uji viskositas menggunakan *Repeated ANOVA*, sedangkan data uji ukuran droplet dan indeks polidispersitas menggunakan uji statistik *paired t test* karena hanya memiliki 2 data yang berpasangan. Pada stabilitas *cycling* semua data menggunakan uji statistik *paired t test*.

BAB 5

HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA

5.1 Hasil Optimasi Formulasi Nanoemulsi

Optimasi formulasi nanoemulsi ekstrak daun mengkudu (*Morinda citrifolia*) menggunakan minyak bunga matahari (*sunflower oil*) sebagai fase minyak, tween 80 dan span 80 sebagai surfaktan, isopropil alkohol sebagai kosurfaktan, dan aquades digunakan sebagai fase air. Dibuat 3 perbandingan *Smix* (surfaktan dan kosurfaktan) yaitu 1:1, 1:2, 2:1. Dan perbandingan fase minyak : *Smix* yaitu 1:9, 2:8, 3:7, 4:6, 5:5, 8:2, dan 9:1. Penambahan air dilakukan dengan menggunakan metode titrasi, dimana terjadi perubahan sediaan dari keruh menjadi jernih dengan tetap melakukan pengadukan. Kemudian, dicatat hasil penambahan airnya.

Setelah dilakukan metode titrasi, hasil akhir yang menunjukkan sediaan tersebut tetap jernih adalah perbandingan 1:1 dan 2:1. Perbandingan 1:1 dengan perbandingan fase minyak : *Smix* yaitu 1:9, 2:8, 3:7, dan 4:6 menghasilkan nanoemulsi yang kuning jernih sementara perbandingan lainnya yaitu 5:5, 6:4, 7:3, 8:2 dan 9:1 menghasilkan nanoemulsi yang berwarna kuning keruh hingga putih susu. Sedangkan, untuk perbandingan 2:1 dengan perbandingan fase minyak : *Smix* yaitu 1:9, 2:8, 3:7, dan 5:5 menghasilkan nanoemulsi yang kuning jernih sementara perbandingan lainnya yaitu 4:6, 6:4, 7:3, 8:2, dan 9:1 menghasilkan nanoemulsi yang berwarna kuning keruh hingga putih susu. Hasil pemeriksaan organoleptik optimasi nanoemulsi ditunjukkan pada tabel 5.1 hingga 5.3 dan gambar 5.1.

**Tabel 5.1 Hasil Organoleptik Optimasi Formulasi Nanoemulsi
(Smix→1:1)**

Fase minyak : Smix	Penambahan Air	Pengamatan Organoleptik
1:9	0,8 ml	Jernih
2:8	2,7 ml	Jernih
3:7	0,2 ml	Jernih
4:6	0,2 ml	Jernih
5:5	0,4 ml	Keruh
6:4	0,1 ml	Keruh
7:3	0,1 ml	Keruh
8:2	0,8 ml	Keruh
9:1	0,1 ml	Keruh

**Tabel 5.2 Hasil Organoleptik Optimasi Formulasi Nanoemulsi
(Smix→1:2)**

Fase minyak : Smix	Penambahan Air	Pengamatan Organoleptik
1:9	0,70 ml	Keruh
2:8	0,20 ml	Keruh
3:7	0,05 ml	Keruh
4:6	0,02 ml	Keruh
5:5	0,05 ml	Keruh
6:4	0,08 ml	Keruh
7:3	0,02 ml	Keruh
8:2	0,02 ml	Keruh
9:1	0,02 ml	Keruh

Tabel 5.3 Hasil Organoleptik Optimasi Formulasi Nanoemulsi (Smix→2:1)

Fase minyak : Smix	Penambahan Air	Pengamatan Organoleptik
1:9	1,900 ml	Jernih
2:8	0,350 ml	Jernih
3:7	0,100 ml	Jernih
4:6	0,250 ml	Keruh
5:5	0,060 ml	Jernih
6:4	0,015 ml	Keruh
7:3	0,005 ml	Keruh
8:2	0,001 ml	Keruh
9:1	0,002 ml	Keruh



(a)



(b)

Gambar 5.1. Hasil Optimasi Formula Nanoemulsi (a) Smix 1:1, (b) Smix 2:1

Berdasarkan hasil akhir sediaan dari metode titrasi menunjukkan perbandingan yang menghasilkan sediaan tetap jernih adalah 1:1 dan 2:1 (Tabel 5.1 dan 5.3). Hasil perbandingan 1:1 dan 2:1 (Gambar 5.1 dan 5.2) masing-masing menghasilkan empat perbandingan fase minyak:Smix

yang jernih. Kemudian, data tersebut dimasukkan ke dalam aplikasi *Design Expert* untuk mengetahui formula yang akan direkomendasikan sesuai dengan rentang pada perbandingan 1:1 dan 2:1. Setelah itu, muncul masing-masing 20 formula yang direkomendasikan pada kedua perbandingan tersebut (Lampiran 5 dan 6). Kemudian, dimasukkan kriteria yang diinginkan dan harus dicek adalah %transmitan. Lalu, hasil organoleptik perbandingan 1:1 dari 20 formula menghasilkan campuran yang keruh (Tabel 5.4). Sedangkan, hasil organoleptik perbandingan 2:1 dari 20 formula menghasilkan 13 formula yang jernih dan 7 formula yang keruh (Tabel 5.5).



(a)



(b)

Gambar 5.2. Hasil Organoleptik 20 Formula Perbandingan 1:1 Rekomendasi *Design Expert* (a) Formula 1-10, (b) Formula 11-20

**Tabel 5.4 Hasil Organoleptik 20 Formula Perbandingan 1:1 dan 2:1
Rekomendasi *Design Expert***

Formula	Pengamatan Organoleptik		%Transmitan	
	1:1	2:1	1:1	2:1
1	Keruh	Jernih	0,1	99,0
2	Keruh	Jernih	0,1	99,8
3	Keruh	Keruh	0,1	0,2
4	Keruh	Keruh	0,1	0,3
5	Keruh	Jernih	0,1	97,5
6	Keruh	Keruh	0,2	0,3
7	Keruh	Jernih	0,1	97,0
8	Keruh	Jernih	0,3	93,9
9	Keruh	Keruh	0,1	0,6
10	Keruh	Keruh	0,3	0,4
11	Keruh	Jernih	0,1	97,6
12	Keruh	Keruh	0,6	0,6
13	Keruh	Jernih	3,7	88,0
14	Keruh	Jernih	0,6	89,8
15	Keruh	Keruh	0,9	0,8
16	Keruh	Jernih	0,2	95,0
17	Keruh	Jernih	0,7	86,5
18	Keruh	Jernih	1,6	95,2
19	Keruh	Jernih	0,3	92,0
20	Keruh	Jernih	1,7	94,2



(a)



(b)

Gambar 5.3. Hasil Organoleptik 20 Formula Perbandingan 2:1 Rekomendasi *Design Expert* (a) Formula 1-10, (b) Formula 11-20

Setelah didapatkan data %transmitan, data tersebut dimasukkan ke dalam aplikasi *Design Expert* dan dilakukan analisis data. Kemudian, diperoleh sekitar 30 formula yang sesuai dengan kriteria %transmitan yang diinginkan. Dari 30 formula, dipilih salah satu formula yang memiliki nilai %transmitan tertinggi yaitu 100% (Tabel 5.5).

Tabel 5.5. Formula Rekomendasi *Design Expert* (dalam komposisi 10 gram)

Air (ml)	Sunflower Oil (gram)	Tween 80 (gram)	Span 80 (gram)	Isopropil Alkohol
0,291 (menggunakan mikropipet)	2,539	1,703	3,162	2,305

Kemudian, formula yang dipilih dilakukan replikasi sebanyak 5 kali untuk validasi data dan dicek %transmitannya yang dapat dilihat pada Tabel 5.6.

Tabel 5.6 Hasil Formula Rekomendasi *Design Expert*

Formula	Pengamatan Organoleptik	%Transmitan
1	Jernih	99,0
2	Jernih	99,5
3	Jernih	98,6
4	Jernih	98,2
5	Jernih	99,1

Gambar 5.4. Hasil Formula Rekomendasi *Design Expert* (replikasi 5 kali)

5.2 Evaluasi Sediaan Nanoemulsi

Karakteristik sediaan nanoemulsi yang dilakukan adalah seperti uji organoleptik, uji tipe nanoemulsi, uji pH, uji persen transmitan, uji viskositas, uji ukuran droplet, dan uji indeks polidispersitas, serta uji stabilitas nanoemulsi ekstrak daun mengkudu (*Morinda citrifolia*)

5.2.1 Uji Organoleptik

Evaluasi organoleptik dilakukan dengan cara mengamati kejernihan, bau, perubahan warna, bentuk. Hasil evaluasi organoleptik pada ketiga replikasi sediaan nanoemulsi berbentuk cair, tidak berbau, berwarna kuning kehijauan. Hasil uji evaluasi organoleptik dapat ditunjukkan pada tabel 5.7

Tabel 5.7. Hasil Uji Evaluasi Organoleptik

Spesifikasi	Nanoemulsi
Bau	Tidak berbau
Warna	Kuning kehijauan
Bentuk	Cair



Gambar 5.5. Hasil Uji Evaluasi Organoleptik

Kemudian, juga dibuat sediaan nanoemulsi tanpa kosurfaktan yang tujuannya untuk melihat hasil dari perbedaan antara menggunakan kosurfaktan dan tidak menggunakan kosurfaktan. Sedangkan untuk evaluasi organoleptik sediaan nanoemulsi tanpa menggunakan kosurfaktan berbentuk cair, tidak berbau, warnanya kuning kehijauan (lebih keruh). Hasil uji evaluasi organoleptik dapat dilihat pada tabel 5.8.

Tabel 5.8. Hasil Uji Evaluasi Organoleptik (tanpa kosurfaktan)

Spesifikasi	Nanoemulsi
Bau	Tidak berbau
Warna	Kuning kehijauan (lebih keruh)
Bentuk (Konsistensi)	Cair



Gambar 5.6. Hasil Uji Evaluasi Organoleptik (tanpa kosurfaktan)

5.2.2 Uji Tipe Nanoemulsi

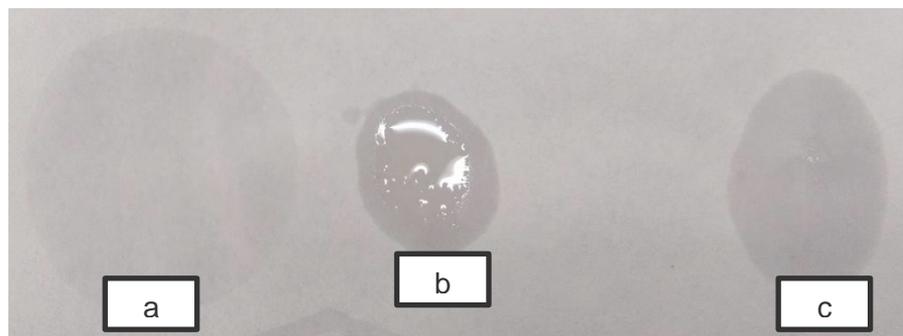
Evaluasi tipe nanoemulsi dilakukan dengan dua metode yaitu metode pengenceran dan metode persebaran menggunakan kertas saring. Langkah metode pengenceran yaitu dengan diambil 10 μ l sediaan

nanoemulsi ekstrak daun mengkudu dilarutkan dengan masing-masing 10 ml aquades dan minyak (*sunflower oil*). Dari hasil evaluasi tipe nanoemulsi, dapat diketahui bahwa sediaan nanoemulsi ekstrak daun mengkudu terdispersi dalam minyak, sehingga memiliki tipe emulsi air dalam minyak (w/o). Sedangkan untuk interpretasi hasil yang diinginkan adalah tipe emulsi minyak dalam air (o/w). Hasil uji evaluasi tipe nanoemulsi dapat dilihat pada gambar 5.7.



Gambar 5.7. Hasil Uji Evaluasi Tipe Nanoemulsi Metode Pengenceran

Sedangkan, untuk metode persebaran menggunakan kertas saring yaitu dengan cara meneteskan sediaan nanoemulsi ekstrak daun mengkudu, aquades, dan minyak bunga matahari (*sunflower oil*) secara bersamaan. Kemudian dilihat luas persebaran sediaan nanoemulsi. Hasilnya menunjukkan sediaan nanoemulsi tersebar merata mengikuti sebaran minyak. Hal ini menunjukkan bahwa sediaan nanoemulsi memiliki tipe emulsi air dalam minyak (W/O). Hasil tipe nanoemulsi dapat dilihat pada Gambar 5.8.



Gambar 5.8. Hasil Uji Tipe Nanoemulsi Metode Persebaran menggunakan kertas saring: (a) air, (b) sediaan nanoemulsi, dan (c) minyak

5.2.3 Uji pH

Pengukuran pH dilakukan dengan menggunakan pH meter dengan pengulangan sebanyak tiga kali setiap formula replikasi. Hasil uji pH didapatkan rerata \pm SD adalah $6,57 \pm 0,0587$. Hasil uji pH dapat dilihat pada tabel 5.9.

Tabel 5.9 Hasil Uji Evaluasi pH

Replikasi	pH	Rerata \pm SD
1.	6,64	$6,57 \pm 0,0587$
2.	6,55	
3.	6,53	

5.2.4 Uji Persen Transmitan

Pengujian persen transmitan dilakukan dengan menggunakan spektrofotometer UV. Hasil evaluasi persen transmitan dengan pengulangan sebanyak tiga kali setiap formula replikasi didapatkan rerata \pm SD yaitu $59,4 \pm 0,2646$. Hasil uji persen transmitan dengan kosurfaktan dapat dilihat pada tabel 5.10.

Tabel 5.10. Hasil Uji Evaluasi Persen Transmitan (dengan kosurfaktan)

Replikasi	%Transmitan	Rerata ± SD
1.	59,1	59,4 ± 0,2646
2.	59,5	
3.	59,6	

Sedangkan, untuk hasil uji persen transmitan tanpa kosurfaktan didapatkan rerata ± SD yaitu 51,6 ± 0. Hasil uji ukuran droplet dengan kosurfaktan dapat dilihat pada tabel 5.11.

Tabel 5.11. Hasil Uji Evaluasi Persen Transmitan (tanpa kosurfaktan)

Replikasi	%Transmitan	Rerata ± SD
1.	51,6	51,6 ± 0
2.	51,6	
3.	51,6	

5.2.5 Uji Viskositas

Pengukuran viskositas dilakukan dengan menggunakan viskometer *cone and plate* "Brookfield". Pada hasil pengukuran viskositas dengan pengulangan sebanyak tiga kali setiap formula replikasi didapatkan rerata ± SD yaitu 20 cP ± 0. Hal ini sesuai dengan spesifikasi dalam rentang 10-2000 cP. Hasil uji viskositas dapat dilihat pada tabel 5.12.

Tabel 5.12. Hasil Uji Evaluasi Viskositas

Replikasi	Viskositas (cP)	Rerata ± SD
1.	20	20 ± 0
2.	20	
3.	20	

5.2.6 Uji Ukuran Droplet

Uji ukuran droplet dilakukan dengan menggunakan alat *Particle Size Analyzer* "MALVERN" sampel diambil, kemudian dimasukkan ke

dalam kuvet. Sebelumnya, kuvet harus terlebih dahulu dibersihkan dan dilakukan analisis. Hasil pengukuran ukuran droplet dilakukan pengulangan sebanyak tiga kali setiap formula replikasi didapatkan rerata \pm SD yaitu $230,3 \text{ nm} \pm 3,466$. Hasil uji ukuran droplet dengan kosurfaktan dapat dilihat pada tabel 5.13.

Tabel 5.13. Hasil Uji Evaluasi Ukuran Droplet (dengan kosurfaktan)

Replikasi	Ukuran Droplet (nm)	Rerata \pm SD (nm)
1.	228,2	230,3 \pm 3,466
2.	234,3	
3.	228,4	

Sedangkan, untuk hasil uji ukuran droplet tanpa kosurfaktan didapatkan rerata \pm SD yaitu $646,5 \text{ nm} \pm 62,0114$. Hasil uji ukuran droplet dengan kosurfaktan dapat dilihat pada tabel 5.14.

Tabel 5.14. Hasil Uji Evaluasi Ukuran Droplet (tanpa kosurfaktan)

Replikasi	Ukuran Droplet (nm)	Rerata \pm SD (nm)
1.	670,9	646,5 \pm 62,0114
2.	576,0	
3.	692,6	

5.2.7 Indeks Polidispersitas

Uji Indeks Polidispersitas dilakukan dengan menggunakan alat *Particle Size Analyzer* "MALVERN" sampel diambil, kemudian dimasukkan ke dalam kuvet. Sebelumnya, kuvet harus terlebih dahulu dibersihkan dan dilakukan analisis. Hasil pengukuran ukuran droplet dilakukan pengulangan sebanyak tiga kali setiap formula replikasi didapatkan rerata \pm SD yaitu $0,612 \pm 0,0136$. Hasil uji ukuran droplet dapat dilihat pada tabel 5.15.

Tabel 5.15. Hasil Uji Evaluasi Indeks Polidispersitas (dengan kosurfaktan)

Replikasi	Indeks Polidispersitas	Rerata ± SD
1.	0,603	0,612 ± 0,0136
2.	0,629	
3.	0,604	

Sedangkan, untuk hasil uji indeks polidispersitas tanpa kosurfaktan didapatkan rerata ± SD yaitu $0,877 \pm 0,120$. Hasil uji ukuran droplet dengan kosurfaktan dapat dilihat pada tabel 5.16.

Tabel 5.16. Hasil Uji Evaluasi Indeks Polidispersitas (tanpa kosurfaktan)

Replikasi	Indeks Polidispersitas	Rerata ± SD
1.	0,87	0,877 ± 0,120
2.	0,76	
3.	1	

5.3 Hasil Evaluasi Stabilitas Sediaan Nanoemulsi

Pengujian stabilitas dilakukan dengan tiga metode yaitu metode *cycling test*, uji sentrifugasi, dan *On Going*.

5.3.1 Uji Sentrifugasi

Uji sentrifugasi dilakukan untuk mengetahui terjadinya pemisahan fase dari emulsi. Metode uji sentrifugasi dilakukan dengan menggunakan sentrifugator dengan kecepatan 3750 rpm selama 5 jam. Hasil uji sentrifugasi pada sediaan nanoemulsi ekstrak daun mengkudu adalah tidak terjadi pemisahan fase dari emulsi. Hal ini sesuai spesifikasi yaitu tidak terjadi pemisahan fase (sediaan tetap stabil) (Gambar 5.9).



Gambar 5.9 Hasil Evaluasi Uji Stabilitas (Sentrifugasi)

5.3.2 Uji *On Going*

Uji stabilitas *On Going* dilakukan dengan cara menyimpan sediaan nanoemulsi pada suhu 30°C dengan kelembaban 75% selama 30 hari menggunakan *Climatic chamber*. Kemudian, dilakukan pengamatan organoleptik, pH, persen transmittan, dan viskositas pada hari ke 0, 7, 15, dan 30. Sedangkan, uji ukuran droplet dan indeks polidispersitas dilakukan pengamatan pada hari ke 0 dan 30.

5.3.2.1 Uji Organoleptik

Evaluasi organoleptik pada stabilitas *On Going* pada hari ke 0, 7, 15, dan 30 dilakukan dengan cara mengamati kejernihan, bau, perubahan warna, bentuk (konsistensi). Hasil evaluasi organoleptik pada ketiga replikasi sediaan nanoemulsi berbentuk cair, tidak berbau dan tidak tengik, berwarna kuning kehijauan. Hasil uji evaluasi organoleptik pada stabilitas *On Going* dapat ditunjukkan pada tabel 5.17.

Tabel 5.17. Hasil Pengamatan Organoleptik Stabilitas *On Going*

Replikasi	Hari ke-	Warna	Bau	Bentuk
1	0	Kuning Kehijauan	Tidak Berbau	Cair
	7	Kuning Kehijauan	Tidak Berbau	Cair
	15	Kuning Kehijauan	Tidak Berbau	Cair
	30	Kuning Kehijauan	Tidak Berbau	Cair
2	0	Kuning Kehijauan	Tidak Berbau	Cair
	7	Kuning Kehijauan	Tidak Berbau	Cair
	15	Kuning Kehijauan	Tidak Berbau	Cair
	30	Kuning Kehijauan	Tidak Berbau	Cair
3	0	Kuning Kehijauan	Tidak Berbau	Cair
	7	Kuning Kehijauan	Tidak Berbau	Cair
	15	Kuning Kehijauan	Tidak Berbau	Cair
	30	Kuning Kehijauan	Tidak Berbau	Cair



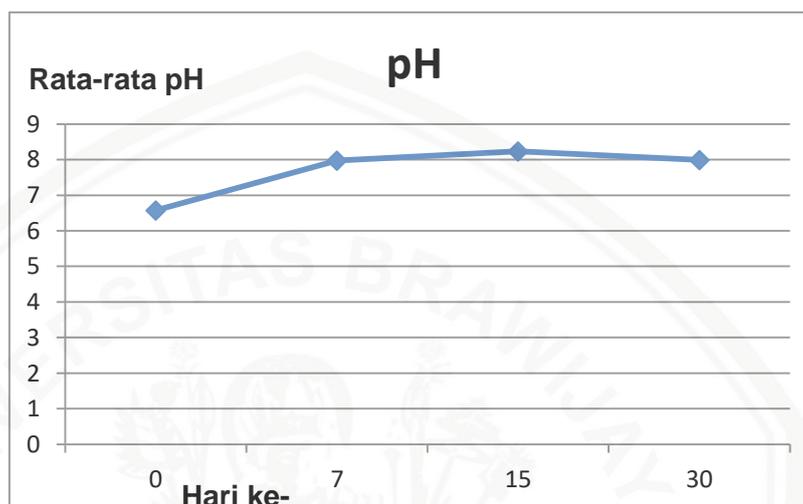
Gambar 5.10. Hasil Uji Evaluasi Organoleptik pada Stabilitas *On Going*

5.3.2.2 Uji pH

Pengukuran pH pada stabilitas *On Going* dilakukan dengan menggunakan pH meter. Dilakukan pengamatan pada hari ke 0, 7, 15, dan 30. Hasil uji pH dapat dilihat pada tabel 5.18.

Tabel 5.18. Hasil Pengamatan pH *On Going*

pH Hari ke-	Rata-rata \pm SD
0	6,5733 \pm 0,0586
7	7,9733 \pm 0,0058
15	8,2300 \pm 0,1212
30	7,9933 \pm 0,0322

**Gambar 5.11 Nilai pH Hasil Uji Stabilitas *On Going***

Berdasarkan tabel dan grafik diatas nilai pH pada stabilitas *On Going* masih menunjukkan nilai pH tidak sesuai dengan rentang yang diinginkan. Berdasarkan data tersebut, maka perlu dilakukan uji statistik yaitu *repeated ANOVA*. Sebelum dilakukan *repeated ANOVA* dilakukan uji normalitas.

Hasil uji pH pada stabilitas *On Going* nanoemulsi ekstrak daun mengkudu, menunjukkan semua distribusi data normal ($p > 0,05$) dari uji *shapiro-wilk*, dengan nilai p pada hari ke 0 yaitu 0,494; nilai p pada hari ke 7 yaitu 0,139; nilai p pada hari 15 yaitu 0,070; dan nilai p pada hari ke 30 yaitu 0,865 (Lampiran 7a). Digunakan uji *shapiro-wilk* karena jumlah data kurang dari 50. Berdasarkan hasil uji *repeated ANOVA* menunjukkan data pH berbeda secara signifikan

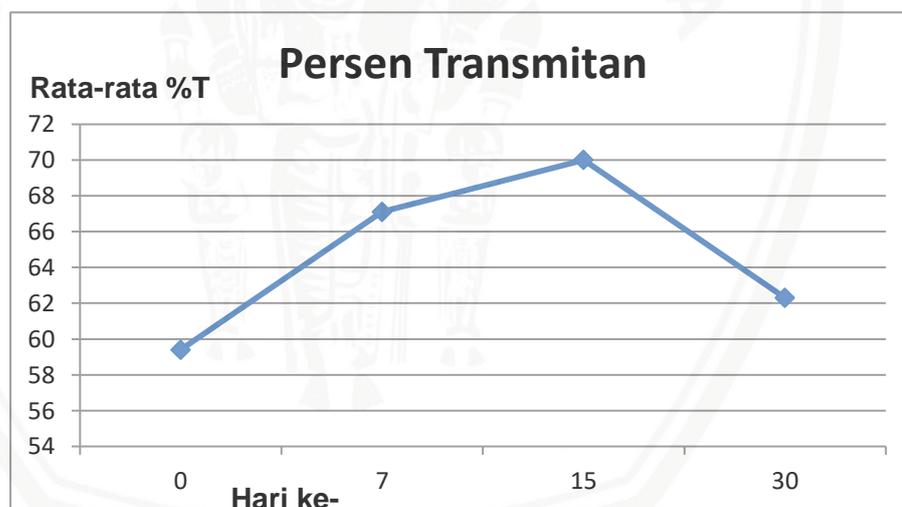
selama 30 hari, dengan nilai $p = 0,006$ ($p < 0,05$) (Lampiran 7a). Hal ini menunjukkan pH sediaan nanoemulsi tersebut tidak stabil.

5.3.2.3 Uji Persen Transmitan

Pengujian persen transmitan pada stabilitas *On Going* dilakukan dengan menggunakan spektrofotometer UV. Dilakukan pengamatan pada hari ke 0, 7, 15, dan 30. Hasil uji persen transmitan dapat dilihat pada tabel 5.19.

Tabel 5.19. Hasil Pengamatan persen transmitan *On Going*

%T Hari ke-	Rata-rata \pm SD
0	59,4000 \pm 0,2646
7	67,1330 \pm 0,0577
15	70,0000 \pm 0,2000
30	62,3000 \pm 0,0000



Gambar 5.12 Nilai persen transmitan Hasil Uji Stabilitas *On Going*

Berdasarkan tabel dan grafik diatas nilai persen transmitan pada stabilitas *On Going* menunjukkan nilai persen transmitan dari hari ke 0, 7, 15, 30 tidak signifikan (tidak sesuai dengan rentang yang diinginkan). Berdasarkan data tersebut, maka perlu dilakukan uji

statistik yaitu *repeated* ANOVA. Sebelum dilakukan *repeated* ANOVA dilakukan uji normalitas.

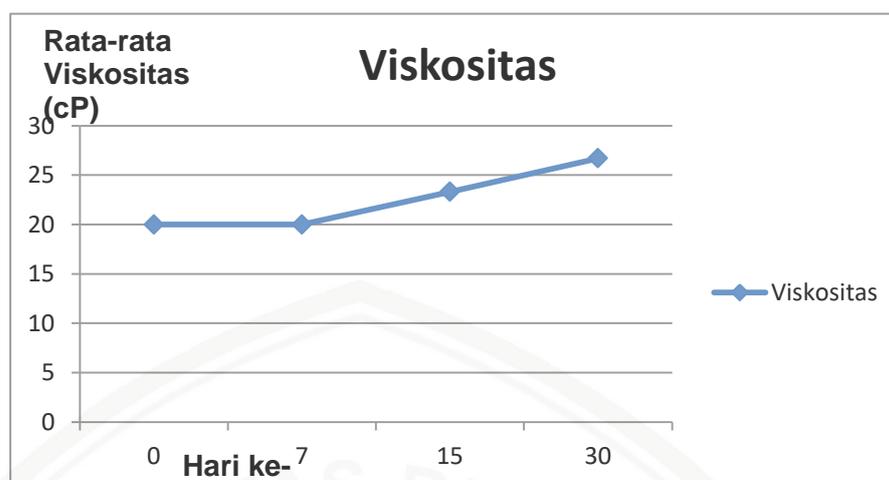
Hasil uji persen transmitan pada stabilitas *On Going* nanoemulsi ekstrak daun mengkudu, menunjukkan semua distribusi data normal ($p > 0,05$) dari uji *shapiro-wilk*, dengan nilai p pada hari ke 0 yaitu 0,642; nilai p pada hari ke 7 yaitu 0,730; nilai p pada hari ke 15 yaitu 0,938, dan nilai p pada hari ke 30 yaitu 0,548 (Lampiran 8a). Digunakan uji *shapiro-wilk* karena jumlah data kurang dari 50. Berdasarkan hasil uji *repeated* ANOVA menunjukkan data persen transmitan berbeda secara signifikan selama 30 hari, dengan nilai $p = 0,008$ ($p < 0,05$) (Lampiran 8a). Hal ini menunjukkan persen transmitan sediaan nanoemulsi tersebut tidak stabil.

5.3.2.4 Uji Viskositas

Pengukuran viskositas pada stabilitas *On Going* dilakukan dengan menggunakan viskometer *cone and plate* "Brookfield". Dilakukan pengamatan pada hari ke 0, 7, 15, dan 30. Hasil uji viskositas dapat dilihat pada tabel 5.20.

Tabel 5.20. Hasil Pengamatan viskositas *On Going*

Viskositas Hari ke-	Rata-rata \pm SD (cP)
0	20,0 \pm 0,0000
7	20,0 \pm 0,0000
15	23,3 \pm 5,7735
30	26,7 \pm 5,7735



Gambar 5.13. Nilai viskositas Hasil Uji Stabilitas *On Going*

Berdasarkan tabel dan grafik diatas nilai viskositas pada stabilitas *On Going* masih menunjukkan nilai viskositas sesuai dengan rentang yang diinginkan yaitu 10-2000 cP. Berdasarkan data tersebut, maka perlu dilakukan uji statistik yaitu *repeated ANOVA*. Sebelum dilakukan *repeated ANOVA* dilakukan uji normalitas.

Hasil uji viskositas pada stabilitas *On Going* nanoemulsi ekstrak daun mengkudu, menunjukkan semua distribusi data normal ($p > 0,05$) dari uji *shapiro-wilk*, dengan nilai p pada hari ke 0 yaitu 0,296; nilai p pada hari ke 7 yaitu 0,106; nilai p pada hari ke 15 yaitu 0,139, dan nilai p pada hari ke 30 yaitu 0,446 (Lampiran 9a). Digunakan uji *shapiro-wilk* karena jumlah data kurang dari 50. Berdasarkan hasil uji *repeated ANOVA* menunjukkan data viskositas tidak berbeda secara signifikan selama 30 hari, dengan nilai $p = 0,577$ ($p > 0,05$) (Lampiran 9a). Hal ini menunjukkan viskositas sediaan nanoemulsi tetap stabil selama 30 hari pada penyimpanan suhu 30°C dengan kelembaban 75%.

5.3.2.5 Uji Ukuran Droplet

Uji ukuran droplet pada stabilitas *On Going* dilakukan dengan menggunakan alat *Particle Size Analyzer* "MALVERN" sampel diambil, kemudian dimasukkan ke dalam kuvet. Sebelumnya, kuvet harus terlebih dahulu dibersihkan dan dilakukan analisis. Dilakukan pengamatan pada hari ke 0 dan 30. Hasil uji ukuran droplet dapat dilihat pada tabel 5.21.

Tabel 5.21 Hasil Pengamatan Ukuran Droplet *On Going*

Ukuran Droplet Hari ke-	Rata-rata \pm SD (nm)
0	230,30 \pm 3,47
30	362,93 \pm 27,89

Berdasarkan tabel diatas nilai ukuran droplet pada stabilitas *On Going* menunjukkan nilai tersebut sesuai dengan rentang yang diinginkan yaitu 50-500 nm. Berdasarkan data tersebut, maka perlu dilakukan uji statistik yaitu *Paired T-Test*. Sebelum dilakukan *Paired T-Test* dilakukan uji normalitas. Digunakan *Paired T-Test* karena hanya memiliki dua data yaitu hari ke 0 dan 30.

Hasil uji ukuran droplet pada stabilitas *On Going* nanoemulsi ekstrak daun mengkudu, menunjukkan semua distribusi data normal ($p > 0,05$) dari uji *shapiro-wilk*, dengan nilai p pada hari ke 0 yaitu 0,510; nilai p pada hari ke 30 yaitu 0,114 (Lampiran 10a). Digunakan uji *shapiro-wilk* karena jumlah data kurang dari 50. Berdasarkan hasil uji *Paired T-Test* menunjukkan data ukuran droplet berbeda secara signifikan antara ukuran droplet hari ke 0 dan 30, dengan nilai $p = 0,015$ ($p < 0,05$) tetapi masih dalam rentang spesifikasi (Lampiran 10a).

5.3.2.6 Uji Indeks Polidispersitas

Uji indeks polidispersitas dilakukan dengan menggunakan alat *Particle Size Analyzer* "MALVERN" sampel diambil, kemudian dimasukkan ke dalam kuvet. Dilakukan pengamatan pada hari ke 0 dan 30. Hasil uji indeks polidispersitas dapat dilihat pada tabel 5.23.

Tabel 5.22 Hasil Pengamatan Indeks Polidispersitas *On Going*

Indeks Polidispersitas Hari ke-	Rata-rata \pm SD
0	0,612 \pm 0,0136
30	0,885 \pm 0,0514

Berdasarkan tabel diatas nilai indeks polidispersitas pada stabilitas *On Going* menunjukkan nilai tersebut sesuai dengan rentang yang diinginkan yaitu <1 . Berdasarkan data tersebut, maka perlu dilakukan uji statistik yaitu *Paired T-Test*. Sebelum dilakukan *Paired T-Test* dilakukan uji normalitas. Digunakan *Paired T-Test* karena hanya memiliki dua data yaitu hari ke 0 dan 30.

Hasil uji indeks polidispersitas pada stabilitas *On Going* nanoemulsi ekstrak daun mengkudu, menunjukkan semua distribusi data normal ($p > 0,05$) dari uji *shapiro-wilk*, dengan nilai p pada hari ke 0 yaitu 0,101; nilai p pada hari ke 30 yaitu 0,066 (Lampiran 11a). Digunakan uji *shapiro-wilk* karena jumlah data kurang dari 50. Berdasarkan hasil uji *Paired T-Test* menunjukkan data indeks polidispersitas berbeda secara signifikan antara indeks polidispersitas hari ke 0 dan 30, dengan nilai $p = 0,019$ ($p < 0,05$) tetapi masih dalam rentang spesifikasi (Lampiran 11a).

5.3.3 Uji *Cycling Test*

Uji *Cycling Test* dilakukan dengan menyimpan sediaan nanoemulsi pada suhu $4^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ selama kurang lebih 48 jam, lalu menyimpannya pada suhu $45^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ selama 48 jam. Waktu selama penyimpanan pada dua suhu yang berbeda dianggap satu siklus. Uji stabilitas dilakukan sebanyak 6 siklus (selama 24 hari) . Kemudian, dilakukan pengamatan organoleptik, pH, persen transmittan, viskositas, ukuran droplet dan indeks polidispersitas.

5.3.3.1. Uji Organoleptik

Evaluasi organoleptik pada stabilitas *cycling test* pada hari ke 0 dan 24 dilakukan dengan cara mengamati kejernihan, bau, perubahan warna, bentuk (konsistensi). Hasil evaluasi organoleptik pada ketiga replikasi sediaan nanoemulsi berbentuk cair, tidak berbau dan tidak tengik, berwarna kuning kehijauan. Hasil uji evaluasi organoleptik pada stabilitas *cycling test* dapat ditunjukkan pada tabel 5.24.



Gambar 5.14. Hasil Uji Evaluasi Organoleptik pada Stabilitas *Cycling Test*

Tabel 5.23 Hasil Pengamatan Organoleptik Stabilitas *Cycling Test*

Replikasi	Hari ke-	Warna	Bau	Bentuk
1	0	Kuning Kehijauan	Tidak Berbau	Cair
	24	Kuning Kehijauan	Tidak Berbau	Cair
2	0	Kuning Kehijauan	Tidak Berbau	Cair
	24	Kuning Kehijauan	Tidak Berbau	Cair
3	0	Kuning Kehijauan	Tidak Berbau	Cair
	24	Kuning Kehijauan	Tidak Berbau	Cair

5.3.3.2. Uji pH

Pengukuran pH pada stabilitas *cycling test* dilakukan dengan menggunakan pH meter dengan pengulangan sebanyak tiga kali setiap formula replikasi. Dilakukan pengamatan pada hari ke 0 dan 24. Hasil uji pH dapat dilihat pada tabel 5.24.

Tabel 5.24. Hasil Pengamatan pH Stabilitas *Cycling Test*

pH Hari ke-	Rata-rata \pm SD
0	6,5733 \pm 0,0586
24	7,6000 \pm 0,0436

Berdasarkan tabel diatas nilai pH pada stabilitas *cycling test* menunjukkan nilai tersebut sesuai dengan rentang yang diinginkan. Dari data tersebut, maka perlu dilakukan uji statistik yaitu *Paired T-Test*. Sebelum dilakukan *Paired T-Test* dilakukan uji normalitas. Digunakan *Paired T-Test* karena hanya memiliki dua data yaitu hari ke 0 dan 24.

Hasil uji pH pada stabilitas *cycling test* nanoemulsi ekstrak daun mengkudu, menunjukkan semua distribusi data normal ($p > 0,05$) dari uji *shapiro-wilk*, dengan nilai p pada hari ke 0 yaitu 0,382;

nilai p pada hari ke 24 yaitu 0,117 (Lampiran 7b). Digunakan uji *shapiro-wilk* karena jumlah data kurang dari 50. Berdasarkan hasil uji *Paired T-Test* menunjukkan data pH berbeda secara signifikan antara pH hari ke 0 dan 24, dengan nilai $p = 0,001$ ($p < 0,05$) (Lampiran 7b).

5.3.3.3. Uji Persen Transmitan

Pengujian persen transmitan pada stabilitas *cycling test* dilakukan dengan menggunakan spektrofotometer UV. Hasil evaluasi persen transmitan dengan pengulangan sebanyak tiga kali setiap formula replikasi. Dilakukan pengamatan pada hari ke 0 dan 24. Hasil uji persen transmitan dapat dilihat pada tabel 5.25.

Tabel 5.25 Hasil Pengamatan Persen Transmitan Stabilitas Cycling Test

%T Hari ke-	Rata-rata \pm SD
0	59,4000 \pm 0,2646
24	52,8000 \pm 0,0000

Berdasarkan tabel diatas nilai persen transmitan pada stabilitas *cycling test* menunjukkan nilai persen transmitan dari hari ke 0 dan 24 tidak signifikan (tidak sesuai dengan rentang yang diinginkan). Dari data tersebut, maka perlu dilakukan uji statistik yaitu *Paired T-Test*. Sebelum dilakukan *Paired T-Test* dilakukan uji normalitas. Digunakan *Paired T-Test* karena hanya memiliki dua data yaitu hari ke 0 dan 24.

Hasil uji persen transmitan pada stabilitas *cycling test* nanoemulsi ekstrak daun mengkudu, menunjukkan semua distribusi data normal ($p > 0,05$) dari uji *shapiro-wilk*, dengan nilai p pada hari ke 0 yaitu 0,476; nilai p pada hari ke 24 yaitu 0,143 (Lampiran 8b). Digunakan uji *shapiro-wilk* karena jumlah data kurang dari 50.

Berdasarkan hasil uji *Paired T-Test* menunjukkan data persen transmitan berbeda secara signifikan antara persen transmitan hari ke 0 dan 24, dengan nilai $p = 0,001$ ($p < 0,05$) (Lampiran 8b).

5.3.3.4. Uji Viskositas

Pengukuran viskositas pada stabilitas *cycling test* dilakukan dengan menggunakan viskometer *cone and plate* "Brookfield". Pada hasil pengukuran viskositas dengan pengulangan sebanyak tiga kali setiap formula replikasi. Dilakukan pengamatan pada hari ke 0 dan 24. Hasil uji viskositas dapat dilihat pada tabel 5.26.

Tabel 5.26. Hasil Pengamatan Viskositas Stabilitas *Cycling Test*

Viskositas Hari ke-	Rata-rata \pm SD (cP)
0	20,0000 \pm 0,0000
24	23,3333 \pm 5,7735

Berdasarkan tabel diatas nilai viskositas pada stabilitas *cycling test* menunjukkan nilai tersebut sesuai dengan rentang yang diinginkan yaitu 10-2000 cP. Berdasarkan data tersebut, maka perlu dilakukan uji statistik yaitu *Paired T-Test*. Sebelum dilakukan *Paired T-Test* dilakukan uji normalitas. Digunakan *Paired T-Test* karena hanya memiliki dua data yaitu hari ke 0 dan 24.

Hasil uji viskositas pada stabilitas *cycling test* nanoemulsi ekstrak daun mengkudu, menunjukkan semua distribusi data normal ($p > 0,05$) dari uji *shapiro-wilk*, dengan nilai p pada hari ke 0 yaitu 0,222; nilai p pada hari ke 24 yaitu 0,498 (Lampiran 9b). Digunakan uji *shapiro-wilk* karena jumlah data kurang dari 50. Berdasarkan hasil uji *Paired T-Test* menunjukkan data viskositas tidak berbeda secara

signifikan antara hari ke 0 dan 24, dengan nilai $p = 0,423$ ($p > 0,05$) (Lampiran 9b).

5.3.3.5. Uji Ukuran Droplet

Uji ukuran droplet pada stabilitas *cycling test* dilakukan dengan menggunakan alat *Particle Size Analyzer* "MALVERN" sampel diambil, kemudian dimasukkan ke dalam kuvet. Sebelumnya, kuvet harus terlebih dahulu dibersihkan dan dilakukan analisis. Hasil pengukuran ukuran droplet dilakukan pengulangan sebanyak tiga kali setiap formula replikasi. Dilakukan pengamatan pada hari ke 0 dan 24. Hasil uji ukuran droplet dapat dilihat pada tabel 5.27.

Tabel 5.27. Hasil Pengamatan Ukuran Droplet *Cycling Test*

Ukuran Droplet Hari ke-	Rata-rata \pm SD (nm)
0	230,3000 \pm 3,4655
24	445,6667 \pm 5,7047

Berdasarkan tabel diatas nilai ukuran droplet pada stabilitas *cycling test* menunjukkan nilai tersebut sesuai dengan rentang yang diinginkan yaitu 50-500 nm. Berdasarkan data tersebut, maka perlu dilakukan uji statistik yaitu *Paired T-Test*. Sebelum dilakukan *Paired T-Test* dilakukan uji normalitas. Digunakan *Paired T-Test* karena hanya memiliki dua data yaitu hari ke 0 dan 24.

Hasil uji ukuran droplet pada stabilitas *cycling test* nanoemulsi ekstrak daun mengkudu, menunjukkan semua distribusi data normal ($p > 0,05$) dari uji *shapiro-wilk*, dengan nilai p pada hari ke 0 yaitu 0,333; nilai p pada hari ke 24 yaitu 0,770 (Lampiran 10b). Digunakan uji *shapiro-wilk* karena jumlah data kurang dari 50.

Berdasarkan hasil uji *Paired T-Test* menunjukkan data ukuran droplet berbeda secara signifikan antara ukuran droplet hari ke 0 dan 24, dengan nilai $p = 0,000$ ($p < 0,05$) tetapi masih dalam rentang spesifikasi (Lampiran 10b).

5.3.3.6. Uji Indeks Polidispersitas

Uji indeks polidispersitas pada stabilitas *cycling test* dilakukan dengan menggunakan alat *Particle Size Analyzer* "MALVERN" sampel diambil, kemudian dimasukkan ke dalam kuvet. Sebelumnya, kuvet harus terlebih dahulu dibersihkan dan dilakukan analisis. Hasil pengukuran indeks polidispersitas dilakukan pengulangan sebanyak tiga kali setiap formula replikasi. Dilakukan pengamatan pada hari ke 0 dan 24. Hasil uji indeks polidispersitas dapat dilihat pada tabel 5.29.

Tabel 5.28. Hasil Pengamatan Indeks Polidispersitas Cycling Test

Indeks Polidispersitas Hari ke-	Rata-rata \pm SD
0	0,612 \pm 0,0136
24	0,961 \pm 0,0339

Berdasarkan tabel diatas nilai indeks polidispersitas pada stabilitas *cycling test* menunjukkan nilai tersebut sesuai dengan rentang yang diinginkan yaitu <1 . Berdasarkan data tersebut, maka perlu dilakukan uji statistik yaitu *Paired T-Test*. Sebelum dilakukan *Paired T-Test* dilakukan uji normalitas. Digunakan *Paired T-Test* karena hanya memiliki dua data yaitu hari ke 0 dan 24.

Hasil uji indeks polidispersitas pada stabilitas *cycling test* nanoemulsi ekstrak daun mengkudu, menunjukkan semua distribusi

data normal ($p > 0,05$) dari uji *shapiro-wilk*, dengan nilai p pada hari ke 0 yaitu 0,150; nilai p pada hari ke 24 yaitu 0,847 (Lampiran 11b). Digunakan uji *shapiro-wilk* karena jumlah data kurang dari 50. Berdasarkan hasil uji *Paired T-Test* menunjukkan data indeks polidispersitas berbeda secara signifikan antara indeks polidispersitas hari ke 0 dan 24, dengan nilai $p = 0,005$ ($p < 0,05$) (Lampiran 11b).



BAB 6

PEMBAHASAN

6.1 Pembahasan

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui optimasi formulasi nanoemulsi ekstrak daun mengkudu (*Morinda citrifolia*) dengan menggunakan minyak bunga matahari (*sunflower oil*) sebagai fase minyak, isopropil alkohol sebagai kosurfaktan, tween 80 dan span 80 sebagai surfaktan dengan perbandingan *Smix* (Surfaktan : Kosurfaktan) yaitu 1:1, 1:2, dan 2:1 dan perbandingan fase minyak : *Smix* yaitu 1:9, 2:8, 3:7, 4:6, 5:5, 6:4, 7:3, 8:2, 9:1. Isopropil alkohol sebagai kosurfaktan digunakan untuk menurunkan tegangan permukaan, juga digunakan untuk meningkatkan fluiditas antarmuka yang berperan dalam pembentukan nanoemulsi dan kestabilan emulsi (Azeem, 2009; Surabhi, 2010).

Tahap pertama dalam pembentukan nanoemulsi ekstrak daun mengkudu (*Morinda citrifolia*) adalah pemilihan HLB. Penelitian ini, tipe nanoemulsi yang diinginkan adalah o/w. Untuk mendapatkan tipe nanoemulsi minyak dalam air (o/w), maka dibutuhkan rentang HLB butuh yaitu 8-18. Berdasarkan konsep HLB bahwa emulsi yang paling stabil terbentuk ketika HLB surfaktan bertepatan dengan rHLB minyak (Jesus *et.al*, 2017). Pada penelitian ini, minyak yang digunakan adalah minyak bunga matahari (*sunflower oil*), dimana nilai rHLB minyak tersebut adalah 7. Sehingga, untuk pembentukan nanoemulsi ekstrak daun mengkudu (*Morinda citrifolia*) menggunakan HLB 8 dengan perbandingan tween 80 35% dan span 80 65% karena mendekati rHLB minyak bunga matahari, dimana HLB tersebut masuk dalam rentang untuk mendapatkan tipe nanoemulsi minyak dalam air.

Setelah itu, dilakukan optimasi formulasi nanoemulsi ekstrak daun mengkudu (*Morinda citrifolia*) dengan menggunakan metode titrasi. Hasil akhir dari titrasi menunjukkan perbandingan *Smix* yang mengalami perubahan dari keruh menjadi jernih adalah 1:1 dan 2:1, dimana pada perbandingan fase minyak:*Smix* yaitu 1:9, 2:8, 3:7, 4:6 untuk perbandingan *Smix* 1:1 dan 1:9, 2:8, 3:7, dan 5:5 untuk perbandingan *Smix* 2:1. Sedangkan perbandingan yang lain menghasilkan formula yang keruh sampai putih susu. Dari hasil yang didapat, nanoemulsi dapat terbentuk pada konsentrasi tertentu. Berdasarkan (Azeem, 2009), jenis dan konsentrasi minyak yang digunakan juga memainkan peran dalam pembentukan nanoemulsi. Selain itu, konsentrasi surfaktan dan kosurfaktan merupakan faktor kunci dalam ukuran dan posisi wilayah nanoemulsi.

Setelah dilakukan optimasi, tahap selanjutnya adalah data optimasi dimasukkan ke dalam aplikasi *Design Expert* menggunakan metode *Simplex Lattice Design* (SLD). Kemudian, muncul 20 formula dari masing-masing perbandingan 1:1 dan 2:1 dan dicek persen transmittan untuk mengetahui formula yang direkomendasikan sesuai dengan kriteria yang diinginkan. Hasil perbandingan 1:1 didapatkan sediaan yang keruh dan nilai persen transmittan yang kecil. Berdasarkan (Azeem, 2009), konsentrasi surfaktan dan kosurfaktan, serta minyak mempengaruhi dalam pembentukan nanoemulsi. Sehingga pembentukan nanoemulsi dapat terjadi pada konsentrasi tertentu, seperti pada perbandingan 2:1. Sebagian dari perbandingan 2:1 menghasilkan nanoemulsi yang jernih dengan nilai persen transmittan yang sesuai kriteria dan sebagian juga menghasilkan nanoemulsi yang keruh dengan nilai %transmittan yang kecil. Hal ini mungkin disebabkan karena luas area pembentukan nanoemulsi hanya

dapat terbentuk pada titik-titik tertentu. Oleh karena itu, dipilih perbandingan 2:1 untuk melanjutkan proses optimasi dalam *Design Expert*.

Hasil dari data persen transmitan perbandingan 2:1 dimasukkan ke dalam *Design Expert* dan dianalisis data menghasilkan 31 formula. Kemudian, dipilih satu formula. Solusi yang dipilih adalah formula yang memberikan angka *desirability* tinggi yaitu 1,000 dengan nilai persen transmitan 100%. Kemudian, formula yang dipilih direplikasi 5 kali untuk validasi data dan dicek nilai persen transmitannya. Dianalisis menggunakan ANOVA yang menghasilkan suatu persamaan linier (1) berikut ini:

$$Y = -10,65672A - 6,54088B + 9,91832C - 8,04706D... (1)$$

Tanda positif dan negatif pada persamaan tersebut mempengaruhi peningkatan dan penurunan persen transmitan. Tanda positif berpengaruh pada peningkatan persen transmitan, dimana diberikan oleh komponen surfaktan (C), sedangkan tanda negatif berpengaruh pada penurunan persen transmitan, yang diberikan oleh komponen aquades (A), minyak (B) dan kosurfaktan (D). Komponen surfaktan dapat meningkatkan persen transmitan, dimana fungsi surfaktan adalah menurunkan tegangan permukaan sehingga akan menghasilkan ukuran droplet nanoemulsi semakin kecil yang dapat dilihat pada kejernihan nanoemulsi dengan nilai %transmitan yang tinggi. Minyak dapat menurunkan persen transmitan, karena jika komposisi minyak semakin besar maka komposisi surfaktan juga semakin besar agar mampu melingkupi minyak, sehingga dapat menghasilkan ukuran droplet nanoemulsi yang semakin kecil dengan melihat kejernihan nanoemulsi dengan %transmitan yang mendekati 100%. Kosurfaktan dapat menurunkan persen transmitan dalam jumlah tertentu.

Pembuatan nanoemulsi ekstrak daun mengkudu (*Morinda citrifolia*) menggunakan ultraturax dengan kecepatan 12.000 rpm selama 1 jam. Direplikasi sebanyak tiga kali, kemudian dilakukan evaluasi karakterisasi fisik dan stabilitas fisik. Penggunaan ultraturax dengan kecepatan pengadukan tinggi dan lama waktu pengadukan berpengaruh pada pembentukan nanoemulsi dan kestabilan emulsi. Kecepatan pengadukan dapat mempengaruhi ukuran droplet. Semakin tinggi kecepatan pengadukan, maka semakin kecil ukuran droplet yang didapatkan (Komaiko, 2016).

Karakteristik sediaan nanoemulsi yang dilakukan adalah seperti uji organoleptik, uji tipe nanoemulsi, uji pH, uji persen transmittan, uji viskositas, uji ukuran droplet, dan uji indeks polidispersitas. Hasil evaluasi uji organoleptik pada ketiga replikasi sediaan nanoemulsi ekstrak daun mengkudu didapatkan sediaan berbentuk cair, tidak berbau, berwarna kuning kehijauan. Hal ini menunjukkan bahwa sediaan nanoemulsi sesuai dengan spesifikasi yang diinginkan. Hasil evaluasi pH pada ketiga replikasi sediaan nanoemulsi didapatkan rerata \pm SD adalah $6,57 \pm 0,00345$, dimana spesifikasi pH yang diinginkan dalam rentang 4-6. Namun, pH yang masih ditoleransi oleh kulit adalah sekitar 8 (Kori, 2011). Sehingga, hasil pH sediaan nanoemulsi masih normal untuk dapat diaplikasikan ke dalam kulit.

Hasil evaluasi persen transmittan pada ketiga replikasi sediaan nanoemulsi didapatkan rerata \pm SD yaitu $59,4 \pm 0,2646$. Nilai persen transmittan tidak sesuai dengan spesifikasi yang diinginkan yaitu diatas 99% (Yuliani, 2016). Hal ini mungkin disebabkan karena jumlah ekstrak daun mengkudu (*Morinda citrifolia*) yang ditambahkan banyak, sehingga nanoemulsi yang terbentuk semakin pekat dan berpengaruh terhadap kejernihan nanoemulsi (Lina *et.al*,

2017). Hasil evaluasi viskositas pada ketiga replikasi sediaan nanoemulsi didapatkan rerata \pm SD yaitu 20 ± 0 . Hal ini menunjukkan bahwa nilai viskositas sediaan nanoemulsi sesuai rentang spesifikasi yang diinginkan yaitu 10-2000 cP (Yuliani, 2016).

Evaluasi ukuran droplet pada ketiga replikasi sediaan nanoemulsi dengan kosurfaktan isopropil alkohol didapatkan rerata \pm SD yaitu $230,3 \pm 3,466$. Nilai ukuran droplet pada sediaan nanoemulsi ekstrak daun mengkudu masih memenuhi rentang spesifikasi yang diinginkan yaitu 50-500 nm (Ribeiro, 2015). Sedangkan, evaluasi ukuran droplet tanpa kosurfaktan didapatkan rerata \pm SD yaitu $646,5 \pm 62,0114$. Kedua nilai tersebut menunjukkan hasil yang berbeda jauh. Hal ini dikarenakan surfaktan tidak mampu untuk mengurangi tegangan antarmuka. Sedangkan, fungsi kosurfaktan sendiri adalah membantu surfaktan untuk menurunkan tegangan permukaan dan meningkatkan fluiditas antarmuka yang berperan dalam pembentukan nanoemulsi (Azeem, 2009).

Hasil evaluasi indeks polidispersitas pada ketiga replikasi didapatkan rerata \pm SD yaitu $0,612 \pm 0,0136$. Hal ini menunjukkan bahwa nilai indeks polidispersitas sesuai spesifikasi yaitu kurang dari 1 (Goh, 2015). Sedangkan, evaluasi indeks polidispersitas tanpa kosurfaktan didapatkan rerata \pm SD yaitu $0,877 \pm 0,120$.

Uji evaluasi tipe nanoemulsi pada ketiga replikasi sediaan nanoemulsi ekstrak daun mengkudu terdispersi dalam minyak, sehingga sediaan tersebut memiliki tipe emulsi air dalam minyak (w/o). Tipe nanoemulsi pada sediaan nanoemulsi tersebut tidak sesuai dengan spesifikasi yang diinginkan yaitu o/w. Hal ini disebabkan karena HLB butuh yang digunakan adalah 8, dimana HLB tersebut memiliki kecenderungan untuk membentuk nanoemulsi dengan tipe w/o.

Menurut (Azeem, 2009) pembentukan nanoemulsi o/w membutuhkan nilai HLB lebih dari 10. Sedangkan, pada penelitian (Sevcikova, 2018), penurunan HLB dengan HLB 9,5 dapat mengakibatkan terjadinya pembentukan emulsi air dalam minyak (w/o). Berdasarkan formula rekomendasi *design expert* (Tabel 5.5) menunjukkan bahwa komponen minyak lebih besar dibandingkan fase airnya, sehingga nanoemulsi yang dihasilkan terdispersi dalam minyak.

Dari karakteristik fisik tersebut, kemudian sediaan dilakukan uji stabilitas fisik. Uji stabilitas fisik diantaranya uji sentrifugasi, uji *cycling*, uji *on going*. Uji stabilitas sentrifugasi dilakukan untuk mengetahui terjadinya pemisahan fase dari emulsi. Uji ini menggunakan sentrifugator dengan kecepatan 3750 rpm selama 5 jam. Hasil uji sentrifugasi pada ketiga replikasi sediaan nanoemulsi menunjukkan tidak terjadinya pemisahan fase, sehingga hasil tersebut sesuai dengan spesifikasi.

Pada uji stabilitas *on going* secara organoleptik pada hari ke 0 sampai dengan 30 tidak mengalami perubahan warna, bentuk, dan bau. Selain itu, selama 30 hari sediaan nanoemulsi tidak mengalami pemisahan fase. Evaluasi pH stabilitas *on going* dari hasil uji statistik *repeated ANOVA* adalah $p = 0,006$ ($p < 0,05$), persen transmittan dengan nilai $p = 0,008$ ($p < 0,05$) menunjukkan adanya perbedaan signifikan selama 30 hari. Selain itu, evaluasi ukuran droplet stabilitas *on going* dari hasil uji statistik *Paired T-Test* adalah $p = 0,015$ ($p < 0,05$), indeks polidispersitas dengan nilai $p = 0,019$ ($p < 0,05$) menunjukkan adanya perbedaan signifikan antara hari ke 0 dan 30. Sedangkan, evaluasi viskositas stabilitas *on going* dari hasil uji statistik *repeated ANOVA* adalah $p = 0,577$ ($p > 0,05$) menunjukkan tidak adanya perbedaan signifikan selama 30 hari.

Hasil uji stabilitas *cycling test* secara organoleptik pada hari ke 0 dan 24 tidak mengalami perubahan warna, bentuk, dan bau. Selain itu, selama 6 siklus sediaan nanoemulsi tidak mengalami pemisahan fase. Evaluasi pH uji stabilitas *cycling test* dari hasil uji statistik menggunakan *Paired T-Test* diperoleh nilai $p = 0,001$ ($p < 0,05$), persen transmitan dengan nilai $p = 0,001$ ($p < 0,05$), ukuran droplet dengan nilai $p = 0,000$ ($p < 0,05$), indeks polidispersitas dengan nilai $p = 0,005$ ($p < 0,05$) menunjukkan adanya perbedaan signifikan selama 6 siklus (24 hari). Sedangkan, pada hasil viskositas uji stabilitas *cycling test* dari hasil uji statistik menggunakan *Paired T-Test* diperoleh nilai $p = 0,423$ ($p > 0,05$). Hal ini menunjukkan tidak berbeda signifikan selama 6 siklus (24 hari).

Nilai pH pada stabilitas *on going* menunjukkan adanya perbedaan signifikan, dimana pada gambar 5.12 menjelaskan bahwa pH mengalami kenaikan dari hari ke 0 hingga 15, kemudian menurun pada hari ke 30. Sedangkan, pH pada stabilitas *cycling test* juga menunjukkan adanya perbedaan signifikan. Nilai pH tidak memenuhi spesifikasi, tetapi hal ini akan mengalami perubahan karena nantinya akan dibuat sediaan sehingga akan ada pengaruh dari bahan tambahan lain. Kenaikan dan penurunan pH disebabkan karena waktu lama penyimpanan dan suhu saat pengukuran. Selain itu, perubahan pH dapat terjadi karena adanya hidrolisis (Benardi, 2011).

Pada ukuran droplet stabilitas *on going* dan *cycling test* menunjukkan adanya perbedaan signifikan. Meskipun ukuran droplet mengalami ketidakstabilan, tetapi nilai ukuran droplet masih dalam rentang spesifikasi yaitu 50-500 nm (Ribeiro, 2015). Ketidakstabilan ukuran droplet disebabkan karena dapat terjadinya peristiwa flokulasi, koalesense, dan ostwald ripening. Hal ini juga dapat dipengaruhi oleh waktu lama penyimpanan dan suhu penyimpanan.

Menurut (McClements, 2011) kondisi suhu lingkungan yang berbeda dapat menyebabkan ketidakstabilan emulsi. Suhu yang tinggi menyebabkan tegangan permukaan naik karena adanya perpindahan energi, sehingga dapat menurunkan viskositas dan nanoemulsi menjadi tidak stabil. Selain itu, nilai indeks polidispersitas pada stabilitas *on going* dan *cycling test* menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan, tetapi nilai indeks polidispersitas masih sesuai spesifikasi yaitu kurang dari 1. Peningkatan nilai indeks polidispersitas dan mulai mendekati 1 menunjukkan nilai ukuran yang droplet yang berbagai macam. Menurut (Ribeiro, 2015), apabila nilai indeks polidispersitas semakin kecil menunjukkan ukuran droplet yang seragam dan jika nilai indeks polidispersitas semakin besar menunjukkan ukuran droplet yang berbagai macam. Hal ini dapat mengakibatkan ukuran droplet tidak tersebar merata, sehingga dapat berisiko untuk membentuk ukuran droplet yang besar.

Hasil evaluasi persen transmittan pada stabilitas *on going* menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan, dimana pada gambar 5.13 menjelaskan bahwa persen transmittan mengalami kenaikan dari hari ke 0 hingga 15, kemudian menurun pada hari ke 30. Nilai persen transmittan pada stabilitas *cycling test* juga menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan. Nilai persen transmittan memang sudah tidak memenuhi spesifikasi, hal ini dikarenakan jumlah ekstrak daun mengkudu (*Morinda citrifolia*) yang ditambahkan banyak, sehingga nanoemulsi yang terbentuk semakin pekat dan berpengaruh terhadap kejernihan nanoemulsi (Lina *et.al*, 2017). Perubahan persen transmittan dapat disebabkan karena stabilitas ukuran droplet, sehingga berpengaruh pada kejernihan sediaan nanoemulsi. Semakin kecil nilai ukuran droplet maka nilai

persen transmittan akan semakin besar dan semakin besar nilai ukuran droplet maka nilai persen transmittan akan semakin kecil.

6.2 Implikasi pada Bidang Farmasi

Penelitian ini menggunakan sistem penghantaran obat yaitu nanoemulsi agar dapat meningkatkan penetrasi hingga ke dermis. Ukuran droplet yang kecil dengan rentang spesifikasi yaitu 50-500 nm diharapkan dapat mencapai target. Untuk membantu menurunkan ukuran droplet diperlukan kombinasi bahan yaitu kosurfaktan isopropil alkohol, dimana kegunaannya yaitu untuk menurunkan ukuran droplet dan meningkatkan stabilitas pada formulasi nanoemulsi. Sehingga dapat diaplikasikan ke dalam sediaan antipenuaan.

6.3 Keterbatasan Penelitian

Penelitian ini sebaiknya perlu menganalisis komponen air, minyak dan pemilihan komposisi antar bahan yang sesuai untuk mencegah terjadinya invers dari tipe nanoemulsi. Kemudian, perlu dilakukan uji kelarutan antara bahan alam dengan fase minyak atau fase air karena dapat berpengaruh pada nilai persen transmittan. Selain itu, penelitian ini sebaiknya dilakukan uji efisiensi penyerapan untuk melihat senyawa zat aktif yang ada di dalam sediaan nanoemulsi ekstrak daun mengkudu (*Morinda citrifolia*), serta uji morfologi untuk melihat bentuk dropletnya.

BAB 7

PENUTUP

7.1. Kesimpulan

Formula yang optimum pada nanoemulsi ekstrak daun mengkudu (*Morinda citrifolia*) adalah formula dengan perbandingan 2:1 (surfaktan:kosurfaktan), dengan komposisi air yaitu 0,291 ml; minyak *sunflower oil* yaitu 2,539 gram; tween 80 yaitu 1,703 gram; span 80 yaitu 3,162 gram; dan isopropil alkohol yaitu 2,305 gram yang memiliki karakteristik fisik berwarna kuning kehijauan, cair, dan tidak berbau, viskositas 20 ± 0 ; ukuran droplet $230,3 \pm 3,466$; indeks polidispersitas $0,612 \pm 0,0136$ sesuai dengan spesifikasi yang diinginkan. Sedangkan, nilai persen transmitansi $59,4 \pm 0,2646$ dan pH $6,57 \pm 0,0587$ tidak sesuai spesifikasi. Pengujian stabilitas sentrifugasi menunjukkan tidak terjadinya pemisahan fase. Hasil untuk *on going* dan *cycling test* pada parameter pH, persen transmitansi, ukuran droplet, indeks polidispersitas menunjukkan adanya perbedaan signifikan. Sedangkan pada nilai viskositas menunjukkan tidak adanya perbedaan yang signifikan. Hasil tipe nanoemulsi yaitu air dalam minyak (w/o). Hal ini menunjukkan bahwa perbandingan 2:1 tidak memenuhi kriteria optimum.

7.2. SARAN

Penelitian selanjutnya perlu dilakukan analisis mengenai komponen air, minyak dan pemilihan komposisi antar bahan yang sesuai dan dilakukan skrining mengenai kelarutan dari bahan alam (ekstrak daun mengkudu) terhadap semua eksipien lainnya. Selain itu, sebaiknya dilakukan parameter uji lainnya yaitu uji efisiensi penyerapan dan uji morfologi.

DAFTAR PUSTAKA

- Ala, Y.I., Suresh, R., Volate, M., Wargovich, J., 2006. The role of phytochemicals inhibition of cancer and inflammation: new direction and perspectives. *J. Food Comp. Anal.* 19, 405–419.
- Anonymous. *Required HLB for Oils/Lipids.* https://www.theherbarie.com/files/resourcecenter/formulating/Required_HLB_for_Oils_and_Lipids.pdf Diakses tanggal 27 November 2017
- Azeem, A., Rizwan, M., Ahmad, F.J., Iqbal, Z., Khar, R.K., Aqil, M., and Talegaonkar, S. 2009. Nanoemulsion components screening and selection: a technical note. *AAPS PharmSciTech.* Vol 10(1): 69-76.
- Benardi, Daniela S, *et.al.* 2011. Formation and stability of oil-in-water nanoemulsions containing rice bran oil: in vitro and in vivo assessments. *Journal of Nanobiotechnology.*
- Bolton, S. 1997. *Pharmaceutical Statistics : Practical and Clinical Applications*, Third ed. Marcel Dekker. Ink., New York. 592-595.
- Boontha, S., Chumchuensanoi, A., Charachit, W., Deepaen, C., and Jareontanakul, C. 2016. Comparative Evaluation on Rutin Content, Radical Scavenging Activity and Properties of Tablets Prepared from Noni Leaf and Fruit Extracts. *International Journal of Science.* Vol 13(1): 17-25
- Buck DF. 1991. *Antioksidant.* J. Smith (eds). Food Additive User's Handbook. Galsgow-UK : Blakie Academic & Profesional
- Buxton, R. 2007. Design Expert 7. *Mathematics Learning Support Centre.* pp 2-10.
- Devarajan V., Ravichandran V., 2011. Nanoemulsions : as modified drug delivery tool. *International journal of comprehensive pharmacy*
- Din, M.R. Noor El *et.al.* 2013. Water-in-diesel fuel nanoemulsions: Preparation, stability and physical properties. *Egyptian Journal of Petroleum* Vol 22 : 517-530
- Djauhariya E, Rahardjo M, Ma'mun. 2006. Karakterisasi Morfologi dan Mutu Buah Mengkudu. *Bul. Plasma Nutf.* Vol.12 No.1.
- Djuanda Adhi., 2007., *Ilmu Penyakit Kulit Dan Kelamin.* Edisi kelima. Balai Penerbit FKUI. Jakarta
- Duraivel, S., Shaheda, S.K., Basha, S.R., Pasha, S.E., and Jilani, S. 2014. Formulation and Evaluation of Antiwrinkle Activity of Cream and

Nanoemulsion of Moringa Oleifera Seed Oil. *IOSR Journal of Pharmacy and Biological Science*. Vol 9(4): 58-73.

Godoi, Samantha N, Proscilla MQ, Michele RS, Katia N, Roger W, Bruna K, *et.al*. 2016. Evaluation of Stability and In Vitro Security of Nanoemulsions Containing Eucalyptus globulus Oil. *Hindawi Biomed Research International*.

Goh, P.S., Han, M., Choo, Y.M., Boyce, A.M. dan Chuah, C.H. 2015. Production of nanoemulsions from palm-based tocotrienol rich fraction by microfluidization. *Article MDPI*. Vol 20: 19936-19946.

Gupta, Ankur, dkk. 2016. Nanoemulsions: formation, properties and applications. *Royal Society of Chemistry view journal*

Harika K, dkk. 2015. Formulation and Evaluation of Nanoemulsion of Amphotericin B. *International Journal of Novel Trends in Pharmaceutical Sciences*. ISSN: 2277 – 2782; 5(4) : 114-122.

Harwansh, Ranjit Kumar. Patra, Kartik Ch., Pareta, Surendra K. 2011. Nanoemulsion as potential vehicles for transdermal delivery of pure phytopharmaceuticals and poorly soluble drug. *International Journal of Drug Delivery*.

Irianti Tatang, Andayana Puspitasari, dan Nur Amalia Choironi. 2012. Aktivitas Penangkapan Radikal 2,2-Difenil-1-Pikrilhidrazil oleh Ekstrak Metanol Daun Mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) dan Fraksi-fraksinya. *Jurnal Bahan Alam Indonesia* ISSN 1412-2855; 8(2) : 92-101.

Jaiswal, Manjit, Rupesh Dude and P.K. Sharma. 2015. Nanoemulsion : An Advanced Mode of Drug Delivery System. *Journal of Biotech* Vol.2015(5) : 123-127.

Jesus, *et al*. 2017. Preparation of a Nanoemulsion with *Carapa guianensis* Aublet (Meliaceae) Oil by a Low-Energy/Solvent-Free Method and Evaluation of Its Preliminary Residual Larvicidal Activity. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* Vol 2017 : 1-8

Kalangi, Sony J.R. 2012. *Histofisiologi Kulit*. Manado : Universitas Sam Ratulangi
Kartawiguna, Elna. 2011. *Dermatoheliosis*. http://www.univmed.org/wp-content/uploads/2011/02/Vol.18_no.1_5.pdf Diakses tanggal 27 November 2017.

- Komaiko, Jennifer S and David Julian Mcelements. 2016. Formation of Food-Grade Nanoemulsions Using Low-Energy Preparation Methods: A Review of Available Methods. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*. Vol 15 : 331-352
- Kori Yati, 2011. *Formulasi Mikroemulsi Sodium Ascorbyl Phosphate berbasis VCO (Virgin Coconut Oil)*. Tesis Fakultas Farmasi Pasca Sarjana Universitas Andalas.
- Krishnaiah, Duduku *et al.* 2013. Antioxidant activity and total phenolic content of an isolated *Morinda citrifolia* L. Methanolic extract from Poly-ethersulphone (PES) membrane. *Journal of King Saud University* Vol 27 : 63-67
- Krishnakumar N.M *et al.* 2015. A Review on the Ethnomedicinal, Therapeutic and Nutraceutical Importance of 'Noni' (*Morinda citrifolia* L.). *International Journal of Medicinal Plants and Natural Products (IJMPNP)* ISSN : 2454-7999; 1(3): 1-14.
- Lina N, dkk. 2017. Karakteristik Nanoemulsi Ekstrak Kulit Buah Manggis (*Garcinia mangostana* L). *Jurnal Farmasi Udayana*. ISSN 2301-7716 Vol 6(1) : 6-10
- Mas, Juarana Dal. 2016. Nanoemulsion as a carrier to improve the topical anti-inflammatory activity of stem bark extract of *Rapanea ferruginea*. *International Journal of Nanomedicine* Vol 11 : 4495-4507
- McClements DJ, Rao J. 2011. Formation of flavor oil microemulsions, nanoemulsions and emulsions: influence of composition and preparation method. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 59(9):5026-5035.
- Mescher, A.L. 2013. *Junquiera's Basic Histology Test and Atlas*. 13th Edition. The Mc Graw Hill Companies. 301-309
- Meydani SN, Wu D, Santos MS, Hayek MG. 1995. Antioxidants and immune response in aged persons: Overview of present evidence. *Am J Clinl Nutr* 62 (6 Suppl): 1462S.
- Michael, Dey, *et.al.* 2008. *Nanoemulsion*. European Patent Applcatio
- Monteiro, dkk. 2012. Development And Characterization Of A New Oral Dapsone Nanoemulsion System: Permeability And In Silico Bioavailability Studies. *International Journal of Nanomedicine*. (7) : 5175-5182.
- Muliyawan, D., dan Suriana, N. 2013. *A-Z Tentang Kosmetik*. Jakarta: PT Elex Media Komputindo.

- Nuryati, S. 2003. *Absorpsi Senyawa gula pada Intestinum Ayam (Gallus sp) Setelah Pemberian Mengkudu Dalam Ransum*. Universitas Diponegoro. Semarang.
- Palu, Afa K. et al. 2012. Sunburn (fohia) Healing Effects of Noni: Is it a Mechanism Involving Its Inhibitory Effects on MMP, COX-2 and Cat-G Enzymes. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 02 (08) : 40-50.
- Pokorny, J., Yanishlieva, N. dan Gordon, M. 2001. *Antioxidant in Food: Practical Application.*, CRC Press: New York.
- Pouillot, A., Polla, L.L., Tacchini, P., Neequaye, A., Polla, A., dan Polla B. 2011. *Natural Antioxidant and Their Effects on The Skin*. John Wiley & Sons, Inc.
- Priya Sneh, Marina Koland, Sucheta Kumari N. 2015. Nanoemulsion Components Screening Quetiapine Fumarate: Effect of Surfactant and Co Surfactant. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. ISSN 0974-2441; 8(6) : 136-140.
- Reynertson, K. A., 2007, Phytochemical Analysis of Bioactive Constituents from Edible Myrtaceae Fruit, Dissertation, The City University of New York, New York.
- Ribeiro, R.C., Barreto, S.M., Ostrosky, E.A., Filho, P.A., Verissimo, L.M., dan Ferrari, M. 2015. Production and Characterization of Cosmetic Nanoemulsions Containing *Opuntia ficus-indica* (L) Mill Extract as Moisturizing Agent. *Article MDPI molecules*. Vol 20: 2492-2509.
- Rowe, R.C. et Al. 2009. *Handbook Of Pharmaceutical Excipients*, 6th Ed, The Pharmaceutical Press, London.
- Saewan, Nisakorn and Jimtaisong, A. 2013. Photoprotection of Natural Flavonoids. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. Vol 3(9): 129-141.
- Saidin Saidatul Husni, Umi Kalsom Yusuf, Asmah Rahmat, dan Aspollah Muhammad Sukari. 2005. Determination of Flavonoid Components from *Morinda citrifolia* (Mengkudu) and Their Antioxidant Activities. *Pertanika J. Trop. Agric. Sci*. ISSN: 1511-3701; 28(2) : 111-119.
- Sayuti, Kesuma dan Rina Yenrina. 2015. *Antioksidan Alami dan Sintetik*. Andalas University Pree : Padang
- Setiawan, Tri. 2010. *Uji Stabilitas Fisik dan Penentuan Nilai SPF Krim Tabir Surya yang Mengandung Ekstrak Daun The Hijau (Camelia sinensis), Oktal*

Metoksisinamat dan Titanium Dioksida. Skripsi. Universitas Indonesia: Depok.

- Setya Sonal, Sushama Talegaonkar, dan Dr B.K Razdan. 2014. Nanoemulsion: Formulation Methods and Stability Aspects. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* ISSN: 2278-4357, 3(2): 2214-2228.
- Sevcikova, P., *et.al.* 2018. Formation, Characterization and Stability of Nanoemulsions Prepared by Phase Inversion. *Mathematical Methods and Techniques in Engineering and Environmental Science*. 132-137
- Shakeel, F., Baboota, S., Ahuja, A., Ali, J., Faisal, M. S., Shafiq, S. 2008 Stability Evaluation of Celecoxib Nanoemulsion Containing Tween 80. *Thai Journal of Pharmaceutical Sciences* Vol 32: 4-9.
- Siddiqui, Nazima and Ahmad, Adeel. 2013. A Study on Viscosity, Surface Tension And Volume Flow Rate of Some Edible And Medicinal Oils. *International Journal of Science, Environment and Technology*. Vol 2(6): 1318-1326.
- Surabhi, K., Katare, O.p., Atul, N., dan Arun,G. 2010. Mikroemulsion: Developmental aspect. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological, and Chemical Science*. Vol 1(4): 683-706.
- Steenis, C.G. 1975. *Flora Voor de Scholen in Indonesie*. Diterjemahkan oleh Sorjowinoto, M., Edisi VI. PT. Pradnya Paramitha : Jakarta.
- Tamat, S. R., T. Wikanta dan L. S. Maulina. 2007. *Aktivitas Antioksidan dan Toksisitas Senyawa Bioaktif dari Ekstrak Rumput Laut Hijau Ulva reticulata Forsskal*. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 5 (1) : 31-36.
- Tortora, G.J. dan Derrickson, B.H. 2009. *Principles of Anatomy and Physiology*. Twelfth Edition. Asia: Wiley
- Tranggono, R.I. dan Fatma Latifah. 2007. *Buku Pegangan Ilmu Pengetahuan Kosmetik*, Editor: Joshita Djajadisastra. Jakarta: Penerbit Pustaka Utama.
- Wahyuningsih Iis, dkk. 2015. Uji Kelarutan untuk Seleksi Fase Minyak, Surfaktan dan Kosurfaktan dalam Preparasi *Self-Nano Emulsifying Drug Delivery System (Snedds)* Furosemid. *Prosiding Seminar Nasional Peluang Herbal Sebagai Alternatif Medicine Fakultas Farmasi Universitas Wachid Hasyim*, ISBN: 978-602-19556-2-8
- Yuliani, Sri H., Medaliana H, Bety P., dan Enade P. 2016. Comparison of Physical Stability Properties of Pomegranate Seed Oil Nanoemulsion

Dosage Forms with Long-Chain Triglyceride and Medium-Chain Triglyceride. *Trad. Med. Journal* Vol.21(2) : 93-98.

