 DOI : 10.35311/jmpi.v11i2.1049

# Optimasi Formula Emulgel SNEDDS Naringenin sebagai Sediaan Antibakteri dengan Metode D-Optimal Mixture Design

Dhimas Tiya Candra<sup>1\*</sup>, Ilham Kuncahyo<sup>1</sup>, Ismi Rahmawati<sup>1</sup>, Putri Rovita Sari<sup>2</sup><sup>1</sup>Program Pascasarjana Ilmu Farmasi, Universitas Setia Budi<sup>2</sup>Program Studi Diploma Farmasi, STIKES Bhakti Husada Mulia

Sitasi: Candra, D. T., Kuncahyo, I., Rahmawati, I., & Sari, P. R. (2025). Optimasi Formula Emulgel SNEDDS Naringenin sebagai Sediaan Antibakteri dengan Metode D-Optimal Mixture Design. *Jurnal Mandala Pharmacon Indonesia*, 11(2), 565–574. <https://doi.org/10.35311/jmpi.v11i2.1049>

Submitted: 06 November 2025

Accepted: 23 Desember 2025

Published: 31 Desember 2025

\*Penulis Korespondensi:

Dhimas Tiya Candra

Email:

dhimas.candra1803@gmail.com



Jurnal Mandala Pharmacon Indonesia is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

## ABSTRAK

Naringenin merupakan flavonoid dengan aktivitas sebagai antimikroba, namun kenyataannya kelarutan dalam air rendah, sehingga memerlukan formulasi sediaan emulgel *Self nanoemulsifying drug delivery system* (SNEDDS). Tujuan penelitian ini adalah dengan menggunakan *software design expert* diharapkan dapat menemukan formula optimal sebagai antibakteri yang disebut emulgel naringenin SNEDDS. Penelitian ini menggunakan pendekatan *D-Optimal Mixture Design* untuk mengoptimalkan formula emulgel naringenin SNEDDS dengan berbagai konsentrasi Na-CMC, HPMC, dan propilen glikol dengan mempertimbangkan parameter kritis berupa daya lekat, daya sebar dan viskositas. Pengujian aktivitas antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus* menggunakan metode difusi cakram selanjutnya evaluasi SNEDDS meliputi zeta potensial, ukuran partikel, dan persen transmitan dan *drug load*. Kombinasi emulgel naringenin SNEDDS yang paling efektif dengan Na CMC 4,2%, propilenglikol 13,2% dan HPMC 2,6%. Efektivitas antibakteri ditingkatkan oleh formulasi emulgel naringenin SNEDDS yang baru dikembangkan.

**Kata Kunci:** Naringenin, SNEDDS, Emulgel, *Staphylococcus aureus*, Mixture Design

## ABSTRACT

One of the most common microbial food contaminants that cause a wide range of diseases in both humans and animals is *Staphylococcus aureus*, a gram-positive, aerobic, toxin-producing microbe. By inhibiting the production of biofilms and fatty acid secretions, the flavonone component of naringenin functions as an antibacterial agent. Nevertheless, naringenin's hydrophobic nature necessitates the use of a lipid-based drug delivery system, like self-emulsifying nanoemulsification (SNEDDS), which presents a disadvantage. Consequently, a naringenin emulgel formulation was created to make it easier to use naringenin's antibacterial characteristics. The purpose of this research is to use the D-Optimal Mixture Design method to find the best formula for an antibacterial agent called naringenin SNEDDS emulgel. This study used the D-Optimal Mixture Design approach to optimize the naringenin SNEDDS emulgel formula with different concentrations of Na-CMC, HPMC, and propylene glycol, taking into account the important parameters of adhesion, spreadability, and viscosity. Testing for antibacterial activity against *Staphylococcus aureus* using the disk diffusion method was part of the SNEDDS evaluation, along with zeta potential, drug load, and particle size characterization. The most effective combination for naringenin SNEDDS emulgel was found to be 4.2% sodium chloride, 2.6% hydrophobic methylcellulose, and 13.2% propylene glycol. The antibacterial effectiveness was enhanced by the newly developed naringenin SNEDDS emulgel formulation.

**Keywords:** Naringenin, SNEDDS, Emulgel, *Staphylococcus aureus*, Mixture Design

## PENDAHULUAN

*Staphylococcus aureus* salah satu mikroorganisme gram-positif, aerobik, penghasil toksin yang sangat patogen, dan merupakan salah satu kontaminan makanan mikroba utama yang menyebabkan berbagai macam penyakit pada manusia dan hewan (Oliveira, 2018). Infeksi yang disebabkan oleh *Staphylococcus aureus* meliputi berbagai kondisi kulit, infeksi luka, syok septik, bisul, jerawat, abses bernanah, dan luka. Infeksi yang

disebabkan oleh *Staphylococcus aureus* dapat bermanifestasi sebagai luka bakar atau luka operasi; sindrom syok toksik yang diakibatkannya dapat mengancam jiwa dan menyebabkan suhu tubuh tinggi, nyeri hebat, dan bahkan kematian. Meningkatnya insidensi infeksi dan pertumbuhan resistensi mikroorganisme terhadap antibiotik yang signifikan, bersama dengan produksi strain bakteri resisten yang secara substansial mempersulit pengobatan, diakui sebagai masalah sosial-medis

global yang sangat penting. Dengan demikian, mencari senyawa baru dari bahan alam menjadi alternatif untuk menurunkan resistensi mikroorganisme terhadap antibiotik.

Naringenin merupakan flavonon yang banyak ditemukan dalam tomat dan jeruk. Beberapa peneliti akhir-akhir ini banyak tertarik meneliti naringenin karena naringenin memiliki aktivitas biologis yang luas seperti antioksidan, antikanker, antijamur dan antibakteri (Oliveira, 2018). Naringenin sebagai antibakteri bekerja dengan mengurangi pembentukan biofilm dan mengurangi sekresi asam lemak (Hun-suk, 2020). Berdasarkan penelitian Ng'uni (2015) merupakan indikator kuat bahwa naringenin dapat meningkatkan efikasi antibakteri vankomisin, tetrasiklin, ampicilin, dan metisilin terhadap *Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA). Berdasarkan beberapa penelitian yang telah dikaji naringenin terbukti berpotensi sebagai antibakteri *Staphylococcus aureus*. Namun, naringenin memiliki kelemahan karena merupakan polifenol hidrofobik dengan kelarutan dalam air rendah yaitu 4,38 µg/mL (Lucas, 2019; Wen, 2010). Beragam metode formulasi telah dikembangkan untuk memodifikasi kelarutan obat, seperti nanokristal, mikro/nanoemulsi, dispersi padat, dan sistem penghantaran obat berbasis lipid seperti nanoemulsifikasi mandiri *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS). SNEDDS merupakan sebuah sistem isotropik baru, terdiri dari fase minyak, surfaktan, dan satu atau lebih ko-pelarut atau ko-surfaktan, yang menawarkan potensi tinggi dalam meningkatkan kelarutan, laju disolusi.

Para peneliti tertarik untuk membuat sediaan emulgel naringenin untuk memfasilitasi penggunaan sifat antibakteri naringenin. Emulgel memiliki beberapa manfaat ketika dioleskan, termasuk menghindari metabolisme lintas pertama, memastikan kenyamanan pasien, dan bersentuhan langsung dengan kulit atau selaput lendir. Hal ini meningkatkan bioavailabilitas, mengurangi toksisitas, memaksimalkan efikasi pengobatan, dan meningkatkan kepatuhan pasien. (Gar dkk., 2020). Emulgel merupakan campuran dari zat aktif dan bahan tambahan yang diharapkan dapat membantu memenuhi persyaratan emulgel yang baik. Gelling agent dan humektan merupakan bahan tambahan yang diperhatikan dalam penelitian ini. Na CMC dan HPMC dipilih sebagai *gelling agent* dan propilenglikol sebagai *thickening agent*. Berdasarkan penelitian Puspitasari (2023) daya sebar dan daya lekat menunjukkan bahwa emulgel yang menggunakan HPMC 5% menunjukkan daya sebar dan daya lekat yang paling baik. Hasil penelitian

variasi konsentrasi Na CMC sebagai gelling agent oleh Harbiyah (2019) menunjukkan Na CMC 5% merupakan formula paling optimal dengan daya sebar yang baik. Berdasarkan penelitian Astriana (2019) di antara konsentrasi propilen glikol yang diuji, 5% menunjukkan durasi adhesi terlama dan tetap memenuhi semua kriteria.

Penelitian tentang SNEDDS naringenin sebagai zat aktif dalam emulgel belum pernah dilakukan, sehingga mendorong penelitian ini untuk memformulasikan sediaan emulgel dengan bahan aktif SNEDDS naringenin. Kualitas suatu produk ditentukan oleh formula yang digunakan, sehingga penting dilakukan suatu optimasi formula untuk mendapatkan kualitas produk yang dihasilkan optimal dan mencari kondisi terbaik yang mempertemukan semua fungsi tujuan. Formula emulgel SNEDDS naringenin dioptimalkan menggunakan *software design expert* metode D-Optimal *Mixture Design* dengan variabel bebas meliputi daya sebar, daya lekat, pH, viskositas dan antibakteri. *Software design expert* metode D-Optimal *Mixture Design* dipilih karena fleksibilitasnya yang tinggi dan akurasi yang tinggi dalam menentukan model matematis yang sesuai untuk optimasi (Usman, 2023).

## METODE PENELITIAN

### Alat

Autoclave, cawan petri, corong glass (Pyrex), erlenmeyer (Pyrex), beaker glass (Pyrex), kertas saring, neraca analitik (Ohaus PA213 ketelitian 1 mg dan Ohaus AV264 ketelitian 0,1 mg), pembakar spiritus, tabung reaksi, ayakan, jangka sorong, kertas cakram, pembakar spiritus, ose, kertas saring, mortir, stamfer, pot salep, mikroskop, spatula, kawat loop, erlenmeyer, cawan petri, kapas steril, jangka sorong, inkubator, sentrifugasi, vortex, alat *particle size analyzer*, spektrofotometer UV-Vis (Shimadzu), pH meter, alat uji homogenitas, viscometer, alat uji daya sebar dan daya lekat.

### Bahan

Etanol 96%, aquadest steril, isolat naringenin (Changzhou, China), bakteri *S. aureus*, media padat muller hillton agar, kalium telurit, iodine, safranin, kristal violet, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, mygliol, transcutool, tween, gel gentamisin, HPMC, Na CMC, propilenglikol, nipagin,

### Identifikasi Bakteri *Staphylococcus aureus*

Untuk melakukan identifikasi morfologi, bakteri *Staphylococcus aureus* dikultur dalam media yang terdiri dari *Vogel Johnson Agar* (VJA) dan 1% kalium telurit. Setelah 18 hingga 24 jam inkubasi pada suhu 37°C, karakteristik morfologi bakteri diperiksa. Penentuan spesies *Staphylococcus aureus*.

Pewarnaan untuk bakteri *Staphylococcus aureus* dilakukan dengan merendam slide dalam pewarna kristal violet selama satu menit setelah menambahkan dua tetes, kemudian membilasnya di bawah air mengalir. Rak kemudian digunakan untuk meniriskan slide. Slide kemudian dibilas kembali di bawah air mengalir setelah direndam dalam larutan yang mengandung 2-3 tetes iodine selama 30 detik. Selanjutnya slide dilapisi dengan larutan safranin 2-3 tetes dan dibiarkan kering selama 30 detik. Setelah itu, slide dibilas di bawah air mengalir. Amati dengan lensa pembesar 100x.

uji katalase dilakukan dengan cara mencampur satu loop kultur bakteri *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 dengan 0,05 ml H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 3%. Setelah itu, slide kaca steril dicelupkan ke dalam larutan H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 3%, kemudian kultur bakteri dipindahkan ke dalamnya. Hasil positif ditunjukkan dengan adanya gelembung udara (Putri, 2022).

Uji koagulasi dilakukan dengan mensuspensikan kultur dalam BHI selama 16-24 jam pada suhu 37°C. Untuk melakukannya disiapkan setengah mililiter plasma, menanam koloni *Staphylococcus aureus* dalam tabung berisi plasma darah kelinci, dan membiarkannya diinkubasi selama empat hingga dua puluh empat jam. Adanya gumpalan menandakan hasil koagulasi positif (Putri, 2022).

#### Uji Antibakteri

Uji antibakteri dilakukan dengan metode difusi cakram diawali dengan mensterilkan semua instrumen dengan autoklaf pada suhu 121°C selama 15 menit. Spatula dan kawat loop disterilkan dengan memanaskannya di atas api. Aktivitas antibakteri naringenin dievaluasi menggunakan teknik difusi cakram. Tiga konsentrasi naringenin yang berbeda disiapkan: 1,25%, 2,5%, dan 5%. Setelah larutan naringenin 50µL ditempatkan pada cakram kertas, larutan tersebut dibiarkan terserap seluruhnya. Cawan petri berisi media agar MHA yang telah dipadatkan digoreskan dengan suspensi bakteri menggunakan kapas steril. Pisahkan cakram kertas dan letakkan di atas substansi yang telah dipadatkan. Basis emulgel digunakan sebagai kontrol negatif, sedangkan gel gentamisin digunakan sebagai kontrol positif. Setelah ditutup dengan kertas perkamen, cawan petri ditempatkan dalam inkubator bersuhu 36-37°C selama 18-24 jam. Jangka sorong digunakan untuk mengukur luas area inhibisi yang terbentuk di sekitar cincin cakram kertas setelah 24 jam.

#### Pembuatan SNEDDS Naringenin

Proses pembuatan SNEEDS naringenin dilakukan dengan mencampurkan minyak, surfaktan, dan ko-surfaktan yang telah ditimbang

berdasarkan perhitungan, kemudian dicampur menggunakan pengaduk magnetik. Bahan aktif naringenin ditambahkan sedikit demi sedikit ke fase minyak hingga diperoleh campuran yang jenuh. Suspensi kemudian dipisahkan dengan sentrifugasi untuk memisahkan endapan, dan bagian yang jernih dipisahkan ke dalam vial untuk pengujian lebih lanjut (Kuncahyo dkk., 2021). Pada penelitian ini formula SNEDDS yang digunakan berdasarkan hasil penelitian Taena (2024) yaitu didapatkan formula optimum sediaan SNEEDS dengan komposisi mygliol 15,6%, transcutool 34,4%, dan tween 50%. Sediaan SNEDDS Naringenin disimpan hingga proses karakterisasi.

#### Karakterisasi SNEDDS Naringenin

##### 1. Zeta potensial

Karakterisasi zeta potensial dengan cara SNEDDS diambil 0,1ml ditambah dengan aquadest hingga emulsi sebanyak 5 mL, kemudian dihomogenkan dengan vortex selama 30 detik. Pengukuran potensial zeta dilakukan dengan alat zetaiser. Sebanyak 2 tetes sampel nanoemulsi, ditambahkan 5 ml. aquadest dan dicampur dengan cara bolak-balik, setelah itu diambil 3 mL dan dianalisis. Data potensial zeta yang dihasilkan adalah grafik potensial zeta pada rentang waktu yang ditentukan. (Sulistiana, 2017).

##### 2. Ukuran partikel

Penentuan ukuran partikel merupakan langkah pertama dalam karakterisasi SNEDDS setelah preparasi dengan naringenin. Untuk membuat nanoemulsi, 0,1 ml sampel dicampur dengan 10 ml air suling, kemudian diaduk kembali menggunakan pengaduk magnetik. Dengan partikel disimpan pada suhu ruang dan sudut hamburan diatur pada 173°, PSA digunakan untuk mengukur ukurannya (Sulistiana, 2017).

##### 3. Persen transmittan

Karakterisasi persen transmittan dengan cara SNEDDS naringenin diambil 0,1 ml kemudian diencerkan hingga 100 mL menggunakan air suling. Pengukuran persen transmittan dilakukan pada panjang gelombang 650 nm menggunakan air suling sebagai blanko. Pengukuran dilakukan menggunakan spektrofotometer UV-Vis (Shimadzu-UV mini-1240, Jepang).

##### 4. Drug load

Karakterisasi drug load dengan cara SNEDDS naringenin diambil 0,1ml kemudian dilarutkan menggunakan metanol hingga 5 ml, dari larutan tersebut diambil 1ml kemudian diencerkan menggunakan metanol hingga 10 ml kemudian kadar naringenin terlarut di analisa menggunakan spektrofotometer UV pada panjang gelombang

maksimal.

### Pembuatan Emulgel SNEDDS Naringenin

Emulgel yang dibuat dengan zat aktif SNEDDS naringenin dirancang menggunakan *software design expert* 13. Berdasarkan referensi yang telah ditentukan, desain formula dibuat setelah menentukan jumlah minimum dan maksimum

bahan yang diizinkan untuk dioptimalkan, bahan-bahan tersebut dimasukkan ke dalam *software design expert* 13 untuk menghasilkan desain formula menggunakan metode optimasi D-Optimal *Mixture Design* hingga didapatkan 16 run yang ditampilkan pada Tabel 2.

Tabel 1. Rancangan Formula Emulgel SNEDDS Naringenin

No.	Bahan	Konsentrasi (%)
1	SNEDDS Naringenin	25,4 ml
2	HPMC	2-5
3	Na CMC	3-6
4	Propilenglikol	12-15
5	Nipagin	0,02
6	Aquades ad	100

Tabel 2. Run Formula Emulgel Berdasarkan D-Optimal *Mixture Design*

Run	Na CMC (%)	Propilenglikol (%)	HPMC (%)
1	5.00611	13.0689	1.92503
2	6	13	1
3	5.01435	13.9857	1
4	3	13.0585	3.94154
5	4	15	1
6	3	14.1374	2.86265
7	3.90778	13.3894	2.70282
8	3	12	5
9	3	15	2
10	3	12	5
11	5.43846	12	2.56154
12	3	15	2
13	5.43846	12	2.56154
14	4.24857	12	3.75143
15	4	15	1
16	6	13	1

Konsentrasi yang berbeda digunakan untuk menyiapkan formula emulgel SNEDDS naringenin. Basis gel dibentuk dengan melarutkan Na CMC dalam aquadest kemudian ditambahkan propilenglikol. Setelah melarutkan nipagin dalam sisa air suling, nipagin campurkan dengan semua bahan. SNEDDS naringenin diaduk dengan batang pengaduk hingga homogen. Beberapa uji karakterisasi yang dilakukan pada sediaan emulgel SNEDDS naringenin meliputi uji organoleptik, homogenitas, pH, viskositas, daya sebar, daya rekat, dan antibakteri.

### Uji Mutu Fisik Emulgel SNEDDS Naringenin

#### 1. Uji organoleptik

Pengujian organoleptik meliputi evaluasi penampilan luar dengan memperhatikan tekstur, warna, dan baunya.

#### 2. Uji homogenitas

Uji homogenitas dilakukan dengan sejumlah sampel diratakan pada slide kaca. Komposisi emulgel yang seragam dan bebas dari butiran kasar menandakan emulgel homogen.

#### 3. Uji pH

Sebuah pH meter digunakan untuk melakukan uji ini. Alat pH meter disesuaikan dengan buffer masing-masing hingga rentang 4,0 dan 7,0. Setelah dicelupkan ke dalam sediaan gel, pH meter yang telah dikalibrasi siap digunakan. Hasil pembacaan pH meter dicatat. Rentang pH ideal untuk formulasi emulgel adalah 4,5-6,5 sesuai standari SNI No. 06-2588.

#### 4. Uji viskositas

Setelah menambahkan 15 g gel ke dalam wadah, uji viskositas dilakukan. Viskometer NDJ-5S diatur pada 30 rpm dan kecepatan spindel 4. Derajat viskositas dicatat. Menurut SNI 16-4399-1996

viskositas ideal sediaan topikal adalah 2.000-50.000 cPs (Bakri, 2023).

5. Uji daya sebar

Sebuah slide kaca berdiameter 15 cm digunakan untuk menampung sampel gel seberat 0,5 gram. Kemudian slide kaca lainnya dibiarkan di atasnya selama satu menit, hitung diameter konstan setelah menambahkan 150 gram beban tambahan.

6. Uji daya lekat

Sebuah slide kaca diisi dengan gel seberat 0,25 g dan diberi beban 1 kg selama 5 menit. Dicatat waktu yang dibutuhkan gel untuk terpisah dari slide.

**Uji Antibakteri Emulgel SNEDDS Naringenin**

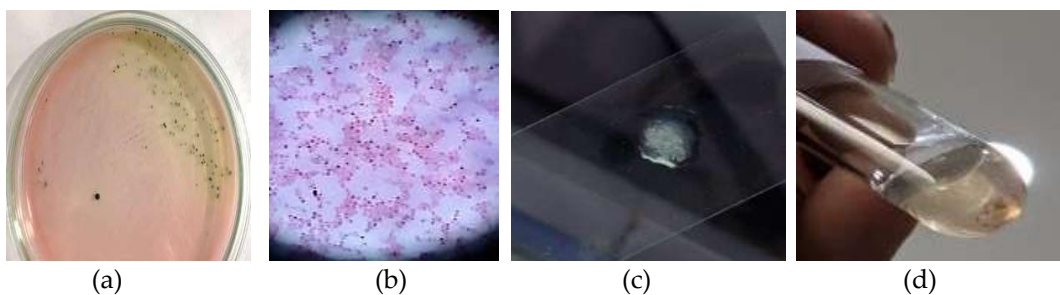
Emulgel Naringenin SNEDDS diuji difusi agar dengan cakram kertas untuk menentukan sifat antibakterinya. Setelah merendam cakram dalam emulgel naringenin SNEDDS dan di biarkan hingga mengering. Cawan petri berisi agar MHA yang telah memadat digoreskan dengan suspensi bakteri menggunakan kapas lidi steril. Setelah medium memadat, cakram diletakkan secara merata di atasnya. Basis emulgel maupun gel gentamisin berfungsi sebagai kontrol. Cawan petri ditempatkan dalam inkubator bersuhu 36-37°C selama 24 jam. Dengan menggunakan jangka sorong, daya hambat zona bening di sekitar cincin cakram diukur setelah 24 jam (Alce, 2020).

**Penentuan Formula Optimum Emulgel SNEDDS Naringenin**

Rancangan formula emulgel SNEDDS naringenin dianalisis menggunakan *software design expert* metode *D-Optimal Mixture Design* dengan membandingkan data prediksi dan verifikasi berdasarkan variabel bebas yaitu daya sebar, daya lekat, pH, viskositas dan antibakteri.

**HASIL DAN PEMBAHASAN**

Langkah pertama dalam penelitian ini adalah memastikan bahwa bakteri yang digunakan dalam uji antibakteri yaitu bakteri *Staphylococcus aureus* melalui uji morfologi, pewarnaan, katalase dan koagulase yang disajikan pada Gambar 1. Bakteri tersebut dinyatakan positif *Staphylococcus aureus*. Bakteri ini tumbuh dalam kelompok yang menyerupai buah anggur. Mereka tidak bergerak, tidak membentuk spora, dan positif katalase. *Staphylococcus aureus* tumbuh dengan cepat dan melimpah dalam kondisi aerobik. Pada agar darah, *Staphylococcus aureus* tampak sebagai koloni berkilau, halus, utuh, menonjol, dan transparan yang seringkali memiliki pigmen emas. Koloni berdiameter 2-3 mm setelah inkubasi 24 jam, dan strain seringkali  $\beta$ -hemolitik. Koloni dapat mencapai diameter 6 hingga 8 mm setelah inkubasi selama 3 hari (Prasad, 2020).



Gambar 1. Hasil Uji Identifikasi bakteri *Staphylococcus aureus* metode morfologi (a); pewarnaan (b); katalase (c); koagulase (d)

Koloni hitam yang mengelilingi media kuning merupakan ciri bakteri *Staphylococcus aureus*. Keberadaan indikator fenol merah membuat media di sekitar koloni berwarna kuning, dan *Staphylococcus aureus* dapat memfermentasi manitol menjadi asam. Warna hitam koloni disebabkan oleh *Staphylococcus aureus* yang mereduksi kalium tellurit menjadi logam telurium dan litium klorida. Hasil pewarnaan menunjukkan bahwa *Staphylococcus aureus* adalah bakteri Gram positif berbentuk kokus, yang memberikan warna ungu. Kandungan peptidoglikan bakteri Gram positif lebih tebal daripada bakteri Gram negatif, dan perbedaan kandungan peptidoglikan ini memengaruhi perbedaan sifat

Gram (Dewi, 2013). Gelembung positif yang ditunjukkan oleh uji katalase bakteri membuktikan bahwa isolat yang dimaksud adalah *Staphylococcus aureus* (Purnomo dkk., 2006). Uji ini juga menentukan keberadaan enzim koagulase. Enzim koagulase adalah protein ekstraseluler yang diproduksi oleh bakteri *Staphylococcus aureus*; enzim ini memiliki kemampuan untuk menggumpalkan plasma (Dewi, 2013). Keberadaan enzim dalam plasma menyebabkan penggumpalan ketika bereaksi dengan oksalat atau sitrat. Salah satu komponen penting patogenesis *Staphylococcus aureus* adalah koagulabilitas plasma (Chapin dkk., 2003).



Gambar 2. Hasil uji antibakteri (a); SNEDDS naringenin (b)

Dosis naringenin yang optimal untuk menghambat *Staphylococcus aureus* memerlukan investigasi terhadap sifat antibakteri obat tersebut. Orientasi dosis pada variasi 1,25%, 2,5%, dan 5% untuk menentukan dosis efektif. Konsentrasi dicapai dengan melarutkan naringenin murni dalam DMSO. Pelarut ini ideal untuk melarutkan flavonoid dan senyawa non-polar dan semi-polar lainnya. Gentamisin merupakan antibiotik spektrum luas yang efektif melawan bakteri Gram-negatif dan Gram-positif termasuk *Staphylococcus aureus*, dengan demikian berfungsi sebagai kontrol positif pada penelitian ini (Finch dkk., 2011).

Kurangnya sifat antibakteri dan penggunaan utamanya sebagai pelarut, DMSO berfungsi sebagai kontrol negatif dalam penelitian ini (Rachmawati, dkk., 2016). Gambar 2a menunjukkan bahwa zona yang jelas di sekitar cakram dengan variasi dosis menunjukkan bahwa naringenin memiliki efek antibakteri. Dengan daya hambat 15,10 mm, konsentrasi 2,5% menjadi konsentrasi terbaik dibandingkan konsentrasi 1,25% (14,9 mm) dan 5% (10,5 mm). Konsentrasi 2,5% daya hambatnya tidak

lebih dari kontrol positif (16,6 mm), namun dengan hal ini naringenin sudah menunjukkan memiliki efek antibakteri yang sebanding dengan kontrol positif. Konsentrasi 5% menghasilkan zona hambat lebih kecil dibandingkan 2,5%, hal ini mungkin disebabkan karena pada konsentrasi tinggi menyebabkan difusi, kelarutan, struktur kimia, interaksi molekuler dan pelepasan obat tidak lagi linear. Sehingga pada titik tertentu peningkatan konsentrasi menyebabkan penurunan fraksi obat bebas, penurunan difusivitas, dan aktivitas antibakteri. Konsentrasi naringenin 2,5% selanjutnya digunakan untuk memformulasi emulgel SNEDDS naringenin didasarkan pada orientasi antibakteri naringenin terhadap bakteri *Staphylococcus aureus*.

Larutan SNEDDS naringenin dibuat dengan komposisi mygliol, transcitol dan tween sesuai prosedur hingga larutan keruh. Menggunakan uji ukuran partikel, potensial zeta dan persentase transmitansi, SNEDDS naringenin dikarakterisasi untuk memastikan SNEDDS naringenin stabil dan memenuhi persyaratan.

Tabel 3. Hasil Karakterisasi SNEDDS Naringenin

Ukuran Partikel	Zeta potensial	Persen Transmittansi	Drug Load
98,47 nm	-2,54 mV	84,63%	98,4%

Ukuran partikel SNEEDS naringenin memiliki ukuran yang baik dan memenuhi syarat karena berada dalam rentang yang ditentukan yaitu 20-200 nm. Partikel lebih mudah tolak menolak satu sama lain, berdasarkan nilai potensial zeta studi sebesar -2,54 mV. Berdasarkan penelitian Jeand (2019) menemukan bahwa SNEDDS meningkatkan bioavailabilitas oral klorpromazin dengan potensial zeta sebesar -21,4 mV. Variabel seperti jenis dan konsentrasi surfaktan menjadi penyebab perbedaan tersebut; surfaktan ionik memberikan muatan negatif yang lebih kuat, sementara surfaktan non-ionik seperti Tween 80 menghasilkan nilai potensial zeta yang lebih lemah. Nilai transmitansi SNEEDS

naringenin merupakan hasil yang baik sehingga ketika terdispersi pada mediumnya membentuk suatu sediaan yang jernih.

Sahumena (2019) menemukan transmitansi sebesar 92,69 persen dalam studi mereka. Ketika terdispersi dalam medium, rumus SNEDDS menghasilkan sediaan yang jernih, yang merupakan hasil positif. Variasi ukuran partikel menyebabkan perubahan transmitansi. Karena partikel yang lebih kecil menghamburkan lebih sedikit cahaya, partikel yang lebih kecil menghasilkan transmitansi yang lebih tinggi. Nilai 98,4% hasil drug load mengindikasikan bahwa hampir seluruh obat yang

ditambahkan berhasil terlarut atau terdispersi dengan baik dalam formula SNEDDS naringenin.

Sediaan emulgel SNEDDS naringenin dengan konsentrasi 2,5% dibuat berdasarkan prosedur kerja dan di evaluasi mutu fisik untuk menjamin sediaan memenuhi semua persyaratan. Pengujian uji mutu fisik meliputi organoleptik, homogenitas, pH, viskositas, daya lekat, daya sebar, dan antibakteri. Hasil uji organoleptik dan homogenitas mengkonfirmasi semua formula semi-padat, berwarna kuning pucat, tidak berbau, dan homogen. Untuk menjamin formulasi memenuhi standar pH yang ditetapkan sesuai standar SNI No. 06-2588 yang berkisar antara 4,5 hingga 6,5. Iritasi kulit terjadi pada nilai pH di bawah 4, dan kekeringan dan pengelupasan terjadi pada nilai pH di atas 6,5 (Prahasiwi, 2018). Enam belas formulasi memiliki nilai pH yang berada dalam rentang yang dapat diterima sehingga aman untuk kulit.

Koefisien difusi obat pada basis rendah akibat viskositasnya yang tinggi, pelepasan obat dari basis sangat minim. Viskositas mempengaruhi

efikasi terhadap bakteri. Aktivitas antibakteri formulasi dipengaruhi oleh resistensinya terhadap aliran, yang meningkat seiring dengan viskositas yang lebih tinggi. Karena bahan aktif lebih sulit keluar dari formulasi dengan viskositas tinggi akibat ikatan yang lebih erat antar basisnya, sifat antibakteri berkurang seiring dengan peningkatan viskositas (Aprilia, 2021).

Badan Standardisasi Nasional (1996) menyatakan bahwa persyaratan viskositas ideal adalah 2000–50.000 cPs. Uji viskositas yang dilakukan pada enam belas formula emulgel yang berbeda menunjukkan bahwa semuanya berada dalam rentang yang umum. Kriteria viskositas untuk emulgel dianggap berada di antara 2000 dan 50.000 cPs. Faktor paling signifikan dalam meningkatkan viskositas adalah Bahan B, yaitu propilen glikol. Penggunaan B dan C bersama-sama (BC) mengurangi viskositas. Peningkatan substansial dicapai dengan menggabungkan ketiga bahan secara bersamaan (ABC).

Tabel 4. Persamaan Hasil Uji Mutu Fisik Emulgel SNEEDS Naringenin

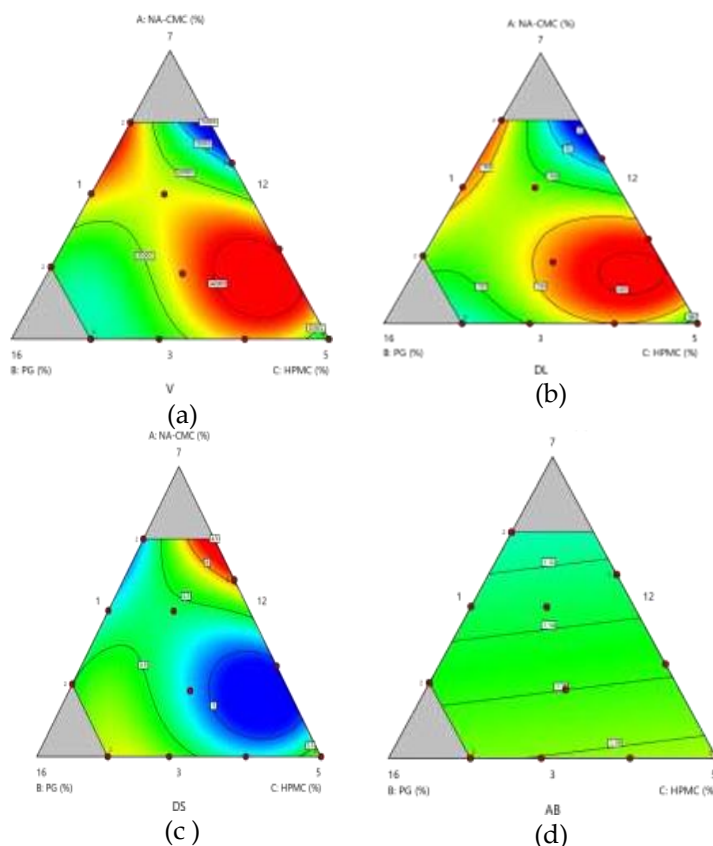
No.	Uji	Persamaan
1	Viskositas	$Y=4429,68 (A) + 43608,16 (B) + 23581,98 (C) + 44526,49 (AB) + 56015,73 (AC) - 22883,96 (BC) + 42258,12 (ABC)$
2	Daya Lekat	$Y= 103,00 (A) + 78,89 (B) + 77,42 (C) + 285,05 (AB) - 22,49 (AC) + 135,39 (BC) + 434,65 (ABC)$
3	Daya Sebar	$Y= 4,22 (A) + 2,81 (B) + 3,83 (C) - 1,07 (AB) - 1,72 (AC) + 1,19 (BC) - 4,78 (ABC)$
4	pH	$Y=7,39 (A) + 7,19 (B) + 7,48 (C) + 0,1573 (AB) - 0,1183 (AC) + 0,2990 (BC) - 1,99 (ABC)$

Variasi komposisi Na CMC 4%, Propilen glikol 15%, dan HPMC 1% menghasilkan formula 5 dengan daya sebar tertinggi. Berdasarkan metode D-Optimal *mixture design* menyatakan bahwa kriteria daya sebar untuk emulgel harus berada dalam kisaran 3-5 cm. Daya sebar suatu campuran ditemukan dipengaruhi oleh kontribusi masing-masing komponen dan interaksi di antara mereka, menurut persamaan daya sebar prediktif.

Dalam hal meningkatkan daya sebar, Bahan Na CMC adalah yang paling berpengaruh. Daya sebar berkurang ketika AB dan AC digabungkan. Daya sebar berkurang ketika ketiga bahan tersebut digabungkan secara bersamaan. Grafik yang menggambarkan kontur daya sebar menunjukkan bagaimana komposisi emulgel dipengaruhi oleh

jumlah Na CMC, propilenglikol, dan HPMC. Ketika HPMC rendah (2%-3%), Na CMC sedang (4%-5%), dan PG tinggi (12%) digabungkan, nilai daya sebar melebihi 4,0 cm. Sebaliknya, nilai daya sebar antara 2,9 dan 3,2 cm paling rendah ketika HPMC tinggi (4% hingga 5%), Na CMC rendah (2% hingga 3%).

Berdasarkan temuan ini, sifat humektan propilenglikol secara signifikan meningkatkan daya sebar dengan melunakkan dasar emulgel dan meningkatkan daya sebar. Berdasarkan sifat pengentalnya, HPMC dapat meningkatkan viskositas emulgel dan dengan demikian mengurangi daya sebar. Untuk daya sebar antibakteri yang efektif, penting untuk menjaga keseimbangan antara berbagai komponen emulgel.



Gambar 3. Hasil Uji Mutu Fisik Emulgel SNEDDS Naringenin berdasarkan Viskositas (a); Daya Sebar (b); Daya Lekat (c); Antibakteri (d)

Tujuan uji daya lekat adalah untuk mengetahui berapa lama waktu yang dibutuhkan sediaan emulgel untuk menempel pada kulit. Daya hambat antibakteri dan aktivitas bahan aktif dipengaruhi oleh lamanya waktu yang dibutuhkan sediaan untuk menempel di kulit. Waktu menempel yang lebih lama berarti lebih banyak bahan aktif yang terserap ke dalam kulit, sehingga obat bekerja lebih baik dan memiliki aktivitas antibakteri yang lebih baik.

Di antara enam belas formula yang diuji daya lekatnya, formula 4 menunjukkan durasi terlama yaitu 2,4 detik. Hal ini disebabkan oleh tingginya konsentrasi propilenglikol dan HPMC dalam formulasi yang mempengaruhi konsistensi emulgel. Setelah memasukkan kriteria daya lekat emulgel, yang membutuhkan waktu lebih dari 4 detik. Persamaan prediksi adhesi menunjukkan bahwa daya lekat suatu kombinasi dipengaruhi oleh kontribusi masing-masing komponen serta interaksi di antara komponen-komponen tersebut. Pengaruh Na CMC dalam meningkatkan adhesi paling nyata.

Berdasarkan hasil pada gambar 3b menunjukkan bahan A dan C jika digabungkan akan mengurangi daya lekat. Peningkatan yang substansial dicapai dengan menggabungkan ketiga bahan secara bersamaan (ABC). Grafik kontur daya lekat menunjukkan bagaimana perbedaan jumlah Na

CMC, propilenglikol, dan HPMC mempengaruhi daya lekat emulgel. Ketika propilenglikol rendah, Na CMC sedang, dan HPMC tinggi digabungkan, nilai daya lekatnya sekitar 190-200 detik, yang tertinggi. Sebaliknya, Na CMC rendah dan propilenglikol tinggi menghasilkan nilai daya lekat terendah (0-50 detik). Berdasarkan karakteristiknya sebagai agen pengental yang membentuk struktur matriks yang kuat, hasil ini menunjukkan bahwa rantai polimer berkinerja tinggi berkontribusi signifikan terhadap peningkatan kekuatan adhesif.

Sebagai humektan, propilenglikol melemahkan interaksi antarmolekul dalam matriks emulgel, yang pada gilirannya mengurangi kekuatan adhesif. Emulgel dengan kekuatan adhesif yang cukup tinggi untuk aplikasi antibakteri tanpa mengorbankan kenyamanan pengguna dapat dibuat menggunakan formulasi dengan variasi Na CMC, PG, dan HPMC yang sesuai.

Uji difusi cakram digunakan untuk menentukan apakah emulgel naringenin SNEDDS memiliki efek antibakteri terhadap bakteri *Staphylococcus aureus*. Daya hambat yang terbentuk dalam media diukur dengan menguji 16 formulasi dengan variasi komposisi yang berbeda untuk aktivitas antibakteri. Daya hambat aktivitas antibakteri akan dipengaruhi oleh variasi yang berbeda. Hasil dari penelitian menunjukkan bahwa

semua formulasi menunjukkan aktivitas antibakteri dengan zona hambat dengan diameter berkisar antara 10,3 mm hingga 12,6 mm. Efektivitasnya masih lebih rendah dibandingkan kontrol positif yaitu 17,71mm sehingga senyawa antibakteri dalam formulasi ini belum sekuat kontrol positif.

Berdasarkan analisis formulasi, daya hambat antibakteri dipengaruhi oleh komposisi Na CMC, Propilenglikol, dan HPMC dalam sediaan.

Propilenglikol berperan dalam meningkatkan kelarutan dan pelepasan zat aktif, di mana konsentrasi yang lebih tinggi meningkatkan efektivitas antibakteri. Na CMC dalam konsentrasi tinggi dapat meningkatkan viskositas dan menghambat difusi zat aktif, sehingga mengurangi daya hambat. HPMC yang digunakan dapat memperlambat pelepasan zat aktif, yang berdampak pada penurunan efektivitas antibakteri.

Tabel 5. Hasil Prediksi dan Verifikasi

No.	Uji	Nilai Prediksi	Nilai Verifikasi	Sig.
1	Daya Sebar (cm)	3,1	3,0	0,158
2	Daya Lekat (s)	161,3	150,3	0,874
3	Viskositas (cPs)	36227,2	36346	0,874
4	pH	7,2	7,21	0,057
5	Antibakteri	11,15	11,14	0,042

*Software design expert* menggunakan *D-optimal mixture design* memberikan satu formula yang sesuai dengan target formula emulgel optimum yang diinginkan. Formula optimum emulgel SNEDDS naringenin adalah Na CMC 4,2%, propilenglikol 13,20% dan HPMC 2,60%. Hasil evaluasi mutu fisik dan aktivitas antibakteri emulgel SNEDDS naringenin dibandingkan dengan nilai prediksi yang dihasilkan dari metode *D-Optimal Mixture Design* menunjukkan bahwa semua parameter yang diukur tidak memiliki perbedaan yang signifikan antara nilai prediksi dan hasil percobaan ( $p>0,05$ ).

Hal ini menunjukkan bahwa model yang digunakan dalam optimasi formulasi memiliki akurasi yang baik dan dapat digunakan sebagai dasar dalam pengembangan formulasi emulgel SNEDDS naringenin. Secara keseluruhan, hasil penelitian menunjukkan bahwa model prediksi yang digunakan dalam metode *D-Optimal Mixture Design* dapat menghasilkan formulasi yang sesuai dengan hasil eksperimen, baik dari segi mutu fisik maupun efektivitas antibakteri.

Ketepatan antara nilai prediksi dan nilai verifikasi melalui percobaan membuktikan bahwa model ini dapat diandalkan dalam optimasi formulasi emulgel SNEDDS naringenin. Oleh karena itu, formulasi ini memiliki potensi besar untuk dikembangkan lebih lanjut sebagai sediaan farmasi topikal yang efektif dan stabil.

## KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian di atas, dapat disimpulkan bahwa formula paling optimal dari optimasi formula adalah Na CMC 4,2%, propilenglikol 13,2%, dan HPMC 2,6% dalam pembuatan emulgel SNEDDS naringenin.

## DAFTAR PUSTAKA

- Aprilia, A. Y., Setiawan, F., & Nurdianti, L. (2021). Formulasi Dan Evaluasi Emulgel Itraconazol. *Jurnal Kesehatan Bakti Tunas Husada: Jurnal Ilmu-Ilmu Keperawatan, Analisis Kesehatan Dan Farmasi*, 21(1), 153–161. <https://doi.org/10.36465/jkbth.v21i1.690>
- Chapin, K., & Musgnug, M. (2003). Evaluation of three rapid methods for the direct identification of *Staphylococcus aureus* from positive blood cultures. *Journal of clinical microbiology*, 41(9), 4324–4327. <https://doi.org/10.1128/JCM.41.9.4324-4327.2003>
- Cherniakov, I., Domb, A. J., & Hoffman, A. (2015). Self-nano-emulsifying drug delivery systems: an update of the biopharmaceutical aspects. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 12(7), 1121–1133. doi:10.1517/17425247.2015.999038
- Dewi, A.K. 2013. Isolasi, Identifikasi dan Uji Sensitivitas *Staphylococcus aureus* terhadap Amoxicillin dari Sampel Susu Kambing Peranakan Ettawa (PE) Penderita Mastitis di Wilayah Girimulyo, Kulonprogo, Yogyakarta. *J. Sain Vet.*, 31(2), 140-141.
- Finch, R. G., Greenwood, D., Whitley, R. J., and Norrby, S. R. (Eds.). 2011. Antibiotic and chemotherapy: anti-infective agents and their use in therapy (9th ed.). Elsevier Health Sciences.
- Gendis P. 2024. Optimization Of Naringenin Self-Nano Emulsifying Drug Delivery System (Snedds) Formula With D-Optimal Mixture Design Method, Faculty Of Pharmacy, Health Technology Institute Cendekia Utama Kudus, Kudus

- Jeand, B., (2019). Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) for Improved Oral Bioavailability of Chlorpromazine: In Vitro and In Vivo Evaluation. PMCID : PMC6572212
- Lucas-Abellán C., Pérez-Abril M., Castillo J., Serrano A., Mercader MT, Fortea MI, Gabaldón JA, Núñez-Delicado E. Pengaruh suhu, pH,  $\beta$ - dan HP- $\beta$ -cids pada kelarutan dan stabilitas flavanon: Naringenin dan hesperetin. Ilmu Pengetahuan Pangan LWT. 2019;108:233–239. doi: 10.1016/j.lwt.2019.03.059.
- Mou, D., Chen, H., Du, D., Mao, C., Wan, J., Xu, H., & Yang, X, (2008). Hydrogel-thickened nanoemulsion system for topical delivery of lipophilic drugs. *Int. J. Pharm.* (353). 270–276.
- Ng'uni T, Mothlalame T, Daniels R, Klaasen J, Fielding BC. Additive antibacterial activity of naringenin and antibiotic combinations against multidrug resistant *Staphylococcus aureus* pathogens. *African J Microbiol Res.* 2015;9(23):1513-8.
- Porter, C.J.H., Pouton, C.W., Cuine, J. F., & Charman, W. N (2008). Enhancing intestinal drug solubilisation using lipid-based delivery systems. *Adv. Drug Deliv. Rev.* (60). 673–691.
- Prahasiwi, S.D dan Hastuti, E.D, 2018. Formulasi Gel Ekstrak Etil Asetat Tangkai Buah Parijoto (*Medinilla Speciosa* Blume) dengan Basis Carbopol dan Uji Aktivitas Antioksidan dengan Metode DPPH. PROSIDING HEFA 3rd 2018.
- Prasad, J. M., 2020. Host fibrinogen drives antimicrobial function in *Staphylococcus aureus* peritonitis through bacterial-mediated prothrombin activation. *Proceeding of the National Academy of Sciences of the United States of America.* <https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.2009837118>
- Purnomo, A., Hartatik, Khusnan, Siti, O.S., Soegiyono. 2006. Isolasi dan Karakterisasi *Staphylococcus aureus* Asal Susu Kambing Peranakan Ettawa. *J. Media Ked. Hewan*, 22(3).
- Putri, N., Frannita, E. L., (2024). Isolasi dan Identifikasi *Staphylococcus aureus* Dari Luka Kulit Sapi Perah Secara In Vitro. *Berkala Penelitian Teknologi Kulit, Sepatu, Dan Produk Kulit*, 21(2), 228-234. <https://doi.org/10.58533/yyyyr7t18>
- Rahmawati, I., Samsumaharto, R., & Putranto, P. (2018). Uji Aktivitas Antijamur Fraksi n-Heksana, Kloroform dan Air dari Ekstrak Etanolik Daun Zodia (*Evodia sauveolens*, Scheff) terhadap *Candida albicans* ATCC 10231. *Biomedika*, 9(1), 37-42. <https://doi.org/https://doi.org/10.31001/biomedika.v9i1.260>
- Sahumena, MH., Suryani, and Rahmadani, N. (2019). Formulasi Self Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) Asam Mefenamot menggunakan VCO dengan Kombinasi Surfaktan Tween dan Span. *Journal Syifa Sciences and Clinical Research*, 1(2), pp. 37-46
- Taena, A., Kunchahyo, I., & Sunarni, T. (2024). Optimization and Characterization of Self Nano Emulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) Naringenin Components with D-Optimal Mixture Design Method and Anti-Aging Test In Vivo. *Formosa Journal of Multidisciplinary Research*, 3(9), 3427–3446. <https://doi.org/10.55927/fjmr.v3i9.11236>
- Usman, H. N., Pratiwi, L., & Wijianto, B. (2023). Cosmetic Serum Loaded Arabica Coffee (*Coffea arabica*) Extract: Formulation and Antioxidant Study. *Traditional Medicine Journal*, 8(2), 93–101. <https://doi.org/10.22146/mot.83120>