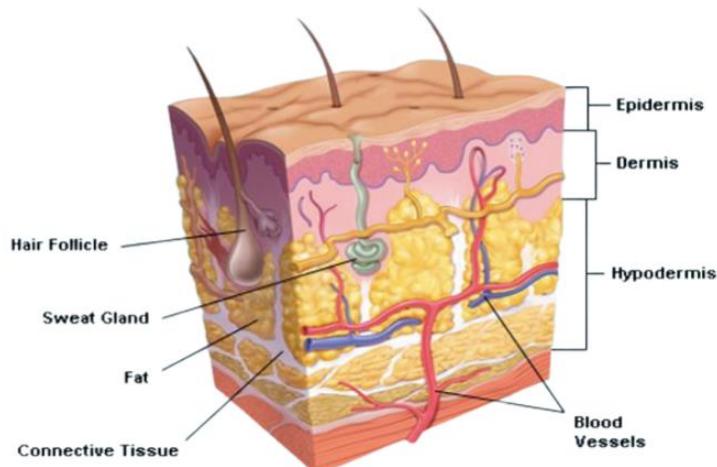


BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kulit

Kulit merupakan organ terbesar dan paling mudah terlihat pada tubuh manusia. Kulit berperan sebagai pelindung utama yang membentuk lapisan penghalang untuk menjaga tubuh dari berbagai pengaruh lingkungan sekaligus mencerminkan kondisi kesehatan individu (Haerani *et al.*, 2018). Kulit terdiri atas jaringan epitel yang kompleks, dengan sifat elastis dan sensitif. Jenis serta warnanya beragam, dipengaruhi oleh faktor-faktor seperti iklim, ras, jenis kelamin, dan usia (Lai-Cheong & McGrath, 2017). Kulit merupakan jaringan lapisan luar yang melapisi dan melindungi permukaan tubuh. Sebagai organ sensorik, kulit dilengkapi dengan reseptor untuk merasakan panas, dingin, sentuhan, tekanan, serta nyeri. Pada manusia, luas kulit rata-rata mencapai 2 meter persegi, dengan berat sekitar 10 kilogram termasuk lemak, atau 4 kilogram tanpa lemak, yang setara dengan sekitar 16% dari total berat tubuh. Ketebalan kulit bervariasi, dengan area paling tebal mencapai 6,6 milimeter pada telapak tangan dan kaki, serta area paling tipis hanya 0,5 milimeter pada bagian penis. Kulit terdiri atas berbagai komponen, termasuk rambut, kuku, kelenjar keringat, kelenjar minyak, pembuluh darah, pembuluh limfa, saraf, dan otot. Kulit juga berperan sebagai indikator kondisi tubuh, di mana perubahan seperti pucat, kekuningan, atau kemerah dapat memberikan gambaran umum tentang kesehatan seseorang. Suhu kulit dapat meningkat akibat gangguan kulit atau faktor psikologis seperti stres, ketakutan, atau kemarahan, yang memengaruhi respons dan tampilan kulit (Widowati *et al.*, 2020).

2.1.1 Stuktur Kulit



Gambar 2.1 Struktur kulit (Sayogo *et al.*, 2017).

Kulit terdiri dari tiga lapisan utama, yaitu:

1. Epidermis

Epidermis adalah bagian paling luar dari kulit yang terdiri atas lapisan epitel pipih. Unsur utama epidermis meliputi keratinosit, yaitu sel tanduk, serta melanosit. Lapisan ini berperan sebagai pelindung tubuh terhadap infeksi. Epidermis memiliki ketebalan yang bervariasi, mulai dari 400–600 µm pada kulit tebal, seperti di telapak tangan dan kaki, hingga 75–150 µm pada kulit tipis. Struktur epidermis didominasi oleh sel-sel epidermis, serat kolagen, dan sedikit serat elastis (Widowati *et al.*, 2020).

2. Dermis

Dermis, atau disebut juga cutan (*cutaneus*), adalah lapisan kulit yang terletak di bawah epidermis (Widowati *et al.*, 2020). Dermis, dengan ketebalan biasanya ≥ 1 mm, merupakan bagian utama dari kulit yang berperan penting dalam memberikan elastisitas dan kekuatan. Lapisan ini terutama terdiri atas fibroblas yang berada dalam matriks ekstraseluler yang kaya akan protein struktural, seperti kolagen dan elastin. Selain itu, dermis juga mengandung berbagai jenis sel imun, termasuk makrofag dan sel dendritik dermal (Ng & Lau, 2015). Dermis papiler berada tepat di bawah lapisan sambungan dermoepidermal dan terdiri dari serat kolagen yang tersusun secara longgar.

Sementara itu, dermis retikuler tersusun dari kumpulan serat kolagen yang lebih tebal dan terorientasi sejajar dengan permukaan kulit (Gilaberte *et al.*, 2016).

3. Hipodermis

Hipodermis adalah lapisan terdalam dari kulit, meskipun pada beberapa area kulit tipis, seperti kelopak mata, lapisan ini tidak ditemukan. Hipodermis mengandung pembuluh darah besar serta pembuluh limfatik (Ng & Lau, 2015). Hipodermis berperan sebagai penyimpan energi, melindungi kulit dari benturan, serta memberikan fleksibilitas dengan memungkinkan pergerakan kulit di atas struktur yang berada di bawahnya. Lapisan ini sebagian besar terdiri atas adiposit yang tersusun dalam bentuk lobulus, yang dipisahkan oleh jaringan ikat fibrosa yang dikenal sebagai septa (Gilaberte *et al.*, 2016). Hipodermis adalah lapisan terdalam kulit yang kaya akan sel-sel liposit, yang berfungsi menghasilkan lemak dalam jumlah besar. Jaringan ikat di bawah kulit ini berperan sebagai bantalan pelindung atau penyangga untuk melindungi organ tubuh bagian dalam dari benturan (Widowati *et al.*, 2020).

2.1.2 Fungsi Kulit

Kulit memiliki fungsi utama sebagai penghalang untuk mencegah masuknya patogen asing, melindungi tubuh dari efek merusak sinar matahari, serta melawan paparan fisik atau bahan kimia berbahaya lainnya. Selain itu, kulit berperan penting dalam menjaga keseimbangan cairan dengan mencegah kehilangan air dan cairan ekstraseluler. Fungsi lainnya yang tak kalah penting meliputi pengaturan suhu tubuh, mendeteksi rangsangan sensorik, menyerap sejumlah zat tertentu, mendukung respons imun, serta berkontribusi dalam sintesis hormone (Gilaberte *et al.*, 2016). Fungsi utama kulit adalah memisahkan lingkungan fisiologis internal tubuh dari lingkungan eksternal yang bersifat non-fisiologis. Secara sederhana, kulit berfungsi untuk menjaga agar bagian dalam tubuh tetap terlindungi dan terpisah dari faktor eksternal. Termoreseptor yang terdapat pada kulit mampu mendeteksi perubahan suhu panas maupun dingin, lalu mengirimkan sinyal sensorik ke hipotalamus. Hipotalamus kemudian

mengaktifkan mekanisme pengaturan suhu tubuh guna mempertahankan homeostasis suhu (Ng & Lau, 2015).

2.1.3 Sistem Penghantaran Obat Melalui Kulit

Transdermal drug delivery system (TDDS) telah menjadi salah satu metode non-invasif untuk memasukkan obat ke dalam tubuh melalui kulit, berbeda dengan metode konvensional seperti suntikan berbasis jarum. TDDS memungkinkan pengaturan pelepasan obat sesuai dengan kebutuhan penggunaannya. Keunggulan utama dari metode ini adalah sifatnya yang non-invasif, sehingga mengurangi rasa sakit dan ketidaknyamanan pada pasien. Hal ini membuat TDDS menjadi pilihan yang aman dan praktis untuk pemberian obat, terutama bagi anak-anak maupun lansia(Jeong *et al.*, 2021). TDDS memiliki dampak yang besar dalam distribusi berbagai agen terapeutik, khususnya dalam pengelolaan nyeri, terapi hormon, serta pengobatan gangguan kardiovaskular dan sistem saraf pusat (Roohnikan *et al.*, 2019).

Karakteristik struktural ini dapat dijelaskan berdasarkan prinsip-prinsip sifat fisikokimia yang bertujuan untuk meningkatkan efisiensi penghantaran obat melalui kulit. Namun, keberadaan sistem vaskular pada lapisan dermis dapat menjadi hambatan bagi penghantaran transdermal. Antarmuka antara jaringan kulit dan pembuluh darah manusia terdiri dari lapisan sel endotel setebal satu sel, yang berujung pada lengkung papiler pleksus arteriovena superfisial di dekat perbatasan dermal-epidermal di bagian atas dermis (Jeong *et al.*, 2021). Oleh karena itu, tantangan utama dalam penggunaan TDDS adalah mengatasi hambatan yang ditimbulkan oleh stratum korneum, memastikan obat dapat menembus jaringan kulit, serta melewati jaringan seluler dan pembuluh darah untuk mencapai area target. Kendalanya terletak pada fakta bahwa hanya sebagian kecil obat yang mampu menembus jaringan kulit dengan efektif (Kováčik *et al.*, 2020).

Untuk mengatasi tantangan tersebut, berbagai teknik inovatif dalam TDDS telah dikembangkan secara intensif dan mulai diakui sebagai metode penghantaran obat yang menjanjikan. Selain itu, inovasi ini dapat memberikan

keunggulan kompetitif dibandingkan metode pemberian obat lainnya, terutama dalam hal akurasi dosis, efisiensi biaya, serta efektivitas terapeutiknya (Patel *et al.*, 2018). TDDS yang menggunakan perangkat khusus dikenal sebagai sistem penghantaran transdermal aktif, yang terbukti mampu mengantarkan obat secara cepat dan efektif ke dalam kulit. Selain itu, versi TDDS yang telah ditingkatkan ini dapat mempercepat pencapaian efek terapeutik dari obat yang diberikan (Jeong *et al.*, 2021).

2.2 Luka Bakar

Luka bakar adalah jenis cedera yang sangat serius dan menyakitkan, yang sering dialami oleh kelompok rentan seperti anak-anak, penyandang disabilitas, dan lansia. Jumlah kasus luka bakar pada masyarakat lanjut usia terus meningkat. Cedera ini merupakan jenis cedera yang paling sering terjadi keempat setelah kecelakaan lalu lintas, terjatuh, dan kekerasan fisik (Radzikowska-Büchner *et al.*, 2023). Cedera bakar terjadi ketika kulit bersentuhan dengan sumber panas. Beberapa penyebab luka bakar meliputi suhu tinggi, arus listrik, gesekan, radiasi, dan bahan kimia. Luasnya area tubuh yang terbakar memengaruhi tingkat keparahan dan angka kematian pada pasien. Selain itu, faktor-faktor penting seperti lokasi luka, suhu sumber panas, dan durasi paparan juga sangat berpengaruh pada tingkat keparahan cedera, dengan interaksi sinergis antara keduanya (Żwierello *et al.*, 2023).

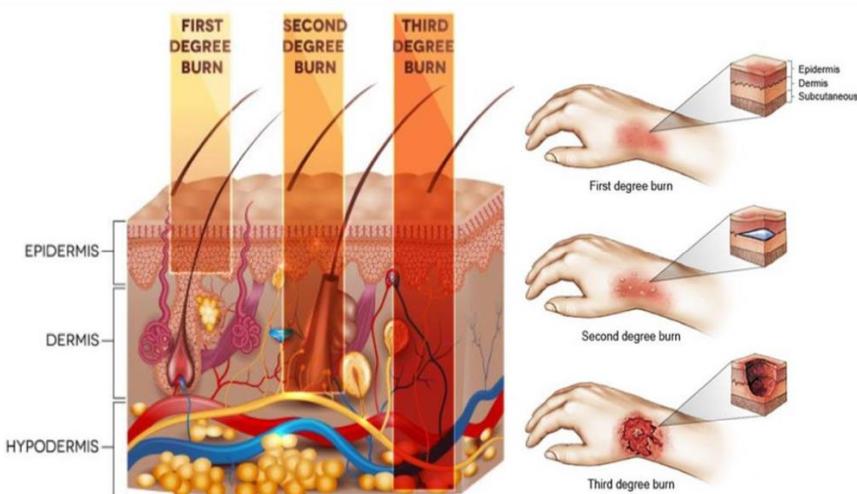
Luka bakar memiliki dampak yang sangat serius karena kulit adalah organ tubuh terbesar, yang mencakup sekitar 8% dari berat badan manusia. Dengan luas permukaan antara 1,2 hingga 2,2 m² dan ketebalan 0,5 hingga 4,0 mm, kulit terdiri dari beberapa lapisan, yaitu epidermis di permukaan, dermis (terdiri dari lapisan papiler dan retikuler), serta jaringan subkutan, yang masing-masing menjalankan fungsi fisiologis yang berbeda (Radzikowska-Büchner *et al.*, 2023).

Luka bakar dapat dibedakan menjadi "luka bakar parsial" dan "luka bakar penuh". Pada luka bakar parsial superfisial, yang hanya merusak epidermis dan lapisan luar dermis, sebagian besar struktur apendiks tetap utuh, sehingga

pemulihan dapat terjadi dengan cepat (10-14 hari) dan risiko terbentuknya jaringan parut rendah. Sebaliknya, jika luka bakar menjangkau lapisan dermis yang lebih dalam, dengan kerusakan apendiks yang lebih besar, proses regenerasi epitel membutuhkan waktu lebih lama (3-6 minggu) dan berisiko tinggi menyebabkan jaringan parut hipertrofik. Luka bakar ketebalan penuh melibatkan kerusakan pada seluruh lapisan kulit dan biasanya memerlukan tindakan bedah untuk memastikan penyembuhan yang optimal (Żwierelło *et al.*, 2023).

2.2.1 Derajat Luka Bakar

Luka bakar derajat I ditandai dengan kemerahan pada kulit tanpa meninggalkan bekas luka, yang hanya memengaruhi lapisan epidermis dan disertai rasa sakit. Luka bakar derajat II dibagi menjadi luka bakar ketebalan parsial superfisial (SPT) dan luka bakar ketebalan parsial dalam (DPT). SPT menyebabkan nyeri dan pengisian kapiler serta melibatkan epidermis dan dermis papiler, sementara DPT lebih dalam, merusak dermis retikuler dan struktur adneksa. Luka bakar derajat III, atau luka bakar ketebalan penuh, merusak seluruh lapisan epidermis dan dermis, serta meluas ke jaringan subkutan, otot, dan tulang (Abubakar *et al.*, 2020).



Gambar 2.2 Derajat Luka bakar (Owda *et al.*, 2019).

2.2.2 Luas Permukaan Tubuh Total

Total Body Surface Area (TBSA) pada luas luka bakar umumnya dihitung dalam persen menggunakan metode aturan sembilan, yang memperkirakan

bahwa bagian-bagian tubuh tertentu menyumbang 9% (atau kelipatannya) dari total luas permukaan tubuh. Sebagai contoh, setiap lengan 9%, setiap kaki 18%, batang tubuh 36% (18% untuk punggung dan 18% untuk bagian depan), kepala 9%, dan alat kelamin 1% pada orang dewasa. Pada anak-anak, angka-angka ini sedikit berbeda. Keputusan untuk merawat pasien luka bakar biasanya dilakukan oleh spesialis di pusat perawatan luka bakar, dengan prosedur yang bervariasi tergantung pada standar dan kualitas layanan di setiap negara (Radzikowska-Büchner *et al.*, 2023).

2.3 Daun Salam (*Syzygium polyanthum*)

Syzygium polyanthum, yang lebih dikenal sebagai daun salam merupakan tanaman tropis yang umumnya tumbuh di Asia Tenggara. Tanaman ini biasanya berupa pohon kecil atau semak dengan daun lebar berwarna hijau mengkilap. Di Indonesia, Malaysia, dan Thailand, daun salam sering digunakan sebagai rempah dan bumbu dalam masakan. Selain itu, *Syzygium polyanthum* diketahui memiliki sejumlah manfaat Kesehatan (Agusmansyah, 2021). Indonesia memiliki kekayaan keanekaragaman hayati tanaman yang sangat melimpah, berkat letaknya yang berada di sepanjang garis khatulistiwa. Masyarakat adat di Indonesia telah lama menggunakan ramuan tradisional untuk menjaga Kesehatan (Hasan *et al.*, 2020).

2.3.1 Klasifikasi



Gambar 2.3 Daun salam (*Syzygium polyanthum*) (Anggraini *et al.*, 2020).

Daun Salam (*Syzygium polyanthum*) memiliki klasifikasi tanaman sebagai berikut :

Kingdom : *Plantae*

Divisi : *Spermatophyta*

Subbdivisio : *Angiospermae*

Class : *Dicotyledoneae*

Ordo : *Myrales*

Family : *Myrtaceae*

Genus : *Syzygium*

Species : *Syzygium polyanthum*

2.3.2 Kandungan

Daun ini mengandung senyawa metabolit sekunder seperti saponin, terpenoid, alkaloid, pelifenol, flavonoid, dan minyak atsiri (Hartanti *et al.*, 2019). Daun salam mengandung berbagai jenis flavonoid, seperti *quercetin*, *kaempferol*, *myricetin*, dan *luteolin*. Flavonoid yang terkandung dalam daun salam memiliki sifat antioksidan dan antiinflamasi yang kuat. Kandungan flavonoid dalam *Syzygium polyanthum* memberikan berbagai manfaat kesehatan, termasuk melindungi sel dari kerusakan akibat radikal bebas, mendukung kesehatan jantung, dan mengurangi risiko penyakit degeneratif seperti kanker (Agusmansyah, 2021).

2.3.3 Aktivitas Farmakologi

Secara turun-temurun, rebusan daun salam (*Syzygium polyanthum*) telah digunakan sebagai obat rumahan untuk mengatasi masalah seperti hipercolesterolemia, diabetes melitus, dan hipertensi (Hasan *et al.*, 2020). Daun

salam telah lama digunakan secara tradisional sebagai obat atau agen terapi yang efektif terhadap berbagai penyakit, termasuk penyakit kulit (Ramli *et al.*, 2017). Beberapa penelitian mengungkapkan bahwa daun salam dapat membantu menurunkan kadar gula darah, serta memperkuat sistem imun. Daun salam juga kaya akan berbagai jenis vitamin, termasuk vitamin C, A, E, B6, thiamin, riboflavin, niacin, B12, dan asam folat. Selain itu, daun salam mengandung mineral penting seperti selenium, magnesium, kalsium, seng, besi, fosfor, natrium, dan kalium (Kesehatan Masyarakat Seroja Husada *et al.*, 2024).

2.4 Ekstraksi

Ekstraksi senyawa kimia adalah langkah krusial dalam pembuatan formulasi tanaman. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa ekstrak daun *Syzygium polyanthum* yang menggunakan pelarut etanol 96%, meskipun sama, menghasilkan aktivitas antioksidan yang berbeda tergantung pada metode ekstraksi yang digunakan. Aktivitas ini sangat dipengaruhi oleh senyawa kimia yang berhasil diekstraksi. Untuk mencapai reproduksibilitas yang memadai, proses ekstraksi yang tepat perlu distandarisasi (Hartanti *et al.*, 2019). Pemilihan pelarut yang tepat sangat penting dalam ekstraksi untuk memperoleh konstituen kimia *Syzygium polyanthum* dengan cepat, serta memaksimalkan manfaat kesehatannya berdasarkan bioaktivitas. Pilihan pelarut bergantung pada bagian tanaman yang digunakan, ketersediaan pelarut, dan jenis konstituen bioaktif yang diinginkan. Faktor-faktor seperti tingkat ekstraksi, keragaman senyawa yang diperoleh, kemudahan dalam penanganan ekstrak, serta efisiensi biaya, turut mempengaruhi keputusan pemilihan pelarut (Nortjie *et al.*, 2022).

2.4.1 Macam-macam Metode Ekstraksi

1. Maserasi

Maserasi adalah teknik yang sederhana dan banyak digunakan, namun memiliki kelemahan terkait waktu ekstraksi yang panjang. Komponen-komponen yang mudah menguap dapat diekstraksi menggunakan metode ini. Sebaiknya, proses ini dilakukan dalam wadah tertutup untuk

mengurangi kehilangan pelarut akibat penguapan, karena ekstrak pekat yang terbentuk akibat penguapan pelarut tidak diinginkan (Bitwell *et al.*, 2023). Kandungan antioksidan dalam ekstrak *Syzygium polyanthum* yang diperoleh melalui maserasi lebih rendah dibandingkan dengan sonikasi dan ekstraksi Soxhlet. Hal ini kemungkinan disebabkan oleh durasi ekstraksi yang lebih lama pada maserasi, yang dapat menghidrolisis fitokimia dan menurunkan aktivitas antioksidan (Nurlely *et al.*, 2024).

2. Perkolasi

Perkolasi merupakan proses yang berlangsung terus-menerus untuk mengganti pelarut yang sudah jenuh, yang memungkinkan ekstraksi metabolit sekunder yang lebih efektif berkat aliran pelarut yang terus-menerus dan segar (Wigati *et al.*, 2022).

3. Soxhlet

Ekstraksi Soxhlet merupakan metode ekstraksi kontinu otomatis yang efisien, memerlukan volume dan waktu pelarut yang lebih sedikit. Selain itu, metode ini memungkinkan ekstraksi molekul dengan kelarutan sedang hingga rendah jika pelarut yang tepat dipilih dengan cermat (Wong *et al.*, 2014). Dengan penggunaan suhu tinggi dan waktu ekstraksi yang panjang, metode ini dapat menyebabkan degradasi beberapa senyawa yang *sensitif* terhadap panas (Zhang *et al.*, 2018).

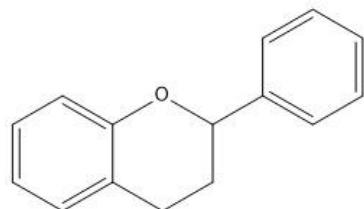
4. Refluks

Metode refluks adalah teknik ekstraksi yang efisien, biaya rendah, dan mudah diterapkan dalam skala industri. Ekstraksi dengan metode refluks dapat menghasilkan rendemen yang lebih tinggi. Hal ini karena penggunaan panas dalam proses ini, yang membantu melarutkan senyawa-senyawa dalam simplisia (Pagalla, 2024).

2.5 Senyawa Daun salam (*Syzygium polyanthum*)

Daun salam mengandung flavonoid, senyawa polifenol alami yang memiliki sifat antioksidan dan antiinflamasi. Flavonoid ditemukan dalam berbagai tanaman,

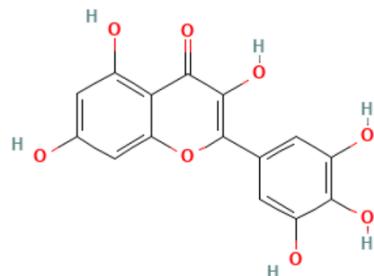
buah-buahan, teh, dan minuman anggur. Senyawa ini dapat menurunkan kadar kolesterol dan trigliserida dalam darah serta melindungi arteri dari kerusakan.



Gambar 2. 4 Stuktur Flavonoid (Kumar & Pandey, 2013)

Salah satu senyawa dalam flavonoid, yaitu *myricetin*, memiliki kemampuan untuk mengurangi peradangan (Hasan, Lindarto, *et al.*, 2020).

2.5.1 Myricetin



Gambar 2.5 Sturktur Myricetin (PubChem)

Myricetin adalah flavonoid yang termasuk dalam kelompok flavonol, dengan rumus kimia $3, 5, 7\text{-Trihydroxy-2-(3, 4, 5-trihydroxy phenyl)-4-chromenone}$. Beberapa penelitian menyarankan bahwa myricetin memiliki kekuatan antioksidan yang lebih tinggi dibandingkan *quercetin*. Sebagai flavonoid alami yang larut dalam lemak, *myricetin* dapat menembus stratum korneum dengan relatif cepat (Shaikh & Lodhi, 2024). *Myricetin*, yang ditemukan pada berbagai tanaman obat, telah diketahui memiliki sejumlah aktivitas biologis, termasuk sifat antiinflamasi, antidiabetes, antioksidan, antihipertensi, dan anti-alergi (Elshamy *et al.*, 2020).

Myricetin mempercepat transisi dari respons inflamasi ke antiinflamasi, yang membantu mempercepat proses penyembuhan. Pengobatan dengan

myricetin secara signifikan *Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α)* yang meningkat dan menurunkan kadar *Interleukin-1 Beta (IL-1 β)*. *TNF- α* dan *IL-1 β* adalah sitokin inflamasi yang memiliki peran penting dalam fase awal proses penyembuhan luka (Elshamy *et al.*, 2020). *TNF- α* memiliki peran ganda, yaitu memperlambat perkembangan granulasi di sekitar luka serta menginduksi proses penyembuhan. Pengobatan dengan *myricetin* secara signifikan mempercepat proses penyembuhan luka, yang terlihat jelas melalui evaluasi morfologi. Pengukuran persentase penyembuhan menunjukkan bahwa *myricetin* dapat menormalkan mediator inflamasi dengan mengurangi kadar sitokin pro-inflamasi seperti *TNF- α* dan *IL-1 β* (Elshamy *et al.*, 2020). Aktivitas antiinflamasi *myricetin* bekerja melalui jalur pensinyalan *Nuclear factor kappa B (NF- κB)*, yang merupakan faktor transkripsi yang mengatur ekspresi gen-gen yang terlibat dalam respon inflamasi (Grenier *et al.*, 2015).

Peningkatan kadar hidroksiprolin pada luka yang diobati dengan nanoemulsi yang mengandung *myricetin* menunjukkan adanya peningkatan sintesis kolagen, yang pada gilirannya mempercepat proses penyembuhan luka (Shaikh & Lodhi, 2024).

2.6 Nanoteknologi

Teknologi nanopartikel adalah metode penghantaran obat terbaru yang mengubah partikel menjadi ukuran nanometer, dengan rentang ukuran antara 1 hingga 1000 nm (Jafar *et al.*, 2022). Nanoteknologi melibatkan pendekatan multidisiplin yang mencakup penciptaan dan penerapan berbagai sistem dengan ukuran pada skala nanometer (Anjum *et al.*, 2024). Teknologi ini memiliki potensi besar dalam pengolahan tanaman industri dan produk sampingan untuk mengekstraksi senyawa aktif biologis yang bernilai (Jivan & Abbasi, 2019). Nanoteknologi mempengaruhi kehidupan manusia sehari-hari dengan berbagai manfaat yang luas dan beragam. Namun, karena paparan manusia yang meluas terhadap partikel nano, muncul kekhawatiran serius mengenai potensi risiko kesehatan dan lingkungan. Kekhawatiran ini telah mendorong pengembangan

disiplin ilmu baru, seperti nanotoksikologi dan nanomedisin. Nanotoksikologi mempelajari potensi dampak kesehatan negatif dari partikel nano. Sementara itu, nanomedisin, yang meliputi bidang seperti rekayasa jaringan, biomaterial, biosensor, dan bioimaging, dikembangkan untuk mengeksplorasi manfaat dan risiko bahan nano dalam aplikasi medis dan perangkat Kesehatan (Hulla *et al.*, 2015). Nanoteknologi secara bertahap namun signifikan telah merambah berbagai industri di seluruh dunia. Percepatan revolusi teknologi ini terutama terlihat di negara-negara maju, di mana pasar berbasis nano berkembang pesat dalam dekade terakhir. Meskipun bukan konsep baru, nanoteknologi kini telah berkembang menjadi teknologi yang sangat serbaguna (Malik *et al.*, 2023).

Selama dekade terakhir, penelitian tentang pengiriman obat menggunakan nanomaterial telah berkembang pesat, memberikan hasil yang menjanjikan, terutama dalam pengiriman obat secara transdermal (Roohnikan *et al.*, 2019). Dengan kemajuan nanoteknologi, nanopartikel kini dianggap sebagai pembawa obat yang ideal, berkat kemampuan mereka untuk memberikan pelepasan obat yang lama dan terkontrol, serta melindungi obat dari degradasi kimia dan proteolitik. Selain itu, permukaan nanopartikel dapat dimodifikasi dengan ligan yang spesifik untuk jaringan atau organ tertentu, memungkinkan pengiriman obat yang lebih terarah (Mohapatra *et al.*, 2019).

Berikut adalah beberapa jenis dari nanoteknologi :

1. *Solid lipid nanoparticles (SLN)*

Nanopartikel lipid padat (SLN) merupakan generasi pertama *nanocarrier* berbasis lipid yang dibuat dari lipid yang berbentuk padat pada suhu tubuh dan distabilkan dengan pengemulsi. SLN memiliki ukuran submikron, yaitu kurang dari 1000 nm. Meskipun demikian, SLN memiliki beberapa kelemahan, seperti efisiensi pemuatan obat yang rendah akibat struktur kristalnya yang sempurna, serta potensi pengusiran obat yang dapat terjadi karena kristalisasi selama penyimpanan (Doktorovová *et al.*, 2018).

2. *Nanostructured Lipid Carriers (NLC)*

NLC merupakan generasi kedua dari nanocarrier berbasis lipid yang terbentuk melalui pencampuran lipid padat dan cair, serta memiliki matriks yang tidak terstruktur akibat perbedaan komponen penyusunnya. NLC memiliki kemampuan pemuatan obat yang lebih tinggi berkat struktur kristal yang tidak sempurna dan mampu menghindari proses pengusiran obat dengan mencegah kristalisasi lipid selama pembuatan dan penyimpanan, sehingga kapasitas pemuatan NLC lebih besar dibandingkan dengan *Solid lipid nanoparticles* (SLN) (Beloqui *et al.*, 2016).

3. Nanoliposom

Secara struktural, liposom terdiri dari molekul fosfolipid dengan ekor hidrofobik dan kepala hidrofilik, yang membentuk vesikel amfifilik dalam larutan aquos. Liposom dapat dibagi menjadi vesikel unilamellar kecil (~100 nm), vesikel unilamellar besar (200-800 nm) dengan satu lapisan bilayer, dan vesikel multilamellar (500-5000 nm) yang memiliki beberapa lapisan ganda (Yang *et al.*, 2021).

4. Nanofitosom

Teknologi nanofitosom merupakan salah satu jenis *nanocarrier* yang diterapkan dalam sistem penghantaran obat untuk meningkatkan bioavailabilitas *nutraceutical* yang berasal dari fitokimia dalam industri makanan dan farmasi. Sistem ini memanfaatkan penghantaran vesikular yang berbasis bahan herbal atau tanaman (Maryana *et al.*, 2016).

5. Nanosuspensi

Nanosuspensi dapat didefinisikan sebagai koloid halus dan bifasik. Partikel yang terdispersi memiliki ukuran kurang dari 1 μm , yakni antara 0,1 nm hingga 1000 nm (Purkayastha *et al.*, 2019). Nanosuspensi adalah dispersi koloid yang terdiri dari partikel obat submikron, dan umumnya didefinisikan sebagai koloid bifasik yang terdispersi sangat halus (Pinar *et al.*, 2023).

6. Nanoemulsi

Nanoemulsi memiliki ukuran tetesan yang sangat kecil, yang memudahkan penetrasi ke dalam lapisan kulit dan meningkatkan penyerapan ekstrak.

Komponen utama penyusun nanoemulsi meliputi zat aktif, minyak, surfaktan/kosurfaktan, air. Nanoemulsi dirancang untuk menghindari masalah seperti *creaming*, flokulasi, penggabungan, dan sedimentasi, serta memiliki tingkat kestabilan yang lebih baik dibandingkan dengan emulsi konvensional. Teknologi nanopartikel berupa nanoemulsi merupakan metode yang efisien untuk mengantarkan zat aktif (Hanifah & Jufri., 2018).

2.7 Nanoemulsi

Pemanfaatan nanoteknologi dalam bidang pangan dan medis telah berkembang pesat. Teknologi ini menawarkan berbagai keuntungan, seperti peningkatan bioavailabilitas bahan aktif dalam nanoemulsi, pengendalian pelepasan bahan aktif, serta perbaikan sifat sensorik (Nurdianti *et al.*, 2024). Nanoemulsi semakin diminati dalam industri kimia, farmasi, kosmetik, dan makanan karena memiliki polidispersitas rendah, stabilitas tinggi, serta transparansi yang baik. Selain itu, karena ukurannya yang kecil, nanoemulsi memiliki luas permukaan yang besar dan daya serap yang tinggi (Aini *et al.*, 2022).

Nanoemulsi adalah jenis emulsi berukuran nano yang dirancang untuk meningkatkan penghantaran bahan aktif farmasi. Ini merupakan sistem isotropik yang stabil secara termodinamika, di mana dua cairan yang tidak dapat bercampur digabungkan menjadi satu fase dengan bantuan zat pengemulsi seperti surfaktan dan kosurfaktan. Ukuran tetesan nanoemulsi umumnya berkisar antara 20 hingga 200 nm. Perbedaan utama antara emulsi dan nanoemulsi terletak pada ukuran dan bentuk partikel yang terdispersi dalam fase kontinu (Jaiswal *et al.*, 2015). Nanoemulsi adalah formulasi berbasis lipid dengan ukuran tetesan yang berada dalam kisaran skala nano. Formulasi ini telah menarik perhatian besar sebagai sistem penghantaran obat potensial untuk obat lipofilik yang memiliki kelarutan rendah dalam air. Dengan distribusi ukuran yang terkontrol, kapasitas pemuatan obat yang tinggi, dan stabilitas yang baik dalam kondisi biologis yang ekstrem, nanoemulsi dapat meningkatkan kelarutan (Anjum *et al.*, 2024).

Nanoemulsi memiliki polidispersitas rendah, yang memberikan stabilitas kinetik tinggi dan transparansi yang dapat dilihat dengan mata. Nanoemulsi sangat penting dalam industri kimia, farmasi, kosmetik, dan makanan. Di bidang farmasi, nanoemulsi sangat dicari karena kemampuannya yang dapat disesuaikan untuk pengantaran berbagai obat. Karena ukurannya yang sangat kecil, nanoemulsi dapat menembus lapisan kulit yang kasar, meningkatkan penetrasi obat ke dalam kulit. Oleh karena itu, pengiriman obat melalui kulit memiliki keunggulan untuk menghindari degradasi kimia atau enzimatik di usus dan metabolisme fase pertama yang terjadi pada pemberian oral (Alvarado *et al.*, 2015)

2.7.1 Kelebihan Nanoemulsi

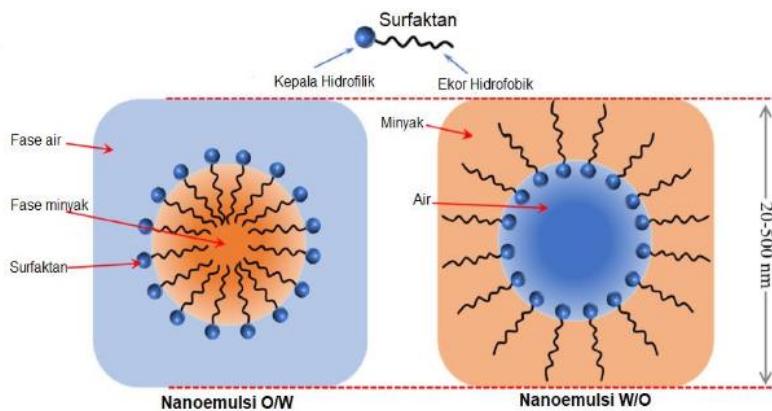
Berikut adalah kelebihan dari nanoemulsi (Tripathy, 2019) :

1. Stabil secara termodinamika dan kinetik, sehingga mencegah terjadinya flokulasi, agregasi, kriming, dan koalesensi.
2. Merupakan metode yang paling umum digunakan untuk meningkatkan kelarutan air dan bioavailabilitas obat-obat lipofilik.
3. Dapat diterapkan melalui berbagai rute pemberian, seperti oral, topikal, parenteral, transdermal, dan lainnya.
4. Dengan ukuran tetesan nano, luas permukaan menjadi sangat besar, meningkatkan laju penyerapan dan mengurangi variabilitas, yang pada gilirannya meningkatkan bioavailabilitas obat.
5. Aman digunakan pada manusia dan hewan karena tidak merusak atau membahayakan sel tubuh.
6. Membungkus obat dalam tetesan minyak, yang melindunginya dari hidrolisis dan oksidasi, serta berfungsi untuk menutupi rasa obat.
7. Meningkatkan penyerapan obat melalui kulit.
8. Memiliki 1 fase yang saling bercampur
9. Bentuk nya yang transparan.

2.7.2 Jenis Nanoemulsi

Berikut adalah jenis-jenis nanoemulsi (Jaiswal *et al.*, 2015):

1. Nanoemulsi minyak dalam air, di mana minyak terdispersi dalam fase air yang terpisah-pisah
2. Nanoemulsi air dalam minyak, di mana tetesan air terdispersi dalam fase minyak yang kontinu
3. Nanoemulsi bi-kontinu.



Gambar 2. 6 Jenis Nanoemulsi (Hou & Sheng, 2023).

2.7.3 Formula Umum Nanoemulsi

1. Fase Minyak

Pemilihan lipid yang tepat sangat penting karena mempengaruhi komponen tambahan dalam nanoemulsi, khususnya untuk nanoemulsi o/w. Minyak dengan kemampuan pelarutan tertinggi biasanya dipilih sebagai fase minyak dalam formulasi. Selain itu, kemampuan pelarutan obat dan kesederhanaan formulasi juga menjadi pertimbangan dalam menghasilkan nanoemulsi berkualitas (Suyal *et al.*, 2023). Minyak yang digunakan bisa berupa minyak jarak, jagung, kelapa, *evening primrose*, biji rami, mineral, zaitun, kacang, dan lainnya (Jaiswal *et al.*, 2015).

2. Fase Air

Ukuran globula dan kestabilan nanoemulsi dipengaruhi oleh komposisi fase berair. Oleh karena itu, saat merancang nanoemulsi, pH fase berair dan konsentrasi ioniknya harus diperhatikan. Sistem fisiologis memiliki rentang pH yang bervariasi, mulai dari 1,2 di lambung hingga 7,4 atau lebih tinggi pada darah dan usus. Menguji nanoemulsi dan karakternya

dalam fase berair dengan pH dan konsentrasi elektrolit yang berbeda adalah langkah yang baik, tergantung pada jenis aplikasinya. Data ini menunjukkan bahwa pH fase berair dapat memiliki pengaruh signifikan terhadap perilaku sistem, terutama jika obat yang digunakan memiliki kelarutan yang bergantung pada pH (Suyal *et al.*, 2023).

3. Surfaktan

Surfaktan memainkan peran penting dalam pembuatan nanoemulsi. Surfaktan teradsorpsi dengan efisien pada permukaan partikel, yang dapat mengurangi tegangan antarmuka (Elmowafy & Al-Sanea, 2021). Penggunaan surfaktan penting untuk meningkatkan kualitas antarmuka nanopartikel guna mencapai stabilitas yang diinginkan (Nitthikan *et al.*, 2018). Surfaktan mempengaruhi batas minyak/air ketika konsentrasi minyak tinggi, dengan obat larut dalam fase lipid. Ketika kadar minyak berkurang, nanoemulsi terbentuk, dengan ukuran tetesan dipengaruhi oleh jumlah surfaktan. Meningkatkan konsentrasi surfaktan dapat menghasilkan tetesan yang lebih kecil, terutama jika menggunakan kombinasi surfaktan jenuh (Suyal *et al.*, 2023).

4. Ko-surfaktan

Surfaktan sering kali tidak cukup untuk mengurangi gaya antarmuka minyak dalam air untuk membentuk nanoemulsi, sehingga diperlukan ko-surfaktan untuk menurunkan tegangan permukaan hingga hampir nol. (Suyal *et al.*, 2023). Ko-surfaktan berperan dalam menurunkan tegangan permukaan dan mempercepat pembentukan nanoemulsi. Dengan polaritas yang tinggi, ko-surfaktan membantu menghasilkan nanoemulsi yang transparan. Ko-surfaktan ini bekerja dengan cara menggeser posisi molekul surfaktan, membentuk ruang di antara molekul tersebut, sehingga struktur emulsi mengembang, meningkatkan fluiditas, dan mempercepat proses pembentukan nanoemulsi pada media uji (Pudyastuti *et al.*, 2022).

2.7.4 Formula Nanoemulsi Daun Salam (*Syzygium polyanthum*)

1. Minyak bunga matahari

Minyak bunga matahari termasuk dalam kategori minyak yang mengandung asam oleat dan linoleat. Komposisinya terdiri dari asam linoleat (66%), asam oleat (21,3%), asam palmitat (6,4%), asam arakhidat (4,0%), asam stearat (1,3%), dan asam behenat (0,8%). Minyak bunga matahari diperoleh melalui proses pengepresan atau ekstraksi dari biji *Helianthus annuus C.* dan dapat ditambahkan antioksidan yang sesuai. Minyak ini umumnya digunakan sebagai minyak makan serta minyak ini banyak dimanfaatkan dalam produk kosmetik dan formulasi farmasi topikal, yang biasanya dianggap sebagai bahan yang aman dengan tingkat toksitas yang rendah serta tidak menimbulkan iritasi. Secara terapeutik, minyak bunga matahari berfungsi untuk menyediakan energi dan asam lemak esensial dalam nutrisi parenteral (HOPE Edisi VIII, 2017).

2. *Cremophor® RH40*

Cremophor® RH 40 merupakan surfaktan nonionik yang tidak memberikan muatan permukaan tambahan (potensial zeta) pada partikel (Moghadam *et al.*, 2013). Selain itu, penggunaan *Cremophor® RH 40* dapat meningkatkan permeabilitas kulit (Imran *et al.*, 2020). *Cremophor® RH40* adalah surfaktan yang efektif untuk meningkatkan kelarutan suatu zat. Surfaktan ini larut dengan baik dalam *Castor oil*, kloroform, etanol, asam lemak, alkohol lemak, minyak zaitun, dan air, namun tidak larut dalam minyak mineral. *Polyoxyl 40 hydrogenated castor oil* berbentuk pasta setengah padat berwarna putih kekuningan pada suhu 20°C dan mencair pada suhu 30°C. Selain itu, memiliki bau khas yang sangat halus dan hampir tidak terasa saat dilarutkan dalam air (HOPE Edisi VIII, 2017).

3. *Plantacare 1200*

Plantacare 1200 digunakan sebagai surfaktan utama karena ramah lingkungan, berasal dari bahan alami, dan tidak menyebabkan iritasi. Surfaktan ini efektif menurunkan tegangan antarmuka dan menghasilkan emulsi stabil pada konsentrasi rendah (Peng, Preisig, *et al.*, 2021). *Plantacare 1200* telah terbukti meningkatkan stabilitas emulsi dengan mengurangi

penggabungan tetesan seiring waktu, menjaga integritas emulsi. Sebagai surfaktan dalam sistem emulsi inovatif, *Plantacare* 1200 dapat digunakan untuk pengantaran bahan aktif secara terkendali (Dari *et al.*, 2023). *Plantacare* merujuk pada merek dagang yang digunakan untuk kelompok surfaktan yang berbasis *alkil poli-glukosida* (APG), seperti *decyl glucoside* dan *lauryl glucoside* (HOPE Edisi VIII, 2017)

4. PEG 400

Penggunaan surfaktan saja tidak cukup untuk menurunkan tegangan permukaan, sehingga ditambahkan ko-surfaktan. PEG 400, sebagai hidrokarbon rantai menengah, dapat mengisi celah dalam sistem nanoemulsi melalui pembentukan ikatan hidrogen. Peningkatan konsentrasi PEG 400 menurunkan pH dan viskositas sediaan, memperkecil ukuran partikel, dan meningkatkan keseragaman ukuran droplet, dan tidak mempengaruhi nilai zeta potensial (Maharini *et al.*, 2020). PEG 400 sebagai ko-surfaktan berperan dalam menurunkan tegangan permukaan dan mempercepat pembentukan nanoemulsi. (Pudyastuti *et al.*, 2022). Polietilen glikol (PEG) sering digunakan dalam berbagai formulasi farmasi, seperti sediaan parenteral, topikal, oftalmik, oral, dan rektal. PEG adalah zat hidrofilik yang stabil dan umumnya tidak menyebabkan iritasi pada kulit. Selain itu, polietilen glikol mudah larut dalam air (HOPE Edisi VIII, 2017).

2.7.5 Metode Pembuatan Nanoemulsi

Dalam pembuatan nanoemulsi, terdapat dua pendekatan utama : metode energi rendah dan energi tinggi, yang masing-masing memiliki keunggulan dan kekurangan sesuai dengan kebutuhan tertentu.

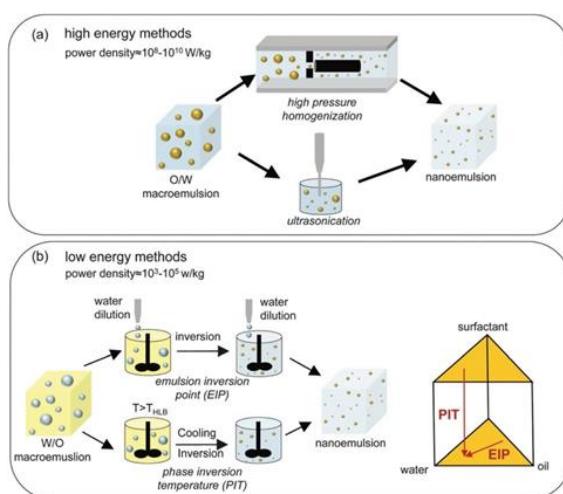
1. Metode Energi Rendah

Metode ini menggunakan bahan alami seperti surfaktan atau pengemulsi tanpa memerlukan energi mekanik besar. Proses ini bergantung pada prinsip termodinamika, di mana minyak dan air dapat bergabung dengan bantuan surfaktan, membentuk partikel kecil yang stabil tanpa peralatan canggih. Sebagai contoh, dalam emulsifikasi spontan, minyak dan air bercampur

secara otomatis saat ditambahkan dengan surfaktan yang tepat, membentuk partikel yang lebih besar, dengan ukuran yang bisa mencapai beberapa ratus nanometer. Metode energi rendah, yang lebih hemat energi dan minim kerusakan senyawa aktif tetapi membutuhkan bahan surfaktan tambahan untuk stabilitas emulsi. Keuntungan utama metode ini adalah biayanya yang lebih rendah dan kemudahan penggunaan (Gupta *et al.*, 2016).

2. Metode Energi Tinggi

Berbeda dengan energi rendah, metode energi tinggi menggunakan peralatan khusus untuk menghasilkan energi mekanik besar yang memecah tetesan minyak menjadi ukuran yang sangat kecil, bahkan di bawah 100 nm. Salah satu alatnya adalah *high pressure homogenization* (HPH) atau homegenisasi tekanan tinggi, yang memanfaatkan gelombang suara berfrekuensi tinggi untuk menghasilkan gelembung mikro dalam cairan yang kemudian pecah, menghasilkan kekuatan untuk memecah minyak menjadi partikel nano. Selain itu, homogenisasi bertekanan tinggi juga sering digunakan, di mana campuran minyak dan air dipaksa melalui celah sempit dengan tekanan tinggi, menghasilkan *shear forces* yang memecah tetesan minyak. Metode ini memerlukan peralatan mahal dan lebih banyak energi, sehingga biaya produksi lebih tinggi (Gupta *et al.*, 2016).



Gambar 2.7 metode berenergi tinggi dan berenergi rendah untuk menyiapkan nanoemulsi (Gupta *et al.*, 2016).

2.8 Karakterisasi Nanoemulsi

1. Uji Ukuran Partikel

Pengukuran ukuran partikel dilakukan menggunakan alat PSA (*Particle Size Analyzer*) tipe Malvern ZSP Zetasizer (UK). Tujuan pengukuran ini adalah untuk memperoleh nilai rata-rata ukuran partikel. Ukuran partikel menjadi faktor penting karena dapat meningkatkan sudut kontak dengan stratum korneum, yang membantu membentuk lapisan film di kulit. Lapisan ini berfungsi mencegah kehilangan molekul air (Jafar *et al.*, 2019). Dalam metode ini, sinar laser diarahkan melalui dispersi nanopartikel, dan cahaya yang tersebar dideteksi oleh fotomultiplier yang diposisikan pada sudut 90 derajat terhadap sudut penyinaran. Penempatan ini bertujuan untuk menghindari nonlinieritas cahaya. Cahaya yang tersebar menghasilkan sinyal yang kemudian diterima oleh fotomultiplier. Fotomultiplier berfungsi mengonversi variasi intensitas cahaya menjadi variasi tegangan dengan menggunakan fungsi korelasi untuk mengevaluasi sinyal. Proses ini terjadi karena partikel berukuran kecil berdifusi lebih cepat, sehingga menghasilkan fluktuasi intensitas cahaya yang lebih cepat dibandingkan partikel berukuran lebih besar (Aliofkhazraei, 2015). Ukuran nanopartikel berkisar antara 10-1000 nm (Jafar *et al.*, 2022).

2. Indeks Polidispersitas

Pengujian indeks polidispersitas juga dilakukan menggunakan instrumen PSA (*Particle Size Analyzer*) tipe Malvern ZSP Zetasizer (UK). Indeks polidispersitas adalah perbandingan antara simpangan baku dan rata-rata ukuran partikel atau globul, yang menunjukkan sejauh mana ukuran partikel pada sediaan tersebut seragam. Nilai indeks polidispersitas yang lebih rendah menandakan keseragaman ukuran partikel atau globul yang lebih tinggi dalam sediaan (Jafar *et al.*, 2019). Nilai ideal untuk indeks polidispersitas yang baik adalah kurang dari 0,5 (Jafar *et al.*, 2024).

3. Uji Potensial Zeta

Uji potensial zeta digunakan untuk mengukur muatan total partikel, yang mencerminkan kestabilan nanoemulsi. Potensial zeta menggambarkan

kestabilan sistem terdispersi dengan mengatur tolakan antar partikel bermuatan serupa yang berdekatan (Mardhiani *et al.*, 2022). Semakin tinggi nilai potensial zeta, semakin kuat gaya tolak-menolak antar partikel. Sebaliknya, jika nilai potensial zeta mendekati nol, partikel cenderung mengalami gaya tarik-menarik, yang dapat memicu pembentukan agregat dan mengakibatkan stabilitas yang rendah (Jafar *et al.*, 2024). Hasil stabilitas yang baik biasanya berada dalam kisaran (-23) hingga (-28 mV) (Jafar *et al.*, 2022).

4. Morfologi

Pengujian morfologi dilakukan dengan menggunakan alat *Transmission Electron Microscopy* (TEM) untuk mengevaluasi bentuk nanoemulsi, yang diharapkan menunjukkan bentuk bulat sferis (Jafar *et al.*, 2022). Bentuk yang dihasilkan oleh nanoemulsi ini dapat mempengaruhi efisiensi enkapsulasi, pemuatan obat, penyerapan sel, pengikatan reseptor, serta potensi penargetan (Huang *et al.*, 2017).