

## BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

### A. Hasil Penelitian Terdahulu

Beberapa penelitian terdahulu yang penulis pilih sebagai acuan penelitian kali ini yaitu :

Tabel 2. 1 Hasil Penelitian Terdahulu

Nama Peneliti	Judul Penelitian	Hasil Penelitian
(Balqis, 2017)	Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Kulit Buah Semangka Merah ( <i>Citrullus lanatus</i> (Thunb.) Matsum & Nakai) Terhadap <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus mutans</i> , <i>Escherichia coli</i> dan <i>Salmonella typhi</i> .	Hasil skrining fitokimia kulit buah semangka merah mengandung senyawa yang diduga sebagai antibakteri yaitu alkaloid dan saponin dimana terhadap bakteri <i>Staphylococcus aureus</i> pada konsentrasi 5% sebesar 10,63 mm, 7% sebesar 10,72 mm, 9% sebesar 10,78 mm, dan 11% sebesar 10,85 mm menggunakan metode difusi cakram, kontrol positif Kloramfenicol, kontrol negatif DMSO dan pelarut etanol 96%
(Harahap, 2015)	Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Kulit Buah Semangka Merah ( <i>Citrullus lanatus</i> (Thunb.) Matsum & Nakai) Terhadap <i>Escherichia coli</i> dan <i>Staphylococcus aureus</i>	Hasil aktivitas antibakteri ekstrak etanol efektif terhadap bakteri <i>Staphylococcus aureus</i> sebesar 6,2 mm pada konsentrasi hambat minimum (KHM) 14 mg/ml karena adanya kandungan senyawa golongan glikosida, alkaloid, flavonoid, saponin dan triterpenoid sebagai antibakteri dengan menggunakan metode difusi cakram, dan kontrol negatif DMSO.
(Ginting, 2016)	Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Kulit Buah Semangka Merah Berbiji ( <i>Citrullus lanatus</i> (Thunb.) Matsum & Nakai) Terhadap <i>Escherichia coli</i> dan <i>Staphylococcus aureus</i>	Hasil pengujian aktivitas antibakteri pada ekstrak etanol efektif terhadap bakteri <i>Staphylococcus aureus</i> sebesar 6,66 mm pada konsentrasi hambat minimum (KHM) 30 mg/ml karena ekstrak mengandung senyawa golongan glikosida, flavonoid, alkaloid, saponin dan triterpenoid sebagai antibakteri. Pada penelitian menggunakan metode difusi cakram, kontrol positif penisilin 10 µg/ml dan kontrol negatif aquades.

(Anggraeni <i>et al.</i> , 2019)	Citrula Gel Dari Limbah Kulit Buah Semangka ( <i>Citrullus lanatus</i> (Thunb.) Matsum & Nakai) Sebagai Antijerawat ( <i>Acne Vulgaris</i> )	Telah di uji antibakteri pada konsentrasi ekstrak kulit buah semangka sebesar 5%, 10% dan 15% dalam sediaan gel sebagai antibakteri terhadap bakteri <i>Staphylococcus aureus</i> sebesar 5,09 mm; 5,84 mm dan 5,79 mm menggunakan metode difusi cakram.
----------------------------------	--	--

Berdasarkan hasil penelitian terdahulu yang membuktikan bahwa konsentrasi 5% ekstrak kulit buah semangka memberikan aktivitas yang baik terhadap penyebab jerawat. Terdapat persamaan pada penelitian terdahulu dan penelitian yang akan dilakukan yaitu keduanya bertujuan untuk melihat senyawa fitokimia yang terkandung didalam kulit buah semangka merah (*Citrullus vulgaris subrum*). Sedangkan perbedaan pada penelitian ini yaitu dilakukannya optimasi formula sediaan nanoemulsi ekstrak kulit buah semangka merah dengan variasi Tween 80 dan PEG 400 menggunakan *Simplex Lattice Design 13.0.0*. Kemudian akan dilakukan evaluasi sediaan nanoemulsi meliputi persen transmittan, viskositas, pH dan uji ukuran partikel serta stabilitas sediaan.

## B. Landasan Teori

### 1. Uraian Tanaman Buah Semangka

Uraian mengenai tanaman buah semangka merah (*Citrullus lanatus* L.) meliputi beberapa aspek seperti deskripsi tanaman, klasifikasi tanaman, kandungan buah semangka, dan manfaatnya.

#### a. Deskripsi tanaman

Semangka sebagai tanaman yang berasal dari Afrika dan tumbuh pada daerah subtropis atau tropis seperti di Indonesia (Purba *et al.*, 2015). Semangka sebagai tanaman yang mempunyai batang kecil dan dapat menjalar hingga 5 meter. Pada batangnya terdapat bulu halus berwarna putih. Tanaman semangka memiliki 3 jenis bunga dalam satu pohon yaitu bunga betina, bunga jantan, dan bunga sempurna. Dibandingkan dengan bunga lainnya yang lebih banyak yaitu bunga jantan (Syukur *et al.*, 2017).

Buah semangka memiliki bentuk yang bervariasi yaitu lonjong, oval dan bulat. Buah semangka terdiri dari beberapa bagian yaitu kulit bagian luar

(*Peel*), kulit bagian dalam berwarna putih atau albedo (*Rind*), daging buah (*Pulp/flesh*), dan biji (*Seed*). Kulit buah semangka tebal, berdaging dan teksturnya yang licin. Memiliki warna kulit berwarna hijau tua kekuningan. Pada daging buah semangka memiliki kandungan air lebih banyak dengan rasa manis berwarna merah atau kuning. Memiliki biji berwarna hitam, coklat kemerahan atau berwarna putih dan berbentuk pipih memanjang (Neglo *et al.*, 2021).

Kulit bagian dalam atau disebut albedo yang berwarna putih ini merupakan salah satu limbah yang tidak dimanfaatkan oleh masyarakat sehingga dapat mencemari lingkungan, hal ini dikarenakan albedo buah semangka memiliki rasa yang cenderung hambar dan asam untuk dikonsumsi. Padahal menurut Ismayanti *et al.*, 2013) albedo buah semangka memiliki senyawa yang baik untuk kesehatan tubuh yaitu kesehatan kulit.

b. Klasifikasi tanaman



**Gambar 2. 1** Bagian Buah Semangka

Menurut *Integrate Taxonomic Information System* (ITIS) berikut klasifikasi taksonomi tanaman semangka yaitu:

Kingdom : Plantae  
Subkingdom : Viridaeplantae  
Infrakingdom : Steptophyta  
Divisi : Tracheophyta  
Subdivisi : Spermatophytina  
Kelas : Magnoliopsida

Superordo : Rosanae  
 Ordo : Curcubiales  
 Family : Curcubitaceae  
 Genus : Citrullus  
 Spesies : *Citrullus lanatus* (Thunb.) Matsum. & Nakai  
 Subspesies : *Citrullus lanatus ssp. lanatus* (Thunb.) Matsum. & Nakai

c. Kandungan buah semangka

Buah semangka mengandung air yang cukup tinggi yaitu 93,4% dan memiliki kandungan yang baik untuk kesehatan tubuh seperti vitamin C, alkaloid, flavonoid, steroid, tanin, terpenoid, terpen, likopen, asam stearat, fenol, dan asam palminat. Selain itu mengandung karbohidrat, kalsium, magnesium, fosfor dan kalium (Menon, 2020). Terdapat perbedaan kandungan senyawa aktif antara kulit buah, daging dan biji buah semangka yaitu senyawa flavonoid didominasi pada daging buah dan biji. Kandungan senyawa flavonoid pada kulit semangka sebanyak  $8,71 \pm 0,01$  mg/100 g, pada daging buah sebanyak  $58,10 \pm 0,33$  mg/100 g, dan pada bijinya sebanyak  $40,16 \pm 0,01$  mg/100 g. Sedangkan senyawa alkaloid, tannin, dan fenol lebih tinggi pada kulit buah semangka dibandingkan pada daging dan bijinya (Johnson *et al.*, 2013).

**Tabel 2. 2 Hasil Penelitian Skrining Fitokimia Buah Semangka Merah (Johnson *et al.*, 2013).**

Biji	Biji Minyak	Daging	Kulit luar dalam	Kulit Luar
Likopen	Oleat	Polifenol	Saponin	Alkaloid
Beta-karoten	Asam	Vitamin C	Flavonoid	Flavonoid
Santopil	Lenoliat	Beta-karoten	Steroid	Tanin
Fenol	Asam	Likopen	Tannin	Simpel Fenol
Vitamin C	Palmitat	Antioksidan	Kardiaglikosi	Terpen
Globulin	Asam Stearat	Flavonoid	da	steroid
Albumin		Terpenoid	lipid	
Glutelin		Saponin		
Arginin				
Isoleusin				
Leusin				
Flavonoid				
Thiamin				
Riboflavin				

Kulit buah semangka memiliki kandungan alkaloid berupa sitrulin tertinggi sebanyak 15,6 mg/g daripada daging buahnya sebesar 7,9 mg/g (Rimando and Perkins-Veazie, 2005). Berdasarkan penelitian Khor et al., (2014) ekstrak etanol kulit buah semangka memiliki senyawa saponin 6,20%, alkaloid 4,40 %, flavonoid 2,60 %, fenol 2,08 mg/g dan oksalat 0,43 mg/100 g. Senyawa fenol yaitu tanin sebagai antibakteri dengan merusak struktur protein pada sel bakteri karena terdapat ikatan hidrogen yang mempengaruhi permeabilitas dinding sel dan membran sitoplasma, sehingga menimbulkan tidak sebangnya makromolekul dan ion pada sel (Asikin and Wibowo, 2016)..

d. Manfaat

Tanaman buah semangka memiliki rasa yang enak, segar karena memiliki kandungan air yang banyak sehingga biasanya dimanfaatkan sebagai penghilang dahaga atau dehidrasi pada tubuh. Kulit buah semangka banyak dimanfaatkan dalam berbagai bentuk sediaan yaitu krim, lotion, gel, emulsi, sediaan masker, selai, dan jelly. Senyawa asam amino sitrulin yang tinggi memiliki potensi yang baik untuk mengobati dan mencegah penyakit hipertensi dimana senyawa sitrulin akan diubah menjadi senyawa arginin sebagai prekursor dari NO (*Nitric Oxide*) yang berfungsi untuk mengatur tekanan darah di arteri (Setiawan and Widyastuti, 2014). Kulit buah semangka diketahui mengandung senyawa terpenoid yaitu likopen (Humairah, 2020). Likopen pada kulit buah semangka memiliki manfaat pada kesehatan kulit yaitu sebagai antioksidan, antijerawat, sebagai antiaging, melembabkan wajah, dan merelaksasi otot (Susilowati *et al*, 2018; Anggraeni *et al.*, 2019).

## 2. Kulit

a. Struktur Kulit

Kulit sebagai bagian dari tubuh dengan berperan untuk melindungi tubuh dari patogen luar. Menurut Kalangi, (2014) kulit memiliki 3 lapisan yaitu lapisan epidermis, lapisan dermis, dan jaringan subkutan (Hipodermis).

1) Epidermis

Merupakan lapisan terluar berupa jaringan epitel, tidak mempunyai pembuluh darah maupun limfa. Pada lapisan ini tersusun atas beberapa sel yaitu sel keratinosit yang paling tinggi sebesar (85-95%) dan berperan dalam proses keranisasi kulit, sel melanosit (7-10%) yang berperan dalam efek antiradiasi ultraviolet, sel langerhans yang berperan dalam respon imunitas kulit, dan sel merkel yang berperan sebagai reseptor perasa. Epidermis juga terdiri atas 5 lapisan yaitu sebagai berikut:

- a) Stratum korneum: Lapisan tanduk berupa sel-sel mati yang tidak berinti, pipih, dan terdapat keratin sebagai sitoplasmanya. Lapisannya memiliki ketebalan 10 mikron sehingga berfungsi sebagai penghalang penetrasi obat.
- b) Stratum lusidum: Lapisan bening berupa sel gepeng yang bersifat eosinofilik dan tembus cahaya.
- c) Stratum granulosum: Lapisan berbutir berupa sel gepeng yang memiliki granula basofilik.
- d) Stratum spinosum: Lapisan taju berupa sel polygonal dan berinti lonjong.
- e) Stratum basal: Lapisan basal berupa sel silindris dengan inti yang besar dan sitoplasma bersifat basofilik.

## 2) Dermis

Dermis merupakan jaringan ikat padat dari mesoderm yang memiliki sel yaitu sel mast, sel lemak, fibroblast dan makrofag. Dermis terdiri atas 2 lapisan yaitu

- a) Stratum papilaris: Lapisan yang tersusun dari papila 50 - 250/mm<sup>2</sup>. Papila sebagai jalur yang memberikan nutrisi pada epitel dan mengandung badan Meissner.
- b) Stratum retikularis: Lapisan yang lebih tebal karena terdiri dari beberapa jaringan yaitu jaringan lemak, kelenjar keringat, sebacea, dan folikel rambut.

## 3) Jaringan Subkutan (Hipodermis)

Hipodermis sebagai jaringan ikat longgar yang terdiri dari serat kolagen halus pada permukaan kulit. Terdapat beberapa jaringan yaitu kelenjar keringan dan kelenjar lemak yang disebut pannikulus adiposus.

b. Fungsi Kulit

Menurut Syaifuddin, (2011) kulit memiliki fungsi sebagai berikut :

1) Fungsi Termoregulasi

Kulit dapat mengatur suhu tubuh dengan mengubah aliran darah melalui dilatasi, konstruksi pembuluh darah dan penguapan keringat. Zat perantara berupa asetilkolin akan dikeluarkan oleh sistem saraf simpatis.

2) Fungsi Proteksi

Kulit dapat melindungi tubuh dari lingkungan luar seperti menahan dari suhu, zat kimia, bakteri, sinar ultraviolet dari matahari dan benda tajam yang dapat menyebabkan luka.

3) Fungsi Absorpsi

Kulit memiliki kemampuan penyerapan melalui celah antar sel, folikel rambut, dan saluran kelenjar. Absorpsi kulit dipengaruhi oleh beberapa faktor yaitu hidrasi, tebal kulit, jenis zat pembawa, dan kelembapan kulit.

4) Fungsi Ekskresi

Kulit mengeluarkan hasil proses ekskresi berupa sisa metabolisme dalam tubuh seperti urea, NaCl, amonia, dan lemak.

5) Fungsi persepsi

Kulit dapat menerima rangsangan berupa panas atau dingin karena adanya saraf sensorik di dermis dan hipodermis.

6) Fungsi pembentukan pigmen

Kulit dapat membentuk pigmen melanosit sebagai pigmen warna kulit dilapisan basal epidermis. Faktor sinar matahari dapat mempengaruhi pigmen melanosit karena dapat meningkatkan jumlah melanin pada kulit.

7) Fungsi keratinisasi

Kulit selalu mengalami proses keratinisasi untuk rehabilitasi kulit dengan bermitosis menjadi sel spinosum dari sel basal yang kuboid, kemudian menjadi sel gepeng dan sel granulosum. Selanjutnya menghilangnya inti sel menjadi sel spinosum dan dipermukaan kulit menjadi sel mati.

8) Fungsi pembentukan vitamin D

Pembentukan vitamin D dengan bantuan cahaya matahari pada kulit yang menjadi bahan baku 7-dihidroksikolesterol.

### 3. Jerawat

a. Penyebab Jerawat

Jerawat disebabkan karena adanya sumbatan pada kelenjar minyak karena meningkatnya jumlah lemak yang dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti faktor genetik, hormon, makanan, cuaca, stress, jasad renik dan lain-lain. Jerawat terjadi karena menutupnya saluran pada kelenjar keringat sebacea karena faktor massa eksternal dari lingkungan. Selain itu radiasi sinar ultraviolet dan radio aktif dapat menimbulkan jerawat karena menyempitnya kelenjar sebacea (Wasiaatmadja, 1997).

b. Klasifikasi jerawat

Terdapat 2 klasifikasi jerawat, yaitu:

1) Jerawat non-inflamasi

Jerawat yang terbentuk oleh mikrokomedo yang berubah menjadi bercak/noda yang disebut komedo dan menimbulkan lesi jerawat. Komedo dibagi menjadi 2 yaitu komedo putih yang terjadi karena sebum dan bakteri terperangkap pada folikel kulit dan komedo hitam yang terjadi ketika sebum pada kulit mengandung melanin dan terjadi oksidasi mengubah komedo putih menjadi komedo hitam,

2) Jerawat inflamasi

Jerawat yang terbentuk karena dinding folikel pecah yang disebabkan oleh tangan ketika menggaruk atau menyentuh kulit sehingga timbul infeksi oleh bakteri. Inflamasi jerawat ini akan membentuk papul, pustul, nodus, dan kista. Papul adalah jerawat yang terjadi ketika

rongga dinding folikular dan pori-pori meradang. Pustul adalah jerawat yang terbentuk setelah papul. Nodus adalah terjadi ketika pustul/papul pecah dan menyebabkan benjolan terasa sakit dan meradang. Sedangkan kista adalah jerawat inflamasi yang parah dengan membentuk lesi bernanah (Bettoli and Layton, 2004).

#### 4. Ekstraksi

Ekstrak merupakan hasil ekstraksi senyawa aktif pada simplisia hewani atau nabati menggunakan pelarut yang sesuai dan diuapkan pelarut sebagian atau hampir hingga diperoleh sediaan pekat yang memenuhi persyaratan baku yang sudah ditetapkan (Depkes RI, 1995). Ekstraksi sebagai proses pemisahan senyawa kimia pada bahan padat atau cair dengan pelarut yang sesuai berdasarkan kelarutan antara pelarut dan zat terlarut (Setiawan *et al*, 2016)

Ekstraksi memiliki tujuan untuk menarik semua senyawa kimia pada simplisia berdasarkan perpindahan massa zat padat ke dalam pelarut. Mekanisme ekstraksi dengan masuknya pelarut organik pada dinding serta rongga sel, sehingga zat aktif akan terlarut dalam pelarut organik sesuai dengan kepolarannya secara berulang hingga adanya keseimbangan jumlah cairan zat aktif didalam dan diluar sel. Terdapat beberapa faktor yang bisa mempengaruhi kesepatan ekstraksi yaitu tipe pelarut, suhu, pelarut, waktu ekstraksi, dan metode ekstraksi (Hambali *et al*, 2015). Menurut Marjoni, (2016) metode ekstraksi terdiri dari 2 macam yaitu sebagai berikut:

a. Metode ekstraksi dingin

Ekstraksi dingin bertujuan dalam menarik senyawa-senyawa aktif pada simplisia yang bersifat termolabil atau tidak tahan terhadap panas. Metode ekstraksi dingin yaitu maserasi dan perkolasi.

b. Metode ekstraksi panas

Ekstraksi panas bertujuan dalam menarik senyawa-senyawa aktif pada simplisia yang tahan terhadap panas. Metode ekstraksi panas ini yaitu seperti seduhan, soxhletasi, refluks, penggodokan, infusa, digestesi, dan dekokta.

## 5. Maserasi

Maserasi merupakan proses ekstraksi simplisa menggunakan pelarut secara berulang dan dilakukan pengadukan pada suhu kamar. Metode maserasi kinetik dilakukan dengan pengadukan secara kontinu atau terus menerus. Remaserasi dilakukan dengan mengulangi penambahan pelarut setelah penyaringan sebagai maserat pertama. Cara metode ini dengan memasukan serbuk pada wadah kaca dan diberikan pelarut kemudian ditutup dan disimpan pada suhu kamar serta terlindungi dari cahaya (Depkes RI, 2000)

Mekanisme maserasi yaitu dengan masuknya pelarut organik pada dinding serta rongga sel, sehingga zat aktif akan terlarut dalam pelarut organik sesuai dengan kepolarannya secara berulang hal ini dikarenakan adanya ketidakseimbangan jumlah cairan zat aktif didalam dan diluar sel yang menyebabkan adanya proses difusi. Proses ini terjadi larutan dengan konsentrasi tinggi akan terdesak keluar sel dan digantikan dengan pelarut dengan konsentrasi rendah, hal ini berulang hingga terjadi keseimbangan. Keuntungan metode ini yaitu merupakan metode yang sederhana dari peralatan hingga teknik yang digunakan, biaya operasional relatif lebih rendah, dapat digunakan untuk senyawa yang bersifat termolabil dan menghemat penyari. Sedangkan kekurangan dari metode ini yaitu waktu ekstraksi yang lama, proses ekstraksi yang tidak sempurna karena zat aktif hanya mampu mengekstraksi 50%, pelarut yang digunakan banyak, dan dapat memungkinkan terdapat senyawa yang hilang ketika proses ekstraksi (Mejri *et al.*, 2018).

## 6. Nanoemulsi

### a. Deskripsi nanoemulsi

Nanoemulsi adalah salah satu bentuk sediaan berupa dispersi minyak dan air yang memiliki ukuran partikel antara 5-200 nm dan stabil oleh penambahan surfaktan dan kosurfaktan (Çinar, 2017). Ukuran droplet yang kecil menghasilkan nanoemulsi transparan, sehingga senyawa aktif dalam sediaan nanoemulsi dapat cepat mencapai target (Devarajan and Ravichandran, 2011). Nanoemulsi memiliki ukuran droplet kecil,

transparan, stabilitasnya yang baik terhadap pemisahan gravitasi dan agregasi droplet sehingga bioavailabilitas dapat meningkat dibandingkan dengan sediaan mikroemulsi (Yan *et al.*, 2019). Nanoemulsi memiliki 3 tipe, yaitu nanoemulsi minyak dalam air (O/W) yaitu sistem fase minyak yang terdispersi dalam fase air dan tipe ini dapat terbentuk jika volume minyak lebih sedikit dari volume air, nanoemulsi air dalam minyak (W/O) yaitu sistem fase air yang terdispersi dalam fase minyak dan tipe ini dapat terbentuk jika volume air lebih sedikit dari volume minyak, dan bikontinu yaitu tipe kesetimbangan air dan minyak dimana tipe ini dapat terbentuk jika volume air sama banyak dengan volume minyak (Bhatt and Madhav, 2011).

Pembuatan nanoemulsi menggunakan 2 cara yaitu menggunakan metode energi tinggi (*emulsifikasi high energy*) dan menggunakan metode energi rendah (*emulsifikasi low energy*). Metode energi tinggi merupakan metode energi tinggi yang berasal dari peralatan mekanik sehingga dapat memecah droplet menjadi ukuran yang lebih kecil. Metode ini seperti *High Pressure Homogenization, Microfluidizer, Ultrasonication* dan *High Shear Stirring*. Sedangkan metode energi rendah merupakan metode energi rendah yang tergantung dalam sifat fisikokimia intrinsik surfaktan, kosurfaktan, fase minyak, fase air, suhu dan HLB (*Hydrophilic Lipophilic Balance*). Metode ini seperti Emulsifikasi spontan, Inversi suhu, dan Inversi emulsi titik

b. Komponen nanoemulsi

Nanoemulsi umumnya memiliki komponen eksipien yaitu fase minyak, fase air, surfaktan dan kosurfatan.

1) Fase Minyak

Fase minyak berperan sebagai bahan pembawa yang bersifat hidrofobik. Fase minyak dapat mempengaruhi stabilitas dan ukuran partikel sediaan nanoemulsi karena semakin polar fase minyak maka ukuran partikel lebih tinggi dibandingkan fase minyak yang non polar (Jaworska *et al.*, 2014). Fase minyak dengan rantai pendek menghasilkan nanoemulsi lebih stabil dibandingkan fase minyak dengan rantai panjang

(Khor *et al.*, 2014). Agar terbentuk ukuran droplet dan stabilitas yang baik maka fase minyak perlu ditambahkan oleh surfaktan dan kosurfaktan. Fase minyak sebagai sediaan nanoemulsi topikal tidak dapat mengiritasi, tidak toksik dan dapat melarutkan zat aktif dengan baik (Tang *et al.*, 2008).

#### 1) Fase air

Fase air merupakan bahan hidrofilik dan dapat mempengaruhi stabilitas, nilai pH, kadar ion dan karakteristik dari sediaan nanoemulsi. Selain itu penambahan fase air perlu diperhatikan karena dapat mempengaruhi tipe nanoemulsi yang akan diformulasikan. Fase air yang sering digunakan yaitu aquadest (Muzaffar *et al.*, 2013).

#### 2) Surfaktan

Surfaktan adalah bahan yang terdiri dari bagian kepala sebagai gugus hidrofilik dan bagian ekor sebagai gugus hidrofobik. Surfaktan sebagai pengemulsi yang menstabilkan sediaan dengan terbentuknya batasan sekitar partikel yang berkoalesensi (Shosa and Schramm, 2001) Surfaktan berperan dalam meningkatkan emulsifikasi sediaan dengan menurunkan tegangan permukaan fase minyak dan air (Depkes RI, 1995). Terdapat 4 macam surfaktan yaitu surfaktan kationik, anionik, nonionik, dan surfaktan amfoterik. Surfaktan dalam sediaan topikal ialah golongan surfaktan non ionik daripada ionik, hal ini dikarenakan surfaktan ionik memiliki sifat toksik tinggi dan sifatnya sensitif terhadap stabilitas (Ayuningtyas *et al.*, 2017). Sedangkan surfaktan non ionik dapat memberikan kelarutan pada senyawa yang sukar larut dan sifat toksisitas yang rendah. Surfaktan dengan nilai HLB 3-6 untuk nanoemulsi tipe air dalam minyak dan surfaktan dengan nilai HLB 8-18 untuk nanoemulsi tipe minyak dalam air (Srini, 2009). Contoh surfaktan non ionik yaitu cremophor EL, cremophor RH 40, sorbitanmonoleat (Span80), polisorbate 80 (Tween 80), polysorbate 20 (Tween 20), gliserol monostearat (GMS), propilen glikol monostearat (PGMS), PEG, dietanolamida (DEA) (Kale and Deore, 2017).

#### 3) Kosurfaktan

Kosurfaktan merupakan bahan yang berfungsi membantu surfaktan dalam menurunkan tegangan permukaan fase minyak dan air dengan membawa tegangan permukaan mendekati nol jika HLB kosurfaktan sangat rendah sedangkan HLB surfaktan sangat tinggi, sehingga dihasilkan nanoemulsi yang stabil hal ini dikarenakan surfaktan dengan HLB tinggi dapat memperluas permukaan, memperkecil ukuran partikel dan stabilitas yang baik (Relinasari, 2015). Kosurfaktan yang biasa digunakan golongan alkohol rantai pendek yaitu etanol, isopropanol, propanol, butanol, pentanol, heksanol, sorbitol, propilen glikol, dan gliserin (Kale and Deore, 2017).

c. Karakteristik nanoemulsi

Karakteristik nanoemulsi dapat dilakukan melalui beberapa pengujian yaitu sebagai berikut:

1) Uji organoleptis

Uji organoleptis berupa pemeriksaan penampakan fisik menggunakan pancaindra untuk mengetahui karakteristik organoleptis sediaan nanoemulsi seperti mengamati wujud sediaan, warna, homogenitas, bau, dan adanya pemisahan fase. Nanoemulsi stabil jika tidak berbau, jernih serta tidak adanya pemisahan sehingga homogen.

2) Uji transmitan

Uji transmitan berguna untuk menilai kejernihan pada sediaan nanoemulsi. Pengujian ini menggunakan spektrofotometri UV-Vis pada panjang gelombang 650 nm. Nanoemulsi dikatakan transparan dan jernih jika nilai %transmitan mendekati 100% (Gupta, 2010).

3) Uji pH

Uji pH menggunakan pH meter untuk mengetahui nilai pH yang sesuai sebagai sediaan topikal yang tidak mengiritasi kulit dimana berkisar pada pH 4,5-6,5 (Depkes RI, 1995). Sebagai sediaan topikal agar tidak iritasi pH harus tidak terlalu asam dan tidak terlalu basa.

4) Uji viskositas

Uji viskositas untuk mengetahui sifat alir sediaan dimana jika suatu cairan semakin kental maka kekuatan yang dibutuhkan agar cairan

mengalir semakin besar. Uji viskositas menggunakan alat viskometer (Bhatt and Madhav, 2011). Rentang nilai viskositas yang baik sediaan nanoemulsi yaitu berkisar antara 10-2000 mPas (Yuliani *et al.*, 2016).

5) Uji ukuran partikel

Uji ukuran partikel digunakan PSA (*Particle Size Analyzer*) dengan prinsipnya terjadinya hamburan cahaya karena sampel ditembak dengan sinar laser, sehingga dari penghamburan tersebut terdeteksi secara cepat disudut tertentu. Pengujian ini bertujuan untuk mengetahui ukuran partikel yang terbentuk pada sediaan nanoemulsi (Aggarwal *et al.*, 2014).

d. Keuntungan dan kerugian nanoemulsi

Menurut Bhatt & Madhav, (2011); Savardekar & Bajaj, (2016); Shah *et al.*, (2010) nanoemulsi memiliki keuntungan antara lain :

- 1) Tidak menunjukkan masalah sedimentasi (creaming), flokulasi dan koalesensi selama penyimpanan karena memiliki ukuran droplet kecil yang dapat menurunkan gaya gravitasi, sehingga ukuran partikel tersebar merata tanpa adanya pemisahan, sehingga stabilitas fisik sediaan akan meningkat.
- 2) Dapat digunakan melalui rute oral, topikal, dan intravena
- 3) Memiliki luas permukaan dan energi bebas yang lebih tinggi sehingga menjadikan penetrasi atau transport zat melewati kulit meningkat
- 4) Memiliki tegangan permukaan dan tegangan antarmuka yang rendah sehingga sistem transport zat lebih efektif.
- 5) Dapat digunakan sebagai pensolubilisasi zat yang lipofilik sehingga absorpsi dan bioavailabilitas obat meningkat
- 6) Tidak bersifat toksik dan mengiritasi, sehingga aman dan mudah diterapkan pada kulit
- 7) Baik digunakan sebagai terapeutik karena tidak dapat merusak sel pada manusia dan hewan

Nanoemulsi memiliki kerugian antara lain:

- 1) Stabilitas sediaan nanoemulsi dipengaruhi suhu, pH, konsentrasi surfaktan dan kosurfaktan

- 2) Proses pembuatan mahal karena adanya pengurangan ukuran partikel
- 3) Dapat terjadi ketidakstabilan yang disebabkan oleh *Oswald ripening*

### 7. *Simplex Latice Design (SLD)*

Metode *simplex lattice design* merupakan metode yang digunakan untuk menghasilkan formula yang optimum berdasarkan perbedaan komposisi bahan dengan jumlah total yang akan dibuat sama dari satu bagian (Duangjit *et al.*, 2014). Metode ini memiliki syarat dimana proporsi komponen nol negatif dan jumlah proporsi sama terhadap satu bagian. Penggunaan 2 faktor sehingga minimalnya dilakukan 3 formula yang terdiri dari satu bagian A, satu bagian B, dan campuran setengahnya bagian A dan B. Rumus yang digunakan untuk 2 faktor seperti pada persamaan (1).

$$Y = Ba(A) + Bb(B) + Bab(A)(B) \dots \dots \dots (1)$$

Keterangan:

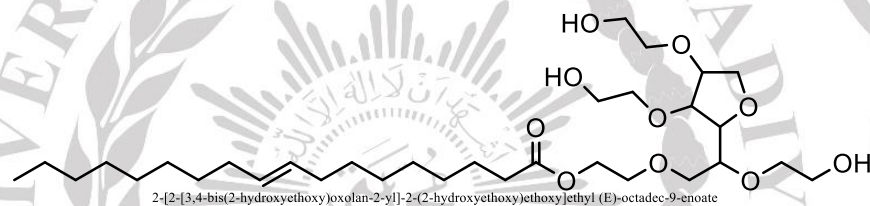
- Y : Respon percobaan
- (A), (B) : Proporsi komponen
- Ba, Bb, Bab : Koefisien sebagai pengaruh dari interaksi

Setiap data respon yang dihasilkan dimasukkan pada program *Design Expert 13.0.0* dan di analisis untuk mendapatkan persamaan dan model yang sesuai untuk setiap responnya. Pada program *Design Expert 13.0.0* terdapat 7 model yaitu *modified, design model, mean, linear, quadratic, cubic* dan *quartic*. Hasil respon model yang direkomendasikan program akan ditampilkan pada *fit summary*. Pada bagian analisis ragam ANOVA menunjukkan kesesuaian model yang direkomendasikan dengan nilai *lack of fit*. Kesesuaian hasil data respon dengan hasil data prediksi oleh program ini dapat dilihat pada grafik plot kenormalan. Grafik plot kenormalan ini merupakan besaran standar deviasi yang memisahkan antara data respon dengan hasil data yang diprediksikan oleh program. Garis lurus merah pada grafik plot sebagai nilai kenormalan, semakin titik yang berupa data mendekati garis merah maka dikatakan semakin baik karena membuktikan titik data menyebar mendekati data prediksi pada program.

## 8. Monografi bahan

### a. Tween 80

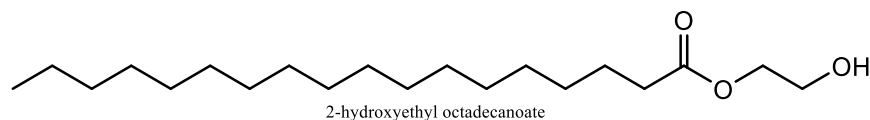
Tween 80 (Polisorbat 80) ialah oleat yang berkondensasi dari sorbitol dan anhidridanya dan terdiri dari <20 molekul etilenoksida. Pemerianaanya berupa cairan berwarna kuning dan kental, jernih, memiliki bau khas asam lemak (Depkes RI, 2014). Memiliki kelarutan yaitu larut dalam etanol dan air, tidak larut dalam minyak nabati dan minyak mineral. Mempunyai nilai bobot jenis  $1,08 \text{ g/cm}^3$  dan nilai HLB 15. Tween 80 sebagai emulsifier karena merupakan surfaktan nonionik, sebagai agen pensuspensi, pembasa dan solubilisasi. Stabil pada asam dan basa lemah, pada asam basa kuat dapat terjadi saponifikasi. Tween 80 mudah teroksidasi sehingga harus disimpan pada wadah yang tertutup rapat dengan terlindungi dari cahaya (Rowe *et al*, 2009).



**Gambar 2. 2 Struktur Kimia Tween 80 (Rowe *et al*, 2009)**

### b. PEG 400

Poletilenglikol 400 merupakan cairan tidak berwarna dan kental, jernih, bau khas lemah. Memiliki kelarutan yang larut dalam air, aseton, etanol, hidrokarbon, glikol dan tidak larut dalam eter dan hidrokarbon aromatik. PEG 400 memiliki berat molekul berkisar antara 380-420, pH antara 4-7, berat molekul antara  $1,11-1,14 \text{ g/cm}^3$ , dan nilai HLB sebesar 11,4 (Depkes RI, 1995)



**Gambar 2. 3 Struktur Kimia PEG 400 (Rowe *et al*, 2009)**

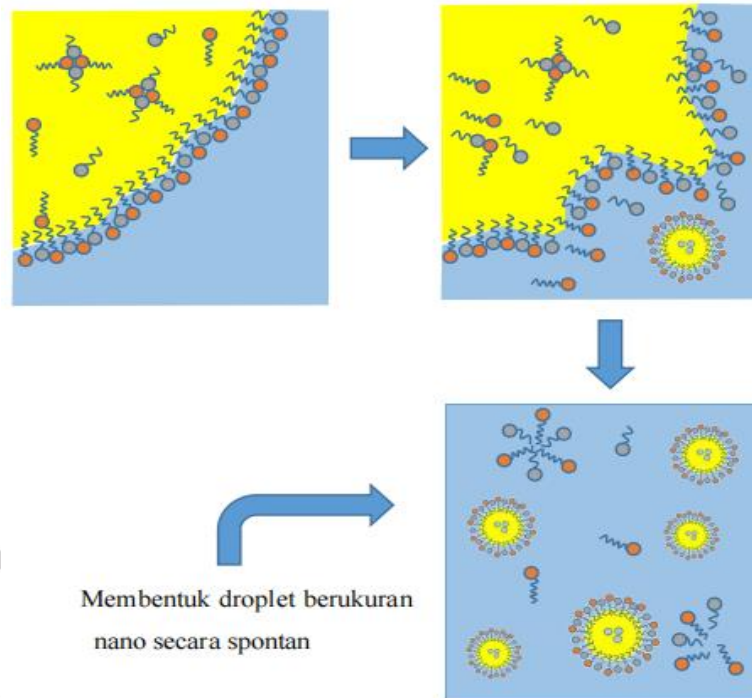
PEG 400 biasanya digunakan sebagai kosurfaktan, agen pengemulsi, dan pemberi kelembapan. PEG 400 adalah kosurfaktan non ionik yang berpotensi sebagai peningkat penetrasi melalui penurunan

tegangan muka dan pembasahan stratum corneum sehingga dapat meningkatkan difusi obat melalui kulit (Ayuningtyas *et al*, 2017). PEG 400 dapat melarutkan zat yang terlarut dalam medium dispers dengan meningkatnya fleksibilitas lapisan disekitar droplet.

Pada Gambar 2.5 dan 2.6 menjelaskan interaksi molekul penggunaan PEG 400 dengan Tween 80 yang dapat membentuk sistem nanoemulsi yang optimal, hal ini dikarenakan gugus hidroksi pada Tween 80 dapat bersinergis berikatan membentuk ikatan hidrogen dengan gugus hidroksi pada PEG 400. Ketika Tween 80 ditambahkan maka bagian ekor akan berada pada fase minyak sementara cincin sorbitan dan rantai polioksietilen berada pada fase air. Rantai hidrokarbon Tween 80 berada diantara rantai hidrokarbon milik PEG 400. Sehingga PEG 400 dapat memposisikan dirinya dengan mudah diantara surfaktan untuk mempercepat proses emulsifikasi dan akan mempertahankan interaksi pada antarmuka globul minyak untuk mencegah terjadinya penggabungan (Koalesensi). Campuran minyak dengan bahan pengemulsi berupa surfaktan dan kosurfaktan yang dimasukkan kedalam fase air dapat membentuk emulsi dengan terjadinya proses tidak beraturannya arah gerak. Menurut Zhao (2015) hal tersebut terjadi karena ikatan hidrogen pada molekul air bebas dan air pada permukaan Tween 80 dan PEG 400 menimbulkan gaya tarik menarik kesetiap arah (Van Der Waals) dan menurunkan tegangan permukaan. Adanya gaya tarik menarik ini menyebabkan terjadinya proses emulsifikasi menimbulkan lapisan antarmuka menjadi lebih kuat yang lama kelamaan akan memperkecil hingga berukuran nano dan stabilitas emulsi M/A meningkat.

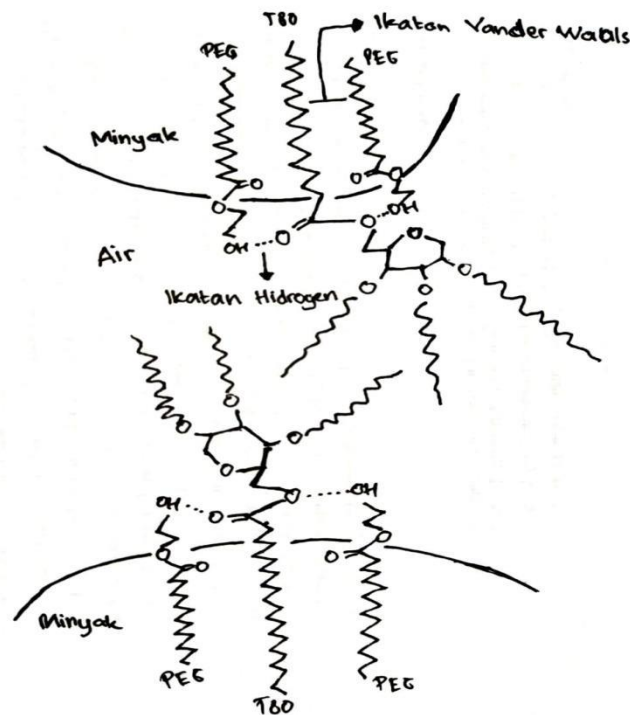


**Gambar 2. 4 Struktur Misel Nanoemulsi**



Membentuk droplet berukuran nano secara spontan

Gambar 2. 5 Proses Pembentukan Emulsifikasi Surfaktan Tween 80 dan Kosurfaktan PEG 400 (Fathoroni ,2014) dan (Zhao, 2015)



Gambar 2. 6 Proses Interaksi Molekul Tween 80 dan PEG 400 Pada Permukaan Emulsi M/A (Mollet & Grubenmann, 2001)

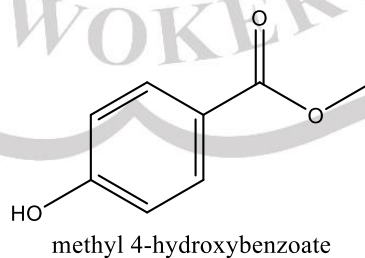
c. Minyak Zaitun

Minyak Zaitun termasuk dalam campuran asam lemak yang memiliki asam lemak tidak jenuh yang tinggi (oleat, linoleat, dan asam linolenat). Minyak zaitun merupakan cairan yang berwarna jernih atau kuning dan transparan. Memiliki kelarutan sedikit larut dalam etanol 95% dan larut dalam eter, kloroform dan petroleum putih pada suhu 50-70<sup>0</sup>C. Minyak zaitun dapat teroksidasi dan inkompartibilitas dengan agen pengoksidasi, sehingga ketika dalam suhu 10<sup>0</sup>C akan keruh dan pada suhu 0<sup>0</sup>C akan berubah menjadi massa mentega (Rowe *et al*, 2009).

Minyak Zaitun baik digunakan sebagai basis minyak dalam sediaan nanoemulsi topikal karena dapat meningkatkan penetrasi pada kulit yang bersifat lipofilik dan hidrofilik. Selain itu minyak zaitun tidak bersifat iritatif pada kulit sehingga aman digunakan dalam sediaan topikal. Minyak zaitun digunakan sebagai fase minyak dan diformulasikan dalam sediaan nanoemulsi dengan surfakan Tween 80 dan kosurfaktan PEG 400 menghasilkan ukuran partikel yang lebih kecil dan meningkatkan persen transmittan (Alverina, 2016)

d. Metil paraben

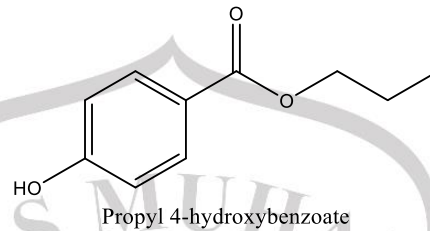
Metil paraben merupakan bahan pengawet berupa antimikroba dalam formulasi produk kosmetik, produk makanan, dan produk farmasetika. Metil paraben biasanya dapat kombinasi dengan bahan antimikroba lainnya. Metil paraben efektif pada rentang pH 4-8 dan memiliki kelarutan larut 1:2 dalam etanol, dan 1:400 dalam air (Rowe *et al*, 2009).



**Gambar 2. 7 Struktur Kimia Metil Paraben**

e. Propil paraben

Propil paraben merupakan bahan pengawet dalam formulasi produk kosmetik, farmasetika dan produk makanan. Propil paraben dapat dikombinasikan dengan bahan antimikroba lainnya untuk meningkatkan efek antimikrobanya. Konsentrasi efektif yang digunakan dalam sediaan topikal yaitu 0,01-0,6%. Memiliki kelarutan dengan larut dalam etanol, aseton, propilenglikol dan tidak larut dalam air (Rowe *et al*, 2009).

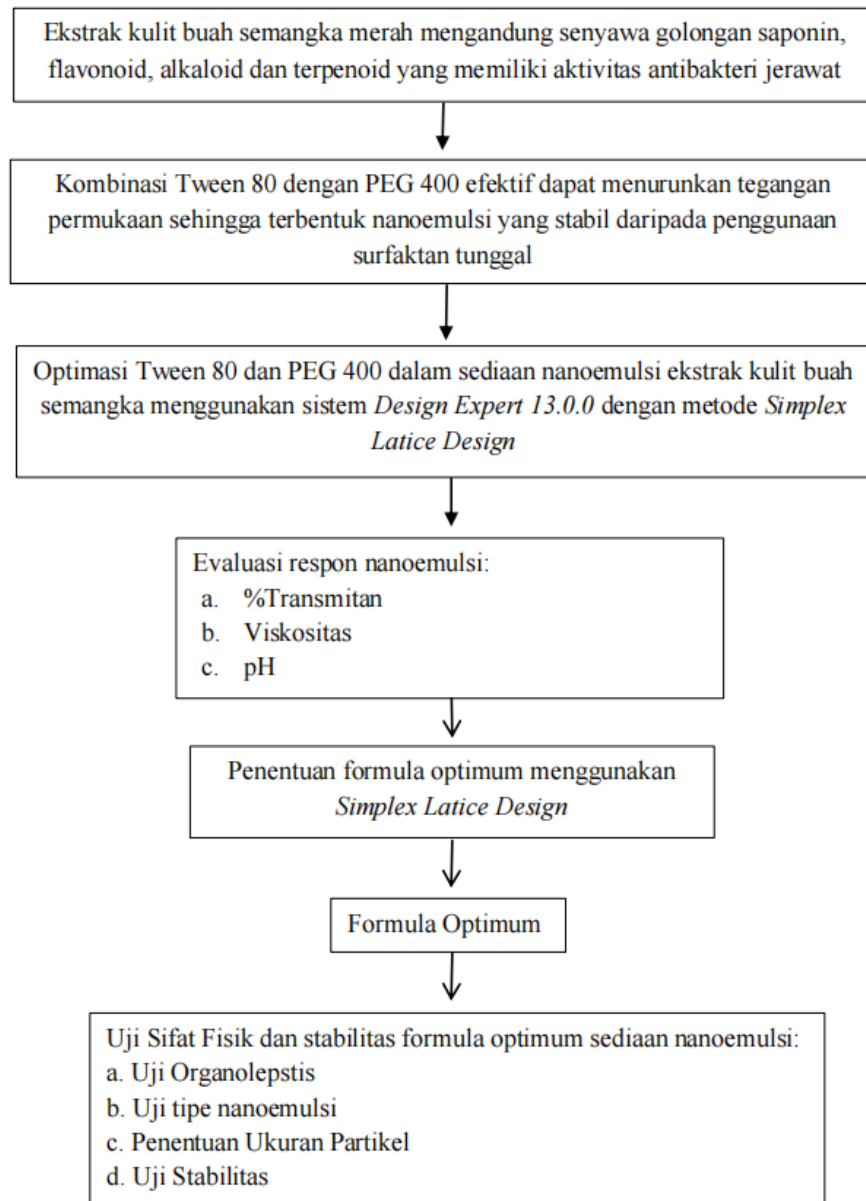


**Gambar 2. 8 Struktur Kimia Propil Paraben**

f. Aquadest

Aquadest adalah larutan yang stabil dalam bentuk uap, es dan air, sehingga harus disimpan dalam wadah tertutup untuk melindungi dari bahan yang dapat mengkontaminasi dan meningkatkan konduktivitas (Rowe *et al*, 2009).

### C. Kerangka Konsep



Gambar 2.9 Kerangka Konsep

#### D. Hipotesis

1. Kombinasi surfaktan Tween 80 dan kosurfaktan PEG 400 pada sediaan nanoemulsi kulit buah semangka merah akan mempengaruhi respon persen transmittan, viskositas dan pH. Tween 80 dapat meningkatkan %transmittan dengan menurunkan ukuran partikel sehingga intensitas cahaya dapat menembus dengan mudah melewati partikel sediaan, menurunnya ukuran partikel dapat mencegah terjadinya pergerakan dan meningkatkan ketahanan dari sifat alir sehingga viskositas akan meningkat. Sedangkan PEG 400 akan membantu surfaktan dalam pembentukan emulsi dan dapat menurunkan pH sediaan.
2. Program *Desain Expert 13.0.0* dengan metode *Simplex Lattice Design* (SLD) sesuai terhadap variabel dan respon dibuktikan dari nilai desirability mendekati 1 sehingga akan memberikan komposisi optimum dari surfaktan Tween 80 dan PEG 400 dalam sediaan nanoemulsi ekstrak kulit buah semangka merah
3. Mendapatkan formula optimum dari sediaan nanoemulsi ekstrak kulit buah semangka merah yang memiliki ukuran partikel 10-200 nm dan stabilitas sediaan yang baik selama 6 siklus.