

Fabrikasi dan Karakterisasi Nanoemulsi Polivinilpirolidon / Ekstrak Sirih (*Piper betle l.*) Untuk Penghantar Obat Dalam Aplikasi Biomedis

Novi Centia Wangi
Fakultas Teknik Elektro
Purwokerto, Indonesia
novicentiawangi@student.telkomuniversity.ac.id

Adanti Wido Paramadini, S.T., M.Eng.
Fakultas Teknik Elektro
Purwokerto, Indonesia
adanti@student.telkomuniversity.ac.id

Ajeng Dyah Kurniawati, S.TP., M.Sc.
Fakultas Rekayasa Industri
Purwokerto, Indonesia
ajengk@student.telkomuniversity.ac.id

Daun sirih (*Piper betle L.*) dikenal memiliki sifat antibakteri dan antioksidan karena mengandung alkaloid, tanin, karbohidrat, asam amino, steroid, minyak atsiri, dan flavonoid. Namun, efisiensi penyerapan senyawa aktif daun sirih oleh tubuh masih rendah, dengan nilai daya serap rata-rata 0,307A pada senyawa fenol, yang tergolong kurang efisien berdasarkan hukum Lambert-Beer (rentang ideal 0,2A–0,8A). Untuk meningkatkan efisiensi tersebut, penelitian ini mengembangkan formulasi nanoemulsi berbasis Polivinilpirolidon (PVP). Penelitian ini bertujuan untuk menilai aktivitas antibakteri nanoemulsi ekstrak PVP/daun sirih, menentukan karakteristik fisikokimia formulasi optimal, dan menyelidiki dampak konsentrasi PVP terhadap stabilitas dan karakterisasi. Formulasi PVP yang berbeda adalah N1 (0%), N2 (1%), N3 (2,5%), dan N4 (5%). Dengan viskositas masing-masing 1020 cP dan 1960 cP, ukuran partikel rata-rata 175 nm dan 150 nm, nilai distribusi tetesan 0,30 dan 0,25, serta nilai potensial zeta -28 mV dan -32 mV, hasil menunjukkan bahwa formulasi dengan konsentrasi PVP 2,5% (N3) dan 5% (N4) menawarkan stabilitas terbaik. Sementara aktivitas antibakteri menunjukkan diameter zona hambat terhadap *Escherichia coli* sebesar 0,727 cm (N3) dan 0,623 cm, penyelidikan morfologi menunjukkan ukuran tetesan yang homogen. serta terhadap *Staphylococcus aureus* sebesar 1,68 cm (N3) dan 2,0667 cm (N4). Kesimpulannya, nanoemulsi PVP/ekstrak daun sirih berpotensi sebagai sistem penghantaran obat yang efektif dan stabil, mendukung penggunaannya dalam terapi medis berbasis bahan alam.

Kata Kunci : Daun sirih, Nanoemulsi, PVP, Penghantar Obat

I. PENDAHULUAN

Daun sirih telah lama digunakan dalam pengobatan tradisional karena sifat antibakteri dan antioksidannya, yang berasal dari alkaloid, tanin, karbohidrat, asam amino, steroid, minyak atsiri, dan flavonoid. Zat-zat tersebut menjadikan daun sirih sebagai komponen alami yang menjanjikan untuk menciptakan produk kesehatan [1]. Menurut penelitian sebelumnya yang menggunakan

metode spektrofotometri UV-Vis untuk menilai senyawa fenolik yang ada dalam daun sirih hijau, efisiensi penyerapan tubuh terhadap bahan kimia aktif dalam daun sirih masih buruk. Hukum Lambert-Beer mengklasifikasikan senyawa fenol sebagai senyawa kurang efisien (kisaran ideal 0,2A–0,8A), dan panjang gelombang puncak 785,0 nm dengan nilai serapan rata-rata 0,307A ditemukan selama proses pencarian panjang gelombang maksimum. Penelitian ini menciptakan formulasi nanoemulsi berbasis polivinilpirolidon (PVP) untuk meningkatkan efisiensi [2].

Emulsi adalah campuran dua jenis cairan yang sering kali tidak cocok ketika satu cairan tercampur sangat halus dengan cairan lainnya. Kombinasi ini biasanya distabilkan dengan bahan pengemulsi [3]. Sebaliknya, nanoemulsi merupakan campuran udara dalam minyak (*water in oil*) atau minyak dalam udara (*oil in water*) yang stabil dengan bantuan surfaktan yang sesuai dan tidak dapat bercampur. Berbeda dengan emulsi kasar, yang biasanya memiliki tampilan putih susu, nanoemulsi biasanya memiliki tetesan yang sangat kecil kurang dari 500 nm dan tampak transparan atau kabur [4]. Tween 80 digunakan dalam penelitian ini sebagai surfaktan. Surfaktan adalah zat kimia yang memfasilitasi pencampuran atau interaksi antara cairan dan padatan dengan menurunkan tegangan permukaan antara dua cairan, gas, atau antar cairan. Karena *Hydrophile Lipophile Balance* (HLB) tinggi yaitu 15, Tween 80 digunakan sebagai surfaktan. HLB adalah gambar yang menggambarkan bagaimana karakteristik suatu zat dapat digunakan sebagai pengemulsi untuk menggabungkan dua cairan yang biasanya tidak kompatibel dalam sistem dua fase. HLB yang rendah menunjukkan bahwa pengemulsi lebih menyukai minyak dan emulsi yang dihasilkan adalah jenis air dalam minyak. Namun, pengemulsi lebih memilih air jika HLB tinggi, dan emulsi yang dihasilkan adalah jenis minyak dalam air [5].

Polyvinylpyrrolidone (PVP) akan melarutkan ekstrak daun sirih pada penelitian ini. PVP sendiri merupakan polimer sintetik yang cenderung bertahan lebih lama dan sulit terurai oleh tubuh [6]. Karena butiran PVP memiliki karakteristik aliran yang baik, sudut diam yang rendah, produksi serbuk halus yang lebih rendah, dan kompaktilitas yang lebih baik, PVP digunakan sebagai

polimer untuk mengekstraksi daun sirih. Selain itu, PVP mempunyai kapasitas untuk mengeringkan pembungkusan dan dapat dimanfaatkan sebagai bahan pembungkusan dalam bentuk larutan berair atau alkohol [7]. Sebagai alternatif, ini biasanya digunakan sebagai penghambat presipitasi polimer [8]. Dalam penelitian ini saya menggunakan jenis polivinilpirolidon K-30 [9].

Fabrikasi nanoemulsi menggunakan metode emulsifikasi dengan teknologi rendah yaitu emulsifikasi spontan dengan pengadukan menggunakan magnetik ringan sangat membantu dalam mengatur arus konveksi kecil yang secara konsisten mendistribusikan tetapan minyak dalam jumlah besar sehingga setiap permukaan baru yang dihasilkan oleh difusi pelarut segera ditutupi oleh molekul surfaktan di sekitarnya [4]. Fokus utama dari penelitian ini adalah karakterisasi nanoemulsi akhir selain prosedur pembuatan. Pengujian stabilitas fisik, penilaian morfologi berbasis mikroskop, analisis ukuran partikel *Particle Size Analyzer* (PSA), pengukuran muatan permukaan uji *Zeta Potensi Analyzer*, pengujian viskositas, dan evaluasi aktivitas antibakteri merupakan beberapa teknik karakterisasi [10].

Dengan menambahkan PVP sebagai penstabil pada formulasi nanoemulsi berbasis ekstrak daun sirih, penelitian ini berupaya mengetahui bagaimana perubahan konsentrasi PVP mempengaruhi sifat fisikokimia nanoemulsi dan aktivitas antibakteri. Analisis stabilitas, ukuran partikel, viskositas, potensi zeta, dan khasiat antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli* merupakan bagian dari evaluasi. Temuan penelitian ini diharapkan dapat membantu terciptanya sistem pemberian obat yang lebih stabil dan efisien berdasarkan bahan alami untuk digunakan dalam industri biomedis.

II. KAJIAN TEORI

A. Daun Sirih (*Piper betle l.*)

Telah lama digunakan sebagai obat tradisional untuk sejumlah penyakit dan merupakan tanaman obat yang terkenal di Asia. Banyak bakteri Gram-positif dan Gram-negatif serta jamur yang resistan terhadap obat telah terbukti dapat dihambat pertumbuhannya dengan ekstrak daun sirih [11].

Penelitian terhadap bahan kimia yang terdapat pada daun sirih telah mengidentifikasi berbagai komponen, seperti alkaloid, flavonoid, tanin, saponin, dan zat lain yang memiliki kemungkinan efek farmakologis. Zat-zat ini memberi daun sirih kualitas anti-inflamasi, antikanker, anti-mikroba, dan antioksidan. Komponen fitokimia yang terdapat pada daun sirih (*Piper betle linn*) telah terbukti dalam uji biologis memiliki sifat antiinflamasi, antikanker, antimikroba, dan antioksidan. Selain itu, zat ini telah terbukti memiliki sifat anti-inflamasi dan antimutagenik serta dapat berkontribusi dalam menjaga kesehatan [12].

Namun belum banyak upaya yang dilakukan untuk memanfaatkan potensi daun sirih hijau (*Piper betle linn*) sebagai obat herbal. Apalagi masyarakat Indonesia sudah mengenal tanaman daun sirih hijau secara turun temurun. Meskipun demikian, penelitian telah dilakukan mengenai efektivitas daun sirih hijau

(*Piper betle linn*), khususnya sebagai obat luka. Oleh karena itu diperlukan penelitian mengenai efektivitas daun sirih hijau sebagai objek percobaan. Temuan penelitian ini dapat memberikan wawasan berharga mengenai pengobatan penyembuhan luka berbasah dasar tanaman sirih, khususnya yang berasal dari daun sirih hijau (*Piper betle linn*) [13].

B. Polivinil Piroolidon (PVP)

Povidone digunakan sebagai polimer dalam ekstrak daun sirih karena karakteristik alirannya yang baik, sudut diam yang rendah, pengurangan produksi butiran halus, dan peningkatan kompaktilitas butiran. Selain itu, *Povidone* mempunyai kemampuan mengeringkan bungkus dan dapat digunakan sebagai bahan pembungkusan dalam bentuk alkohol atau larutan air [14]. Emulsi air dalam minyak (w/o) dibuat dengan mengemulsi kombinasi *Povidone*, yang dalam hal ini berfungsi sebagai larutan polimer dan obat, dalam larutan yang mengandung surfaktan. Pengaduk magnet digunakan untuk mendorong atau memutar pelarut organik secara terus menerus hingga terbentuk emulsi yang stabil. Jenis dan konsentrasi zat penstabil yang digunakan, kecepatan homogenizer, dan konsentrasi polimer semuanya mempengaruhi ukuran partikel [15]. Polimer yang digunakan untuk nanoemulsi obat harus memiliki sifat-sifat tertentu seperti biodegradabilitas, biokompatibilitas, stabilitas, dan kemampuan untuk melepaskan obat secara terkontrol. Penggunaan polimer dalam pembuatan nanoemulsi obat dapat memberikan beberapa keuntungan, seperti kemampuan untuk mengontrol pelepasan obat, meningkatkan stabilitas obat, mengurangi efek samping, dan meningkatkan efisiensi pengiriman obat ke target yang diinginkan. Polimer juga dapat memberikan perlindungan terhadap obat dari degradasi sebelum mencapai target. Selain itu, polimer dapat dimodifikasi untuk memperbaiki sifat-sifatnya, seperti meningkatkan kelarutan obat, mengendalikan ukuran dan morfologi nanoemulsi, serta meningkatkan interaksi dengan target sel. Dengan demikian, penggunaan polimer dalam pembuatan nanoemulsi obat merupakan pendekatan yang menjanjikan dalam pengembangan sistem pengiriman obat yang efektif dan aman [16].

C. Nanoemulsi

Surfaktan amfifilik, yang bersifat hidrofilik (suka air) dan hidrofobik (tidak suka air), menstabilkan dispersi bifasik (distribusi partikel dalam dua fase berbeda) dari dua cairan yang tidak dapat bercampur, seperti tetapan udara dalam minyak (air dalam minyak) atau minyak dalam air (minyak dalam air). Dalam hal ini, istilah “emulsi” akan digunakan untuk merujuk pada campuran. Viskoelastik (kental dan elastis) dan visual dapat digunakan untuk berbagai tujuan, termasuk pemberian obat. Hal ini bermanifestasi sebagai dispersi ultrahalus (distribusi partikel sangat halus) dengan kemampuan penghantaran obat yang berbeda [4].

Komponen nanoemulsi

a. minyak

Untuk memprediksi jenis nanoemulsi yang terbentuk pada kondisi tertentu, interaksi berbagai komponen penyusun nanoemulsi harus diperkirakan. Jika surfaktan utama larut dalam air maka akan lebih menyukai emulsifikasi air (*oil in water*), dan sebaliknya jika surfaktan larut dalam minyak maka akan lebih menyukai emulsifikasi (*water in oil*).

b. Surfaktan dan Co-Surfaktan

Dengan menurunkan tegangan antar muka dan menghambat agregasi tetesan, surfaktan—molekul amofilik—menstabilkan nanoemulsi. Lecithin (phosphatidylcholine), surfaktan yang umum ditemukan dalam nanoemulsi, diperoleh dari kedelai atau kuning telur. Produk parenteral yang tersedia secara komersial sudah termasuk surfaktan seperti cremophor EL (minyak jarak *Polyoxyl-35*) dan *sodium deoxycholate* (garam empedu). Solutol HS-15 (*polyoxyethylene-660-hydroxystearate*), Span 20, 40, 60, dan 80 (*sorbitan monolaurate*), dan Tween 20, 40, 60, dan 80 (*polyoxyethylene sorbitan monolaurate*) juga sering digunakan. Selain mempengaruhi ukuran dan stabilitas nanoemulsi, pilihan surfaktan atau campuran surfaktan terkadang dapat mempengaruhi toksisitas, farmakokinetik, dan farmakodinamiknya. Ko-surfaktan memperkuat lapisan dengan menyesuaikan diri di antara titik-titik yang secara struktural lebih lemah, melengkapi surfaktan. Propilen glikol adalah salah satu ko-surfaktan yang sering digunakan [17].

c. Pengawet, antioksidan dan kemoprotektan

Toksisitas rendah, stabilitas panas dan penyimpanan, kompatibilitas fisik dan kimia, keterjangkauan, aksesibilitas, dan berbagai sifat antibakteri merupakan persyaratan untuk bahan pengawet yang digunakan dalam nanoemulsi [18].

D. Metode Emulsifikasi

Metode emulsifikasi spontan adalah metode untuk menghasilkan nanoemulsi dengan mencampurkan komponen utama di kondisi tertentu. Metode ini dapat digunakan untuk membuat sistem pengiriman dan material berstruktur nano [19]. Surfaktan hidrofilik dengan fase berair dan fase organik atau minyak, seperti migliol yang mengandung obat, surfaktan yang larut dalam minyak seperti Span, dan pelarut organik yang sebagian larut dalam air seperti aseton atau etil asetat, dibuat selama proses ini. Untuk membuat emulsi skala nano mikroskopis, fase organik ditambahkan setetes demi setetes ke fase udara yang diaduk (namun sebaliknya, menambahkan air ke minyak, juga dapat dilakukan dalam kasus emulsi). Dalam beberapa situasi, proses pengemulsi benar-benar terjadi dengan sendirinya, meskipun sedikit energi dari luar yang disediakan oleh pengaduk magnet mungkin masih diperlukan. Misalnya, minyak dilarutkan dalam pelarut organik yang larut dalam air, seperti aseton, dan kemudian diemulsi menjadi larutan surfaktan berair. Aseton dalam fase organik dan udara tertarik satu sama lain setelah dimasukkan. Tetesan minyak kecil tertinggal, dan molekul surfaktan langsung

menutupinya. Untuk memastikan bahwa setiap permukaan baru yang dibentuk oleh difusi pelarut secara efisien ditutupi oleh molekul surfaktan di dekatnya, pengadukan magnetik ringan berguna dalam menciptakan arus konveksi kecil yang secara andal menyebarkan tetesan minyak dalam jumlah besar. Komponen udara dan minyak yang dapat larut pada suhu tinggi dalam fase organik sebelum pencampuran biasanya diperlukan untuk menyiapkan tetesan yang sangat kecil [4].

E. Uji Stabilitas

Uji stabilitas adalah serangkaian pengujian untuk memastikan bahwa suatu produk tetap memenuhi standar kualitas, keamanan, dan efektivitas selama masa simpannya. Pengujian ini mencakup uji jangka panjang (*real time*), yang dilakukan pada kondisi penyimpanan normal sesuai dengan masa simpan yang diajukan, dan uji stabilitas dipercepat (*accelerated*), yang menggunakan kondisi ekstrem untuk mempercepat evaluasi degradasi produk. Proses pengujian ini mengacu pada protokol uji yang mendokumentasikan metode, tujuan, dan analisis statistiknya. Masa simpan produk dihitung berdasarkan hasil uji stabilitas, dengan kondisi penyimpanan yang dicantumkan pada label kemasan untuk melindungi produk, baik melalui wadah primer maupun sekunder. Pengujian ini juga mencakup evaluasi parameter seperti kadar air, kekerasan, pH, viskositas, disintegrasi, disolusi, dan cemaran mikroba, yang semuanya bertujuan menjaga homogenitas dan mutu produk sesuai standar farmasi. Singkatnya, uji stabilitas memastikan produk tetap aman dan efektif hingga tanggal kedaluwarsa, sesuai kondisi penyimpanan yang telah ditentukan [20].

F. Uji Viskositas

Uji viskositas adalah pengujian yang dilakukan untuk mengukur ketahanan suatu cairan terhadap aliran atau deformasi. Secara sederhana, viskositas menggambarkan seberapa kental atau encer suatu cairan. Pengujian ini penting karena banyak aplikasi dalam bidang biomedis, seperti formulasi obat, sistem penghantaran obat, dan cairan tubuh buatan, bergantung pada viskositas yang tepat agar berfungsi dengan baik dalam tubuh manusia. Data dari uji viskositas dibutuhkan untuk memastikan bahwa suatu formulasi memiliki karakteristik aliran yang sesuai dengan aplikasi yang diinginkan. Misalnya, dalam sistem penghantaran obat berbasis nanoemulsi, viskositas yang terlalu tinggi dapat menghambat difusi obat, sementara viskositas yang terlalu rendah dapat menyebabkan ketidakstabilan sistem. Oleh karena itu, pengukuran viskositas membantu dalam optimasi formulasi agar dapat memberikan pelepasan obat yang tepat serta memastikan kestabilan fisik dan kinetik sistemnya [18].

Parameter yang diukur dalam uji viskositas mencakup viskositas dinamis (η) dalam satuan centipoise (cP) atau Pascal detik (Pa.s), viskositas kinematik, dan juga indeks aliran untuk cairan non-Newtonian. Dalam aplikasi biomedis, nilai viskositas

yang ideal bergantung pada jenis aplikasinya. Misalnya, untuk injeksi intravena, viskositas larutan umumnya harus mendekati viskositas plasma darah (sekitar 1,2–1,5 cP) agar dapat dengan mudah disuntikkan tanpa menyebabkan ketidaknyamanan atau obstruksi pembuluh darah. Untuk formulasi topikal atau obat berbasis gel, viskositas yang lebih tinggi (misalnya dalam rentang 100–10.000 cP) dibutuhkan untuk memastikan adhesi yang baik pada kulit atau mukosa. Sedangkan Viskositas yang baik untuk nanoemulsi adalah berkisar antara 10–2000 cP. Ukuran statistik yang dikenal sebagai deviasi standar digunakan untuk menilai derajat distribusi data dalam suatu sampel dan sejauh mana titik data individual menyerupai mean sampel. Nilai deviasi standar kumpulan data mungkin lebih besar dari nol atau sama dengan nol. Semua nilai dalam himpunan adalah sama jika sama dengan nol. Standar deviasi dihitung dengan rumus:

$$\sigma = \sqrt{\varepsilon \frac{(xi-\bar{x})^2}{n-1}} \quad (1)$$

- xi adalah masing-masing nilai viskositas,
- \bar{x} adalah rata-rata viskositas,
- n adalah jumlah sampel.

G. Pengamatan Morfologi

Adalah proses analisis yang bertujuan untuk mengamati dan memahami bentuk, struktur, serta ukuran suatu material atau organisme pada skala mikroskopis. Dalam bidang biomedis, pengamatan morfologi sangat penting untuk menilai karakteristik material seperti nanopartikel, jaringan, atau sel, yang berpengaruh terhadap fungsinya dalam aplikasi medis. Sebagai contoh, dalam penelitian mengenai nanopartikel magnetik berlapis kitosan untuk aplikasi biomedis, pengamatan morfologi dilakukan untuk memastikan distribusi partikel yang homogen dan ukuran yang sesuai [21]. Data dari uji pengamatan morfologi diperlukan untuk memastikan bahwa material atau struktur biologis memiliki karakteristik yang sesuai dengan tujuan aplikasinya. Misalnya, dalam pembuatan nanopartikel untuk penghantaran obat, ukuran dan bentuk partikel harus dikontrol dengan tepat agar dapat mencapai target sel dengan efisien dan mengoptimalkan pelepasan obat. Pengamatan morfologi juga membantu dalam mengidentifikasi adanya cacat atau ketidaksesuaian dalam struktur material yang dapat mempengaruhi kinerjanya. Parameter yang diamati dalam uji morfologi meliputi bentuk (misalnya bulat, oval, atau tidak beraturan), ukuran (diameter atau panjang), distribusi ukuran partikel, serta tekstur permukaan [22].

H. Uji Antibakteri

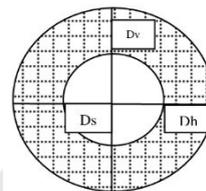
adalah metode evaluasi yang digunakan untuk menentukan apakah suatu bahan atau zat mempunyai kapasitas untuk menghentikan pertumbuhan bakteri atau memberantasnya. Tes ini sangat penting dalam industri biomedis untuk memastikan bahwa senyawa atau bahan berhasil melawan infeksi bakteri. Hal ini agar dapat digunakan dengan aman dan efektif pada produk medis seperti obat-obatan, peralatan medis, atau

bahan implan. Kemampuan antimikroba suatu zat atau bahan harus dipastikan menggunakan data dari pengujian antibakteri. Selain membantu para peneliti dan profesional medis memilih dan menciptakan obat antibakteri yang efektif, pengetahuan ini juga membantu menjamin bahwa produk biomedis akhir memenuhi peraturan keamanan dan kemanjuran.

Konsentrasi hambat minimum (MIC) yang merupakan konsentrasi terendah suatu zat antibakteri yang masih mampu menghambat pertumbuhan bakteri, zona hambat (diameter daerah sekitar sampel yang tidak menunjukkan pertumbuhan bakteri), dan konsentrasi bakterisida minimum (MBC) yang menunjukkan konsentrasi terendah yang dapat membunuh bakteri merupakan parameter utama dalam uji antibakteri. Teknik khas Konsentrasi hambat minimum (MIC), yaitu konsentrasi terendah suatu zat antibakteri yang masih mampu menghambat pertumbuhan bakteri, konsentrasi bakterisida minimum (MBC), yang menunjukkan konsentrasi terendah yang dapat membunuh bakteri, dan zona hambat, atau diameter daerah sekitar sampel yang tidak menunjukkan pertumbuhan bakteri, merupakan parameter utama dalam uji antibakteri.

1. Sampel diletakkan pada media agar yang telah diinfeksi bakteri uji dengan metode difusi. Zona penghambatan di sekitar sampel terlihat setelah inkubasi, menunjukkan aktivitas antibakteri.
2. Metode Pengenceran: Setelah inkubasi, sampel diperiksa pada dosis berbeda untuk memastikan MIC dan MBC dengan memantau pertumbuhan bakteri dalam media cair atau padat [23].

Diameter zona hambat dapat diukur dengan rumus :



$$\frac{(Dv-Ds)+(Dh-Ds)}{2} \quad (2)$$

- Dh : Diameter horizontal
- Dv : Diameter vertikal
- Ds : Diameter sumuran
- : Zona hambat

i) Uji PSA

Salah satu teknik untuk menentukan distribusi ukuran partikel suatu sampel, khususnya dalam rentang nano hingga mikrometer, adalah uji *Particle Size Analyzer* (PSA). Karena ukuran partikel dapat mempengaruhi karakteristik fisikokimia, bioavailabilitas, dan interaksi dengan sistem biologis suatu bahan, pengukuran ini sangat penting dalam bidang biomedis [24] [25]. Karakteristik aliran dipengaruhi oleh ukuran dan bentuk serbuk. Secara umum, partikel yang lebih besar dan bulat lebih mudah mengalir. Viskositas suspensi meningkat karena partikel yang lebih kecil lebih mudah larut. Suspensi dan emulsi lebih stabil jika ukuran tetesannya lebih kecil dan muatan permukaannya lebih tinggi. Akibatnya, dengan material nano, informasi ukuran partikel sangatlah penting [26]. Data dari uji PSA diperlukan untuk memastikan bahwa partikel yang disintesis memiliki ukuran yang sesuai dengan aplikasi

yang diinginkan. Dalam konteks biomedis, ukuran partikel dapat mempengaruhi efisiensi penghantaran obat, penetrasi seluler, dan respons imun. Misalnya, nanopartikel dengan ukuran tertentu dapat lebih efektif dalam mengantarkan obat ke target spesifik dalam tubuh [27].

Parameter utama yang diukur dalam uji PSA adalah distribusi ukuran partikel, yang mencakup ukuran rata-rata partikel dan rentang distribusinya. Dalam aplikasi biomedis, rentang ukuran partikel yang sesuai sangat bergantung pada tujuan spesifik. *Polydispersity index* (PdI) digunakan untuk memperkirakan dispersi ukuran tetesan minyak dalam nanoemulsi. Distribusi ukuran partikel termasuk dalam monodispersi jika PdI berada pada rentang 0,1-0,7. Nilai PdI yang tinggi dapat disebabkan oleh adanya kandungan partikel yang berukuran besar, terjadinya agregasi, maupun kontaminasi debu [28].

j) Uji Zeta Potensial

Salah satu teknik untuk menentukan muatan permukaan partikel dalam suatu suspensi atau larutan adalah Uji Potensial Zeta. Penilaian potensi zeta sangat penting dalam aplikasi biomedis karena muatan permukaan partikel mempengaruhi kemanjuran pemberian obat, interaksi dengan sel atau jaringan, dan stabilitas distribusi. Misalnya, pengukuran potensial zeta dilakukan dalam penelitian nanopartikel perak untuk menjamin stabilitas dan kemanjuran antibakteri nanopartikel. *Zeta Sizer* adalah instrumen yang digunakan untuk mengukur potensi zeta [29].

Nilai potensial zeta itu sendiri, yang mewakili muatan permukaan partikel, merupakan parameter utama yang dinilai dalam uji potensial zeta. Karena muatan permukaan yang besar dapat menghentikan agregasi partikel oleh gaya tolak menolak elektrostatis, nilai potensial zeta yang tinggi (lebih besar dari ± 30 mV) menandakan stabilitas sistem emulsi [30]. Kisaran tingkat potensi zeta yang dianggap ideal dalam aplikasi biomedis bervariasi sesuai dengan tujuan tertentu. Karena meningkatkan tolakan elektrostatis antar partikel dan menghambat agregasi, nilai potensial zeta yang lebih besar baik positif maupun negatif umumnya menunjukkan stabilitas dispersi yang lebih baik. Agregasi terbalik, di mana partikel-partikel saling tarik menarik satu sama lain dan membentuk agregat, merupakan masalah yang dapat timbul karena nilai potensial zeta yang terlalu tinggi. Akibatnya, penyesuaian potensi zeta menjadi sangat penting [31].

III. METODE

A. Alat dan Bahan

Untuk menjamin proses pembuatan dan karakterisasi berjalan semulus mungkin, penelitian nanoemulsi ini menggunakan berbagai instrumen dan bahan. Gelas kimia, gelas ukur, pipet penetes, batang pengaduk, penjepit, kertas ukur, stoples kaca, tabung sentrifugasi 50 ml, pengaduk magnet hot plate, pengaduk Cina 3 cm, pencampur pusran, mikroskop binokular XSZ 1007BN, pengukur zeta, viskometer Brookfield, Bunsen, jangka sorong, Erlenmeyer, dan

pengukur partikel termasuk peralatan yang digunakan. penganalisis, yang berkontribusi pada analisis sifat fisikokimia, pemanasan, sterilisasi, dan pencampuran nanoemulsi. Sedangkan komponen penyusunnya antara lain aquades sebagai fasa air, PVP K30 sebagai polimer pembawa, Tween 80 sebagai surfaktan, gliserin sebagai kosurfaktan, minyak kedelai sebagai fasa minyak, dan minyak sirih sebagai bahan aktif. Selain itu, agar nutrisi pro-analisis dan kaldu nutrisi PA digunakan sebagai media pertumbuhan bakteri, bakteri *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli* digunakan sebagai mikroorganisme uji dalam menilai aktivitas antibakteri, dan kaca objek serta kaca penutup digunakan dalam pengamatan mikroskopis. Bola kapas, aluminium foil, alkohol teknis TK 7, ujung biru, dan spiritus juga digunakan dalam prosedur sterilisasi penelitian ini untuk menjaga kebersihan dan menghindari kontaminasi.

a) Formulasi Nanoemulsi

Tahap ini dirancang dengan mengoptimalkan komponen utama yang meliputi fase air, fase minyak, surfaktan, dan ko-surfaktan, serta penambahan polivinilpirolidon (PVP) dalam berbagai konsentrasi. Variasi formulasi dilakukan untuk mengevaluasi pengaruh komposisi terhadap stabilitas dan karakteristik nanoemulsi yang dihasilkan. Fase minyak terdiri dari kombinasi minyak kedelai dan minyak atsiri sirih (*P. betle*), sementara surfaktan dan ko-surfaktan digunakan untuk meningkatkan kestabilan emulsi. Tabel 3.3 merangkum rincian komposisi dari masing-masing sampel formulasi yang telah diuji.

Tabel 1 Variasi formulasi nanoemulsi

Sampel	Aqueous phase %	Oil phase %		Surfactant	Co-surfactant	PVP	Total%
		Soybean oil %	p. betle essential oil %				
N1	30	5	5	30	30	0	100
N2	29	5	5	30	30	1	100
N3	27,5	5	5	30	30	2,5	100
N4	25	5	5	30	30	5	100

b) Fabrikasi Nanoemulsi

Proses fabrikasi nanoemulsi akan dilakukan di Laboratorium *Basic Science* Universitas Telkom Kampus Purwokerto diawali dengan penimbangan PVP sesuai konsentrasi yang telah ditentukan dalam tabel formulasi, dilanjutkan dengan pengukuran bahan-bahan lainnya. PVP dilarutkan dalam *aquades* hingga homogen. Secara terpisah, fase minyak disiapkan dengan mencampurkan minyak sirih dan minyak kedelai. Campuran fase minyak ditambah dengan kosurfaktan (gliserin) dan surfaktan (Tween 80). Untuk membuat sistem nanoemulsi air dalam minyak atau minyak dalam air, larutan PVP dalam air suling kemudian ditambahkan secara bertahap ke dalam kombinasi fasa minyak sambil diaduk dengan pengaduk magnet. Surfaktan (Tween 80) dan kosurfaktan (gliserin)



Gambar 1 Proses homogenisasi menggunakan *hotplate stirrer*

Setelah semua komponen tercampur homogen, nanoemulsi dipindahkan ke dalam botol dan sebagian sampel diambil untuk proses homogenisasi lanjutan menggunakan vortex *mixer*.



Gambar 2 Proses vortex selama 20 menit setelah dilakukan *stirrer*

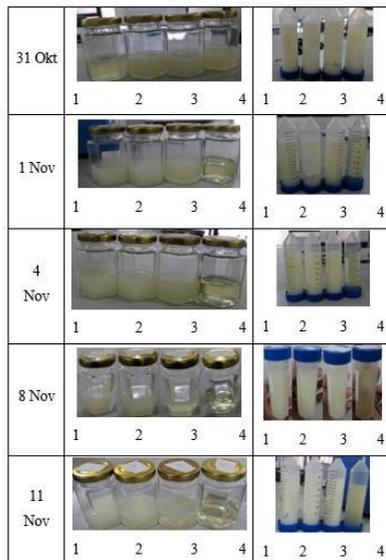
Hasil akhir nanoemulsi kemudian disimpan untuk karakterisasi lebih lanjut.

c) Karakterisasi Nanoemulsi

Nanoemulsi ekstrak PVP/sirih dikarakterisasi untuk mengetahui karakteristik fisikokimia dan kemungkinan penggunaannya sebagai sistem penghantaran obat. Stabilitas fisik, viskositas, ukuran partikel, potensi zeta, morfologi, dan aktivitas antibakteri merupakan beberapa kriteria yang diperiksa

1) Uji Stabilitas

Pengamatan organoleptik yang dilakukan pada penelitian ini di Laboratorium *Basic Science* Kampus Telkom *University* Purwokerto digunakan untuk mengevaluasi stabilitas fisik dengan menggunakan parameter berikut: warna, kejernihan, kriteria fase, homogenitas, bau, dan konsistensi. Sampel disimpan pada suhu kamar ($25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$) selama 14 hari untuk melakukan uji siklus dan mencari batas fase potensial.



Gambar 3 Pengamatan stabilitas sampel selama 14 hari

2) Uji Viskositas

Viskositas nanoemulsi diukur menggunakan viskometer pada suhu kamar. Pengujian dilaksanakan di Laboratorium Fisika Telkom *University* Kampus Purwokerto. Langkah kerja diawali dengan menempatkan sampel pada wadah ukur dan dicatat nilai kekentalannya setelah pembacaan stabil. Pengukuran dilakukan sebanyak tiga kali hingga diperoleh nilai rata-rata.



Gambar 4 Pengujian dengan *viscometer Brookfield*

3) Pengamatan Morfologi

Morfologi nanoemulsi diamati menggunakan mikroskop optik. Pengujian dilakukan di Laboratorium *Basic Science* Universitas Telkom Kampus Purwokerto. Langkah kerja dimulai dengan sampel ditetaskan pada kaca preparat dan diamati pada perbesaran yang sesuai untuk menganalisis bentuk dan distribusi partikel.



Gambar 5 Alat dan bahan pengamatan morfologi

4) Uji Antibakteri

Laboratorium *Basic Science* Kampus Telkom *University* Purwokerto dijadikan sebagai tempat pelaksanaan prosedur uji antimikroba. Prosesnya dimulai dengan menimbang tiga gram media NA, kemudian dilarutkan dalam aquades dengan cara dipanaskan hingga mendidih dan disterilkan.



Gambar 6 Pelarutan Na dan Aquades dengan *magnetic stirrer* sampai mendidih

Sterilisasi disini ada 2 macam ; basah yang mana biasanya menggunakan autoklaf dan kering untuk alat gelas yang biasanya menggunakan oven. tujuan dari sterilisasi sendiri untuk menghambat pertumbuhan bakteri yang mana pada uji ini akan bersinggungan dengan bakteri maka diharapkan sebelumnya tidak ada bakteri yang tumbuh agar

sampel tidak terkontaminasi sebelumnya. sterilisasi pada cawan petri dilakukan selama 2 jam dalam oven disuhu 150°C sedangkan proses sterilisasi pada NA dan juga *blue tip* dilakukan menggunakan autoklaf dengan rentang waktu 15 menit disuhu 121°C. Setelah itu NA dituangkan dan dilakukan pendinginan.



Gambar 7 Penuangan NA pada media cawan petri

Setelah media diinokulasi dengan mikroorganisme uji, lubang dengan diameter tertentu dibuat.



Gambar 8 Pembuatan sumur yang akan diisi dengan sampel

Sampel nanoemulsi dimasukkan ke dalam sumur dimana media telah diisikan dengan bakteri *SA* dan *E-Coli*, dengan total ada 4 cawan petri dan per cawan petri berisikan 2 sampel.



Gambar 9 Media yang sudah diberi bakteri *SA* dan *E-Coli*

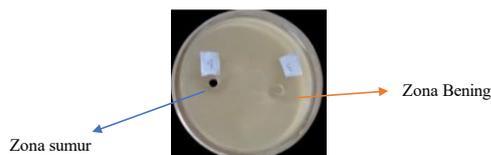
Setelah sampel siap, proses selanjutnya diinkubasi selama 24 jam pada suhu 37°C.



Gambar 10 Prosedur inkubasi 24 jam pada suhu kamar

Kemudian zona hambat yang dihasilkan diukur dengan menggunakan interval waktu geser. Zona bening—area di mana bakteri tidak tumbuh dikurangi zona sumur area berlubang yang berisi sampel adalah zona hambat. Karena bentuknya yang tidak simetris, maka pendekatan pengukurannya adalah dengan

menunjukkan tiga diagonal dengan harapan dapat menggambarkan bentuk resistensi bakteri.



Gambar 11 Hasil yang menunjukkan adanya zona hambat

5) Uji PSA

Proses pengujian dilakukan di Laboratorium UII. Prosedur, Indeks Polidispersitas, dan Ukuran Partikel: 250 ml injeksi Aqua Pro digunakan untuk mengencerkan 1 mL campuran nanoemulsi. Particle Size Analyzer (PSA) mengukur ukuran globul dan PDI setelah sampel nanoemulsi ditambahkan dan ditempatkan dalam kuvet.

6) Uji Zeta Potensial

Proses pengujian dilakukan di Laboratorium UII. Zeta Sizer digunakan untuk mengukur potensi zeta. Suhu saat pengukuran potensial zeta dilakukan adalah 25°C. Potensi zeta diukur setelah 1 mL nanoemulsi diencerkan dalam 250 mL air dan ditempatkan dalam kuvet. Jika formulasi nanoemulsi memiliki nilai potensial zeta yang tinggi yaitu di atas ± 30 mV maka dianggap stabil.

IV. DAN PEMBAHASAN

Bab ini menyajikan analisis temuan dari penelitian yang dilakukan untuk menguji sifat fisikokimia dan kemungkinan penggunaan nanoemulsi PVP/ekstrak daun sirih sebagai sistem penghantaran obat. Fabrikasi, pengujian fisik, pengujian viskositas, evaluasi morfologi dengan mikroskop, analisis ukuran partikel dengan Particle Size Analyzer (PSA), pengukuran pengiraman permukaan dengan Zeta Sizer, dan penilaian menyeluruh terhadap aktivitas antibakteri adalah beberapa hasil dan diskusi.

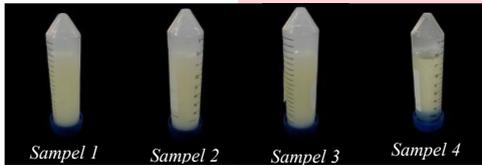
A. Fabrikasi Nanoemulsi

Pada penelitian ini dimulai dengan fabrikasi nanoemulsi dengan formulasi sesuai dengan tabel 4.1 Gambar di bawah menunjukkan hasil akhir dari proses fabrikasi nanoemulsi. Proses fabrikasi dilakukan dengan metode emulsifikasi spontan atau pencampuran bahan secara langsung dengan teknologi rendah menggunakan magnetic stirrer untuk pencampuran lebih lanjut agar bahan lebih homogen menggunakan vortex. dengan tujuan untuk mendapatkan nanoemulsi yang lebih stabil dan dapat bertahan lama. Fabrikasi nanoemulsi terdiri dari bahan utama yaitu PVP (Polivinilpirolidon), minyak kedelai, minyak sirih, Tween 80 sebagai surfaktan, gliserin sebagai ko-surfaktan, dan aquades sebagai fase air. Proses pembuatan dilakukan pada tanggal 29 oktober 2024.



Gambar 12 Nanoemulsi sebelum di vortex

Pada gambar terlihat botol kaca berisi larutan nanoemulsi sebelum proses vortex, di mana fase minyak dan fase air tampak belum tercampur sempurna. Tampilan ini menunjukkan bahwa tanpa pencampuran yang intens, kedua fase tersebut cenderung terpisah, menunjukkan ketidakstabilan sementara. Setelah diberikan perlakuan vortex, terlihat bahwa larutan menjadi lebih homogen.



Gambar 13 Hasil Nanoemulsi sebelum dan setelah di vortex

Hal ini mengindikasikan bahwa proses vortex efektif dalam mencampurkan komponen fase minyak dan air menjadi satu kesatuan emulsi yang lebih stabil [32]. Dari hasil diatas dapat di analisis formulasi berdasarkan konsentrasi PVP

Tabel 2 Variasi formulasi nanoemulsi

Sampel	Aqueous phase %	Oil phase %		Surfactant	Co-surfactant	PVP	Total%
		Soybean oil %	p. betle essential oil %				
N1	30	5	5	30	30	0	100
N2	29	5	5	30	30	1	100
N3	27,5	5	5	30	30	2,5	100
N4	25	5	5	30	30	5	100

Setiap sampel pada tabel formulasi memiliki variasi konsentrasi PVP, yang bertujuan untuk melihat pengaruh PVP sebagai stabilizer dalam sistem emulsi [33]. Berikut adalah analisis per sampel:

1. Pada sampel N1 yang mana mengandung 0% PVP, dengan komposisi fase air 30%, minyak kedelai 5%, minyak atsiri daun sirih 5%, surfaktan (Tween 80) 30%, dan ko-surfaktan (gliserin) 30%. Tanpa adanya PVP, stabilitas nanoemulsi diprediksi lebih rendah, karena PVP berperan dalam menurunkan tegangan antar muka dan meningkatkan viskositas sistem. Hasil dari gambar mungkin menunjukkan bahwa sampel ini lebih cepat mengalami pemisahan fase dibandingkan sampel lainnya [34].
2. Sampel N2 yang mengandung 1% PVP. Peningkatan konsentrasi PVP sedikit meningkatkan stabilitas nanoemulsi, namun hasilnya masih mungkin menunjukkan pemisahan fase dalam jangka waktu tertentu. Penambahan PVP membantu mengurangi pergerakan molekul fase minyak, yang meningkatkan waktu stabilitas meski efeknya mungkin masih terbatas.

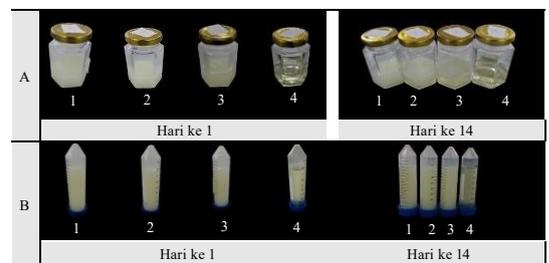
3. Sampel N3 yang mengandung 2,5% PVP. Pada konsentrasi ini, efek stabilisasi dari PVP mulai lebih terlihat. Sampel ini cenderung memiliki stabilitas lebih baik dibandingkan N1 dan N2 [34]. Pada gambar setelah vortex, sampel ini mungkin menunjukkan tampilan yang lebih buram namun stabil, tanpa tanda-tanda pemisahan fase [32].
4. Sampel N4 yang mengandung 5% PVP. Konsentrasi PVP yang lebih tinggi ini memberikan efek stabilisasi yang lebih maksimal [35]. Hasil pada gambar setelah vortex menunjukkan emulsi yang lebih homogen dan stabil [34], dengan warna buram dan tanpa tanda-tanda pemisahan fase. Konsentrasi PVP yang tinggi meningkatkan viskositas sistem dan mengurangi pergerakan droplet minyak, sehingga mengurangi kemungkinan pemisahan.

Dari hasil observasi pada gambar, terlihat bahwa konsentrasi PVP berpengaruh signifikan terhadap stabilitas homogenitas nanoemulsi [34]. Semakin tinggi konsentrasi PVP, semakin stabil emulsi yang terbentuk, terlihat dari gambar 4.2 di mana tidak ada pemisahan fase yang jelas setelah proses vortex pada sampel dengan konsentrasi PVP lebih tinggi. Kombinasi Tween 80 dan gliserin terbukti cukup efektif dalam membantu mendispersikan fase minyak dalam fase air [36][37], namun stabilitas jangka panjang nanoemulsi masih memerlukan dukungan dari penambahan PVP sebagai stabilizer [33].

a) Karakterisasi Nanoemulsi

1) Uji Stabilitas

Uji stabilitas dilakukan untuk mengevaluasi ketahanan formulasi nanoemulsi selama penyimpanan. Pengujian ini penting untuk memastikan bahwa sampel tetap stabil dalam aspek warna, kejernihan, pemisahan fase, homogenitas, bau, dan konsistensi. Melalui pengamatan harian selama 14 hari, dapat diketahui perubahan yang terjadi pada sampel, yang membantu menentukan formulasi mana yang paling stabil. Dengan uji ini, kita dapat memastikan bahwa produk tetap efektif dan tidak mengalami masalah fisik atau kimia yang signifikan selama penyimpanan. Pengujian dilakukan dari tanggal 29 Oktober dan diakhiri dihari ke 14 pada 11 November 2024.



Gambar 14 Kenampakan sampel hari ke-1 sampai hari ke-14

dan N4 menunjukkan bahwa emulsi tersebut lebih tahan terhadap perubahan fisik selama penyimpanan [40].

Berdasarkan hasil uji stabilitas ini, formulasi yang paling stabil adalah N3 dan N4. Yang mana hal tersebut ditunjukkan pada kandungan PVP pada N3 (2,5%) dan N4 (5%) memberikan kestabilan ekstra, terutama terhadap pemisahan fase, kejernihan, dan homogenitas [41]. Formulasi dengan PVP yang lebih rendah (N1 dan N2) lebih rentan terhadap ketidakstabilan dibandingkan N3 dan N4, meskipun proses vorteks membantu menstabilkan emulsi untuk sementara [32]. Selain itu, N4 memiliki hasil tertinggi baik dari segi stabilitas kimia maupun fisik serta merupakan formulasi paling stabil dengan konsentrasi PVP 5%. N3 mempunyai kestabilan yang cukup tinggi dengan kandungan PVP yang agak rendah (2,5%), oleh karena itu dapat juga menjadi pertimbangan jika diperlukan efektivitas biaya dan pengurangan viskositas. Untuk pembuatan nanoemulsi yang stabil dalam jangka waktu yang lama, maka formulasi N3 dan N4 direkomendasikan [18].

2) Uji Viskositas

Pengujian ini menggunakan viskometer dengan kecepatan 60-100 RPM dan jenis spindel yang digunakan S64 yang mana biasa digunakan untuk range larutan yang kental. Pengujian dilakukan pada tanggal 4 November 2024.

Tabel 4 Hasil uji viskositas

Sampel	Viskositas (cP)
1A	774.0
2A	730.0
3A	1120
4A	2070
1B	678.0
2B	684.0
3B	1020
4B	1960

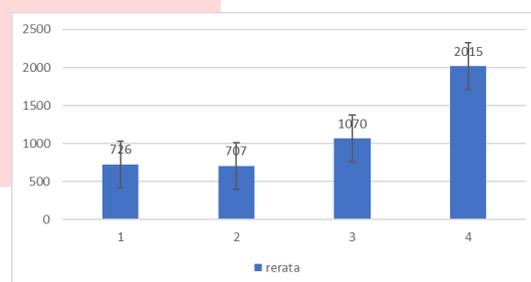
Terdapat variasi nilai viskositas pada setiap perlakuan, sesuai dengan temuan pengukuran viskositas. Keempat sampel yang diperiksa memiliki temuan pengukuran viskositas yang berkisar antara 707,0 hingga 2015,0 cP. Sampel 2 memiliki nilai viskositas terendah yaitu sebesar $707,0 \pm 32,53$ cP, sedangkan sampel 4 memiliki nilai viskositas terbesar yaitu sebesar $2015,0 \pm 77,78$ cP. Tabel di bawah ini menampilkan hasil pengukuran viskositas secara lengkap.

Tabel 5 Rerata Hasil Pengukuran Viskositas

Sampel	Rerata \pm Standar Deviasi (cP)
1	$726,0 \pm 67,88$
2	$707,0 \pm 32,53$
3	$1070,0 \pm 70,71$
4	$2015,0 \pm 77,78$

Keterangan: Nilai merupakan rerata dari dua sampel A dan B

Hasil pengukuran menunjukkan adanya variasi nilai standar deviasi antar sampel yang berkisar antara 32,53 hingga 77,78 cP. Nilai standar deviasi terendah terdapat pada sampel 2 yang mengindikasikan bahwa data pengukuran pada sampel tersebut memiliki tingkat keseragaman yang lebih tinggi dibandingkan sampel lainnya. Sementara itu, sampel 4 memiliki nilai standar deviasi tertinggi yang menunjukkan variasi data yang lebih besar pada pengukuran sampel tersebut.



Gambar 15 Diagram Batang Viskositas Sampel dengan Standar Deviasi

Penjelasan Berdasarkan Formulasi dan Penambahan PVP

Formulasi N1 (Tanpa PVP) memiliki viskositas yang rendah, yaitu 774 cP (sebelum vortex) dan menurun menjadi 678 cP (setelah vortex). Ini menunjukkan bahwa tanpa PVP, emulsi memiliki viskositas yang rendah. PVP (*Polyvinylpyrrolidone*) berfungsi sebagai agen pembentuk viskositas dalam emulsi [42], sehingga tanpa PVP, emulsi cenderung lebih encer. Rendahnya viskositas juga dapat mengindikasikan bahwa sistem emulsi ini memiliki stabilitas fisik yang lebih rendah, di mana partikel dalam emulsi lebih mudah mengendap atau mengalami fase separasiormulasi.

N2 (1% PVP) memiliki viskositas 730 cP (sebelum vortex) dan 684 cP (setelah vortex). Penambahan 1% PVP tidak memberikan peningkatan viskositas yang signifikan dibandingkan N1, namun tetap menunjukkan bahwa PVP mulai berkontribusi pada kekentalan emulsi. Walaupun perbedaan viskositasnya tidak besar, namun penambahan PVP sekecil ini sudah dapat membantu meningkatkan kestabilan emulsi, karena PVP dapat menstabilkan droplet minyak dalam fase air melalui pengurangan energi permukaan [43].

N3 (2.5% PVP) menunjukkan peningkatan viskositas yang lebih jelas, yaitu 1120 cP (sebelum vortex) dan 1020 cP (setelah vortex). Pada konsentrasi ini, PVP mulai memberikan efek

yang signifikan pada viskositas sistem, menunjukkan bahwa PVP bertindak sebagai agen pembentuk struktur, menghalangi gerakan bebas dari droplet minyak di dalam air. Hal ini juga mengurangi kemungkinan terjadinya koalesensi atau pecahnya droplet, sehingga stabilitas emulsi dapat ditingkatkan [44]. Pengaruh PVP pada viskositas semakin terasa pada konsentrasi di atas 1% [40].

Formulasi N4 memiliki viskositas tertinggi, yaitu 2070 cP (sebelum vortex) dan menurun menjadi 1960 cP (setelah vortex). Pada konsentrasi 5% PVP, emulsi menjadi sangat kental. Peningkatan viskositas ini sangat signifikan dibandingkan dengan formulasi lainnya, yang menunjukkan bahwa pada konsentrasi tinggi, PVP membentuk jaringan yang kuat dalam fase kontinu air, memberikan stabilitas fisik yang lebih tinggi. Emulsi dengan viskositas tinggi lebih tahan terhadap gravitasi dan gaya luar, sehingga penurunan viskositas akibat vortex pun tidak terlalu besar [45].

Pembahasan hubungan antara stabilitas emulsi

PVP sebagai stabilizer dan pengental: PVP diketahui meningkatkan viskositas medium dengan membentuk ikatan hidrogen di antara molekul air, yang membuat larutan lebih padat dan lebih stabil. Pada emulsi, peningkatan viskositas memperlambat gerakan droplet minyak, sehingga mengurangi risiko penggabungan (koalesensi) dan separasi fase [46].

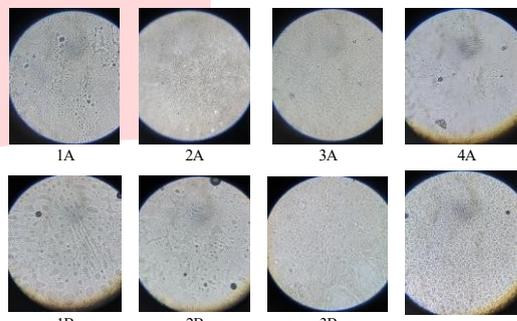
Efek vortex pada viskositas proses vortex, viskositas pada semua sampel mengalami sedikit penurunan. Ini dikarenakan vortex membantu mendistribusikan fase minyak dan air lebih merata, sehingga fase kontinu lebih homogen. Penurunan viskositas yang lebih kecil pada N3 dan N4 menunjukkan bahwa sistem yang lebih kental (karena PVP lebih tinggi) lebih stabil dan tahan terhadap efek *shear stress* selama vortex [32].

Kecepatan Spindel dan Pengukuran viskositas: Penggunaan spindel S64 pada kecepatan 100 RPM ideal untuk sampel dengan viskositas tinggi [47]. Penggunaan spindel ini memberikan hasil yang konsisten untuk sampel kental seperti N3 dan N4, di mana angka torsi menunjukkan bahwa sampel lebih stabil karena torsi meningkat dengan viskositas yang lebih tinggi.

Dari hasil di atas, Formulasi N4 (5% PVP) adalah yang terbaik untuk stabilitas emulsi jika diinginkan viskositas tinggi dan ketahanan yang baik terhadap pemisahan fase. Namun, jika viskositas terlalu tinggi dan dianggap tidak praktis, N3 (2.5% PVP) juga menunjukkan stabilitas yang baik dengan viskositas yang lebih rendah, cocok untuk aplikasi yang membutuhkan tekstur lebih cair [44].

3) Pengamatan Morfologi

Pengamatan dilakukan pada tanggal 8 November dan 11 November 2024 untuk menilai perubahan ukuran dan distribusi droplet pada sampel setelah proses vortex. Hasil pengamatan yang diperoleh menunjukkan penurunan ukuran droplet dan peningkatan distribusi yang lebih merata seiring dengan penambahan konsentrasi PVP, yang dapat dilihat pada gambar di bawah ini. Pengamatan ini memberikan wawasan mengenai pengaruh PVP terhadap stabilitas emulsi, dimana sampel dengan PVP lebih tinggi menunjukkan stabilitas yang lebih baik sebelum dan sesudah proses vorteks, sedangkan sampel dengan PVP lebih rendah cenderung memiliki tetesan yang lebih besar dan distribusi yang kurang merata.



Gambar 16 Kenampakan sampel di bawah mikroskop dengan pembesaran 25x

Pada sampel N1A sebelum vortex, droplet minyak terlihat besar dengan distribusi yang tidak seragam [48]. Tidak adanya PVP membuat tegangan permukaan antara fase minyak dan air tetap tinggi, sehingga emulsi mudah memisah [49]. Tampak pula adanya indikasi koalesensi awal di beberapa bagian karena tidak adanya stabilizer untuk menjaga droplet terpisah [50]. Setelah proses vortex pada sampel N1B, ukuran droplet tetap besar meskipun distribusinya sedikit lebih baik dibandingkan sebelum vortex [48]. Setelah proses vorteks selesai, tetesan mempunyai kecenderungan untuk menyatu kembali meskipun homogenitas parsial terjadi tanpa adanya zat penstabil (PVP). Hal ini menunjukkan kemungkinan besar terjadinya pemisahan fasa dan stabilitas yang rendah [50].

Pada sampel N2A sebelum vortex, droplet terlihat lebih kecil dibandingkan N1A, menunjukkan peran PVP dalam menurunkan tegangan permukaan. Distribusi droplet mulai lebih seragam [48], tetapi masih ada droplet besar yang menandakan stabilitas belum optimal [50]. Setelah proses vortex pada sampel N2B, ukuran droplet lebih seragam dibandingkan N1B. Kehadiran PVP meskipun hanya 1% membantu mencegah koalesensi selama vortex ing, namun masih ada beberapa droplet besar yang terbentuk kembali [50].

Pada sampel N3A sebelum vortex, ukuran droplet lebih kecil dan distribusinya lebih merata

dibandingkan N2A [48]. Konsentrasi PVP yang lebih tinggi mulai menunjukkan pengaruh yang signifikan dalam meningkatkan stabilitas emulsi. Setelah proses vortex pada sampel N3B, droplet terlihat kecil dengan distribusi yang sangat seragam [51], mencerminkan stabilitas tinggi. Konsentrasi PVP yang lebih tinggi memberikan viskositas tambahan, sehingga droplet tetap terdispersi dengan baik meskipun mengalami *shear stress* dari vortex [50].

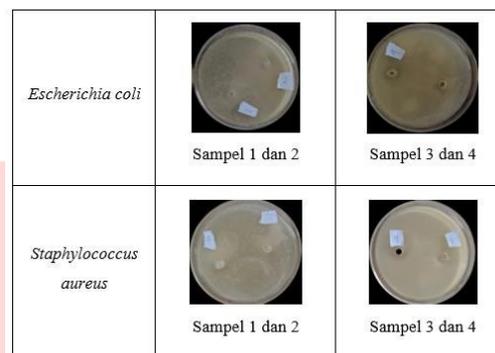
Pada sampel N4A sebelum vortex, droplet sangat kecil dengan distribusi yang sangat merata [48]. PVP dengan konsentrasi tertinggi (5%) menunjukkan kemampuan terbaik dalam mengurangi tegangan permukaan dan meningkatkan viskositas, menciptakan sistem yang lebih stabil bahkan sebelum proses homogenisasi [50]. Setelah proses vortex pada sampel N4B, ukuran droplet tetap kecil dan sangat seragam [48]. Konsentrasi PVP yang tinggi memberikan perlindungan maksimal terhadap koalesensi dan separasi fase, menjadikan sistem ini paling stabil dari semua sampel [50].

Secara keseluruhan, dapat disimpulkan bahwa penambahan PVP berpengaruh langsung pada stabilitas emulsi: semakin tinggi konsentrasi PVP, semakin kecil ukuran droplet dan semakin seragam distribusinya [48]. Proses vortex ing membantu mendistribusikan fase minyak dan air lebih homogen, tetapi stabilitas akhir sangat bergantung pada keberadaan dan konsentrasi PVP sebagai stabilizer [52]. Formulasi terbaik untuk aplikasi yang membutuhkan ketahanan tinggi terhadap separasi fase adalah N4 dengan 5% PVP, sedangkan N3 dengan 2,5% PVP dapat menjadi pilihan yang lebih cair dan cocok untuk aplikasi yang memerlukan viskositas lebih rendah [14].

4) Uji Antibakteri

Sampel yang digunakan dalam pengujian yang dilakukan pada tanggal 19 Desember 2024 diambil pada tanggal 29 Oktober 2024 yang merupakan hari ke 52 sejak dimulainya penyimpanan sampel. *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli* adalah dua jenis bakteri yang digunakan dalam tes ini. Berdasarkan jenis reaksi yang terjadi selama pewarnaan Gram, bakteri dipisahkan menjadi dua kelompok besar: bakteri gram positif dan bakteri gram negatif. Karena penemunya, Hans Christian Gram, nama ini dipilih [53]. *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis*, *Clostridium difficile*, dan *S. aureus* adalah beberapa jenis bakteri Gram positif. *Salmonella enterica*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *E. Coli*, dan *Klebsiella pneumoniae* adalah beberapa jenis bakteri Gram-negatif. Jenis bakteri pada suatu infeksi dapat diketahui dengan menggunakan bakteri gram positif dan gram negatif. Membantu membuat plasmid untuk dimasukkan ke dalam bakteri tertentu, membantu memvisualisasikan perbedaan antar kuman, dan membantu memberikan terapi yang tepat [54].

Karena metode yang digunakan adalah difusi sumur yang mana sumur ini berfungsi sebagai wadah dari sampel yang diuji, jika sampel yang dimasukkan dapat menghambat bakteri diantara sumur tersebut nantinya muncul zona bening namun jika disekitarnya berwarna keruh maka dapat dikatakan tidak dapat menghambat bakteri seperti yang ditunjukkan pada gambar dibawah [55].



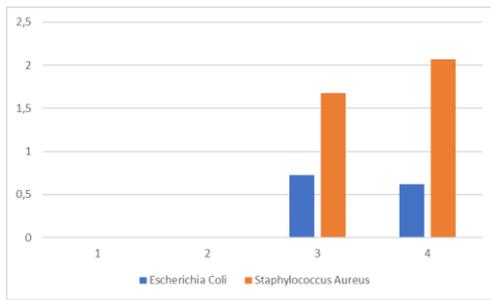
Gambar 17 Hasil pengujian dengan bakteri SA dan E-Coli

Dari hasil paling baik yang didapat pada sampel 3 dan 4 menunjukkan adanya zona hambat atau daerah jernih yang terbentuk di sekitar sumur media pertumbuhan bakteri uji yang tidak ditumbuhi bakteri. selanjutnya dapat dihitung zona bening (daerah jernih yang terbentuk di sekitar sumur yang berisi sampel) dan zona sumur (area sekitar sumur) untuk mendapatkan zona hambatnya.

Tabel 6 Diameter zona hambat

Sampel	<i>Escherichia Coli</i>				<i>Staphylococcus Aureus</i>			
	1	2	3	4	1	2	3	4
Zona Bening (cm)	0	0	1,32	1,113	0	0	2,59	2,8283
Zona Sumur (cm)	0	0	0,593	0,49	0	0	0,91	0,7616
Zona Hambat (cm)	0	0	0,727	0,623	0	0	1,68	2,0667

Berdasarkan hasil uji antibakteri, sampel yang telah disimpan selama 52 hari masih aktif mencegah pertumbuhan bakteri gram positif *Staphylococcus aureus* dan bakteri gram negatif *Escherichia coli*. Sampel 3 dan 4 menghasilkan zona hambat terhadap *S. aureus* masing-masing sebesar 1,68 cm dan 2,0667 cm. Hal ini menunjukkan bahwa sampel 4 lebih berhasil dibandingkan sampel 3 dalam memerangi bakteri gram positif. Namun, zona hambat yang relatif sempit terhadap *E. coli* menunjukkan bahwa kemanjuran antibakteri terhadap bakteri gram negatif lebih rendah dibandingkan terhadap bakteri gram positif [56].



Gambar 18 Grafik zona hambat nanoemulsi

Karena bakteri gram positif dan gram negatif memiliki struktur dinding sel yang berbeda, keduanya mungkin lebih efektif melawan *S. aureus*. Zat aktif lebih mudah masuk ke bakteri gram positif dan menghentikan pertumbuhannya karena tidak memiliki membran luar dan memiliki lapisan peptidoglikan yang lebih tebal. Sebaliknya, bakteri gram negatif *E. coli* memiliki lapisan peptidoglikan yang lebih kecil tetapi ditutupi membran luar yang dapat mencegah penetrasi bahan kimia aktif dan meningkatkan resistensi terhadap penghambatan antibakteri [57].

Dari hasil yang didapat, meskipun sampel telah disimpan selama 52 hari, aktivitas antibakteri terhadap *S. aureus* tetap signifikan. Hal ini menunjukkan bahwa senyawa aktif dalam sampel memiliki stabilitas yang cukup baik dalam jangka waktu tertentu. Oleh karena itu, disimpulkan bahwa jika menggunakan sampel yang lebih baru, efektivitas antibakteri dapat lebih meningkat. Untuk mendukung pengujian berikutnya, seperti uji PSA dan zeta, disarankan menggunakan sampel yang baru dibuat agar hasil yang diperoleh lebih optimal dan memberikan gambaran yang lebih akurat terkait potensi antibakteri dari sampel tersebut.

5) Uji PSA

Uji PSA (*Particle Size Analysis*) dilakukan untuk menilai distribusi ukuran partikel pada sampel 3 dan 4, yang telah dipilih berdasarkan hasil pengujian stabilitas, viskositas, pengamatan mikroskop, dan uji antibakteri. Uji ini bertujuan untuk memberikan gambaran lebih jelas mengenai ukuran rata-rata partikel dan indeks polidispersitas (PDI) pada masing-masing sampel, yang merupakan indikator penting dalam menilai homogenitas dan stabilitas sistem nanoemulsi. Hasil yang diperoleh akan membantu memastikan apakah formulasi yang dipilih memenuhi kriteria untuk aplikasi yang stabil dan efektif. Pengujian ini dilakukan pada tanggal 20 desember 2024.

Tabel 7 Hasil Uji PSA

Parameter	Sampel 3	Sampel 4
Ukuran partikel rata-rata	175 nm	150 nm
PDI	0,30	0,25

Rata-rata ukuran partikel sampel 3 dan 4 masing-masing adalah 175 nm dan 150 nm menurut hasil analisis ukuran partikel, dan nilai Indeks Polidispersitas (PDI) masing-masing sebesar 0,30 dan 0,25. Jusnita (2014) menyatakan bahwa nanoemulsi dianggap terbentuk jika diameter partikel kurang dari 200 nm dan nilai indeks polidispersitas antara 0,2 dan 0,6. Hal ini menunjukkan bahwa nanoemulsi akan stabil terhadap potensi pertumbuhan partikel dan fragmentasi gravitasi [10].

Nilai PDI yang rendah sangat penting untuk meningkatkan stabilitas nanoemulsi karena menunjukkan distribusi ukuran partikel yang lebih seragam dan homogen. Semakin kecil nilai PDI, semakin baik kestabilan formulasi, karena mengurangi kemungkinan terjadinya aglomerasi atau pertumbuhan partikel yang dapat memengaruhi kualitas dan efektivitas emulsi. Dalam penelitian ini, nilai PDI pada sampel 4 yang lebih rendah (0,25) dibandingkan dengan sampel 3 (0,30) menunjukkan bahwa sampel 4 memiliki stabilitas yang lebih baik. Untuk lebih meningkatkan stabilitas nanoemulsi, penambahan jumlah PVP dapat menjadi salah satu strategi yang efektif, karena PVP berfungsi sebagai stabilizer yang mencegah koalesensi droplet dan meningkatkan viskositas panjang. Penurunan ukuran partikel dan nilai PDI yang lebih kecil pada sampel 4 juga menunjukkan bahwa formulasi ini lebih homogen, yang berpotensi memberikan performa yang lebih baik pada aplikasi yang membutuhkan ketahanan tinggi terhadap pemisahan fase dan kestabilan jangka panjang.

6) Uji Zeta Potensial

Potensi zeta, yang memberikan indikasi muatan permukaan partikel dalam emulsi, merupakan salah satu karakteristik yang harus diukur untuk memahami stabilitas formulasi emulsi. Adanya gaya tolak-menolak elektrostatis yang menjaga kestabilan sistem dengan mencegah agregasi atau penggabungan partikel ditunjukkan dengan potensial zeta yang tinggi, baik positif maupun negatif. Untuk sediaan emulsi, nilai potensial zeta lebih besar dari ± 30 mV dianggap baik. Berdasarkan muatan permukaan partikel, uji potensial zeta ini bertujuan untuk menentukan seberapa stabil emulsi yang dihasilkan, yang mungkin berdampak pada kinerja formulasi dalam jangka panjang. Tanggal tes ini adalah 20 Desember 2024 [58].

Tabel 8 Uji Zeta Potensial

Parameter	Sampel 3	Sampel 4
Zeta potensial	-28 mv	-32 mv
Stabilitas	Stabil (Cukup Baik)	Sangat Stabil

Hasil kajian potensi zeta menunjukkan sampel 4 mempunyai nilai potensial zeta -32 mV, sedangkan sampel 3 mempunyai nilai potensial zeta -28 mV. Karena muatan permukaan yang besar dapat menghambat agregasi partikel melalui gaya tolak menolak elektrostatis, nilai potensial zeta yang tinggi (lebih besar dari ± 30 mV) menandakan stabilitas sistem emulsi [30].

Sampel 4, yang berisi 5 gram PVP dan Tween 80, menunjukkan peningkatan stabilitas dan pengurangan ukuran partikel. Dengan menawarkan stabilisasi sterik dan elektrostatis, kombinasi surfaktan dan polimer ini meningkatkan stabilitas emulsi dengan menurunkan kemungkinan penggabungan partikel [59].

Sebaliknya, ukuran partikel dan distribusi sampel 3 melebar ketika kandungan PVP diturunkan menjadi 2,5 gram. Meskipun masih cukup stabil dalam jangka pendek, hal ini disebabkan oleh menurunnya stabilitas sterik PVP dan nilai potensial zeta yang mendekati batas terendah stabilitas elektrostatis (-25 mV) [60].

Nilai potensial zeta yang lebih tinggi dan ukuran partikel yang lebih kecil merupakan indikator peningkatan stabilitas emulsi, yang dapat dicapai dengan menambahkan jumlah PVP yang sesuai bersama dengan surfaktan seperti Tween 80. Hal ini penting untuk menjamin stabilitas dan homogenitas komposisi emulsi produk jadi.

V. KESIMPULAN

Menurut penelitian tentang sintesis dan karakterisasi nanoemulsi PVP/ekstrak daun sirih (*Piper betle* L.) untuk penghantaran obat, PVP juga secara signifikan meningkatkan stabilitas fisikokimia nanoemulsi. Stabilitas terbaik ditunjukkan oleh formulasi dengan konsentrasi PVP 2,5% (N3) dan 5% (N4). Formulasi ini dibedakan berdasarkan ketahanannya terhadap pemisahan fasa, homogenitas tinggi, kejernihan luar biasa, dan viskositas ideal. N3 menghasilkan viskositas 1020 cP, sedangkan N4 menghasilkan viskositas 1960 cP. Selain itu, N3 dan N4 memiliki distribusi tetesan seragam masing-masing 0,30 dan 0,25 mV, dan ukuran partikel tipikal 175 nm dan 150 nm, dengan nilai potensial zeta -28 mV dan -32 mV, menunjukkan sifat koloid yang baik. Hasil uji antibakteri menunjukkan diameter zona hambat terhadap *Escherichia coli* sebesar 0,727 cm untuk N3 dan 0,623 cm untuk N4, sedangkan terhadap *Staphylococcus aureus* masing-masing sebesar 1,68 cm dan 2,0667 cm. Hasil tersebut menegaskan bahwa nanoemulsi yang diformulasikan mampu mendistribusikan bahan aktif secara merata dan mempertahankan efektivitasnya dalam melawan bakteri. Secara keseluruhan, karakterisasi sifat fisikokimia formulasi terbaik menunjukkan bahwa ukuran

partikel yang kecil dan distribusi tetesan yang seragam berkontribusi terhadap stabilitas dan efektivitas nanoemulsi sebagai sistem penghantaran obat. Dengan viskositas yang sesuai dan stabilitas koloid yang baik, formulasi ini mempunyai potensi besar untuk diterapkan dalam bidang biomedis, terutama pada sistem penghantaran obat yang efektif dan stabil.

REFERENSI

- [1] Dwi Saryanti, Dian Nugraheni, and Nisa Sindi Astuti, "Preparation and Characterization of Betel Leaves (*Piper betle* Linn) Extract Nanoparticle with Ionic Gelation Method," *Journal of Tropical Pharmacy and Chemistry*, vol. 5, no. 1, pp. 15–20, 2020, doi: 10.25026/jtpc.v5i1.224.
- [2] A. Primadhamanti, L. Amura, and A. M. Ulfa, "ANALISIS SENYAWA FENOLIK PADA EKSTRAK DAUN SIRIH HIJAU (*Piper betle* L.)," *Jurnal Farmasi Malahayati*, vol. 3, no. 1, pp. 23–31, 2020, doi: 10.33024/jfm.v3i1.2363.
- [3] Y. Hisprastin and R. F. Nuwarda, "REVIEW: PERBEDAAN EMULSI DAN MIKROEMULSI PADA MINYAK NABATI," *Farmaka*, 2013.
- [4] Y. Singh *et al.*, "Nanoemulsion: Concepts, development and applications in drug delivery," *Journal of Controlled Release*, vol. 252, pp. 28–49, 2017, doi: 10.1016/j.jconrel.2017.03.008.
- [5] Z. A. A. Aziz *et al.*, "Enrichment of Eucalyptus oil nanoemulsion by micellar nanotechnology: transdermal analgesic activity using hot plate test in rats' assay," *Sci Rep*, vol. 9, no. 1, pp. 1–16, 2019, doi: 10.1038/s41598-019-50134-y.
- [6] M. Zieba *et al.*, "Polymeric carriers for delivery systems in the treatment of chronic periodontal disease," *Polymers (Basel)*, vol. 12, no. 7, pp. 1–21, 2020, doi: 10.3390/polym12071574.
- [7] D. J. S. Putra, "Penggunaan Polivinil Piroolidon (PVP) Sebagai Bahan Pengikat Pada Formulasi Tablet Ekstrak Daun Sirih (*Piper betle* L.)," *Jurnal Farmasi Udayana*, vol. 8, no. 1, p. 14, 2019, doi: 10.24843/jfu.2019.v08.i01.p03.
- [8] H. Nazlı, B. Mesut, and Y. Özsoy, "In vitro evaluation of a solid supersaturated self nanoemulsifying drug delivery system (Super-snedds) of aprepitant for enhanced solubility," *Pharmaceuticals*, vol. 14, no. 11, 2021, doi: 10.3390/ph14111089.
- [9] N. Hegde, K. Juvale, S. Puri, A. Chavan, and S. Shah, "Box-Behnken design based optimization of polyvinylpyrrolidone stabilized valproic acid nanoemulsion and evaluation of its anticancer potential," *Colloid Polym Sci*, vol. 302, no. 10, pp. 1523–1539, 2024, doi: 10.1007/s00396-024-05283-6.
- [10] D. A. Puspitasari, N. Rahmawati, N. K. Putri, and M. Fajar, "Nanoemulsi Ekstrak Wortel dan Virgin Coconut Oil sebagai suplemen ProVitamin A untuk Mencegah Kekurangan Vitamin A," *agriTECH*, vol. 42, no. 1, p. 65, 2022, doi: 10.22146/agritech.47743.
- [11] N. M. D. M. W. Nayaka *et al.*, "Piper betle (L.): Recent review of antibacterial and antifungal

- properties, safety profiles, and commercial applications,” *Molecules*, vol. 26, no. 8, pp. 1–21, 2021, doi: 10.3390/molecules26082321.
- [12] R. K. Gupta, P. Guha, and P. P. Srivastav, “Phytochemical and biological studies of betel leaf (*Piper betle* L.): Review on paradigm and its potential benefits in human health,” 2023. doi: 10.1016/j.chnaes.2022.09.006.
- [13] N. A. Zarâ,â,â,â,â,â, S. Syachruddin, and K. Kusmiyati, “The Effect of Green Betel Leaves (*Piper betle* L.) Extract on Wounding Healing in Mice (*Mus musculus* L.),” *Jurnal Biologi Tropis*, 2021, doi: 10.29303/jbt.v21i1.2282.
- [14] D. J. S. Putra, “Penggunaan Polivinil Piroolidon (PVP) Sebagai Bahan Pengikat Pada Formulasi Tablet Ekstrak Daun Sirih (*Piper betle* L.),” *Jurnal Farmasi Udayana*, 2019, doi: 10.24843/jfu.2019.v08.i01.p03.
- [15] M. Abdassah, “Nanopartikel Dengan Gelasi Ionik Farmaka; 15 (1): 45-52,” *Farmaka*, 2017.
- [16] M. Zieba *et al.*, “Polymeric carriers for delivery systems in the treatment of chronic periodontal disease,” 2020. doi: 10.3390/polym12071574.
- [17] Y. Nakama, *Chapter 15 Surfactants*. 2017.
- [18] S. Rafique, N. G. Das, and S. K. Das, “Nanoemulsions: An emerging technology in drug delivery,” in *Emerging Technologies for Nanoparticle Manufacturing*, 2021. doi: 10.1007/978-3-030-50703-9_17.
- [19] C. Solans, D. Morales, and M. Homs, “Spontaneous emulsification,” 2016. doi: 10.1016/j.cocis.2016.03.002.
- [20] S. Salman, A. Y. D. Nanda, D. A. H. Irawan, N. Y. Wahyudi, and N. O. E. Megrian, “Perkembangan Uji Stabilitas Berdasarkan Parameter pada Sediaan Suspensi dengan Berbagai Bahan Aktif yang Berbeda,” *Journal of Pharmaceutical and Sciences*, vol. 6, no. 2, pp. 633–639, 2023, doi: 10.36490/journal-jps.com.v6i2.99.
- [21] G. Tj Sulungbudi *et al.*, “Majalah Polimer Indonesia Pembuatan Nanopartikel Magnetik Terlapis Kitosan untuk Aplikasi Biomedis,” vol. 19, no. 2, pp. 107–116, 2016.
- [22] A. Nikmah and R. Kurniawan, “Sintesis Hydroxyapatite Nanoparticle dari Limbah Cangkang Bekicot dan Aktivitas Antibakterinya sebagai Kandidat Material Biomedis,” *Jurnal Sains dan Edukasi Sains*, vol. 7, no. 1, pp. 23–28, 2024, doi: 10.24246/juses.v7i1p23-28.
- [23] Y. R. Rishliani, *Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Daun Nanas (Ananas Comosus (L.) Merr.) Terhadap Propionibacterium Acnes*. 2022.
- [24] I. I. Latumakulita and S. Suparno, “Characterization of Silver Nanoparticle Electrolysis Method with UV-Vis Spectrometer, Atomic Absorption Spectrophotometer, and Particle Size Analyzer,” *Kasuari: Physics Education Journal (KPEJ)*, vol. 5, no. 1, pp. 42–52, 2022, doi: 10.37891/kpej.v5i1.178.
- [25] R. Dwistika, “Karakteristik Nanopartikel Perak Hasil Produksi dengan Teknik Elektrolisis Berdasarkan Uji Spektrofotometer UV-VIS dan Particle Size Analyzer (PSA),” *Universitas Negeri Yogyakarta*, pp. 1–76, 2018.
- [26] Horiba, “Horiba Scientific - A GUIDEBOOK TO PARTICLE SIZE ANALYSIS,” *Horiba Instruments, Inc*, 2012.
- [27] G. T. Sulungbudi, W. Z.L., R. Salam, and M. Mujamilah, “Pengendalian Suhu Ultrasonikasi Pada Pelapisan Nanopartikel Magnet (*Fe3O4*) Dengan Kitosan,” *Jurnal Kimia dan Kemasan*, vol. 39, no. 2, p. 95, 2017, doi: 10.24817/jkk.v39i2.2838.
- [28] L. Dwi Hanifah, M. Fajar Pradipta, and N. Cahyandaru, “Optimasi Kondisi Proses Pembuatan Nanoemulsi Minyak Serai Wangi Dengan Metode Taguchi Sebagai Antijamur Pada Cagar Budaya,” *Jurnal Konservasi Cagar Budaya*, vol. 16, no. 2, pp. 131–147, 2022, doi: 10.33374/jurnalkonservasicagarbudaya.v16i2.293.
- [29] V. Uskoković, Z. Castiglione, P. Cubas, L. Zhu, W. Li, and S. Habelitz, “Zeta-potential and particle size analysis of human amelogenins,” *J Dent Res*, 2010, doi: 10.1177/0022034509354455.
- [30] F. S. Handayani, B. H. Nugroho, and S. Z. Munawiroh, “Optimization of low energy nanoemulsion of Grape seed oil formulation using D-Optimal Mixture Design (DMD) Optimasi Formulasi Nanoemulsi Minyak Biji Anggur Energi Rendah dengan D-Optimal Mixture Design (DMD),” *Jurnal Ilmiah Farmasi*, vol. 14, no. 1, pp. 17–34, 2018, [Online]. Available: <http://journal.uui.ac.id/index.php/JIF>
- [31] A. Serrano-Lotina, R. Portela, P. Baeza, V. Alcolea-Rodriguez, M. Villarroel, and P. Ávila, “Zeta potential as a tool for functional materials development,” *Catal Today*, 2023, doi: 10.1016/j.cattod.2022.08.004.
- [32] A. Roy and P. Guha, “Formulation and characterization of betel leaf (*Piper betle* L.) essential oil based nanoemulsion and its in vitro antibacterial efficacy against selected food pathogens,” *J Food Process Preserv*, vol. 42, no. 6, pp. 1–7, 2018, doi: 10.1111/jfpp.13617.
- [33] Yenny Meliana, *Peran Teknologi Nanoemulsi untuk Pengembangan Mutu Kosmetik dari Herbal Asli Indonesia*, no. November. 2022. doi: 10.55981/brin.716.
- [34] R. T. Sari, “UJI STABILITAS DAN ANTIBAKTERI SPRAY NANOEMULSI EKSTRAK BUNGA TELANG (*Clitoria tematea* L.) DENGAN VARIASI POLIETILEN GLIKOL (PEG) 400,” *Skripsi Farmasi*, vol. 8, no. 1, pp. 25–41, 2023, [Online]. Available: <https://repository.malahayati.ac.id/index.php/skfarmasi/article/view/2094>
- [35] D. Formulasi *et al.*, “OPTIMASI KONSENTRASI TWEEN 80 DAN PROPILENGLIKOL DALAM FORMULASI NANOEMULSI MINYAK ATSIRI SEREH WANGI (*Cymbopogon nardus* L.),” 2022.
- [36] D. Andriani, M. Saiful Amin, S. Tinggi Ilmu Kesehatan Nasional, and K. Kunci, “FORMULASI NANOEMULGEL MINYAK

- ATSIRI PALMAROSA (*Cymbopogon martinii*) DAN AKTIVITAS ANTIINFLAMASINYA,” *Cendekia Journal of Pharmacy*, vol. 7, no. 2, pp. 150–158, 2023, [Online]. Available: <http://cjp.jurnal.stikeskendekiautamakudus.ac.id>
- [37] A. Gawin-Mikołajewicz, U. Nawrot, K. H. Malec, K. Krajewska, K. P. Nartowski, and B. L. Karolewicz, “The Effect of High-Pressure Homogenization Conditions on the Physicochemical Properties and Stability of Designed Fluconazole-Loaded Ocular Nanoemulsions,” *Pharmaceutics*, 2024, doi: 10.3390/pharmaceutics16010011.
- [38] S. A. Wulansari, R. Sumiyani, and N. L. D. Aryani, “Pengaruh Konsentrasi Surfaktan Terhadap Karakteristik Fisik Nanoemulsi Dan Nanoemulsi Gel Koenzym Q10,” *Jurnal Kimia Riset*, vol. 4, no. 2, p. 143, 2019, doi: 10.20473/jkr.v4i2.16164.
- [39] M. Maharini, R. Rismarika, and Y. Yusnelti, “Pengaruh konsentrasi PEG 400 sebagai kosurfaktan pada formulasi nanoemulsi minyak kepayang,” *Chempublish Journal*, vol. 5, no. 1, pp. 1–14, 2020, doi: 10.22437/chp.v5i1.7604.
- [40] F. B. de Carvalho-Guimarães, K. L. Correa, T. P. de Souza, J. R. Rodríguez Amado, R. M. Ribeiro-Costa, and J. O. C. Silva-Júnior, “A Review of Pickering Emulsions: Perspectives and Applications,” 2022. doi: 10.3390/ph15111413.
- [41] P. Franco and I. De Marco, “The use of poly(N-vinyl pyrrolidone) in the delivery of drugs: A review,” 2020. doi: 10.3390/POLYM12051114.
- [42] M. E. Rowe, R.C., Sheskey, P.J. Quinn, “Rowe, R.C., Sheskey, P.J. and Quinn, M.E. (2009) Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6th Edition, Pharmaceutical Press,” *Revue des Nouvelles Technologies de l'Information*, 2009.
- [43] D. J. McClements, *Food Emulsions: PRINCIPLES, PRACTICES, AND TECHNIQUES, THIRD EDITION*. 2015. doi: 10.1201/b18868.
- [44] Y. Tian, J. Zhou, C. He, L. He, X. Li, and H. Sui, “The Formation, Stabilization and Separation of Oil–Water Emulsions: A Review,” 2022. doi: 10.3390/pr10040738.
- [45] T. F. Tadros, “Emulsion Formation, Stability, and Rheology,” in *Emulsion Formation and Stability*, 2013. doi: 10.1002/9783527647941.ch1.
- [46] M. N. Yukuyama, D. D. M. Ghisleni, T. J. A. Pinto, and N. A. Bou-Chacra, “Nanoemulsion: Process selection and application in cosmetics - A review,” 2016. doi: 10.1111/ics.12260.
- [47] Brookfield, “More Solutions to Sticky Problems,” *Syria Studies*.
- [48] L. Yi *et al.*, “Physical mechanisms for droplet size and effective viscosity asymmetries in turbulent emulsions,” *J Fluid Mech*, 2022, doi: 10.1017/jfm.2022.881.
- [49] T. F. Tadros, A. Vandamme, B. Levecké, K. Booten, and C. V. Stevens, “Stabilization of emulsions using polymeric surfactants based on inulin,” *Adv Colloid Interface Sci*, 2004, doi: 10.1016/j.cis.2003.10.024.
- [50] G. M. P. Nidhi Bhatt * 1, Raj K. Prasad1, Kuldeep Singh1, “Stability study of O/W emulsions using zeta potential,” *J Chem Pharm Res*, vol. 2, no. 1, pp. 512–527, 2010, [Online]. Available: www.jocpr.com
- [51] J. Waeterschoot, E. Kayahan, J. Breukers, J. Lammertyn, and X. Casadevall i Solvas, “The effects of droplet stabilization by surfactants and nanoparticles on leakage, cross-talk, droplet stability, and cell adhesion,” *RSC Adv*, vol. 14, no. 33, pp. 24115–24129, 2024, doi: 10.1039/d4ra04298k.
- [52] R. Y. Safitri, W. S. Bhagawan, and C. N. Primiani, “Penggunaan Polivinil Piroolidon (PVP) sebagai Bahan Pengikat pada Formula Granul : Literatur Review,” vol. 4, no. 1, pp. 14–22, 2024.
- [53] K. Salimiyan rizi, “MXene nanosheets as a novel nanomaterial with antimicrobial applications: A literature review,” 2022. doi: 10.1016/j.molstruc.2022.132958.
- [54] D. Lesuisse and M. Tabart, “1.2 Importance of Chirality in the Field of Anti-infective Agents,” in *Comprehensive Chirality*, 2012. doi: 10.1016/B978-0-08-095167-6.00112-9.
- [55] G. Alouw, F. Fatimawali, and J. S. Lebang, “UJI AKTIVITAS ANTIBAKTERI EKSTRAK ETANOL DAUN KERSEN (Muntingia calabura L.) TERHADAP BAKTERI Staphylococcus aureus DAN Pseudomonas aeruginosa DENGAN METODE DIFUSI SUMURAN,” *Jurnal Farmasi Medica/Pharmacy Medical Journal (PMJ)*, vol. 5, no. 1, p. 36, 2022, doi: 10.35799/pmj.v5i1.41430.
- [56] F. SUNNY, T. H. KURNIATI, and A. HATMANTI, “Isolasi Dan Karakterisasi Bakteri Penghasil Senyawa Antibakteri Yang Berasosiasi Dengan Karang Batu Dari Perairan Bitung Dan Spons Dari Selat Makassar,” *Bioma*, vol. 11, no. 1, p. 42, 2015, doi: 10.21009/bioma11(1).5.
- [57] Y. Lestari, P. Ardiningsih, and Nurlina, “Aktivitas Antibakteri Gram Positif Dan Negatif Dari Ekstrak Dan Fraksi Daun Nipah (*Nypa fruticans* Wurmb.) Asal Pesisir Sungai Kakap Kalimantan Barat,” *Jurnal Kimia Khatulistiwa*, vol. 5, no. 4, pp. 1–8, 2016.
- [58] E. D. Hastuti and S. Sukarno, “Formulasi Sediaan Self Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) Ekstrak Etil Asetat Buah Parijoto (*Medinilla speciosa* Blume) Serta Uji Stabilitas Fisik,” *Cendekia Journal of Pharmacy*, vol. 4, no. 2, pp. 131–137, 2020, doi: 10.31596/cjp.v4i2.106.
- [59] Wa Ode Sitti Zubaydah *et al.*, “Formulasi dan Karakterisasi Nanoemulsi Ekstrak Etanol Buah Wualae (*Etlingera elatior* (Jack) R.M. Smith),” *Lansau: Jurnal Ilmu Kefarmasian*, vol. 1, no. 1, pp. 22–37, 2023, doi: 10.33772/lansau.v1i1.4.
- [60] R. Restiana and Y. Cahyana, “Karakterisasi Fisikokimia dan Stabilitas Emulsi Pickering Menggunakan Tepung dan Pati Ganyong Termodifikasi Dry-Heat sebagai Emulsifier,” *Jurnal Teknotan*, vol. 17, no. 3, p. 173, 2023, doi: 10.24198/jt.vol17n3.3.