

BAB II

LANDASAN TEORI

A. Tinjauan Pustaka

1. Wortel

Wortel adalah tanaman iklim dingin yang bisa ditanam di musim semi di zona iklim sedang atau di musim gugur atau musim dingin di zona iklim subtropis. Wortel adalah tanaman dua tahunan. Pertumbuhan vegetatif adalah proses utama tahun pertama siklus hidup untuk menyimpan bahan untuk pertumbuhan reproduksi. Daging akar tunggang yang dikumpulkan untuk dimakan atau dijual adalah akarnya diproduksi pada tahun pertama. Wortel akan berbunga atau rontok setelahnya vernalisasi ketika akar dibiarkan di tanah. Itu waktu untuk vernalisasi harus minimal 6 minggu. Namun, beberapa wortel liar akan berbunga atau layu dengan sedikit atau tanpa vernalisasi (Que *et al.*, 2019).

Wortel adalah tanaman allogami. Benang sari biasanya matang lebih awal dari putik pada wortel. Laju persilangan alami pada wortel sangat tinggi, tetapi nilai produksi benih persilangan alami tidak menentu. Galur mandul jantan telah digunakan dalam pemuliaan hibridisasi banyak tanaman dan telah membuat pemuliaan hibridisasi lebih mudah untuk banyak tanaman yang sulit dibiakkan dengan menggunakan pengebirian buatan. Dalam pemuliaan heterosis, garis mandul jantan juga banyak digunakan. Pemuliaan hibrida berdasarkan

sterilitas jantan sitoplasma adalah metode utama pemuliaan wortel (Que *et al.*, 2019).



Gambar 2. 1 Tanaman wortel (Que *et al.*, 2019)

Kingdom	: <i>Plantae</i> (Tumbuhan)
Sub kingdom	: <i>Tracheobionta</i> (Tumbuhan berpembuluh)
Super Divisi	: <i>Spermatophyta</i> (Menghasilkan biji)
Divisi	: <i>Magnoliophyta</i> (Tumbuhan berbunga)
Kelas	: <i>Magnoliopsida</i> (Berkeping dua/ dikotil)
Sub kelas	: <i>Rosidae</i>
Ordo	: <i>Apiales</i>
Family	: <i>Apiaceae</i>
Genus	: <i>Daucus</i>
Spesies	: <i>Daucus carota L.</i>

a. Morfologi Tanaman Wortel

Wortel masuk dalam family Apiaceae, berkerabat dengan *Apium graveolens* (seledri). Family ini mempunyai ciri-ciri diantaranya batangnya berongga, permukaannya beralur, daun majemuk berganda, pangkal tangkainya melebar menjadi upih, duduknya tersebar, jarang berhadapan, tanpa daun penumpu. Bunga

mejemuk berupa payung atau bongkol, kebanyakan banci, aktinomorf. Kelopak kecil, berlekuk 5, menempel pada bakal buah. Mahkota terdiri atas 5 daun mahkota yang bebas dengan ujungnya membengkok ke dalam, cepat gugur, kadang-kadang tanpa mahkota, benang sari 5, berseling dengan daun-daun mahkotanya, kepala sari beruang 2, membuka dengan celah membujur. Bakal buah tenggelam, tertutup oleh pangkal 2 tangkai putik yang menebal, beruang 2, tiap ruang dengan 1 bakal biji. Biji dengan endosperm seperti tanduk (Cahyono Bambang, 2002).

Wortel termasuk jenis tanaman sayuran umbi semusim, berbentuk semak (perdu) yang tumbuh tegak dengan ketinggian antara 30-100 cm atau lebih, tergantung jenis atau varietasnya. Wortel digolongkan tanaman semusim karena hanya berproduksi satu kali dan kemudian mati. Tanaman wortel berumur pendek, yakni berkisar antara 70-120 hari, tergantung pada varietasnya (Cahyono Bambang, 2002).

b. Manfaat Tanaman Wortel

Wortel dan bahan ikutannya (misalnya daun) memiliki bermacam-macam manfaat, antara lain sebagai bahan makanan, bahan obat-obatan dan bahan kosmetika. Senyawa-senyawa lain yang dapat mengatasi jenis-jenis penyakit tertentu, seperti lemah syaraf, mual-mual pada wanita hamil, radang lambung, tubuh lesu, gangguan empedu, dan lain-lain (Cahyono Bambang, 2002).

2. Nanoemulsi

Nanoemulsi juga dikenal sebagai miniemulsi, emulsi sub-mikron atau emulsi ultra halus, dalam yang ukurannya antara 20-500 nm. Struktur nanoemulsi dapat disesuaikan untuk memenuhi kebutuhan berbagai aplikasi. Ada tiga jenis nanoemulsi: minyak dalam air (O/W), air dalam minyak (W/O) dan bi-kontinyu. Nantinya, sistem diperoleh saat fase minyak dan air dipisahkan oleh lapisan surfaktan. Nanoemulsi terdiri dari tiga bagian utama: minyak, surfaktan dan air. Dua fase yang tidak bercampur fase minyak atau organik dan air yang ada dalam nanoemulsi sistem dipisahkan oleh tegangan antarmuka yang diinduksi oleh surfaktan (Mustafa & Hussein, 2020).

Nanoemulsi adalah sistem emulsi yang transparan, tembus cahaya dan merupakan dispersi minyak air yang distabilkan oleh lapisan film dari surfaktan atau molekul surfaktan, yang memiliki ukuran droplet 20 nm-500 nm. Penghantaran obat secara transdermal memberikan banyak keuntungan dibanding dengan bentuk pemberian obat yang lain. Senyawa obat masuk ke dalam tubuh melewati kulit sehingga menghindari terjadinya metabolisms lintas pertama di hati dan dapat menghasilkan bioavailabilitas yang lebih tinggi (Daud *et al.*, 2017).

Umumnya emulsi mudah rusak dengan penambahan energi serta seiring bejalannya waktu. Masalah ini dapat diatasi dengan memperkecil ukuran droplet serta penggunaan stabilizer. Memperkecil ukuran droplet

dapat dilakukan dengan pembuatan nanoemulsi. Pada pembuatan nanoemulsi yang stabil dibutuhkan ko-surfaktan sebagai pembantu kerja dari surfaktan yang berfungsi menurunkan tegangan. Sehingga baik digunakan sebagai kosurfaktan dalam sediaan topikal nanoemulsi (Daud *et al.*, 2017).

3. Self Nano Emulsifying Drug Delivery System (SNEDDS)

a. *Self Nano Emulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS)

Self Nano Emulsifying Drug Delivery System atau (SNEDDS) adalah formulasi yang dirancang untuk meningkatkan pemuatan obat yang ditargetkan dan keunggulan SNEDDS. Secara umum, SNEDDS lewat jenuh tidak stabil secara termodinamika dan obat dalam formulasi lewat jenuh dapat mengkristal selama penyimpanan atau setelah pemberian oral (Park *et al.*, 2022). SNEDDS memiliki komponen utama yaitu minyak sebagai pembawa obat, surfaktan sebagai pengemulsi minyak ke dalam air dan mempertahankan stabilitas sediaan, kosurfaktan untuk meningkatkan pencampuran obat atau membantu dalam proses nanoemulsifikasi dalam SNEDDS. Beberapa penelitian telah membuktikan bahwa SNEDDS dapat meningkatkan bioavailabilitas obat lipofilik melalui pemberian oral. SNEDDS merupakan perkembangan teknologi sistem penghantaran obat yang memiliki kelarutan buruk di dalam air (Goud *et al.*, 2022).

b. Kelebihan dan kekurangan SNEDDS

a. Kelebihan

SNEDDS memiliki kelebihan dengan stabilitas yang lebih baik dibandingkan dengan sediaan nanoemulsi karena tidak mengandung air, mudah dalam pembuatannya, dan dapat diubah menjadi berbagai bentuk sediaan seperti kapsul dalam sediaan kapsul lunak atau kapsul keras sehingga meningkatkan daya komersil dan penerimaan obat oleh pasien (Priani *et al.*, 2020).

b. Kekurangan

Salah satu kekurangan dari sediaan SNEDDS adalah kurangnya model prediktif invitro yang baik untuk menilai suatu formulasi. Metode disolusi obat secara sederhana tidak berhasil, karena formulasi ini tergantung pada pencernaan sebelum pelepasan obat. Model in vitro ini membutuhkan pengembangan yang lebih lanjut terkait uji invitro dan in vivo (Aas, 2022).

4. Basis SNEDDS

Basis SNEDDS ada 3 yaitu minyak, surfaktan dan kosurfaktan.

a. Minyak

Fase minyak merupakan komponen yang paling penting dari SNEDDS yang membantu proses emulsifikasi, meningkatkan jumlah obat yang diedarkan melalui sistem limfatik usus sehingga

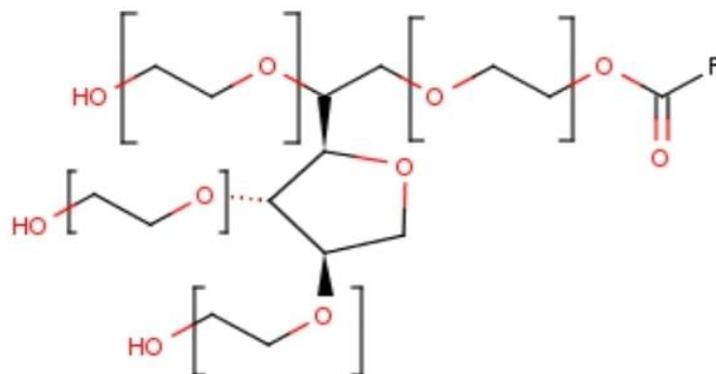
meningkatkan absorpsi di saluran pencernaan (Aas, 2022). Minyak yang memiliki potensi kelarutan maksimum dipilih sebagai fase minyak untuk formulasi SNEDDS. Minyak yang dipilih harus menghasilkan nanoemulsi dengan ukuran tetesan kecil. Lipofilisitas minyak dengan fase minyak dalam sediaan SNEDDS harus berbanding lurus dengan ukuran nanoemulsi yang terbentuk. Komponen minyak yang biasa digunakan untuk sediaan oral adalah virgin coconut oil (VCO), minyak zaitun (Sari *et al.*, 2016).

b. Surfaktan

Surfaktan merupakan salah satu komponen penting dalam pembuatan SNEDDS. Surfaktan memiliki peran dalam melarutkan senyawa yang tidak larut dalam air, dan menjaga zat aktif dalam jangka waktu lama pada tempat absorpsi, sehingga mencegah terjadinya pengendapan dalam saluran cerna. Pada penelitian ini surfaktan yang digunakan adalah Tween 80 yang merupakan emulgator non-ionik yang memiliki keseimbangan lipofilik dan hidrofilik bersifat tidak toksik, tidak iritatif, memiliki potensi yang rendah untuk menyebabkan reaksi hipersensitivitas, serta stabil terhadap asam lemah dan basa lemah serta memiliki efek emollient (melembabkan) dan foam stabilizer atau menstabilkan (Yunus, 2022).

Tween 80 atau polioksi etilen 80 merupakan cairan seperti minyak berwarna kuning, berbau khas, dan hangat dengan rasa pahit

dan merupakan surfaktan non ionik hidrofilik yang digunakan untuk membuat emulsi minyak dalam air yang stabil, sebagai zat pensolubilisasi untuk berbagai zat seperti vitamin, dan sebagai suspensi parenteral. Tween 80 memiliki nilai HLB yaitu 15, nilai HLB surfaktan maupun kosurfaktan yang baik atau yang sesuai. Konsentrasi surfaktan dalam SNEDDS berkisar antara 30-60 % untuk membentuk sediaan yang stabil (Maharini *et al.*, 2020). Tween 80 memiliki nama kimia polyoxyethylene 20 sorbitan monoleat dengan rumus molekul $C_{64}H_{124}O_{26}$ dengan struktur kimia dapat dilihat pada gambar 2.2



Gambar 2. 2 Struktur Kimia Tween 80 Sumber: (Shah *et al.*, 2020)

c. Kosurfaktan

Kosurfaktan dalam formulasi SNEDDS dapat membantu surfaktan dalam menurunkan tegangan antar permukaan air dan minyak, meningkatkan disolusi dari zat aktif, serta memperbaiki dispersibilitas dan absorpsi zat aktif. Propilenglikol merupakan kosurfaktan yang dapat membantu absorpsi obat (Huda &

sebagai pelarut atau bahan baku untuk proses makanan, minuman, perasa, obat-obatan, dan lain-lainnya. Manfaat etanol dalam formulasi yaitu Pelarut yang efektif, mampu tercampur di air dan Kadar kemurnian tinggi (Sahar Nurul kharaeni, 2020).

5. *Simplex Lattice Design*

Simplex lattice design merupakan suatu cara untuk menentukan optimasi suatu formula pada berbagai perbedaan jumlah komposisi bahan yang dinyatakan dalam beberapa bagian, dan proporsi komposisi bahan yang dibuat tetap yaitu jumlah total fraksi masing-masing komponennya adalah satu. Suatu formula merupakan campuran yang terdiri dari bahan aktif dan bahan tambahan (eksipien). Setiap perubahan fraksi salah satu komponen dalam campuran akan merubah sedikitnya satu atau bahkan lebih fraksi eksipien lainnya (Shah *et al.*, 2020).

6. Karakterisasi SNEDDS

Karakterisasi yang dilakukan untuk mengetahui karakteristik SNEDDS yaitu:

a. Uji *drug loading*

Drug loading merupakan parameter yang digunakan untuk menilai Jumlah formula yang mampu terlarut dalam formula SNEDDS. Semakin besar nilai *drug loading* maka volume SNEDDS yang diberikan secara oral semakin kecil. Semakin besar volume yang diberikan dapat menyebabkan efek samping salah

satunya adalah adanya perubahan permeabilitas dinding sel (Chabib, 2016).

b. Uji Turbiditas

Uji turbiditas merupakan uji yang dilakukan untuk mengetahui tingkat kejernihan sistem dispersi dengan menggunakan Spektrofotometer UV-VIS pada panjang gelombang 650 nm. Kejernihan yang diukur dalam persen Transmittan adalah salah satu kontrol terhadap pembentukan dispersi dari SNEDDS. Pengamatan kejernihan secara visual merupakan parameter kualitatif spontanitas dispersi. Turbiditas dilakukan untuk mengukur kekeruhan nanoemulsi yang terbentuk. Nanoemulsi memiliki penampakan jernih apabila nilai turbiditas kurang dari 1% (Indratmoko *et al.*, 2020).

c. Uji Solubilitas

Uji solubilitas bertujuan untuk menentukan minyak, surfaktan dan kosurfaktan yang dapat melarutkan suatu zat aktif sehingga menghasilkan formula SNEDDS yang homogen (Indratmoko *et al.*, 2020).

d. Uji Stabilitas

Uji stabilitas dilakukan untuk mengetahui jangka waktu kestabilan formula basis SNEDDS. Uji dilakukan pada suhu 25°C dengan menggunakan media akuades selama 4 jam. Setelah dilakukan pengamatan pada jam ke-4, terdapat beberapa formula

basis SNEDDS yang tetap stabil. Stabilitas fisik merupakan parameter penting yang harus dipenuhi formula optimum SNEDDS karena menggambarkan ketahanan suatu produk sesuai dengan batas-batas tertentu selama penyimpanan dan penggunaannya atau umur simpan suatu produk dimana produk tersebut masih mempunyai sifat dan karakteristik yang sama seperti pada waktu pembuatan. Stabilitas produk menjadi faktor yang perlu dipertimbangkan untuk sediaan emulsi pada bidang farmasi dan kosmetika (Martin *et al.*, 1993). Kestabilan dari stabilitas fisik nanoemulsi ditandai dengan tidak terbentuknya gumpalan atau endapan (Chabib, 2016).

7. Evaluasi SNEDDS

Evaluasi yang dilakukan terhadap SNEDDS meliputi:

a. Uji *droplet size*

Uji *droplet size* merupakan uji yang dilakukan dengan menggunakan alat *Particle Size Analyzer* dan mengukur tetesan pada saat terbentuk nanoemulsi. Ukuran tetesan dalam air dapat digunakan sebagai parameter pembuatan dan reliabilitas metode pembuatan emulsi (Chabib, 2016).

b. Uji potensial Zeta

Potensial zeta menggambarkan perbedaan muatan antara medium dispersi dan lapisan cairan yang melekat pada partikel zat terdispersi. Potensial zeta juga juga menggambarkan besarnya

gaya tolak menolak antar partikel yang terdispersi dalam medium cair. Formulasi dengan nilai potensial zeta yang tinggi (lebih dari ± 30 mV) dapat mencegah terjadinya penggumpalan partikel akibat gaya tolak-menolak yang tinggi. Sebaliknya, nilai potensial zeta yang rendah menyebabkan gaya tarik-menarik antar partikel semakin besar sehingga mengakibatkan terjadinya flokulasi (Chabib, 2016).

c. Uji Turbiditas

Uji turbiditas merupakan uji yang dilakukan untuk mengetahui tingkat kejernihan sistem dispersi dengan menggunakan Spektrofotometer UV-VIS pada panjang gelombang 650 nm dengan akuades sebagai blanko (Indratmoko *et al.*, 2020).

d. Uji *Emulsification time*

Emulsification time merupakan parameter yang menunjukkan kecepatan SNEDDS dalam membentuk sistem nanoemulsi ketika kontak langsung dengan cairan lambung. Alat yang digunakan dalam pengamatan *emulsification time* yaitu *dissolution tester*. Pemilihan minyak, surfaktan dan kosurfaktan sangat penting dalam formula SNEDDS untuk mempercepat emulsifikasi. Semakin cepat waktu emulsifikasi maka obat akan semakin cepat diabsorpsi oleh tubuh. Waktu emulsifikasi untuk

sediaan SNEDDS yang baik yaitu kurang dari 1 menit (Chabib, 2016).

e. Uji Organoleptis

Uji organoleptis dapat dilakukan dengan mengamati sediaan nanoemulsi secara visual dan langsung yang meliputi: bau, warna, kejernihan, serta terjadi atau tidaknya pemisahan pada kedua fase (Maharini *et al.*, 2020).

f. Uji pH

Pengujian pH ini dapat dilakukan dengan menggunakan pH meter disuhu ruangan. Dilakukan dengan mencelupkan elektroda kedalam sediaan sampai nilai pH muncul dilayar.

g. Uji Viskositas

Uji viskositas dilakukan untuk mengetahui sifat alir sediaan SNEDDS yang dihasilkan. Semakin kental cairan tersebut maka semakin tinggi nilai viskositasnya dan semakin susah sediaan cair untuk mengalir (Aas, 2022).

h. Uji Disolusi

Uji disolusi dilakukan untuk mengetahui kecepatan melarutnya suatu obat dalam media disolusi. Laju disolusi merupakan parameter yang sangat penting dalam mendesain sediaan farmasi terutama sediaan per oral. Obat yang memiliki kelarutan yang tinggi dalam cairan lambung akan lebih cepat melepaskan zat aktif dari bentuk sediaanannya dan menghasilkan

bioavailabilitas yang baik. Sedangkan obat yang memiliki kelarutan yang rendah akan lebih lambat dalam melepaskan zat aktif dari bentuk sediaan, sehingga menghasilkan bioavailabilitas yang rendah (Indratmoko *et al.*, 2021).

8. *Escherichia coli*

Escherichia coli (*E. coli*) *Escherichia coli* adalah salah satu jenis spesies utama bakteri gram negatif. Banyak industri kimia mengaplikasikan teknologi fermentasi yang memanfaatkan *E. coli*, misalnya dalam produksi obat-obatan seperti insulin dan antibiotik. *E. coli* tidak dapat dibunuh dengan pendinginan maupun pembekuan, Bakteri ini hanya bisa dibunuh oleh antibiotik, sinar Ultraviolet (UV), atau suhu tinggi $>1000^{\circ}$ C. Suhu tinggi akan merusak protein dalam sel dan membuatnya tidak dapat hidup kembali. *E. coli* yang tidak direkayasa genetika (*wild type*) umumnya tidak dapat hidup jika ada antibiotik seperti ampicillin dan kloramfenikol walaupun dengan antibiotik seperti Amoxicillin pun sudah cukup derivat dari ampicillin yang lebih rendah daya bunuhnya (Sutiknowati, 2016).

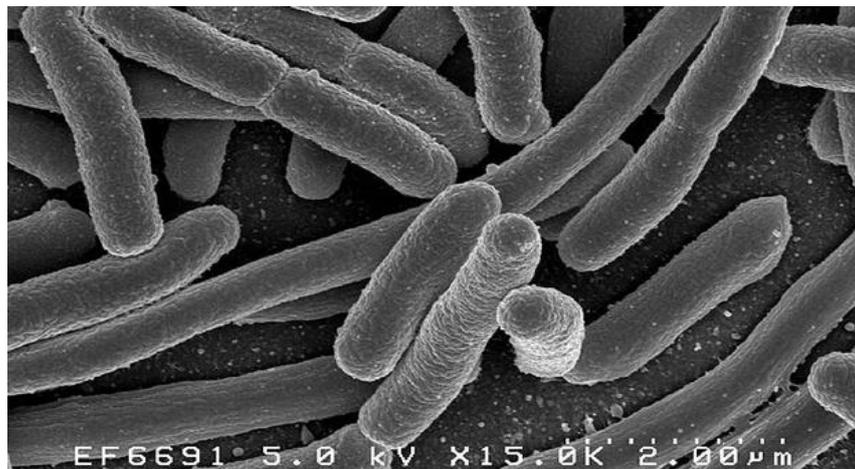
Pada umumnya, bakteri ini dapat ditemukan dalam usus besar manusia. Kebanyakan *E. Coli* tidak berbahaya, tetapi beberapa seperti *E. Coli* tipe O157:H7 dapat mengakibatkan keracunan makanan yang serius pada manusia yaitu diare berdarah karena eksotoksin yang dihasilkan bernama verotoksin. Toksin ini bekerja dengan cara menghilangkan satu basa adenin dari unit 28S rRNA. Sehingga

menghentikan sintesis protein. Sumber bakteri ini contohnya adalah daging yang belum masak, seperti daging hamburger yang belum matang (Pater Suteja *et al.*, 2016).

Infeksi *E. coli* disebabkan oleh makanan dan air minum yang terkontaminasi, atau kontak langsung dengan seseorang yang sakit atau dengan hewan yang membawa bakteri. Infeksi dapat disebabkan oleh daging sapi yang tidak dimasak dengan benar, buah-buahan mentah dan sayuran mentah, air minum yang tidak sehat, susu yang dipasteurisasi dan produknya. Infeksi *E. coli* juga dapat menyebar dengan mudah dari orang ke orang. Kebersihan dalam persiapan dan penanganan makanan yang aman merupakan kunci untuk mencegah penyebaran *E. coli* (Sumampouw, 2018).

a. Klasifikasi dan morfologi

Bakteri *E. coli* ditemukan pada tahun 1885 oleh Theodor *Escherich* dan diberi nama sesuai dengan nama penemunya. *E. coli* merupakan bakteri berbentuk batang dengan panjang sekitar 2 micrometer dan diameter 0.5 micrometer. Bakteri ini dapat hidup pada rentang suhu 20-40 °C dengan suhu optimumnya pada 37 °C dan tergolong bakteri gram negatif (Sutiknowati, 2016).



Gambar 2. 4 klasifikasi dan morfologi bakteri *E. coli* (Sutiknowati, 2016).

Domain	: <i>Bacteria</i>
Kingdom	: <i>Eubacteria</i>
Phylum	: <i>Proteobacteria</i>
Class	: <i>Gammaproteobacteria</i>
Order	: <i>Enterobacteriales</i>
Family	: <i>Enterobacteriaceae</i>
Genus	: <i>Escherichia</i>
Species	: <i>Escherichia coli</i>

b. Bakteri *E. coli* pada pengecatan gram

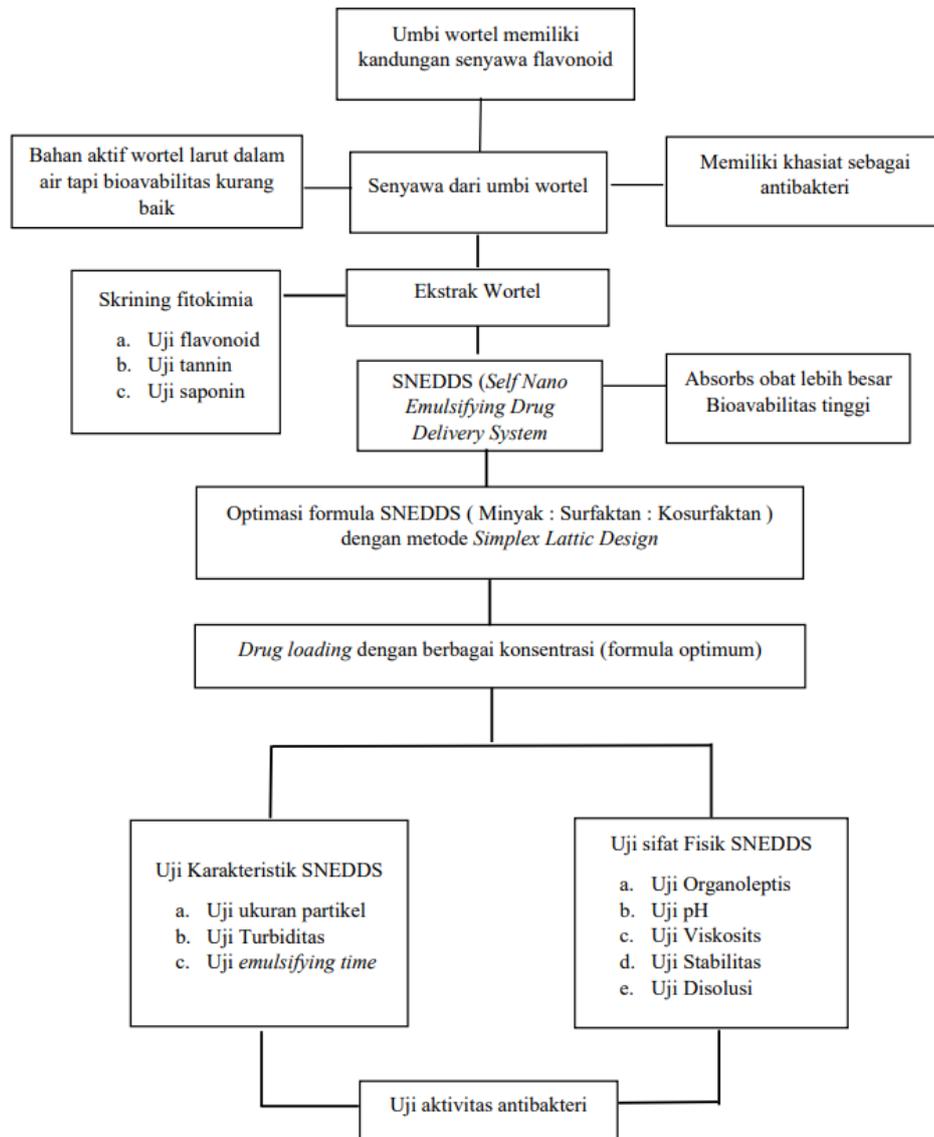
Pewarnaan gram merupakan salah satu teknik pewarnaan yang dikerjakan di laboratorium mikrobiologi untuk kepentingan identifikasi mikroorganisme. Morfologi mikroskopik yang diperiksa dan sifatnya yang khas terhadap pewarnaan tertentu, pewarnaan gram dapat digunakan untuk identifikasi awal. Pewarnaan gram dibagi menjadi dua hasil yaitu gram positif dan gram negative, tergantung dari reaksi dinding sel terhadap tinta safranin atau kristal violet (Wulansari, 2016).



Gambar 2. 5 Bakteri E. coli pada pengecatan gram (Wulansari, 2016).

Gambar 2. 6 koloni bakteri pada media Nutrient Agar (Wulansari, 2016)

B. Kerangka Pemikiran



Gambar 2. 7 kerangka pemikiran penelitian

C. Hipotesis

H0: Ekstrak umbi wortel tidak dapat diformulasikan dalam bentuk SNEDDS dengan minyak, surfaktan, kosurfaktan yang terpilih dan tidak dapat memiliki karakteristik yang baik sebagai antibakteri *escherchia coli*.

H1: Ekstrak umbi wortel dapat diformulasikan dalam bentuk SNEDDS dengan minyak, surfaktan, kosurfaktan yang terpilih dan dapat memiliki karakteristik yang baik sebagai antibakteri *escherchia coli*.