

e-Journal

PustakaKesehatan

Volume 5 Nomor 2, Mei 2017



Digital Repository Universitas Jember

The screenshot displays a web browser window with multiple tabs. The active tab is titled "jurnal.lunej.ac.id" and shows a list of articles under the heading "ARTICLES". The browser's address bar displays "https://jurnal.lunej.ac.id/index.php/JPK/issue/view/528". The Windows taskbar at the bottom shows the time as 1:38 PM on 1/25/2018.

ARTICLES

- Hubungan antara Kekerasan Seksual dengan Fungsi Seksual Perempuan Di Kabupaten Jember (Association Between Sexual Violence with Female Sexual Function in Jember Regency)**
Zuhrotul Rifidah, Ni'mal Baroya, Dwi Martiana Wati 193-198
[PDF](#)
- Peran Perangkat Desa dan Kecamatan terhadap Pengendalian Peningkatan Seks Bebas Melalui Keberadaan Warung Kopi (Studi Kasus di Kabupaten Jember) (The Role of Village and Subdistrict Staff in Controlling The Enhancement of Free Sex Through The Existence o**
Renny Arista Ayu Putranti, Mury Ririanty, Iken Nafikadini 199-205
[PDF](#)
- Hubungan antara Paparan Iklan Makanan dan Minuman Ringan di Televisi dengan Perilaku Pemilihan Jajanan pada Anak (The Correlation between the Exposure of Advertisement about Snacks and Soft drinks on Television with Children's Behavior Taking Snacks**
Eriga Agustiningssi, Mury Ririanty, Denny Antyo Hartanto 206-213
[PDF](#)
- Hubungan antara Otonomi Perempuan dan Persepsi terhadap Pelayanan Konseling KB dengan Unmet Need KB pada Pasangan Usia Subur di Kecamatan Sumberjambe Kabupaten Jember (Association between Women's Autonomy and Perception of Counseling Services FP Spouses o**
Dewi Febrina Paramita, Thohirun Thohirun, Ni'mal Baroya 214-222
[PDF](#)
- Analisis SWOT di Instalasi Gawat Darurat (IGD) Rumah Sakit Fathma Medika Gresik untuk Meningkatkan Kunjungan Tahun 2016 (SWOT Analysis in the Emergency Room (ER) of Fathma Medika Hospital Gresik in Order to Increasing Visits 2016)**
Nurika Amaliah, Yennike Tri Herawati, Eri Witahyo 223-230
[PDF](#)
- Pengambilan Keputusan dalam Pelaksanaan Rujukan Puskesmas sebagai Fasilitas Kesehatan Tingkat Pertama (Decision Making in the Referral Implementation at Public Health Center as First Level Health Facility)**
Estik Ikka Indah Purwati, Nuryadi Nuryadi, Yennike Tri Herawati 231-238
[PDF](#)
- Perbedaan Motivasi Siswa Usia 6-12 tahun dalam Upaya Pencegahan Tuberkulosis Paru di Daerah Prevalensi Tinggi dan Prevalensi Rendah di Kabupaten Jember (The Difference Levels of Motivation in 6-12 years-old Students Regarding Pulmonary Tuberculosis Prev**
Risha Putri Mahardika, Latifa Aini Susumaningrum, Wantiyah Wantiyah 239-246
[PDF](#)
- Pengaruh Terapi Kompres Dingin Terhadap Nyeri Post Operasi ORIF (Open Reduction Internal Fixation) pada Pasien Fraktur di RSD Dr. H. Koesnadi Bondowoso (The Effect of Cold Compress Therapy toward Post Operative Pain in Patients ORIF Fracture in RSD Dr. H.**
Amanda Putri Anugerah, Retno Purwandari, Mula Hakam 247-252
[PDF](#)

Digital Repository Universitas Jember

The screenshot displays a web browser window with the URL <https://jurnal.unej.ac.id/index.php/JPK/issue/view/528>. The page lists several research articles, each with a title, author(s), and page range. A large, semi-transparent watermark of the Universitas Jember logo is visible in the background of the article list.

Articles listed:

- Pengaruh Terapi Aktivitas Kelompok Sosialisasi (TAKS) terhadap Kemampuan Interaksi Sosial pada Lansia dengan Kesenangan di Pelayanan Sosial Lanjut Usia (PSLU) Jember (The Effects of Socialization Group Activity Therapy (SGAT) toward Ability of Social Intera**
Wahyu Elok Pambudi, Erti Ikhtiarini Dewi, Lantini Sulistyorini 253 - 259
- Hubungan Teknik Menyusui dengan Risiko Terjadinya Mastitis pada Ibu Menyusui di Desa Kemuning Kecamatan Arjasa Kabupaten Jember (The Correlation between Breastfeeding Techniques and Risk of Mastitis at Kemuning Village of Arjasa Districts Jember Regency)**
Armita Iriyana Hasanah, Ratna Sari Hardiani, Latifa Aini Susumaningrum 260-267
- Pengaruh Diabetes Self Management Education and Support (DSME/S) Terhadap Stres Pada Pasien Diabetes Melitus (DM) Tipe 2 Di Wilayah Kerja Puskesmas Patrang Kabupaten Jember (The Effect of Diabetes Self-Management Education and Support [DSME/S] on Stress i**
Siti Marina Wastuti, Rondhianto Rondhianto, Nur Widayati 268 - 275
- Pengaruh Terapi Tawa terhadap Kualitas Tidur pada Lansia di Unit Pelayanan Teknis Pantli Sosial Lanjut Usia (UPT PSLU) Kabupaten Jember (The Effect of Laughter Therapy on Sleep Quality of Elderly in Long-Term Care Jember)**
Ananta Erfirandau, Murtaqib Murtaqib, Nur Widayati 276 - 283
- Pengaruh Pendidikan Kesehatan Metode Stratagem dengan Media Audiovisual terhadap Pengetahuan Kesehatan Reproduksi Remaja di SMP 14 Jember (The Effect of Health Education through Audiovisual Media Stratagem Method toward the Knowledge of Teenage Reproducti**
Reza Riyady Pragita, Retno Purwandari, Lantini Sulistyorini 284 - 290
- Uji Aktivitas Fraksi N-Heksana Ekstrak Metanol Bangle (Zingiber cassumunar Roxb.) sebagai Terapi Komplementer Malaria secara In Vivo (The Activity Test of N-Hexane Fraction of Bangle (Zingiber cassumunar Roxb.) Methanolic Extract as Complementary Thera**
Sarah Andriani, Bagus Hermansyah, Bagus Hermansyah, Sugiyanta Sugiyanta 291-296
- Analisis Nilai Laju Endap Darah pada Pasien Sindrom Koroner Akut dan Stable Angina di RSD dr. Soebandi Jember (The Erythrocyte Sedimentation Rate Analysis in Acute Coronary Syndrome and Stable Angina Patients at dr. Soebandi General Hospital)**
Rizki Nur Fitria, Suryono Suryono, Rini Riyanti, Rini Riyanti 297-301
- Efek Analgesik Kombinasi Kurkumin dan Parasetamol pada Mencit yang Diinduksi Asam Asetat menggunakan Isobologram (The Analgesic Effect of Combination of Curcumin and Paracetamol in Acetic acid-induced Mice using Isobolograms)**
Nugroho Priyo Utomo, Cicih Komariah, Yudha Nurtian, Yudha Nurdian 302-305

Digital Repository Universitas Jember

The screenshot displays a web browser window with multiple tabs. The active tab shows the URL <https://jurnal.unej.ac.id/index.php/JPK/issue/view/528>. The page content is a list of research articles, each with a title, author(s), page numbers, and a PDF download button. The articles are as follows:

- Hubungan Indeks Kepuasan Pasien tentang Mutu Pelayanan Dimensi Jaminan dengan Minat Berobat Kembali di Poli Interna RSD Kalisat Jember (The Relationship between Patient's Satisfaction Index on Assurance of Service Quality and Utility at Internal Medicine)**
Zuliyatul Masnunah, Dwita Aryadina Rachmawati, Sugiyanta Sugiyanta | 306-310
- Daya Antibakteri Kombinasi Kitosan Cangkang Udang Putih (Litopenaeus vannamei) dan Siprofloksasin terhadap Salmonella typhi (Antibacterial Activity of Combination of White Shrimp (Litopenaeus vannamei) Shells Chitosan and Ciprofloxacin against Salmonella)**
Sarah Marsa Tamimi, Dini Agustina, Cicik Komariah | 311-315
- Pengaruh Beban Kerja Fisik terhadap Tingkat Disabilitas Pasien Nyeri Punggung Bawah di RSD dr. Soebandi Jember (Influence of Workload Level on Low Back Pain Patient's Physical Disabilities at RSD dr. Soebandi Jember)**
Imam Adi Nugroho, Ancha Caesarina Novi Marchianti, Yuli Hermansyah | 316-322
- Perubahan Tanda Vital sebagai Gejala Rasa Cemas sebelum Melakukan Tindakan Pencabutan Gigi pada Mahasiswa Profesi Klinik Bedah Mulut RSGM Universitas Jember (The Alteration of Vital Sign as Students' Anxiety Symptoms before Performing Tooth Extraction In)**
Farradhina Nuri Arini, Winny Adriatmoko, Masnari Novita | 323-330
- Frekuensi Kegagalan Pengisian Saluran Akar dengan Teknik Preparasi Step Back pada Gigi Berakar Ganda di Rumah Sakit Gigi dan Mulut Universitas Jember 2011-2016 (The Frequency of Failure Root Canal Filling with Step Back Preparation Technique on Multiple Ro)**
Melisa Novitasari, Raditya Nugroho, Sulistiyani | 331-338
- Daya Antibakteri Infusa Kismis (Vitis vinifera L.) Konsentrasi 100%, 50%, dan 25% Terhadap Streptococcus mutans (Antibacterial Activity of Raisins Infuse (Vitis vinifera L.) Concentration 100%, 50%, and 25% Against Streptococcus mutans)**
Dian Fajariani, Achmad Gunadi, Melok Artis Wahyukundari | 339-345
- Pengaruh Perendaman Kawat Nikel-Titanium Termal Ortodonti dalam Minuman Teh Kemasan terhadap Gaya Defleksi Kawat (The Effect of Immersion Thermal Nickel-Titanium Archwire in The Bottled Tea Drinks to The Archwire Force Deflection)**
Halimatul Sa'diyah Hasyim, Lailiana Sandra Devi AP, Agus Sumono | 346-351
- Daya Hambat Ekstrak Buah Delima Merah (Punica granatum Linn) Terhadap Pertumbuhan Porphyromonas gingivalis (The Inhibition of Red Pomegranate Fruit Extract (Punica granatum Linn) on The Growth Porphyromonas gingivalis)**
Alvin Ananda Susetyo, Sri Hernawati, Dyah Indartin | 352-355

Optimasi Komposisi Polietilen Glikol dan Lesitin sebagai Kombinasi Surfaktan pada Sediaan Nanoemulsi Kafein (*Optimization of Polyethylene Glycol and Lecithin Composition as Surfactant Combination in the Caffeine Nanoemulsion*)

Dessy Dwi Risky Ayuningtias, Dwi Nurahmanto, Viddy Agustian Rosyidi
Fakultas Farmasi, Universitas Jember
Jalan Kalimantan 37, Jember 68121
e-mail korespondensi: dwinurahmanto.farmasi@unej.ac.id

Abstract

Caffeine is one of alkaloids that have the potential to skin cancer treatment. Caffeine is hydrophilic with log-P value of 0.07 that makes difficult to penetrate to the stratum corneum. Nanoemulsion is one of system which made to increase drug penetration. One of the important component in the nanoemulsion is a surfactant that acts as a unifier between the oil and water phases to form one phase that isotropic and thermodynamically stable. The presence of lipophilic component in the surfactant can affect the skin barrier disturb, thus increasing penetration. The aims of this study was to find the best composition of the PEG-400 and lecithin as surfactant combination to obtain a nanoemulsion that is safe, stable, and increasing penetration of caffeine. The experiment was conducted using a factorial design method which observed responses of flux value and viscosity deviation. The viscosity deviation and flux were analyzed using Design Expert 10.0 trial to determine the optimal formula of caffeine nanoemulsion. The results obtained optimal formula of nanoemulsion that has composition of PEG-400 as 32% and lecithin as 7% . Prediction of viscosity deviation and flux value of optimal formula was 0,034 cP and 0.514 $\mu\text{g cm}^{-2}\text{min}^{-1}$.

Keywords: *caffeine, nanoemulsion, PEG-400, lecithin*

Abstrak

Kafein merupakan golongan alkaloid yang memiliki potensi dalam pengobatan kanker kulit. Kafein bersifat hidrofil dengan nilai log-P sebesar -0,07 sehingga sukar untuk menembus *stratum corneum*. Nanoemulsi merupakan salah satu sistem yang dibuat untuk dapat meningkatkan penentrasi obat. Surfaktan merupakan salah satu komponen penting dalam nanoemulsi yang bertindak sebagai penyatu antara fase minyak dan air sehingga terbentuk satu fase yang stabil secara isotropik dan termodinamik. Adanya komponen lipofilik dalam surfaktan dapat mempengaruhi fungsi barier kulit sehingga meningkatkan penetrasi obat. Tujuan penelitian ini adalah untuk mencari komposisi terbaik dari kombinasi dua surfaktan yakni PEG-400 dan lesitin sehingga diperoleh nanoemulsi yang aman, stabil serta meningkatkan penetrasi kafein. Percobaan ini dilakukan menggunakan metode desain faktorial dimana respon yang diamati adalah nilai *flux* dan pergeseran viskositas. Nilai *flux* dan pergeseran viskositas selanjutnya dianalisis menggunakan *Desain Expert 10.0* untuk menentukan formula nanoemulsi kafein yang optimal. Hasil penelitian diperoleh formula optimal nanoemulsi adalah formula yang memiliki komposisi surfaktan PEG-400 sebanyak 32% dan lesitin sebanyak 7%. Prediksi nilai *flux* dan selisih viskositas pada nanoemulsi kafein formula optimal adalah sebesar 0,034 cP dan 0,514 $\mu\text{g cm}^{-2}\text{menit}^{-1}$

Kata kunci: kafein, nanoemulsi, PEG-400, lesitin

Pendahuluan

Kafein merupakan golongan alkaloid yang banyak ditemukan pada daun teh, kopi maupun coklat. Kafein secara topikal sering digunakan dalam kosmetik sebagai anti selulit [1]. Penelitian yang lain menyebutkan bahwa penggunaan kafein secara topikal dapat memberikan efek anti kanker dengan mekanisme meningkatkan apoptosis secara selektif pada sel kanker di daerah epidermis dan dermis [2]. Hal ini menunjukkan bahwa kafein merupakan senyawa potensial yang dapat digunakan dalam pengobatan kanker kulit.

Kafein memiliki nilai koefisien partisi sebesar -0,07 yang menunjukkan sifat hidrofilitas yang tinggi [3]. Hal ini menyebabkan kafein sukar menembus *stratum corneum* (SC). Peningkatan penetrasi kafein dapat dilakukan dengan memformulasikan sediaan dalam bentuk nanoemulsi. Melalui sistem nanoemulsi diharapkan dapat meningkatkan penetrasi kafein melalui SC sehingga mengefisienkan pengiriman menuju lapisan epidermis dan mengoptimalkan efek terapi yang diharapkan.

Salah satu komponen penting pada nanoemulsi adalah surfaktan. Surfaktan merupakan komponen yang berfungsi menurunkan tegangan muka antara fase air dan fase minyak sehingga akan terbentuk tetesan kecil yang stabil [4]. Adanya komponen lipofilik pada surfaktan juga akan mempengaruhi fungsi barier kulit sehingga akan meningkatkan penetrasi obat [5]. Tujuan penelitian ini adalah untuk menentukan komposisi terbaik dari dua jenis surfaktan yakni PEG-400 dan lesitin sehingga diperoleh formula nanoemulsi yang stabil serta mampu menghantarkan kafein terpenetrasi melalui SC.

Lesitin adalah salah satu jenis surfaktan alami yang diisolasi dari telur atau kedelai [6]. lesitin yang digunakan pada penelitian ini adalah yang diisolasi dari kedelai. Lesitin banyak digunakan secara luas sebagai pengemulsi pada pembuatan makanan, produk farmasetik, pemodifikasi viskositas pada kosmetik, *solubilizer*, *emulsifier*, penstabil dan *penetration enhancer* [7]. Lesitin mampu meningkatkan *flux* pengiriman obat melalui mekanisme peningkatan permeasi pada SC [8]. Jenis surfaktan lain yang digunakan dalam penelitian ini adalah PEG-400. PEG-400 banyak digunakan pada kosmetik sebagai agen pengemulsi, pemberi kelembapan dan sebagai surfaktan [9]. PEG-400 merupakan jenis surfaktan non ionik yang berpotensi sebagai

peningkat penetrasi melalui penurunan tegangan muka sehingga meningkatkan difusi obat melalui kulit.

Rancangan formula yang akan dibuat terdiri dari empat formula dimana pada tiap formula mengandung dua surfaktan dengan konsentrasi yang berbeda. Selanjutnya tiap formula akan diuji sifat fisika kimianya yang meliputi uji organoleptis, uji penentuan tipe nanoemulsi, uji viskositas, uji stabilitas, uji PH, uji penetapan kadar, serta uji penetrasi. Data hasil uji viskositas dan uji penetrasi akan diolah menggunakan software *Design Expert 10.0 trial* untuk mencari konsentrasi masing-masing surfaktan yang dapat menghasilkan formula optimal. Formula optimal yang telah ditentukan selanjutnya akan diuji karakteristiknya meliputi ukuran partikel, potensial zeta, distribusi ukuran dan morfologi partikel.

Metode Penelitian

Penelitian dilakukan secara eksperimental laboratorik menggunakan dua variabel bebas yakni variabel A untuk konsentrasi PEG-400 dan variabel B yang menggambarkan konsentrasi lesitin. Masing-masing variabel ditentukan aras atas dan aras bawahnya. Adapun variabel terikat adalah selisih viskositas serta jumlah obat yang terpenetrasi. Beberapa tahap yang akan dilakukan pada penelitian ini di antaranya: (1) pembuatan nanoemulsi kafein; (2) pengamatan mutu dan stabilitas fisika kimia nanoemulsi kafein; (3) uji penetrasi nanoemulsi; (4) analisis data; (5) penentuan formula optimal; (6) karakterisasi nanoemulsi formula optimal.

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah *hotplate*, *magnetic stirrer* (Ika c-mag HS7), pH meter (*Denver*), spektrofotometer UV-Vis (*Genesys 10S*), alat uji disolusi *Franz*, neraca analitik (*Adventure Ohaus*), *Zetasizer* (*Malvern Instruments*), *PSA* (*Particle Size Analyzer*) SZ 100 (*HORIBA*), piknometer, oven, lemari pendingin, viscometer *Ostwald*, dan alat-alat gelas.

Bahan yang digunakan adalah kafein (PT. Dexa Medica), PEG-400 (PT. Bratachem), benzil alkohol (Merck, USA), lesitin (PT. Bratachem), dan akuadestilata.

Sebanyak 1% kafein ditimbang, selanjutnya dilarutkan dalam benzil alkohol. Setelah semua kafein larut, campuran surfaktan ditambahkan kemudian diaduk hingga homogen menggunakan *magnetic stirrer*. Setelah seluruhnya tercampur ditambahkan fase air sesuai dengan jumlah yang telah ditentukan.

Rancangan percobaan konsentrasi PEG-400 dan Lesitin berdasarkan desain faktorial dinyatakan dalam Tabel 1.

Tabel 1. Rancangan formula nanoemulsi

Formula	Faktor A	Faktor B	Interaksi
1	18%	4%	+
A	32%	4%	-
B	18%	7%	-
Ab	32%	7%	+

Nanoemulsi yang telah dibuat, diamati tampilan fisiknya meliputi warna, kejernihan dan aroma. Nanoemulsi kafein juga diukur massa jenis, pH, viskositas, penetapan kadar serta stabilitasnya. Penetapan kadar nanoemulsi kafein dilakukan menggunakan metode spektrofotometri dengan melarutkan 10 µg/ml nanoemulsi kafein dalam dapar fosfat salin pH 7,4±0,05 kemudian diukur absorbansinya pada panjang gelombang 273 nm.

Uji stabilitas sediaan nanoemulsi dilakukan menggunakan metode *cycling test* dilakukan sebanyak enam siklus [10]. Parameter kestabilan dari pengujian ini adalah perubahan viskositas serta keterpisahan fase minyak dan fase air.

Uji penetrasi nanoemulsi dilakukan menggunakan *Franz diffusion cell*. Membran yang digunakan adalah kulit bagian abdomen tikus jantan galur wistar, berat ± 150 g, dengan usia 2-3 bulan. Media penetrasi adalah dapar fosfat salin pH 7,4 ± 0,05 dan suhu dijaga tetap pada 37 ± 0,5°C dengan pengadukan 200 rpm. Pengujian dilakukan selama 8 jam dengan selisih waktu pengambilan sampel adalah 15 sampai 60 menit. Absorbansi sampel selanjutnya diukur pada panjang gelombang 273 nm [10].

Jumlah kafein yang terpenetrasi per luas area difusi (µg/cm²) dapat dihitung dengan Persamaan 1.

$$Q = \frac{C_n V + \sum_{i=1}^{n-1} C_i \cdot S}{A} \dots\dots\dots(1)$$

Q = Jumlah kafein terpenetrasi (µg/cm²),

C_n = Konsentrasi kafein sampling menit ke n, (µg/mL)

$\sum_{i=1}^{n-1} C_i$ = Konsentrasi kafein sebelum menit ke n, (µg/mL)

V = Jumlah volum dalam sel difusi *franz* (mL),

S = Volum sampling (mL),

A = Luas area membran (cm²).

Selanjutnya kecepatan obat berpenetrasi dihitung sebagai *flux* yang dihitung menggunakan Persamaan 2.

$$J = \frac{M}{A \cdot t} \dots\dots\dots(2)$$

J = Flux (µg/cm²jam)

A = Luas area difusi (cm²)

M = Jumlah Kumulatif kafein yang melauai membran (µg)

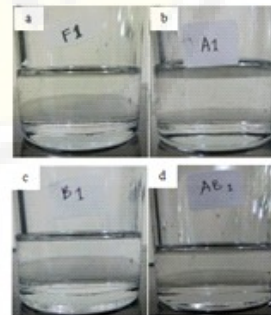
t = Waktu (menit)

Analisis data yang dilakukan adalah dengan menggunakan *Desain Expert trial 10.0*. Data yang diperoleh berupa selisih viskositas dan nilai *flux* sebagai respon kombinasi PEG-400 dan lesitin digunakan untuk membentuk *contour plot*. Selanjutnya dianalisis mengenai pengaruh masing-masing maupun interaksi faktor terhadap respon yang telah ditentukan.

Contour plot akan menghasilkan daerah dimana kisaran nilai tiap faktor dapat menghasilkan formula yang optimal yakni dengan viskositas yang rendah serta memiliki nilai *flux* yang besar. Berdasarkan data tersebut selanjutnya akan dibuat formula nanoemulsi kafein untuk kemudian dilakukan karakterisasi. yang meliputi ukuran partikel, distribusi partikel, potensial zeta, dan morfologi partikel. Ukuran partikel nanoemulsi diukur menggunakan *particle size analyzer* (PSA), sedangkan tipe mikroemulsi dianalisis dengan metode pewarnaan menggunakan metil biru.

Hasil Penelitian

Tampilan empat formula nanoemulsi yang dibuat ditunjukkan pada Gambar 1. Masing-masing formula nanoemulsi memiliki tampilan fisik yang sama.



Gambar 1. Hasil pembuatan empat fomula nanoemulsi kafein
a) formula 1; b) formula A;
c) formula B; d) formula AB

Hasil pengamatan organoleptis yang meliputi warna, kejernihan dan aroma. Formula nanoemulsi yang dibuat memiliki warna transparan, jernih dan memiliki aroma khas lesitin. Keseluruhan formula memiliki profil organoleptis yang sama.

Sifat fisika kimia dianalisis untuk memastikan keamanan sediaan terkait penggunaannya secara topikal. Parameter tersebut meliputi pH, massa jenis dan viskositas yang ditampilkan pada Tabel 2.

Tabel 2. Sifat fisika kimia nanoemulsi kafein

Formula	pH	Massa jenis (g/ml)	Viskositas (cP)
1	4,99±0,029	1,039 ±0,001	5,04 ± 0,148
A	5,37±0,066	1,064±0	6,57 ± 0,513
B	5,45±0,066	1,035±0,001	3,27 ± 0,278
AB	5,00±0,066	1,042±0	3,38 ± 0,080

Keterangan : Formula 1 = PEG-400 18% dan lesitin 4%; A = PEG-400 32% dan lesitin 4%; B = PEG-400 18% dan lesitin 7%; AB = PEG-400 32% dan lesitin 7%. Data disajikan dalam rata-rata ± SD (n = 3).

Seluruh formula nanoemulsi memiliki viskositas dengan rentang 3,3-5 cP dan rentang pH 5-5,5. Nilai viskositas yang ideal untuk sediaan nanoemulsi adalah berkisar 1-100 cP dan nilai dan rentang pH untuk sediaan topikal adalah 4,5-6,5 [10]. dengan demikian seluruh formula nanoemulsi telah memenuhi persyaratan nilai viskositas dan pH untuk sediaan topikal.

Selanjutnya hasil pengujian kadar nanoemulsi ditampilkan pada Tabel 3.

Tabel 3. Hasil uji kadar nanoemulsi kafein

Formula	Recovery (%)
1	110,00 ± 2,717
A	114,83 ± 5,077
B	107,23 ± 3,519
AB	114,40 ± 1,811

Keterangan: Nilai *recovery* nanoemulsi kafein formula 1 = PEG-400 18% dan lesitin 4%; A = PEG-400 32% dan lesitin 4%; B = PEG-400 18% dan lesitin 7%; AB = PEG-400 32% dan lesitin 7%. Data disajikan dalam rata-rata ± SD (n = 3).

Pengujian kadar yang dilakukan pada tiap formula yang masing-masing direplikasi sebanyak tiga kali. Seluruh formula menunjukkan hasil rata-rata *recovery* yang memenuhi persyaratan kadar zat aktif yakni 85 - 115% [11].

Selisih viskositas dihitung dengan mengurangkan viskositas awal dengan

viskositas sediaan setelah dilakukan uji stabilitas. Hasil selisih viskositas ditampilkan pada Tabel 4.

Tabel. 4 Selisih viskositas nanoemulsi sebelum dan sesudah uji stabilitas

Formula	Selisih viskositas (cP)
1	0,360 ± 0,017
A	1,753 ± 0,356
B	0,333 ± 0,331
AB	0,300 ± 0,02

Keterangan: Selisih viskositas nanoemulsi kafein formula 1 = PEG-400 18% dan lesitin 4%; A = PEG-400 32% dan lesitin 4%; B = PEG-400 18% dan lesitin 7%; AB = PEG-400 32% dan lesitin 7%. Data disajikan dalam rata-rata ± SD (n = 3).

Hasil selisih viskositas dapat menggambarkan stabilitas dari masing-masing formula. Semakin kecil perubahan viskositas formula nanoemulsi, maka dapat dikatakan formula tersebut semakin stabil. Dari Tabel 5 dapat diketahui formula AB memiliki perubahan viskositas paling kecil dibandingkan formula yang lain. Dengan demikian formula AB merupakan formula yang paling stabil.

Nilai flux diperoleh dengan menghitung jumlah kumulatif kafein yang terpenetrasi tiap menit melalui uji penetrasi. Nilai flux tiap formula nanoemulsi ditampilkan pada Tabel 5.

Tabel 5. Hasil pengujian *flux* nanoemulsi kafein

Formula	Nilai <i>flux</i> (µg cm ⁻² menit ⁻¹)
1	0,268 ± 0,020
A	0,247 ± 0,056
B	0,489 ± 0,072
AB	0,515 ± 0,106

Keterangan: Nilai *flux* nanoemulsi kafein formula 1 = PEG-400 18% dan lesitin 4%; A = PEG-400 32% dan lesitin 4%; B = PEG-400 18% dan lesitin 7%; AB = PEG-400 32% dan lesitin 7%. Data disajikan dalam rata-rata ± SD (n = 3).

Nilai selisih viskositas dan *flux* selanjutnya dianalisis menggunakan *Desain Expert 10.0 trial* untuk mengetahui formula yang dapat menghasilkan sediaan nanoemulsi yang optimal. Formula optimal nanoemulsi yang akan ditentukan adalah formula yang memiliki kriteria stabilitas baik yang ditunjukkan dengan selisih viskositas yang kecil serta memiliki nilai *flux* yang relatif besar.

Hasil analisis *Desain Expert 10.0 trial* menghasilkan beberapa solusi komposisi PEG-400 dan lesitin yang dapat menghasilkan

sediaan nanoemulsi dengan kriteria nilai viskositas dan *flux* yang telah ditentukan (Tabel 6). Komposisi kombinasi surfaktan yang dipilih adalah formula yang memiliki nilai *desirability* tertinggi. Pada penelitian ini kombinasi PEG-400 dengan konsentrasi 32% dan lesitin 7% dipilih sebagai komposisi surfaktan yang dapat menghasilkan formula optimal.

Tabel 6. Rekomendasi formula berdasarkan analisis *Desain Expert 10.0 trial*

No.	PEG	Lesitin	Δ Viskositas	Flux	<i>Desirability</i>
1	32,00	7,000	0,340	0,514	0,752
2	32,00	6,99	0,346	0,513	0,749
3	30,06	7,00	0,339	0,511	0,748
4	32,00	6,97	0,355	0,511	0,744

Berdasarkan solusi hasil optimasi, maka PEG-400 dengan konsentrasai 32% dan lesitin sebanyak 7% dipilih sebagai komposisi kombinasi surfaktan yang dapat menghasilkan formula nanoemulsi yang optimal. Sehingga komposisi formula optimal nanoemulsi ditampilkan pada Tabel 7.

Tabel 7. Komposisi formula optimal nanoemulsi kafein

Nama Bahan	Fungsi	Konsentrasi (%)
Kafein	Zat aktif	1
Benzil alkohol	Fase minyak	10
PEG-400	Surfaktan	32
Lesitin	Surfaktan	7
Air	Fase air	Hingga 100

Nanoemulsi formula optimal yang dibuat selanjutnya dianalisis sifat fisika kimianya sebagaimana yang ditampilkan pada Tabel 8. Seluruh sifat fisika kimia nanoemulsi memenuhi persyaratan sifat fisika kimia nanoemulsi dan sediaan topikal.

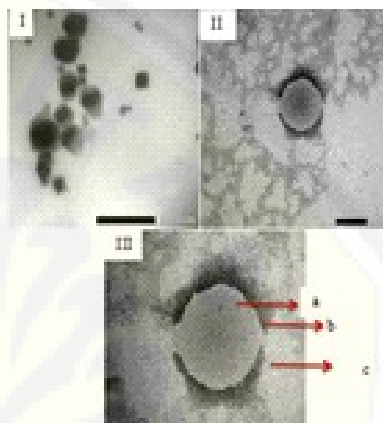
Tabel 8. Karakteristik formula optimal nanoemulsi kafein

Karakteristik nanoemulsi formula optimal	
pH	5,00 ± 0,066
Massa jenis	1,042 ± 0 g/mL
Viskositas	3,38 ± 0,08 cP
<i>Recovery</i>	114,40 ± 1,811%
Ukuran partikel	189,9 nm
Indeks polidispersitas	0,371
Potensial zeta	- 2 mV

Keterangan: Data pH, massa jenis, viskositas, *recovery* disajikan dalam rata-rata ± SD (n = 3).

Nanoemulsi formula optimal juga diamati morfologinya untuk mengetahui droplet yang terbentuk (Gambar 2). Hasil pengamatan morfologi menunjukkan droplet yang terbentuk dari nanoemulsi memiliki bentuk sferis. Bagian dalam berupa fase minyak yang mengandung bahan aktif yakni kafein yang dikelilingi oleh lapisan gelap yang merupakan lapisan surfaktan. Daerah bagian luar droplet berwarna cerah yang merupakan fase eksternal yakni fase air.

Pengujian untuk menentukan tipe mikroemulsi menggunakan zat warna metil biru. Hasil pengamatan ditampilkan pada Gambar 3.



Gambar 3. Morfologi nanoemulsi kafein
Keterangan Perbesaran I) 10.000x , II) 20.000x , III) 80.000x.
Bagian nanoemulsi a) Zat aktif dalam fase minyak, b) lapisan surfaktan, c) fase air.



Gambar 4. Tampilan nanoemulsi di bawah mikroskop pada perbesaran 400x

Hasil pengamatan menggunakan *Olympus BX53* tampak tetesan-tetesan berwarna jernih yang merupakan fase minyak dan latar berwarna biru yang merupakan fase air yang terwarnai dengan zat warna metil biru.

Pembahasan

Nanoemulsi kafein yang terbentuk dengan mengkombinasikan PEG-400 dan lesitin sebagai surfaktan menghasilkan tampilan sediaan yang jernih. Tampilan nanoemulsi yang jernih tersebut dikarenakan seluruh komposisi yang digunakan memiliki organoleptis yang jernih. Viskositas dan pH sediaan lebih dipengaruhi oleh jenis surfaktan yang digunakan. PEG-400 dan lesitin merupakan jenis surfaktan yang memiliki viskositas relatif rendah dan nilai pH yang sedikit asam.

Optimasi untuk menghasilkan formula nanoemulsi yang optimal adalah berdasarkan analisis menggunakan *Desain Expert 10.0 trial* dengan respon yang dianalisis adalah selisih viskositas dan nilai flux. Respon selisih viskositas merupakan parameter yang menggambarkan stabilitas nanoemulsi. Sedangkan respon flux merupakan parameter yang dapat menunjukkan efektifitas sediaan dalam menghantarkan zat aktif menembus lapisan SC.

Hasil selisih viskositas menunjukkan bahwa formula AB merupakan formula yang mengalami perubahan viskositas paling kecil. AB merupakan formula dengan konsentrasi PEG-400 dan lesitin pada aras tinggi. Konsentrasi surfaktan yang semakin tinggi (dalam rentang 10-40%) akan membentuk droplet yang semakin stabil dengan viskositas rendah yang mencukupi untuk pembentukan tetesan berukuran mikro.

Analisis ANOVA dilakukan untuk mengetahui faktor mana yang mempengaruhi pergeseran viskositas pada mikroemulsi. Hasil analisis ANOVA yang dilakukan menggunakan *Desain Experts 10.0 trial* menunjukkan baik faktor konsentrasi PEG-400 memiliki nilai signifikansi 0,0012; lesitin 0,001; serta interaksi faktor PEG-400 dan lesitin 0,0013. Nilai signifikansi dari seluruh faktor adalah <0.05. Hal ini menunjukkan bahwa masing-masing faktor serta interaksinya memberikan pengaruh yang bermakna terhadap pergeseran viskositas nanoemulsi. Dengan demikian perubahan konsentrasi PEG-400 dan lesitin serta interaksi keduanya akan mempengaruhi stabilitas dan menyebabkan perubahan yang signifikan terhadap pergeseran viskositas formula nanoemulsi.

Rata-rata nilai *flux* yang ditampilkan pada Tabel 6 menunjukkan formula AB merupakan formula yang memiliki nilai rata-rata flux tertinggi. Analisis ANOVA data flux menunjukkan

bahwa hanya faktor konsentrasi PEG-400 memiliki nilai signifikansi 0,962; lesitin 0,0003 dan interaksi faktor konsentrasi PEG-400 dan lesitin 0,593. Hanya faktor konsentrasi lesitin yang memberikan pengaruh bermakna terhadap *flux* penetrasi nanoemulsi yang dinyatakan dengan *Prob > F* kurang dari 0,05. Sedangkan faktor konsentrasi PEG-400 dan interaksi antara faktor PEG-400 dan lesitin memiliki pengaruh yang tidak signifikan terhadap *flux* kafein ($F > 0,05$).

Faktor konsentrasi lesitin memberikan pengaruh yang signifikan terhadap peningkatan nilai *flux* nanoemulsi. Penambahan PEG-400 memberikan pengaruh positif namun tidak signifikan terhadap *flux*. Demikian pula interaksi antara faktor A dan B memberikan efek positif yang tidak signifikan terhadap *flux* nanoemulsi. Adanya komponen fosfolipid pada lesitin dapat mengganggu struktur lamelar kulit sehingga meningkatkan fluiditas membran kulit dan memberi jalan terhadap masuknya obat [12].

Hasil optimasi *Desain Experts 10.0 trial* untuk menentukan formula optimal menghasilkan solusi konsentrasi PEG-400 dan lesitin yang direkomendasikan (Tabel 7). Berdasarkan hasil optimasi, diperoleh formula optimal dengan konsentrasi PEG-400 sebanyak 32% dan lesitin sebanyak 7%. Formula optimal yang diperoleh dari analisis menggunakan *Desain Experts 10.0 trial* sama dengan komposisi nanoemulsi formula AB. Komposisi nanoemulsi kafein formula optimal ditampilkan pada tabel 8.

Ukuran partikel nanoemulsi kefein formula optimal adalah 189,9 nm. Ukuran ini memenuhi persyaratan ukuran partikel untuk nanoemulsi yakni berkisar antara 10-200 nm [13].

Nanoemulsi formula optimal memiliki indeks polidispersitas sebesar 0,371 yang menunjukkan bahwa nanoemulsi merupakan sistem monodispersi. Sistem dengan monodispersi memperlihatkan distribusi partikel yang cenderung sempit dengan tingkat keseragaman yang baik. Sistem monodispersi cenderung stabil dibandingkan polidispersi, karena sistem polidispersi cenderung membentuk agregat [14]. Nilai potensial zeta adalah sebesar -2.0 mV. Nilai ini tidak memenuhi kriteria nilai potensial zeta yang baik. Suatu artikel dikatakan stabil apabila memiliki nilai potensial zeta yang lebih besar dari +30 mV atau lebih kecil dari -30 mV. Nilai negatif yang diperoleh dalam formula disebabkan oleh jenis surfaktan yang digunakan.

Pengujian tipe nanoemulsi menggunakan menunjukkan warna biru yang larut dan menyebar setelah ditetesi *metilen blue* (Gambar 4). Hal ini menunjukkan bahwa nanoemulsi yang dibuat memiliki tipe minyak dalam air (M/A). Pengamatan di bawah mikroskop juga menunjukkan penampakan butiran droplet fase minyak berwarna jernih mengkilat dengan latar sekeliling berwarna biru.

Simpulan dan Saran

Kesimpulan dari penelitian ini adalah peningkatan konsentrasi PEG-400, lesitin, dan interaksi keduanya mempengaruhi perubahan viskositas nanoemulsi kafein secara signifikan. Peningkatan nilai *flux* secara signifikan hanya dipengaruhi oleh peningkatan konsentrasi lesitin sedangkan PEG-400 serta interaksinya dengan lesitin tidak memberi pengaruh signifikan terhadap peningkatan nilai *flux* nanoemulsi.

Formula nanoemulsi kafein memiliki formula optimal kombinasi surfaktan dengan konsentrasi PEG-400 sebanyak 32% dan konsentrasi lesitin sebesar 7% dengan prediksi pergeseran viskositas sebesar 0,34 cP dan nilai *flux* 0,514 $\mu\text{g cm}^{-2} \text{menit}^{-1}$.

Formula optimal nanoemulsi kafein memiliki nilai pH sebesar $5,00 \pm 0,066$, massa jenis sebesar 1,042, viskositas 3,38 cP dan kadar kafein 114,40%. Secara morfologi, nanoemulsi formula optimal memiliki bentuk droplet sferis dengan ukuran 198,9 nm, indeks polidispersitas sebesar 0,371 (monodispersi) dan bertipe (m/a).

Adanya pengembangan formula dengan menambahkan bahan-bahan lain yang dapat meningkatkan penetrasi nanoemulsi, serta memformulasikan sediaan dalam bentuk gel, *lotion* atau krim.

Daftar Pustaka

- [1] Velasco MVR, Tano CT, Machado-Santelli GC, Consiglieri VO, Kaneko TM, dan A. R. Baby AR. Effects of caffeine dan siloxanetriol alginate caffeine, as anticellulite agents, on fatty tissue. *J. Dermatol. Sci.* 2008; 7: 23–29
- [2] Lu YP, Lou YP, Li XH, Xie JG, Lin Y, Conney AH. Stimulatory effect of topical application of caffeine on UVB-induced apoptosis in the epidermis of p53 dan bax knockout mice. *Cancer Res.* 2004; 64: 5020-5027.
- [3] Moffat AC, Osselton MD, Widdop B, Galichet LY. *Clarke's analysis of drugs dan poisons*, Third edition. UK: Pharmeceutical Press. 2005
- [4] Rhee YS, Choi JS, Park ES, dan Chi SC. Transdermal delivery of kafein using microemulsions. *Int. J. Pharm.* 2001; 228: 161–170.
- [5] Kale NJ, Loyd V, Allen JR. Studies on microemulsion using brij 96 as surfactant dan glycerin, ethylene glycol dan propylene glycol as cosurfactants. *Int. J. Pharm.* 1989; 57: 87-93.
- [6] Varshosaz J, Danalib S, Tabbakhian M, Ebrahimzadeh N. Development of lecithin nanoemulsion based organogels for permeation enhancement of metoprolol through rat skin. *J. Nanomater.* 2013; 10: 31-39.
- [7] American Lecithin Company. *Lecithins and Phospholipids. A Simple Guide to Use dan Selection.* 2009.
- [8] Guo J, Ping Q, Sun G, Jiao C. Lecithin vesicular carriers for transdermal delivery of cyclosporin A. *Int. J. Pharm.* 2000; 194: 201–207.
- [9] Colipa. *The european cosmetic toiletry and perfumery association. Cosmetic Frame Formulations.* 2000.
- [10] Purnamasari SD. *Formulasi dan uji penetrasi natrium diklofenak dalam emulsi dan mikroemulsi menggunakan virgin coconut oil (VCO) sebagai fase minyak.* Skripsi. 2012. Universitas Indonesia.
- [11] USP 32 – NF 27. *United states pharmacopeia and the National formulary. rockville (MD): The United States Pharmacopeial Convention.* 2009.
- [12] Fox T, Lizeele. Transdermal drug delivery enhancement by compounds of natural origin. *Molecules.* 2011; 16:10507-10540.
- [13] Grampurohit N, Ravikumar P, Mallya R. Microemulsions for topical use. A review. *Indian J. Pharm. Educ.* 2010.
- [14] Rahmawanti Y, Anwar E, Bahtiar A. Formulasi gel menggunakan serbuk daging ikan haruan (*Channa striatus*) sebagai penyembuh luka. *Media Farmasi.* 2014; 11 (1):29–40.