

**UJI AKTIVITAS ANTOOKSIDAN EKSTRAK ANGKAK DAN FORMULASINYA
DALAM SEDIAAN KRIM YANG DIUJI DAYA PENETRASI DAN
KEAMANAN PADA KELINCI**



Oleh :

**Hadrah Arisca
20144073A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2018**

**UJI AKTIVITAS ANTIOKSIDAN EKSTRAK ANGKAK DAN FORMULASINYA
DALAM SEDIAAN KRIM YANG DIUJI DAYA PENETRASI DAN
KEAMANAN PADA KELINCI**

SKRIPSI

*Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai
derajat Sarjana Farmasi (S.Farm)
Program Studi Ilmu Farmasi pada Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi*

Oleh :

**Hadrah Arisca
20144073A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2018**

PENGESAHAN SKRIPSI

Berjudul

UJI AKTIVITAS ANTIOKSIDAN EKSTRAK ANGKAK DAN FORMULASINYA DALAM SEDIAAN KRIM YANG DIUJI DAYA PENETRASI DAN KEAMANAN PADA KELINCI

Oleh :

Hadrah Arisca
20144073A

Dipertahankan dihadapan Panitia Pengaji Skripsi
Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi
Pada tanggal : 29 Juni 2018

Mengetahui,
Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi

Dekan,



Prof. Dr. R.A. Oetari, SU., MM., M.Sc., Apt

Pembimbing Utama

Dr. Jason Merari P., MM., M.Si., Apt

Pembimbing Pendamping

Muhammad Dzakwan M.Si., Apt

Pengaji:

1. Dr. Rina Herowati, M.Si., Apt
2. Drs. Widodo Priyanto, M.M., Apt
3. Dwi Ningsih, M.Farm., Apt
4. Dr. Jason Merari P., MM., M.Si., Apt

1.....
2.....
3.....
4.....

HALAMAN PERSEMBAHAN



“Dia memberikan hikmah (ilmu yang berguna) kepada siapa yang dikehendakinya. Barang siapa yang mendapatkan hikmah itu sesungguhnya ia telah mendapatkan kebaikan yang banyak. Dan tiadalah yang menerima peringatan melainkan orang orang yang berakal”

(Q.S Al-Baqarah:269)

Untuk ribuan tujuan yang harus dicapai, untuk jutaan mimpi yang akan dikejar, untuk sebuah pengharapan, agar hidup jauh lebih bermakna, hidup tanpa mimpi ibarat arus sungai. Mengalir tanpa tujuan. Teruslah belajar, berusaha dan berdoa dalam menggapainya. Jatuh berdiri lagi. Kalah mencoba lagi. Gagal bangkit lagi. Never give up! Sampai Allah SWT berkata “waktunya pulang”

-Sang Pemimpi-

“Hidupku terlalu berat untuk mengandalkan diri sendiri tanpa melibatkan bantuan allah SWT dan orang lain”

Dengan segala kerendahan hati saya persembahkan karya ini kepada :

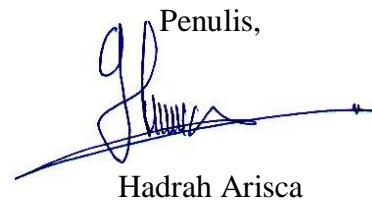
1. Allah SWT dan Nabi Muhammad SAW atas segala berkah dan karunia-Nya.
2. Abah dan ibuku yang selalu mendoakan dan meridhoi segala hal yang telah kulakukan hingga mencapai ketitik ini serta dukungan dari keluarga besarku hingga dapat meraih mimpi ini.
3. Dr. Jason Merari Peranginangan., S.Si., M.M., M.Si., Apt dan Muhammad Dzakwan M.Si., Apt selaku orang tuaku sekaligus dosen pembimbing yang senantiasa membantu serta memberikan motivasi ataupun masukan sehingga tercapailah hasil karya ini.
4. Teman tim penelitian saya Shabrina dan Denia, serta teman-teman yang lain di S1 Farmasi, terikasih atas semua bantuan dan semangat kalian.
5. Almamater Universitas Setia Budi, Bangsa, dan Negara

PERNYATAAN

Saya menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi dan sepanjang pengetahuan saya tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila skripsi ini merupakan jiplakan dari penulisan/ karya ilmiah/ skripsi orang lain, maka saya siap menerima sanksi, baik secara akademis maupun hukum.

Surakarta, 24 Mei 2018


Penulis,
Hadrah Arisca

KATA PENGANTAR

Segala Puji syukur kehadirat Allah SWT Tuhan Yang Maha Esa serta junjungan Nabi besar Muhammad SAW atas berkah, karunia dan anugerah kesehatan, serta jalan yang diberikan sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul **UJI AKTIVITAS ANTIOKSIDAN EKSTRAK ANGKAK DAN FORMULASINYA DALAM SEDIAAN KRIM YANG DIUJI DAYA PENETRASI DAN KEAMANAN PADA KELINCI** sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Strata 1 pada Program Studi S1 Farmasi Universitas Setia Budi.

Skripsi ini tidak lepas dari dukungan dan bantuan dari beberapa pihak, baik material maupun spiritual. Oleh karena itu, pada kesempatan ini dengan segala kerendahan hati penulis mengucapkan banyak terima kasih kepada :

1. Dr. Ir. Djoni Tarigan, MBA, selaku Rektor Universitas Setia Budi.
2. Prof. Dr. R.A. Oetari, SU., MM., M.Sc., Apt. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi.
3. Dr. Jason Merari Peranginangan., S.Si., M.M., M.Si., Apt. selaku dosen pembimbing utama yang telah memberikan petunjuk, bimbingan, nasehat dan motivasi kepada penulis selama penelitian sehingga dapat terlaksana dengan baik.
4. Muhammad Dzakwan., M.si., Apt selaku dosen pembimbing pendamping serta pembimbing akademik yang selalu membimbing dan mengarahkan sejak pertama kuliah hingga selesai dan yang telah meluangkan waktu, perhatian, dan keikhlasannya dalam memberikan ilmu dan bimbingan sehingga skripsi ini selesai.
5. Dr. Rina Herowati, M.Si., Apt, Drs. Widodo Priyanto, M.M., Apt, Dwi Ningsih, M.Farm., Apt selaku penguji I, II, dan III yang telah banyak menyediakan waktu untuk menguji dan memberikan saran dan kritik demi kesempurnaan skripsi ini.

6. Segenap Dosen pengajar, karyawan, dan Staff Laboratorium Universitas Setia Budi yang telah banyak memberikan ilmu pengetahuan khususnya di bidang farmasi.
7. Para sahabat khususnya keluarga besar Tenggarong, Annora, Bella, Sukron, Chusna, mas Rahmat dan Nyoman, Girls Squet, teman-teman Samarinda, KBJ, BEM FF, serta seluruh teman-teman S1 Farmasi USB angkatan 2014 atas dukungan dan semangatnya.
8. Semua pihak yang tidak bisa disebutkan satu-persatu. Terimakasih.

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa skripsi ini masih banyak kekurangan dan jauh dari sempurna, oleh karena itu penulis mengharapkan kritik dan saran yang membangun dari berbagai pihak. Semoga Tuhan Yang Maha Esa membalas semua bantuan yang telah diberikan dan semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi pengembangan ilmu farmasi dan almamater tercinta.

Surakarta, 24 Mei 2018

Penulis

Hadrah Arisca

DAFTAR ISI

Halaman

HALAMAN JUDUL	i
PENGESAHAN SKRIPSI	ii
HALAMAN PERSEMBAHAN	iii
PERNYATAAN	iv
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI.....	vii
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiii
INTISARI.....	xiv
ABSTRACT	xv
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang Masalah.....	1
B. Rumusan Masalah.....	3
C. Tujuan Masalah	3
D. Kegunaan Penelitian	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	4
A. Angkak	4
1. Klasifikasi dan morfologi <i>Monascus purpureus</i>	5
2. Kandungan Angkak	5
2.1 Flavonoid	6
2.2 Antosianin	6
3. Manfaat angkak	6
3.1 Antioksidan	6
3.2 Antikolesterol	7
B. Ekstraksi	7
1. Pengertian ekstraksi.....	7
2. Metode ekstraksi	7
2.1 Maserasi	7
2.2 Perkolasi.....	8
2.3 Soxhletasi	8

3. Pelarut.....	8
C. Antioksidan	9
1. Faktor-faktor yang mempengaruhi aktivitas antioksidan adalah :.....	9
1.1 Faktor fisik	9
1.2 Faktor substrat.....	9
1.3 Faktor fisikokimia	10
2. Fungsi zat antioksidan	10
3. Metode DPPH antioksidan	10
D. Krim.....	11
1. Pengertian krim	11
2. Tipe krim	12
3. Fungsi krim	12
E. Mikroemulsi	12
1. Surfaktan.....	13
2. Ko-surfaktan	14
F. Uji Keamanan.....	14
G. Kulit	15
1. Struktur kulit	16
1.1 Epidermis	16
1.2 Dermis.....	17
2. Teksture kulit	17
H. Hewan Percobaan	18
1. Hewan Uji Kelinci New Zealand	18
2. Data Biologi.....	18
3. Cara Handling	19
I. Uji Difusi <i>Franz</i>	19
J. Landasan Teori	21
K. Hipotesis.....	23
L. Kerangka Konsep Penelitian	23
 BAB III METODOLOGI PENELITIAN	24
A. Populasi dan Sampel.....	24
B. Variabel Penelitian.....	24
1. Identifikasi variabel utama	24
2. Klasifikasi variabel utama	24
3. Definisi operasional variabel utama	25
C. Alat, Bahan dan Hewan Uji.....	25
1. Bahan.....	25
2. Alat	25
3. Hewan uji.....	26
D. Jalannya Penelitian	26
1. Pengambilan sampel dan pembuatan serbuk ekstrak angkak.....	26
2. Pembuatan ekstrak angkak	26
3. Penetapan kadar kelembaban ekstrak angkak.....	26

4.	Identifikasi kandungan senyawa ekstrak angkak	26
4.1	Identifikasi flavonoid.....	27
5.	Uji aktivitas antioksidan	27
5.1	Penentuan Panjang Gelombang Maksimum.	27
5.2	Penentuan <i>Operating Time</i>	27
5.3	Pembuatan Kurva baku.....	28
6.	Formula krim ekstrak angkak	28
7.	Cara kerja pembuatan krim ekstrak angkak.....	28
7.1	Pembuatan emulsi krim ekstrak angkak	28
7.2	Pembuatan Krim Mikroemulsi Angkak.....	29
7.3	Pengujian sediaan krim.....	29
8.	Uji daya penetrasi metode <i>difusi Franz</i>	31
9.	Pesiapan hewan uji	32
10.	Uji keamanan	32
E.	Jalannya Penelitian	34
1.	Uji aktivitas antioksidan, daya penetrasi dan keamanan krim ekstrak angkak	34
2.	Uji keamanan	35
F.	Analisis Hasil	35
	BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	37
1.	Hasil pengambilan bahan dan pembuatan serbuk beras angkak.....	37
2.	Hasil pembuatan ekstrak beras angkak.....	37
3.	Hasil penetapan susut pengeringan serbuk dan ekstrak beras angkak.....	38
4.	Hasil identifikasi kandungan senyawa ekstrak beras angkak.....	38
5.	Hasil Uji Antioksidan	39
6.	Hasil stabilitas fisik mikroemulsi ekstrak beras angkak.....	41
6.1	Hasil ukuran partikel dan nilai PDI mikroemulsi	41
6.2	Hasil sentrifuge formula mikroemulsi	42
6.3	Hasil <i>freeze thaw</i> formula mikroemulsi.....	42
7.	Hasil formulasi krim.....	43
8.	Hasil Uji Stabilitas Krim	43
7.1	Pengujian organoleptis.....	43
7.2	Tipe krim.....	44
7.3	pH	45
7.4	Homogenitas krim	46
7.5	Viskositas krim.....	47
7.6	Uji daya lekat krim	48
7.7	Uji daya sebar krim	49
7.8	Uji <i>freeze thaw</i>	51
9.	Hasil Uji Daya Penetrasi Krim	52
10.	Hasil Uji Keamanan	56

BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	58
A. Kesimpulan.....	58
B. Saran	58
DAFTAR PUSTAKA	59
LAMPIRAN	66

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Beras angkak.....	4
Gambar 2. Mekanisme penghambatan radikal DPPH	11
Gambar 3. Struktur kulit	15
Gambar 4. Kelinci galur New Zealand	18
Gambar 5. Difusi <i>Franz</i>	19
Gambar 6. Kerangka konsep penelitian.....	23
Gambar 7. Skema uji aktivitas antioksidan, daya penetrasi dan keamanan krim ekstrak angkak.....	34
Gambar 8. Skema uji keamanan.....	35
Gambar 9. Hasil perbandingan IC ₅₀	40
Gambar 10. a = mikroemulsi hari ke-1 b = mikroemulsi hari ke-21	41
Gambar 11. Hasil pH krim.....	45
Gambar 12. Hasil viskositas krim	47
Gambar 13. Hasil daya lekat krim.....	48
Gambar 14. Hasil daya sebar kontrol negatif.....	50
Gambar 15. Hasil daya sebar krim ekstrak angkak	50
Gambar 16. Hasil daya sebar krim ekstrak angkak	51
Gambar 17. Kurva baku pembanding.....	53
Gambar 18. Hasil grafik perbedaan jumlah kumulfif krim terpenetrasi	54
Gambar 19. Grafik fluks kecepatan krim terpenetrasi.....	55

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Definisi operasional variabel utama	25
Tabel 2. Formula mikroemulsi krim ekstrak angkak.....	28
Tabel 3. Formula krim ekstrak angkak	28
Tabel 4. Skor Derajat Edema	33
Tabel 5. Skor derajat eritema	33
Tabel 6. Skor derajat iritasi	33
Tabel 7. Hasil rendemen berat serbuk beras angkak	37
Tabel 8. Hasil persentase rendemen ekstrak beras angkak	37
Tabel 9. Penetapan susut pengeringan serbuk dan ekstrak beras angkak	38
Tabel 10. Hasil identifikasi kandungan kimia ekstrak beras angkak.....	39
Tabel 11. Hasil pengamatan ukuran partikel dan nilai PDI mikroemulsi	41
Tabel 12. Hasil pengamatan <i>sentrifuge</i> mikroemulsi	42
Tabel 13. Hasil <i>freeze thaw</i> formula mikroemulsi selama 6 siklus	43
Tabel 14. Hasil warna dan bau krim	44
Tabel 15. Hasil uji tipe krim.....	45
Tabel 16. Hasil uji homogenitas krim.....	46
Tabel 17. Uji <i>freeze thaw</i>	51
Tabel 18. Hasil kadar krim terpenetrasi	53
Tabel 19. Hasil uji iritasi primer.....	57
Tabel 20. Hasil uji iritasi okuler	57

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Hasil Izin kode etik kehewanan	67
Lampiran 2. Gambar penelitian	68
Lampiran 3. Perhitungan rendemen berat beras angkak menjadi serbuk beras angkak	74
Lampiran 4. Perhitungan rendemen ekstrak.....	75
Lampiran 5. Hasil penetapan susut pengeringan serbuk dan ekstrak beras angkak	76
Lampiran 6. Hasil identifikasi kandungan kimia ekstrak angkak	77
Lampiran 7. Hasil uji antioksidan ekstrak angkak.....	78
Lampiran 8. Hasil SPSS uji antioksidan	82
Lampiran 9. Hasil stabilitas krim.....	83
Lampiran 10. Hasil Tipe krim	84
Lampiran 11. Hasil pH krim.....	85
Lampiran 12. Hasil uji SPSS pH formula krim.....	86
Lampiran 13. Hasil Homogenitas	90
Lampiran 14. Hasil Viskositas	91
Lampiran 15. Hasil uji SPSS viskositas formula krim	92
Lampiran 16. Hasil uji Daya lekat	96
Lampiran 17. Hasil uji SPSS Daya lekat formula krim	97
Lampiran 18. Hasil uji Daya sebar	101
Lampiran 19. Hasil uji SPSS daya sebar.....	102
Lampiran 20. Hasil <i>Freeze thaw</i>	113
Lampiran 21. Hasil uji daya penetrasi krim	114
Lampiran 22. Hasil SPPS uji difusi <i>franz</i>	120
Lampiran 23. Hasil Uji keamanan primer dan okuler krim pada kelinci.....	130

INTISARI

ARISCA, H., 2018, UJI AKTIVITAS ANTIOKSIDAN EKSTRAK ANGKAK DAN FORMULASINYA DALAM SEDIAAN KRIM YANG DIUJI DAYA PENETRASI DAN KEAMANAN PADA KELINCI, SKRIPSI, FAKULTAS FARMASI, UNIVERSITAS SETIA BUDI, SURAKARTA.

Beras angkak merupakan jenis bahan pangan yang mengandung senyawa flavonoid yang bermanfaat sebagai antioksidan alami. Antioksidan adalah suatu senyawa yang dapat menghambat reaksi oksidasi radikal bebas. Cara mudah untuk pengaplikasian angkak dapat dibuat dalam bentuk ekstrak yang di formulasikan dalam sediaan krim. Ekstrak angkak mengandung senyawa flavonoid dan vitamin yang memiliki aktivitas sebagai antioksidan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas antioksidan ekstrak angkak dan formulasinya dalam bentuk sediaan krim dan diuji daya penetrasi dan keamanannya.

Ekstrak angkak diperoleh dengan metode maserasi menggunakan pelarut etanol 96%. Formula krim dibuat dalam 3 sediaan dimana sediaan 1 sebagai kontrol negatif, sediaan 2 krim ekstrak angkak dan sediaan 3 krim mikroemulsi ekstrak angkak. Aktivitas antioksidan ekstrak angkak diuji dengan metode DPPH, uji daya penetrasi dengan metode difusi *Franz* serta uji iritasi primer dan okuler.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak angkak memiliki aktivitas sebagai antioksidan dengan nilai IC_{50} sebesar $2,60 \text{ ppm} < 50 \text{ ppm}$ (antioksidan kuat) dan krim mikroemulsi memiliki daya penetrasi yang lebih besar dibandingkan krim ekstrak angkak. Hasil uji iritasi primer menunjukan krim sedikit mengiritasi kulit dan hasil uji iritasi okuler krim tidak mengiritasi.

Kata kunci : ekstrak angkak, aktivitas antioksidan, krim, daya penetrasi, uji keamanan

ABSTRACT

ARISCA, H., 2018, ANTIOXIDANT ACTIVITY TEST OF THE RED YEAST RICE EXTRACT AND FORMULATION IN A CREAM PREPARATIONS RED YEAST RICE THAT IS TEST OF PENETRATION AND SAFETY IN RABBIT, SKRIPSI, FACULTY OF PHARMACY, UNIVERSITAS SETIA BUDI, SURAKARTA.

Red yeast rice is one of the food that contains natural antioxidant compounds that is flavonoid. Antioxidants are compounds that can inhibit free radical oxidation reactions. The easy way to apply red yeast rice can be make in an extract that are formulated in cream preparations. Red yeast rice extract contains flavonoids and vitamins as antioxidant. Activity of the red yeast rice extract and the formulation in cream preparations that in the test of penetration and safety.

Red yeast rice extract obtained by the method of maseration using ethanol 96% as a solvent. The cream is made in 3 formula, where the first formula as a negative control, second formula is cream of red yeast rice extract and third formula is cream microemulsion red yeast rice. Antioxidant activity red yeast rice tested by DPPH method, test of penetration tested by Franz diffusion method and primary and ocular irritation test.

Research demonstrated that red yeast rice extract had activity as antioxidant with the IC₅₀ value was 2,60 ppm < 50 ppm (strong antioxidant) and microemulsion formula had penetration greater than cream red yeast rice extract. And the results of the primary irritation test showed that the cream is very little irritate and the results of the ocular irritation test cream does not irritate the eyes.

Keyword : red yeast rice extract, antioxidant activity, cream, penetration, safety test.

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Antioksidan adalah senyawa yang dapat menghambat reaksi oksidasi yang disebabkan oleh radikal bebas. Antioksidan akan bereaksi dengan radikal bebas reaktif membentuk radikal bebas yang tidak reaktif dan relatif stabil dengan cara menyumbangkan atom hidrogen atau elektron (Pratimasari 2009). Antioksidan merupakan substansi penting yang diperlukan oleh tubuh untuk melindungi tubuh dari serangan radikal bebas dan meredam dampak negatif dari radikal bebas (Zuhra *et al.* 2008). Antioksidan dapat dibedakan menjadi dua golongan, yaitu antioksidan berupa enzim dan non-enzim. Antioksidan berupa enzim terdapat di dalam tubuh seperti glutation peroksidase, superokida dismutase, dan katalase. Antioksidan berupa non enzim berasal dari buah-buahan, sayur-sayuran, dan hasil isolasi bahan alam seperti vitamin A, vitamin C, vitamin E, betakaroten, dan flavonoid (Shahidi & Ambigaipalan 2015). Salah satu bahan alami yang diduga mempunyai kandungan antioksidan yang cukup tinggi ialah angkak.

Angkak merupakan salah satu produk fermentasi beras dengan menggunakan kapang *Monascus purpureus* yang melalui proses fasa padat, butir beras yang tadinya berwarna putih akan diselimuti pigmen merah yang dihasilkan selama fermentasi. Warna merah angkak berpotensi sebagai pengganti warna merah sintetis dan sebagai sumber antioksidan alami. Kapang *Monascus purpureus* yang ditumbuhkan pada beras sebagai substrat dapat menghasilkan pigmen kuning, merah dan orange. Pigmen yang dihasilkan oleh angkak mengandung zat antosianin dari kelompok flavonoid yang mempunyai antioksidan kuat yang dapat meningkatkan daya tahan tubuh (Wanti 2008).

Menurut Jenie *et al.* (1994), angkak secara tradisional diproduksi dengan menggunakan substrat beras. Pada umumnya, angkak yang beredar di pasaran terdapat dalam bentuk beras utuh. Menurut Chairote *et al.* (2009), didalam angkak terdapat beberapa senyawa antioksidan seperti flavonoid, polifenol, karotenoid, alkaloid dan vitamin. Beberapa metabolit sekunder yang diproduksi oleh jamur

Monascus merupakan komponen yang disusun dari poliketida. Komponen tersebut adalah pigmen dan komponen fenolik yang memiliki aktivitas antioksidan.

Kandungan antioksidan angkak dapat menghambat terjadinya penuaan dini. Penuaan adalah proses yang terjadi pada semua jaringan hidup, namun yang paling terlihat adalah kulit. Faktor-faktor yang mengakibatkan penuaan kulit adalah faktor intrinsik dan ekstrinsik. Faktor intrinsik yang menyebabkan terjadinya penuaan dini adalah peningkatan radikal bebas dan kerusakan DNA. Untuk faktor ekstrinsik yang mempengaruhi terjadinya penuaan dini adalah sinar UV dan merokok (Dewiastuti & Hasanah 2016). Untuk mencegah proses penuaan dini banyak produk kosmetik yang dapat digunakan.

Produk kosmetik pada umumnya memiliki aplikasi sistem penghantar yang biasa saja, untuk membuat sistem penghantar yang lebih mudah dan cepat penyerapannya maka dapat dibuat dalam bentuk krim berbasis mikroemulsi. Krim adalah sediaan setengah padat yang mengandung satu atau lebih bahan obat terlarut atau terdispersi dalam bahan dasar yang sesuai (Anonim 2014). Keuntungan penggunaan krim yakni memiliki nilai estetika yang cukup tinggi dan tingkat kenyamanan dalam penggunaan yang cukup baik. Disamping itu, sediaan krim ini merupakan sediaan yang mudah dicuci, bersifat tidak lengket, memberikan efek melembabkan kulit serta memiliki kemampuan penyebaran yang baik.

Mikroemulsi merupakan sistem yang stabil secara termodinamika dan transparan, merupakan dispersi dari minyak dan air yang distabilkan oleh surfaktan dan kosurfaktan (Talegaonkar *et al.* 2008). Mikroemulsi menyebabkan penghantaran obat lebih baik dibandingkan emulsi konvensional karena dapat meningkatkan kelarutan dari obat-obat yang sukar larut dalam air sebab ukuran partikelnya yang lebih kecil (Shalviri *et al.* 2011). Secara umum, mikroemulsi tersusun dari fase minyak, fase air, surfaktan dan kosurfaktan (Dizaj 2013). Studi membuktikan bahwa tipe asam lemak atau komponen dalam fase minyak dapat mempengaruhi kestabilan dari mikroemulsi.

Maka dalam hal ini, untuk memastikan pemanfaatan ekstrak angkak dilakukan pengujian aktivitas antioksidan dengan menggunakan metode DPPH dan aplikasinya dalam bentuk sediaan krim dilakukan pengujian daya penetrasi secara *in vitro* metode difusi *Franz* dan uji keamanan (uji iritasi primer dan okuler) krim ekstrak angkak secara *in vivo*.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan di atas maka dapat dirumuskan permasalahan sebagai berikut :

1. Apakah ekstrak angkak memiliki aktivitas sebagai antioksidan?
2. Bagaimana hasil daya penetrasi krim ekstrak angkak dan krim mikroemulsi ekstrak angkak dengan menggunakan metode difusi *Franz*?
3. Apakah krim ekstrak angkak dapat menyebabkan iritasi primer dan okuler?

C. Tujuan Masalah

Tujuan dari penelitian ini adalah :

1. Mengukur aktivitas antioksidan ekstrak angkak.
2. Membandingkan hasil daya penetrasi krim ekstrak angkak dan krim mikroemulsi ekstrak angkak dengan menggunakan metode difusi *Franz*.
3. Mengukur derajat iritasi primer dan iritasi okuler krim ekstrak angkak.

D. Kegunaan Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai tolak ukur penggunaan ekstrak angkak dalam penggunaan obat tradisional. Berkaitan dengan pengembangan ilmu pengetahuan terutama bagi masyarakat luas dan penggunaan obat tradisional yang aman dan efektif, khususnya penggunaan ekstrak angkak dalam bentuk sediaan kosmetik dapat membantu pencegahan penuaan dini.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Angkak

Beras angkak merah adalah produk fermentasi *Monascus purpureus* dengan beras yang dalam sejarah farmakologi Cina digunakan sebagai pengobatan yang efektif untuk meningkatkan kinerja pencernaan dan merevitalisasi darah (Liu *et al.* 2006). Angkak atau ragi beras merah adalah beras yang diperlakukan dengan cara fermentasi, sehingga penampakannya berwarna merah. Angkak telah digunakan secara luas di Asia sebagai pewarna makanan alami pada ikan, keju Cina, anggur merah, dan sosis (Blanc *et al.* 1995).

Angkak sudah sejak lama digunakan sebagai bahan bumbu, pewarna, dan obat karena mengandung bahan bioaktif berkhasiat. Jamur *Monascus purpureus* menghasilkan pigmen yang tidak toksik dan tidak mengganggu sistem kekebalan tubuh (Fardiaz & Zakaria 1996). Beberapa contoh produk makanan yang telah menggunakan pewarna merah angkak adalah anggur, keju, sayuran, pasta ikan, kecap ikan, minuman beralkohol, aneka kue, serta produk olahan daging. Sebagai pewarna alami, angkak memiliki sifat yang cukup stabil, dapat bercampur dengan pigmen warna lain, serta tidak beracun. Jamur *Monascus purpureus* memproduksi angkak dengan mengkonversi substrat zat tepung menjadi beberapa metabolit, seperti alkohol, agen antibiotik, enzim, asam lemak, senyawa aromatik, keton, asam organik, pigmen, dan vitamin (Yongsmith 1999). Secara tradisional, pembuatan angkak umumnya dilakukan dengan menggunakan beras sebagai substrat melalui sistem fermentasi padat. Berbagai varietas beras dapat digunakan sebagai medium pertumbuhan jamur.



Gambar 1. Beras angkak

1. Klasifikasi dan morfologi *Monascus purpureus*

Menurut Kusumawati (2004), sebagai berikut :

Divisio : Amastigomycotina
 Sub Divisio : Ascomycotina
 Classis : Ascomycetes
 Sub Classis : Plectomycetidae
 Ordo : Eurotiales
 Familia : Trichocomaceae
 Genus : Monascus
 Spesies : *Monascus purpureus*

Pigmen *Monascus* merupakan cairan berwarna merah yang keluar dari ujung hifanya dan pada waktu kultur ini masih muda, cairan ini tidak berwarna, tetapi seiring dengan pertumbuhan umur kultur, cairan tersebut berubah menjadi merah. Cairan tersebut akan terdifusi keseluruhan substrat setelah keluar dari ujung hifanya, selain dikeluarkan dari ujung-ujung hifanya, pigmen ini juga terdapat di dalam hifa. Pigmen *Monascus sp.* merupakan metabolit sekunder yang mulai terbentuk pada fase pertumbuhan lambat dan semakin meningkat pada fase pertumbuhan stasioner. Metabolit tersebut termasuk dalam kelompok poliketida (Kusumawati 2004). Poliketida merupakan senyawa alam yang dibentuk dari unit-unit asetat, dengan bentuk aktif asetil CoA dan malonil CoA.

Pigmen *Monascus sp.* termasuk dalam kelompok heksaketida, karena dibentuk dari enam unit asetat. Pigmen yang dihasilkan oleh kapang tersebut memiliki warna merah, merah keunguan dan kuning. Pigmen tersebut mempunyai kelarutan yang tinggi, warnanya stabil, mudah dicerna dan tidak bersifat karsinogenik. Monaskorubin dan monaskoflavin merupakan pigmen utama pada angkak, yang keduanya dibedakan berdasarkan kelarutannya dalam eter.

2. Kandungan Angkak

Pigmen yang dihasilkan oleh angkak mengandung zat antosianin dari kelompok flavonoid yang mempunyai antioksidan kuat yang dapat meningkatkan daya tahan tubuh (Jyldi 2016).

2.1 Flavonoid. Flavonoid berciri mempunyai cincin piran yang menghubungkan rantai tiga-karbon dengan salah satu cincin benzen. Flavonoid mencakup banyak pigmen, yang paling umum, dan terdapat pada tumbuhan di seluruh dunia mulai dari *fungi* sampai *angiospermae* (Robinson 1995). Flavonoid yang terdapat pada angkak adalah senyawa antosianin. Flavonoid merupakan senyawa polar sehingga dapat larut dalam pelarut polar seperti etanol, metanol, aseton, dimetil sulfoksida (DMSO), dimetil folfamida (DMF), dan air (Markham 1998).

2.2 Antosianin. Antosianin adalah glikosida antosianidin, yang merupakan garam polihidroksiflavilium (2-arylbenzopirilium) (Hardjono 1996). Sebagian besar antosianin berasal dari 3,5,7-trihidroksiflavilium klorida dan bagian gula biasanya terikat pada gugus hidroksil pada atom karbon ketiga. Antosianin merupakan pembentuk dasar pigmen warna merah, ungu dan biru pada tanaman, terutama sebagai bahan pewarna bunga dan buah-buahan. Antosianin peka terhadap panas dimana kerusakan antosianin berbanding lurus dengan kenaikan suhu yang digunakan (Markakis 1982). Terlebih jika pada pemanasan pH 2-4 maka kerusakan antosianin akan semakin cepat.

3. Manfaat angkak

Produk fermentasi beras dengan *Monascus* merupakan makanan olahan alami yang menyehatkan (suplemen nutrisi) karena dapat digunakan sebagai obat bermacam penyakit. *Monascus purpureus* memiliki berbagai khasiat sebagai berikut :

3.1 Antioksidan. Hasil metabolit sekunder dari fermentasi menggunakan *Monascus* menghasilkan pigmen *azaphilone* yaitu *monascin*, *ankaflavin*, *rubropunctatin*, *monascorburin*, *ruborpunctamine* dan *monascorburamine*. Pigmen tersebut dapat bermanfaat sebagai antioksidan karena memiliki asam dimerumak, tannin dan fenol (Tsai *et al.* 2009). Asam dimerumak memiliki kemampuan antioksidan dan *radical scavenging action*. Asam dimerumak memiliki kemampuan *radical scavenging action* terhadap $\cdot\text{OH}$ dan O_2^- . Asam dimerumak yang terdapat dalam angkak dapat menghambat pelepasan ROS akibat adanya stress oksidatif pada proses inflamasi (Aniya *et al.* 2000).

3.2 Antikolesterol. *Monascus purpureus* juga diketahui menghasilkan senyawa lovastatin. Lovastatin menghambat sintesis kolesterol karena menghambat aktifitas HMGCoA reduktase enzim penentu biosintesis kolesterol. Sifat ini dimanfaatkan sebagai obat untuk program diet, pencegah atero-sklerosis, jantung koroner dan stroke. Pemberian lovastatin secara rutin kepada penderita hiperkolesterolemia dapat menurunkan kolesterol darah hingga 30% (Kasim 2005).

B. Ekstraksi

1. Pengertian ekstraksi

Proses pemisahan zat aktif yang dapat larut dari bahan yang tidak dapat larut dengan menggunakan pelarut cair, disebut ekstraksi. Ekstraksi bertujuan untuk menarik komponen kimia yang terdapat pada bahan alam. Ekstraksi didasarkan pada prinsip perpindahan masa komponen zat ke dalam pelarut, dimana perpindahan mulai terjadi pada lapisan antar muka kemudian berdifusi masuk kedalam pelarut. Proses mengekstraksi senyawa aktif dari simplisia nabati atau simplisia hewani setelah pelarut diuapkan, akan menghasilkan ekstrak berupa cairan kental seperti pasta yang disebut ekstrak. Pada proses ekstraksi harus menggunakan pelarut yang sesuai. Pelarut senyawa organik, terdiri dari dua golongan yaitu pelarut yang mempunyai densitas lebih tinggi dibanding air, dan yang memiliki densitas yang lebih rendah dibanding air. Pelarut yang dapat digunakan untuk mengekstraksi harus aman, tidak toksik, dan tidak mudah terbakar (Anonim 1979).

2. Metode ekstraksi

Metode ekstraksi terbagi atas maserasi, perkolasii, dan soxhletasi. Pemilihan terhadap metode tersebut disesuaikan dengan kepentingan dalam memperoleh sari yang baik jenis ekstrasi dan bahan ekstraksi yang digunakan sangat tergantung dari kelarutan bahan kandungan serta stabilitasnya (Voight 1994).

2.1 Maserasi. Maserasi merupakan cara ekstraksi yang dilakukan dengan merendam serbuk simplisia dalam cairan penyari. Cairan penyari yang digunakan

dapat berupa air, etanol, air-etanol, atau pelarut lain. Maserasi dilakukan untuk ekstraksi simplisia yang mudah larut dalam cairan penyari, tidak mengandung zat yang mudah mengembang dalam cairan penyari, serta tidak mengandung benzoin atau sirak (Anonim 1985).

2.2 Perkolasi. Perkolasi merupakan metode ekstraksi yang mirip dengan cara maserasi namun maserasinya dilakukan secara bertahap dengan menggunakan alat khusus berbentuk silindris atau kerucut (perkolator). Pelarut pada perkolasai akan mengalir turun melintasi simplisia yang umumnya berbentuk serbuk kasar. Perkolat yang diperoleh kemudian dikumpulkan lalu dipekatkan (Voigt 1994). Metode ini memiliki kelebihan yaitu didapatkannya ekstraksi total karena prinsipnya seperti maserasi berulang sedangkan maserasi hanya dilakukan sekali sampai terjadi penjenuhan antara pelarut dengan cairan di dalam sel.

2.3 Soxhletasi. Ekstraksi dengan menggunakan cara ini pada dasarnya ekstraksi secara berkesinambungan. Cairan penyari dipanaskan sampai mendidih. Uap penyari naik melalui pipa samping, kemudian diembunkan lagi oleh pendingin tegak. Cairan penyari turun untuk menyari zat aktif dalam simplisia. Selanjutnya bila cairan penyari mencapai sifon, maka seluruh cairan ke labu alas bulat dan terjadi proses sirkulasi. Demikian seterusnya sampai zat aktif yang terdapat dalam simplisia tersari seluruhnya yang ditandai jernihnya cairan yang lewat pada tabung sifon (Harborne 1987).

3. Pelarut

Pelarut merupakan zat yang digunakan untuk melarutkan suatu zat atau suatu obat dalam preparat larutan. Dalam memilih pelarut harus berdasarkan pada faktor-faktor seperti stabil secara fisika kimia, nilai yang terjangkau, bereaksi netral, selektif dalam menarik zat yang diinginkan dan mudah didapat.

Banyak jenis pelarut yang umum digunakan seperti *n*-heksan merupakan pelarut nonpolar (indeks polaritasnya 0,1) yang biasa digunakan untuk mengekstraksi minyak atsiri dari tanaman (Voigt 1994). Etil asetat merupakan pelarut semi polar (indeks polaritasnya 4,4) yang selain dapat melarutkan minyak atsiri, namun dapat juga larut dalam air (Voigt 1994).

Selain itu pelarut yang biasa digunakan adalah etanol 96% dengan indeks polaritas 4,3 dan titik didih 78°C. Pemilihan etanol sebagai pelarut karena etanol memiliki sifat selektif, kapang dan kuman sulit tumbuh dalam etanol, mempunyai absorbsi yang baik dan dapat bercampur dengan air pada segala kondisi (Depkes 1986).

C. Antioksidan

Radikal bebas adalah suatu atom atau molekul yang mempunyai satu elektron/lebih yang tidak berpasangan biasanya pada rumus bangunnya ditulis dengan titik tebal dibelakang atom atau molekul ($R\bullet$). Radikal bebas di dalam tubuh sangat berbahaya sebab untuk memperoleh pasangan elektron, ia amat reaktif dan merusak jaringan (Afriansyah 1996). Antioksidan merupakan substansi kimia yang dapat menghambat permulaan (inisiasi) atau memperlambat kecepatan oksidasi pada bahan yang mudah teroksidasi (Fennema 1985). Antioksidan atau reduktor berfungsi untuk mencegah terjadinya oksidasi atau menetralkan senyawa yang telah teroksidasi dengan cara menyumbangkan hidrogen atau elektron (Silalahi 2006).

Antioksidan adalah bahan tambahan yang digunakan untuk melindungi komponen-komponen makanan yang bersifat tidak jenuh (mempunyai ikatan rangkap) terutama lemak dan minyak. Meskipun demikian antioksidan dapat pula digunakan untuk melindungi komponen lain seperti vitamin dan pigmen, yang juga mengandung ikatan rangkap didalam strukturnya (Medikasari 2000).

1. Faktor-faktor yang mempengaruhi aktivitas antioksidan adalah :

1.1 Faktor fisik. Tekanan oksigen yang tinggi, luas kontak dengan oksigen, pemanasan ataupun iradiasi menyebabkan peningkatan terjadinya rantai inisiasi dan propagasi dari reaksi oksidasi dan menurunkan aktivitas antioksidan yang ditambahkan dalam bahan.

1.2 Faktor substrat. Sifat antioksidan dalam lipida atau dalam pangan merupakan sistem yang “*dependent*”. Tingkat inisiasi dan propagasi merupakan fungsi dari tipe dan tingkat lipida tidak jenuh dan secara signifikan mempengaruhi aktivitas antioksidan.

1.3 Faktor fisikokimia. Dalam bahan pangan dan sistem biologi, sifat hidrofobik dan hidrofilik senyawa antioksidan sangat mempengaruhi efektifitas antioksidatifnya. Semakin polar antioksidan maka akan lebih aktif dalam lipida murni, sedangkan antioksidan non polar lebih efektif dalam substrat yang polar seperti emulsi (Pokorny *et al.* 2001).

2. Fungsi zat antioksidan

Berkaitan dengan fungsinya, senyawa antioksidan diklasifikasikan dalam lima tipe antioksidan, yaitu :

2.1 Primary antioxidants, yaitu senyawa-senyawa fenol yang mampu memutus rantai reaksi pembentukan radikal bebas asam lemak.

2.2 Oxygen scavengers, yaitu senyawa-senyawa yang berperan sebagai pengikat oksigen sehingga tidak mendukung reaksi oksidasi.

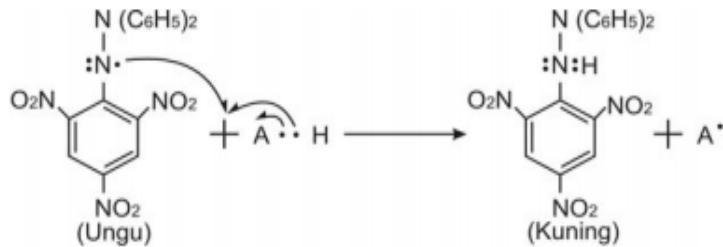
2.3 Secondary antioxidants, yaitu senyawa-senyawa yang mempunyai kemampuan untuk berdekomposisi hidroperoksida menjadi produk akhir yang stabil.

2.4 Antioxidative Enzyme, yaitu enzim yang berperan mencegah terbantuknya radikal bebas. Contohnya glukose oksidase, superoksidase dismutase (SOD), glutation peroksidase, dan kalalase.

2.5 Chelators sequestrants, yaitu senyawa-senyawa yang mampu mengikat logam seperti besi dan tembaga yang mampu mengkatalis reaksi oksidasi lemak.

3. Metode DPPH antioksidan

DPPH adalah radikal bebas yang stabil pada suhu kamar yang menerima elektron atau hidrogen, dan membentuk molekul yang stabil. Adanya serapan warna violet pada panjang gelombang 517 nm ditimbulkan oleh delokalisasi elektron. Ketika seluruh DPPH telah berikatan dengan senyawa antioksidan dalam ekstrak yang dapat memberikan atom hidrogen, maka larutan akan kehilangan warna ungu dan berubah menjadi warna kuning terang.



Gambar 2. Mekanisme penghambatan radikal DPPH (Ridho 2013)

DPPH berfungsi untuk mengevaluasi potensi antioksidan dalam meredam radikal bebas. Penentuan aktivitas antioksidan menggunakan perbandingan sampel yang sama dengan larutan standarnya (DPPH). Campuran kemudian dihomogenkan dan didiamkan selama *operating time* yang telah ditentukan. Serapan diukur pada panjang gelombang yang ditentukan dengan menggunakan spektrofotometer UV-VIS dan senyawa pembanding sebagai kontrol positif. Presentasi inhibisi serapan DPPH dihitung dengan rumus :

$$\% \text{ inhibisi} = \frac{\text{abs. blanko} - \text{abs. sampel}}{\text{abs. blanko}} \times 100\%$$

Metode DPPH merupakan metode yang paling banyak digunakan. Hal ini dikarenakan metode ini hanya membutuhkan senyawa DPPH sebagai radikal bebas yang stabil dan larutan pembanding. Metode ini tidak memerlukan substrat, karena radikal bebas sudah tersedia secara langsung. Hal yang diamati hanya perubahan larutan dari ungu ke kuning terang. Perubahan warna menunjukkan bahwa DPPH telah berikatan dengan antioksidan. Metode ini dapat melihat aktivitas peredaman radikal bebas dengan cepat dan akurat tanpa penggunaan substrat.

D. Krim

1. Pengertian krim

Krim adalah tipe emulsi dimana dua cairan yang tidak saling bercampur, seperti minyak dalam air, dibuat menjadi dispersi yang stabil dengan mendispersikan fase terdispresi melalui fase lain yang bertindak sebagai medium pendispersi. Dispersi ini bersifat tidak stabil sehingga dibutuhkan suatu emulgator agar dihasilkan suatu emulsi yang stabil. Komponen krim terdiri dari dasar, bahan

aktif, dan bahan tambahan emulgator dan surfaktan berfungsi untuk menurunkan tegangan permukaan antara dua fase yang tidak saling mencampur. Bahan tambahan yang digunakan meliputi emolien, humektan, antioksidan dan pengawet. (Anief 2008)

Kualitas dasar krim yang baik yaitu stabil pada suhu kamar, homogen, dan mudah dipakai, umumnya krim tipe emulsi adalah yang paling mudah dipakai dan dihilangkan dari kulit serta terdistribusi merata, obat harus terdispersi merata melalui dasar krim padat atau cair pada penggunaannya (Anief 1994).

2. Tipe krim

Seperti halnya emulsi, krim terdiri dari dua fase cair, dimana salah satu fase bersifat polar (air) dan fase lainnya bersifat relative non-polar (minyak). Krim dengan sistem emulsi minyak dalam air (m/a), dimana fase minyak didispersikan sebagai butiran-butiran ke dalam fase air yang bertindak sebagai fase kontinyu, krim dengan emulsi air dalam minyak (a/m), dimana fase minyak bertindak sebagai fase kontinyu (Martin *et al.* 1993).

3. Fungsi krim

Fungsi krim dapat sebagai pembawa substansi obat untuk penggunaan pada kulit/topikal, sebagai pelumas pada kulit, dan sebagai pelindung untuk mencegah kontak permukaan kulit dengan rangsangan kulit (anief. 1997).

E. Mikroemulsi

Mikroemulsi adalah dispersi isotropik, stabil secara termodinamis, transparan (Yuwanti *et al.* 2011). Mikroemulsi memiliki ukuran partikel yang sangat kecil, yaitu berkisar 50 sampai 200 nm (Baitariza *et al.* 2014). Mikroemulsi tersusun atas air, minyak surfaktan dan kosurfaktan. Mikroemulsi dapat melarutkan bahan tambahan pangan yang bersifat lipofilik dan hidrofilik dalam jumlah besar. Keunggulan mikroemulsi adalah mempunyai viskositas rendah dan preparasinya mudah (Yuwanti *et al.* 2011). Mikroemulsi dibagi menjadi 3 tipe, yaitu: tipe minyak dalam air (m/a) jika jumlah volume minyak lebih kecil daripada volume air, air dalam minyak (a/m) jika volume air lebih kecil daripada volume minyak, *biocuntinuos* merupakan transisi dari mikroemulsi tipe m/a atau

a/m yang terbentuk dengan mengubah volume minyak dan air. Tipe mikroemulsi bergantung pada konsentrasi dan sifat fisika kimia surfaktan, minyak dan bahan terlarut didalamnya.

Mikroemulsi juga dapat digunakan secara topikal. Mikroemulsi lebih cepat menembus lapisan-lapisan kulit manusia karena terdapat bagian hidrofilik. Ukuran partikel yang sangat kecil semakin cepat mempercepat mikroemulsi menembus lapisan-lapisan kulit manusia sehingga dapat mengurangi proses abrasi. Mikroemulsi juga lebih mudah dibersihkan dengan air sehingga pemakaiannya lebih nyaman (Jufri *et al.* 2009).

Istilah mikroemulsi secara tidak langsung menyatakan hubungan yang dekat dengan emulsi biasa. Mikroemulsi berbeda dengan emulsi. Emulsi membutuhkan energi tinggi untuk pembentukannya dan tampak keruh. Sedangkan mikroemulsi memiliki kemampuan untuk terbentuk secara spontan dan transparan (Purnamasari 2012).

Pada umumnya fenomena mikroemulsifikasi utamanya diatur oleh beberapa faktor seperti, sifat dasar dan konsentrasi minyak, surfaktan – kosurfaktan, temperature dan pH lingkungan serta sifat fisikokimia dari obat seperti hidrofilitas/lipofilitas (Dewi 2010).

1. Surfaktan.

Molekul dan ion yang diadsorpsi pada antarmuka disebut zat aktif permukaan atau surfaktan. Terbentuknya ukuran globul yang kecil dari emulsi krim membutuhkan surfaktan dan energi yang cukup besar. Secara kimia, molekul surfaktan terdiri atas gugus polar dan non polar. Apabila surfaktan dimasukkan ke dalam sistem yang terdiri dari air dan minyak, maka gugus polar akan mengarah ke fase air sedangkan gugus non polar akan mengarah ke fase minyak (Debnath 2011). Adsorpsi molekul surfaktan di permukaan cairan akan menurunkan tegangan permukaan yang disebabkan gaya kohesi molekul berkurang. Apabila penambahan surfaktan pada konsentrasi rendah didispersikan dalam air, maka surfaktan akan berkumpul pada permukaan dimana bagian polar akan mengarah ke air dan bagian non polar akan mengarah ke udara membentuk lapisan monomolekular. Jika konsentrasi surfaktan ditingkatkan, maka molekul dalam

cairan akan membentuk agregat yang disebut misel. Konsentrasi saat terbentuk misel adalah konsentrasi misel kritis (KMK) (Kyatanwar *et al.* 2010). Produksi nanoemulsi yang optimum membutuhkan konsentrasi surfaktan yang cukup tinggi, dan hal ini dapat menimbulkan iritasi, sehingga perlu diturunkan konsentrasi dengan penambahan kosurfaktan.

2. Ko-surfaktan

Fungsi kosurfaktan dalam pembuatan nanoemulsi adalah untuk membantu menurunkan tegangan antarmuka sehingga sangat berperan dalam stabilitas nanoemulsi yang dihasilkan (kyatanwar *et al.* 2010). Biasanya kosurfaktan dengan HLB rendah dikombinasikan dengan surfaktan HLB tinggi untuk menghasilkan sistem yang stabil. Kosurfaktan umumnya molekul kecil, khususnya alkohol rantai pendek hingga sedang (C3 – C8) yang dapat berdifusi cepat di antara fase minyak dan fase air. Alkohol rantai sedang seperti pentanol dan heksanol adalah kosurfaktan yang efektif, tetapi berpotensi menimbulkan iritasi. Surfaktan nonionik sebagai kosurfaktan banyak digunakan dalam pembuatan nanoemulsi karena efek iritasinya yang rendah (Debnath 2011; Swarbrick 2007).

F. Uji Keamanan

Penggunaan sediaan pada kulit dapat menyebabkan kerusakan kulit yang terjadi di daerah yang dipaparkan sediaan. Oleh karena itu sediaan yang digunakan harus ditentukan keamanannya sebelum digunakan.

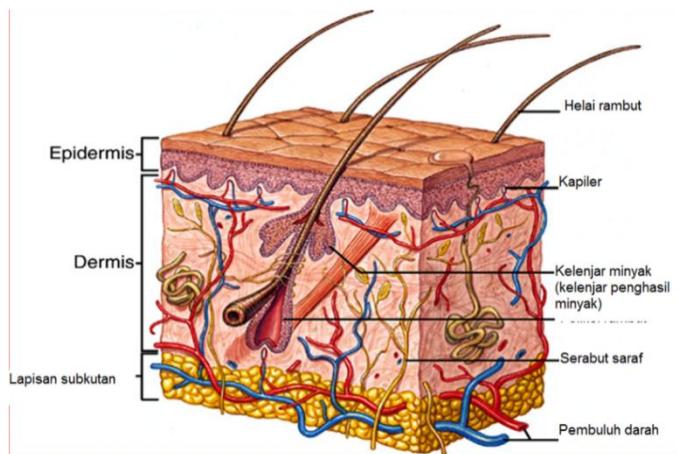
Uji iritasi merupakan bagian dari uji toksisitas. Uji ini dirancang untuk menyediakan informasi mengenai efek-efek lokal, terutama iritasi dan korosi pada kulit. Proses peradangan yang tergolong sebagai iritasi kulit dicirikan dengan adanya edema dan eritema. Kajian iritasi kulit dirancang untuk meniru pemaparan pada manusia dan biasa dilakukan pada kelinci. Uji ini dilakukan untuk mendapatkan nilai indeks iritasi kulit primer/primary dermal irritation index (PDII) dari suatu bahan. Berikut ini adalah klasifikasi potensi iritasi kulit (Windarwati, 2011).

Penetapan iritasi okular digunakan untuk menentukan secara objektif derajat iritasi okular yang disebabkan oleh zat atau bahan atau sediaan bila zat atau bahan atau sediaan tersebut ditempatkan pada mata kelinci. Uji iritasi ocular ini dilakukan dengan mengamati iritasi yang terjadi pada kornea, iris, konjungtiva, dan kemosis pada mata kelinci.

Pengujian iritasi atau alergi *in vivo* adalah dengan uji iritasi pada kulit. Uji iritasi pada kulit yang umum dilakukan yaitu *skin patch test* atau uji tempel. Pada pengujian ini sediaan dioleskan pada area kulit tertentu kemudian diamati selama 72 jam (minimal 24 jam). Pengujian ini digunakan untuk mendeteksi alergi kulit yang disebabkan oleh pengawet kosmetik, logam, maupun berbagai macam tanaman (Windarwati 2011).

G. Kulit

Kulit merupakan pelindung yang lentur dan elastis, menutupi seluruh permukaan tubuh dan melindungi tubuh dari berbagai tipe rangsangan eksternal, mencegah penetrasi dari bahan asing yang berbahaya dan radiasi serta kerusakan akibat kehilangan lembab. Selain itu, kulit dapat mengantarkan sinyal seksual dan sosial dengan warna, tekstur, dan baunya yang dapat ditingkatkan secara fisiologis dan kultural dengan ilmu pengetahuan kosmetik dan seni kosmetik (Harry 1982)



Gambar 3. Struktur kulit (Mitsui 1997)

1. Struktur kulit

Kulit terdiri atas 2 lapisan utama yaitu epidermis dan dermis. Epidermis merupakan jaringan epitel yang berasal dari ektoderm, sedangkan dermis berupa jaringan ikat agak padat yang berasal dari mesoderm. Di bawah dermis terdapat selapis jaringan ikat longgar yaitu hipodermis, yang pada beberapa tempat terutama terdiri dari jaringan lemak.

1.1 Epidermis. Epidermis tersusun dari beberapa lapisan sel dengan tebal sekitar 0,1-0,3 mm (Mitsui 1997). Di dalam epidermis paling banyak mengandung sel keratinosit yang mengandung protein keratin. Secara histologis, epidermis dibagi menjadi lima lapisan yaitu, lapisan tanduk (stratum korneum), lapisan lusidum, lapisan granulosum, lapisan spinosum, dan lapisan basal (Tranggono & Latifah 2007). Lapisan basal merupakan pembatas membran dasar yang kontak dengan dermis. Lapisan spinosum ialah lapisan sel yang lebih dalam dan lapisan paling tebal dalam epidermis yang mengandung serat protein. Di atas lapisan spinosum, terdapat sel granul (pada lapisan granulosum) yang berperan dalam proses keratinisasi untuk menghasilkan lapisan tanduk (Mitsui 1997).

Lapisan lusidum terletak tepat di bawah lapisan tanduk. Antara lapisan lusidum dan lapisan granulosum terdapat lapisan keratin tipis (*rein's barrier*) yang bersifat impermeable. Lapisan tanduk merupakan lapisan sel kulit mati yang mengandung air paling rendah sekitar 10-30%. Lapisan tanduk tersusun atas lipid (asam lemak bebas atau esternya, fosfolipid, skualen, dan koleserol), urea, asam amino, asam organik, dan air serta dilapisi oleh lapisan tipis lembab dan bersifat asam disebut dengan “mantel asam kulit” (Tranggono & Latifah 2007).

Lapisan tanduk erat hubungannya dengan kosmetik karena dapat mencerminkan kondisi kulit. Lapisan ini berperan pada tahap penembusan sehingga menentukan konsentrasi senyawa aktif pada sel target. Membran tersebut memiliki ketahanan yang sangat baik terhadap berbagai senyawa kimia dan biologis. Ketahanan ini disebabkan oleh adanya jembatan disulfida (menyusun serat keratin α) dan ikatan kovalen antarmolekul. Ketebalan lapisan tanduk dapat dirangsang oleh paparan ulang senyawa kimia atau fisika. Respon ini melindungi epidermis dari rangsangan luar (Mitsui 1997; Alache *et al.* 1993).

1.2 Dermis. Di dalam dermis terdapat banyak pembuluh-pembuluh darah, serabut saraf, kelenjar keringat, kelenjar minyak, dan folikel rambut (Tranggono & Latifah 2007). Dermis tersusun atas matriks ekstraseluler yang disintesis dan disekresikan oleh fibroblast. Bahan dasar matriks ekstraseluler ini terdiri dari glikosaminoglikan atau mukopolisakarida asam (asam hialuronat dan dermatan sulfat), dan protein berserat. Glikosaminoglikan ada sebagai proteoglikan yang menggabungkan protein, dan berisi sejumlah besar air sehingga dapat membentuk gel. Protein berserat tertanam dalam gel ini yang tersusun dari serat kolagen dan elastin (Mitsui 1997).

Kolagen merupakan protein utama dari matriks ekstraseluler dan memelihara bentuk jaringan. Kolagen tersusun atas beberapa asam amino, terutama glisin, prolin, dan hidroksiprolin. Kolagen lebih tebal daripada elastin. Serat-serat elastin dihubungkan satu sama lain oleh ikatan crosslink untuk mempertahankan elastisitas jaringan. Selain itu, matriks ekstraseluler berfungsi sebagai mediator interaksi induksi reseptor antar sel sehingga mempengaruhi proliferasi dan differensiasi sel. Kolagen tipe I dan II merupakan urat saraf. Kekuatan tegangan kulit diakibatkan oleh dominasi kolagen ini (Zhang & Falla 2009). Oleh karena itu, dermis memegang peranan penting dalam elastisitas dan kekencangan kulit (Mitsui 1997).

2. Teksture kulit

Tekstur kulit merupakan pola struktural dari permukaan kulit. Pola struktural ini dapat mempresentasikan tingkat kelembutan kulit. Kulit lembut memiliki pola struktural permukaan yang lebih teratur dan lebih konstan dibandingkan kulit kasar. Salah satu faktor yang mempengaruhi pola struktural tersebut adalah garis-garis kerutan. Garis-garis kerut diklasifikasikan menjadi garis primer dan garis sekunder berdasarkan arah, lebar, dan kedalaman. Garis primer lebih lebar dan lebih dalam dibandingkan garis sekunder. Garis sekunder diagonal terhadap garis primer sehingga membagi-bagi permukaan kulit menjadi bentuk segiempat, segitiga, dan trapesium. Karakteristik tiap individu, usia, dan kondisi tubuh dapat dilihat dari garis primer. Garis primer ini dipengaruhi oleh

berbagai faktor eksternal seperti temperatur, kelembaban, kosmetik, asupan makanan, dan obat (Putra 2013).

H. Hewan Percobaan

1. Hewan Uji Kelinci New Zealand

Klasifikasi kelinci menurut Kartadisastra (1997) adalah sebagai berikut :

Kingdom	:	Animal
Filum	:	Chordata
Sub Filum	:	Vertebrata
Ordo	:	Logomorph
Famili	:	Lepotidae
Sub Famili	:	Leporine
Genus	:	Oryctolagus
Spesies	:	<i>Oryctolagus cuniculus</i>



Gambar 4. Kelinci galur New Zealand (Hasan 2010)

Kelinci new Zealand ini digunakan untuk penelitian karena memiliki beberapa keunggulan antara lain : sifat produksi tinggi, dalam pemeliharaan tidak dibutuhkan banyak biaya, siklus hidup pendek, kuatnya pertahanan tubuh terhadap penyakit, pada lingkungan yang baru bersifat adatif, dan tidak memerlukan tempat tinggal yang luas (Hasan 2010).

2. Data Biologi

Kelinci memiliki bobot lahir 30-100 g dan bobot dewasa 4,5-5 kg untuk jantan serta 4,5 – 6,5 kg untuk betina. Biasanya kelinci memiliki usia hidup 5-7 tahun, konsumsi pakan perhari kelinci 100-200 g dengan memulai makan pakan

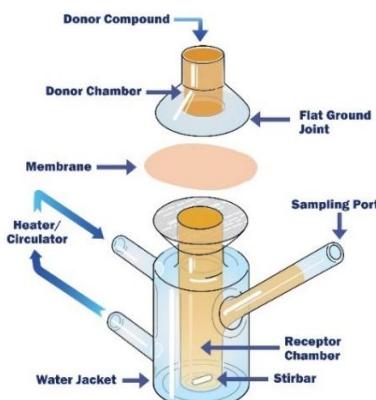
kering kepada usia 16 atau 18 hari. Konsumsi air minum perhari 200-500 ml volume eskresi perhari 30-35 ml. kelinci memiliki volume darah antara 55 sampai 65 ml/kg, suhu rektal kelinci $39,5^{\circ}\text{C}$, laju respirasi 51 kali menit dan denyut jantung 200-300 kali/menit (Smith 1988).

3. Cara Handling

Kadang kelinci memiliki kebiasaan untuk mencakar atau menggigit bila penanganan kurang baik. kelinci sering berontak dan mencakar kuku kaki dari kaki belakang kelinci sedikit kedepan dari bagian tubuh, dimana bagian tersebut kulitnya agak longgar. Kemudian angkat kelinci dan bagian bawahnya disangga (Smith 1988).

I. Uji Difusi Franz

Penelitian daya penetrasi dan pelepasan zat aktif melalui kulit secara *in vitro* merupakan cara yang paling dipilih karena mudah dan hemat dalam mengarakterisasi absorpsi dan penetrasi obat melalui kulit. Selain itu, diperlukan saat pengembangan formulasi sediaan topikal untuk mengidentifikasi dan memilih formulasi yang baik. Formulasi yang baik akan memberikan pelepasan zat aktif yang optimal dan deposisi zat aktif menuju lapisan kulit yang diinginkan (lapisan tanduk, epidermis, atau dermis). Kegagalan dalam melaksanakan penelitian ini akan memberikan hasil yang toksik dan kegagalan pada uji klinis, bukan dikarenakan oleh aktivitas zat aktif namun karena karakteristik dari formulasi (Witt & Bucks 2003).



Gambar 5. Difusi Franz (Witt & Bucks 2003)

Langkah pertama pada pengantaran obat secara topikal adalah pelepasan zat aktif dari pembawanya. Kecepatan pelepasan tergantung pada aktivitas termodinamik zat aktif terkait formulasi dan hal ini dapat dipastikan dengan menggunakan suatu sistem sel difusi yang biasa digunakan pada penelitian daya penetrasi zat aktif pada kulit secara *in vitro*. Kecepatan pelepasan zat aktif yang kecil berhubungan dengan rendahnya bioavailabilitas dari formula yang digunakan. Umumnya, konsentrasi formula zat aktif yang kecil dengan kelarutannya yang besar akan menahan zat aktif pada permukaan kulit dan memiliki kecepatan pelepasan yang kecil. Oleh karena itu, karakterisasi dari pelepasan zat dari suatu formulasi akan memberikan informasi berharga mengenai strategi dan pemilihan formula (Witt & Bucks 2003).

Studi penetrasi kulit secara *in vitro* berhubungan dengan penilaian bioavailabilitas zat aktif pada kulit dengan mengukur kecepatan dan jumlah komponen yang menembus kulit dan jumlah komponen yang tertahan pada kulit. Salah satu teknik yang telah dikenal baik untuk mengukur permeasi kulit secara *in vitro*, termasuk kosmetik ialah sel difusi *Franz*. Sel difusi *Franz* terdiri atas dua komponen yaitu kompartemen donor dan kompartemen reseptor yang dipisahkan oleh membran biologis atau kulit pengganti. Membran yang digunakan dapat berupa kulit manusia atau kulit hewan. Membran diletakkan di antara kedua kompartemen. Kompartemen reseptor diisi dengan larutan penerima yang sesuai.

Suhu pada membran (kulit) harus dijaga sesuai dengan suhu kulit sebenarnya menggunakan water jacket di sekeliling kompartemen reseptor. Cairan reseptor yang dipilih tidak membatasi difusi sel senyawa uji, dimana kelarutan dan stabilitas senyawa uji dalam cairan reseptor harus terjamin. Larutan salin atau buffer salin biasanya digunakan untuk senyawa hidrofilik (Salvador & Chisvert 2007). Sediaan yang akan diuji diaplikasikan pada membran kulit (permukaan lapisan tanduk). Pada interval waktu tertentu diambil beberapa ml cairan dari kompartemen reseptor dan jumlah obat yang terpenetrasi melalui kulit dapat dianalisis dengan metode analisis yang sesuai. Setiap diambil sampel cairan dari kompartemen reseptor harus selalu digantikan dengan cairan yang sama sejumlah volume yang terambil (Draelos 2010).

Jumlah kumulatif krim yang terpenetrasi per luas area difusi ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) dihitung dengan rumus (Thakker dan Chern 2003) :

$$Q = \frac{\{Cn \cdot V + \sum_{i=1}^{n-1} C_i \cdot S\}}{A}$$

Keterangan:

Q	= Jumlah kumulatif angkak yang terpenetrasi per luas area difusi ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
Cn	= Konsentrasi krim ($\mu\text{g}/\text{ml}$) pada sampling menit ke-n
V	= Volume sel difusi Franz (13 ml)
C_i	= Jumlah konsentrasi krim ($\mu\text{g}/\text{ml}$) pada sampling pertama (menit ke-(n-1)) hingga sebelum menit ke-n
S	= Volume sampling (0,5 ml)
A	= Luas area membran (cm^2)

Kemudian dilakukan perhitungan fluks (kecepatan penetrasi tiap satuan waktu) berdasarkan hukum Fick I:

$$J = \frac{M}{S \times t}$$

Keterangan :

J	= Fluks ($\mu\text{g cm}^{-2}\text{jam}^{-1}$)
S	= Luas area difusi (cm^2)
M	= Jumlah kumulatif krim yang melalui membran (μg)
t	= Waktu (jam)

Selanjutnya dibuat grafik jumlah kumulatif krim yang terpenetrasi (μg) per luas area difusi (cm^2) terhadap waktu (jam) dan grafik fluks ($\mu\text{g cm}^{-2} \text{jam}^{-1}$) terhadap waktu (jam).

J. Landasan Teori

Angkak merupakan produk fermentasi beras oleh kapang Monascus purpureus. Angkak telah lebih dahulu dikenal sebagai obat tradisional untuk berbagai penyakit infeksi, mencegah pembendungan darah (*blood blockage*) serta mencegah dan mengobati hipercolesterolemia (Pattanagul *et al.* 2007). Secara tradisional angkak dimanfaatkan sebagai pewarna makanan alami. Selain itu, angkak juga digunakan sebagai obat untuk berbagai macam penyakit, seperti melancarkan sirkulasi darah dan pencernaan. Komponen bioaktif utama pada angkak adalah monakolin K (Lovastatin). Lovastatin dapat menghambat kerja enzim 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl Coenzyme-A reductase (HMG-CoA reductase) sehingga sintesis kolesterol terhambat (Li *et al.* 2004). Lovastatin juga

dapat meningkatkan kadar trombosit darah pada penderita penyakit Demam Berdarah Dengeu (DBD) (Hasim 2008). Selain lovastatin, pigmen juga merupakan komponen bioaktif yang utama pada angkak. Pigmen angkak terdiri dari pigmen kuning (monaskin dan ankaflavin), pigmen jingga (monaskurbin dan rubropunkatin), dan pigmen merah (monaskorubrin dan rubropunktamin) (Pattanagul *et al.* 2007). Pigmen tersebut mengandung zat antosianin dari golongan flavonoid yang menyebabkan angkak berpotensi sebagai sumber antioksidan. Aktivitas antioksidan ekstrak angkak diuji dengan menggunakan metode DPPH.

Mikroemulsi merupakan suatu sistem disperse minyak dengan air yang distabilkan oleh lapisan antarmuka dari molekul surfaktan dan kosurfaktan (Jufri 2006). Fase disperse biasanya terdiri dari partikel kecil atau tetesan, dengan ukuran globul yang lebih kecil dari 100 nm dan memiliki tegangan antarmuka yang rendah antara air dan minyak. Mikroemulsi bersifat transparan karena ukuran partikel atau tetesan yang kurang dari 25% dari panjang gelombang cahaya tampak (Purnamasari 2012).

Mikroemulsi merupakan dasar awal dalam pembuatan krim dimana krim dengan basis mikroemulsi sangat mudah dalam penyerapannya. Untuk mengetahui penyerapan krim dikulit dapat dilakukan pengujian secara *in vitro* yaitu menggunakan metode uji difusi Franz yaitu uji daya penetrasi sediaan dengan menggunakan membran kulit. Membran kulit yang dapat digunakan adalah kulit dari hewan atau manusia, pada penelitian ini menggunakan membran kulit dari tikus.

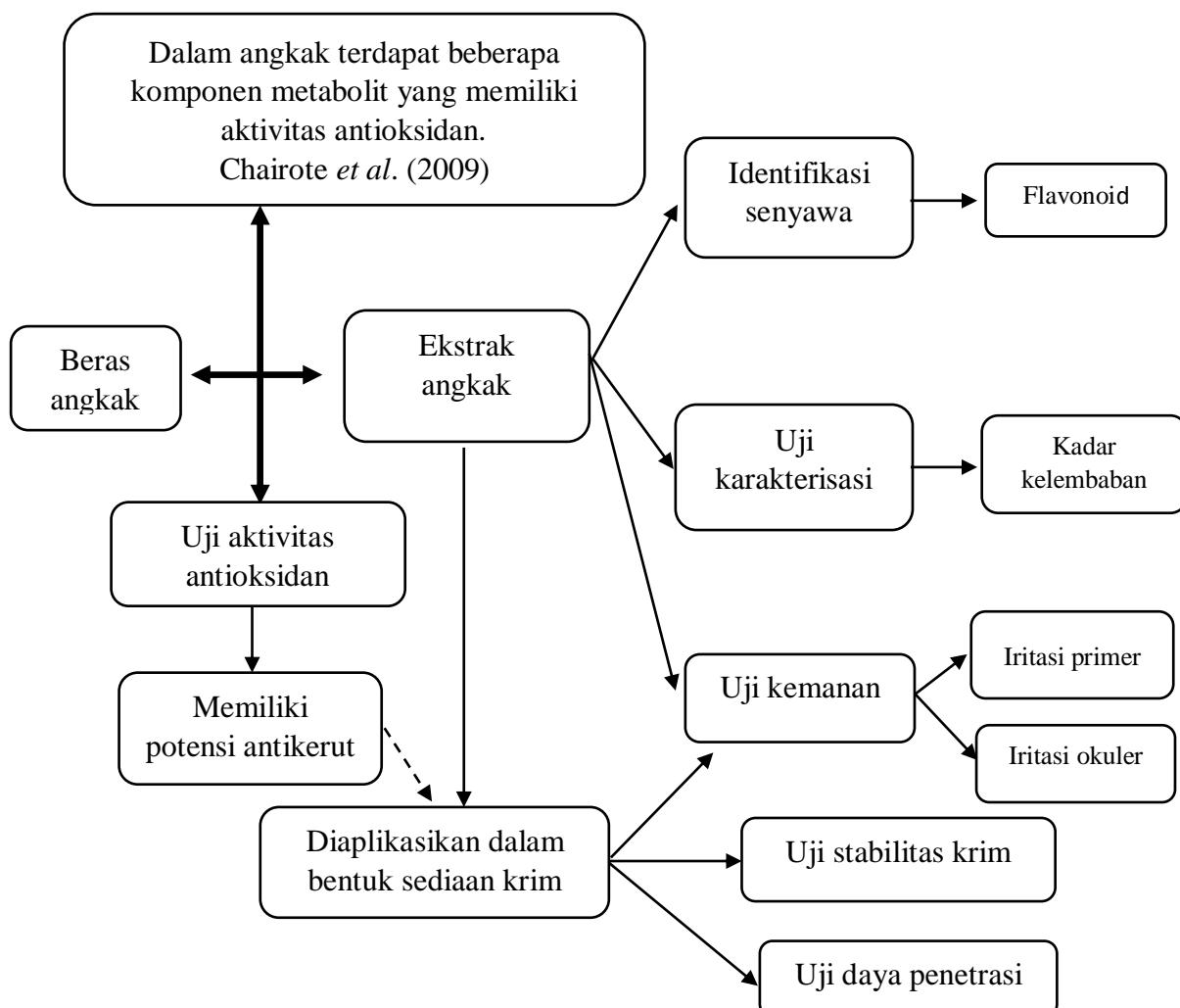
Pengujian krim tidak hanya pengujian secara *in vitro* tetapi *secara in vivo*. Pengujian *in vivo* ialah pengujian keamanan dengan menggunakan kelinci jantan terbagi atas uji iritasi pimer dan uji iritasi okuler. Uji iritasi primer melihat adanya iritasi pada punggung kelinci yang ditandai dengan adanya edema dan eritema pada punggung kelinci dan uji iritasi okuler yaitu melihat adanya iritasi pada mata kelinci berupa iritasi iris, konjungtiva, kornea dan kemosis.

K. Hipotesis

Berdasarkan uraian yang telah dijelaskan, dapat disusun hipotesis dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Ekstrak angkak memiliki aktivitas sebagai antioksidan.
2. Krim ekstrak angkak berbasis mikroemulsi memiliki daya penetrasi lebih besar dibanding krim ekstrak angkak diketahui secara *in vitro* dengan metode difusi Franz.
3. Krim ekstrak angkak memiliki keamanan diketahui dengan uji iritasi primer dan okuler.

L. Kerangka Konsep Penelitian



Gambar 6. Kerangka konsep penelitian

BAB III

METODOLOGI PENELITIAN

A. Populasi dan Sampel

Populasi adalah semua obyek yang menjadi sasaran penelitian. Populasi yang digunakan dalam penelitian ini adalah beras angkak yang diperoleh dari pasar Gede di Surakarta Jawa Tengah.

Sampel adalah sebagian kecil dari populasi yang digunakan dalam melakukan penelitian. Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah beras angkak yang diperoleh dari pasar Gede di Surakarta Jawa Tengah.

B. Variabel Penelitian

1. Identifikasi variabel utama

Variabel utama pertama pada penelitian ini adalah ekstrak beras angkak yang dibuat krim formulasi mikroemulsi. Variabel utama kedua pada penelitian ini adalah aktivitas antioksidan berupa pengamatan dengan metode uji DPPH, uji penetrasi secara *in vitro* dengan metode difusi *Franz* dan uji iritasi primer dan iritasi okuler. Variabel utama ketiga pada penelitian ini adalah hewan uji kelinci.

2. Klasifikasi variabel utama

Variabel utama memuat identifikasi dari semua variabel yang diteliti langsung. Variabel yang diteliti terlebih dahulu dapat diklasifikasikan ke dalam berbagai macam variabel bebas, variabel tergantung, dan variabel terkendali.

Variabel bebas yang dimaksud dalam penelitian ini adalah variabel yang diteliti pengaruhnya terhadap variabel tergantung. Variabel bebas dalam penelitian ini adalah krim ekstrak angkak dan krim mikroemulsi ekstrak angkak.

Variabel tergantung dalam penelitian ini adalah titik pusat persoalan yang merupakan kriteria peneliti. Variabel tergantung yang digunakan dalam penelitian ini adalah aktivitas antioksidan berupa pengamatan uji DPPH, uji penetrasi secara *in vitro* dengan metode difusi *Franz* dan uji iritasi primer dan iritasi okuler kelinci.

Variabel terkendali pada penelitian ini adalah variabel yang dianggap berpengaruh terhadap variabel tergantung selain variabel bebas, sehingga perlu ditetapkan kualitasnya agar hasil yang diperoleh dapat diulang dalam penelitian lain secara tepat. Variabel terkendali yang digunakan pada penelitian ini adalah berat badan, usia, lingkungan hidup dari hewan uji.

3. Definisi operasional variabel utama

Tabel 1. Definisi operasional variabel utama

Variabel	Definisi Operasional	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala
Aktivitas antioksidan metode penangkapan radikal DPPH	Penurunan absorbansi setelah ekstrak angkak	DPPH Spektrofotometri UV-Vis	Absorbansi	Rasio
Uji penetrasi difusi Franz	Peningkatan absorbansi cairan kompartemen reseptor pada λ maksimum	Sel difusi Franz. Spektrofotometri UV-Vis	Absorbansi	Rasio
Uji keamanan pada kelinci	Status kulit dan mata kelinci setelah pemberian sediaan	Pengamatan visual	Skala iritasi	Ordinal

C. Alat, Bahan dan Hewan Uji

1. Bahan

Bahan yang digunakan adalah beras angkak. Pelarut yang digunakan untuk maserasi adalah etanol 96%. Bahan untuk pembuatan krim adalah cetosteril alkohol, asam stearat, cetyl alkohol, nipagin, nipasol, tween 80, dan *aquadest demineralisata*. Bahan mikroemulsi krim adalah Soybean oil, virgin oil, olive oil, asam oleat, isopropil myristate (IPM), Tween® 80, Etanol 96%, aquadest pro injeksi dan ekstrak angkak. DPPH, vitamin C dan etanol *p.a* digunakan sebagai kontrol.

2. Alat

Alat – alat yang digunakan adalah oven, mesin giling, dan ayakan no 40, *Mouisture Balance*, botol kaca kedap cahaya sebagai tempat maserasi, gelas – gelas kaca (*pyrex*), kain flanel, dan evaporator (Heidolph WB 4000),

spektrofotometer UV-Vis, dan alat uji difusi *Franz*, kandang kelinci, kendang, neraca analitik, serta tempat minum dan makan kelinci.

3. Hewan uji

Hewan uji yang digunakan dalam penelitian ini adalah kelinci jantan (*galur New Zealand*). Berat badan berkisar 2,5-4 kg, sehat, dan tidak terdapat udema atau eritema pada kulit bagian punggung dan tidak terdapat iritasi pada mata.

D. Jalannya Penelitian

1. Pengambilan sampel dan pembuatan serbuk ekstrak angkak

Beras angkak pada penelitian ini diperoleh dari pedagang pasar Gede Surakarta dalam bentuk angkak yang sudah dikeringkan. Kemudian dilakukan dibuat dalam bentuk serbuk dengan cara digiling kemudian diayak dengan ayakan 40.

2. Pembuatan ekstrak angkak

Pada penelitian ini pembuatan ekstrak angkak dilakukan dengan cara metode maserasi. Serbuk angkak diekstraksi dengan pelarut etanol 96%, dengan cara melarutkan serbuk angkak dengan etanol 96% dengan perbandingan 1 : 7,5. Ekstraksi dilakukan pada botol kaca kedap cahaya selama 5 hari sambil diaduk tiap harinya. Ekstrak disaring dengan kain flanel lalu disaring dengan corong *Buchner* sehingga diperoleh filtrat. Filtrat yang diperoleh kemudian dipekatkan dengan *vaccum rotary evaporator* pada suhu maksimal 50°C sampai diperoleh ekstrak kental (Voigt 1994).

3. Penetapan kadar kelembaban ekstrak angkak.

Penetapan kadar kelembaban serbuk dan ekstrak angkak dilakukan dengan menggunakan alat *Moisture Balance*. Dengan cara menimbang serbuk dan ekstrak angkak sebanyak 2 gram, lalu dimasukan dalam alat pada suhu 105°C. Kadar air dalam satuan persen.

4. Identifikasi kandungan senyawa ekstrak angkak

Tujuan dilakukannya identifikasi kandungan senyawa kimia adalah untuk menetapkan keberadaan senyawa kimia yang terkandung dalam serbuk angkak.

Tata cara identifikasi kandungan senyawa adalah sebagai berikut (Harborne 1987).

4.1 Identifikasi flavonoid. Sebanyak lebih kurang 1 g serbuk atau kurang lebih 2 g ekstrak, ditambahkan air panas secukupnya lalu disaring. Kemudian 5 mL filtrat ditambahkan serbuk magnesium, 1 mL asam klorida pekat dan alkohol lalu dikocok kuat dan dibiarkan memisah. Hasil akan menunjukkan warna merah, kuning atau jingga pada lapisan amil alkohol yang menandakan adanya flavonoid.

5. Uji aktivitas antioksidan

Analisa terhadap aktivitas antioksidan dilakukan dengan metode DPPH yaitu dengan larutan pereaksi adalah larutan 100 ppm DPPH dalam pelarut etanol *p.a* yang dibuat dengan menimbang 10 mg serbuk DPPH dimasukkan dalam labu takar 100 ml kemudian ditambahkan etanol *p.a* sampai tanda batas. Pengujian absorbansi peredaman radikal bebas DPPH dilakukan terhadap ekstrak etanol angkak dengan berbagai konsentrasi dalam etanol sebanyak 2 ml ditambahkan 2 ml larutan DPPH kemudian diukur absorbansinya menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang yang akan ditentukan dan *operating time* yang akan ditentukan. Pengujian ini dilakukan sebanyak 3 kali dengan menggunakan etanol *p.a* sebagai blanko. Dan dilakukan pengujian juga terhadap vitamin C yang digunakan sebagai kontrol pembanding.

5.1 Penentuan Panjang Gelombang Maksimum. Penentuan panjang gelombang (λ) maksimum larutan DPPH 100 ppm untuk uji aktivitas antioksidan sampel dan vitamin C dilakukan sebagai berikut : 2 ml larutan DPPH 100 ppm ditambah 2 ml etanol *p.a*, kocok ad homogen dan amati serapannya pada rentang 500-530 nm setelah pendiaman selama 30 menit. Panjang gelombang maksimum adalah panjang gelombang yang mempunyai nilai absorbansi paling tinggi (Ridho 2013).

5.2 Penentuan *Operating Time*. Penetapan *operating time* yaitu dengan mencampurkan 2 ml larutan DPPH 100 ppm dengan 2 ml larutan ekstrak dan ditambahkan etanol sampai 5 ml, kocok sampai homogen dan amati serapannya pada panjang gelombang yang telah ditentukan. Baca absorbansinya mulai dari

menit 0 sampai menit didapatkan nilai absorbansi yang stabil pada menit tertentu. Untuk penentuan *operating time* dapat ditentukan dari grafik antara waktu pembacaan dan absorbansi (Ridho 2013).

5.3 Pembuatan Kurva baku. Kurva baku dibuat 5 seri konsentrasi tertentu masing-masing sebanyak 10 ml dari larutan induk vitamin C 100 ppm. Masing-masing larutan konsentrasi yang dibuat kemudian dibaca pada waktu *operating time* dan panjang gelombang yang didapat. Hasil yang diperoleh dibuat regresi linier antara konsentrasi (sumbu x) dan absorbansi (sumbu y). Dari hasil tersebut didapatkan persamaan regresi linier yang digunakan untuk menghitung aktivitas antioksidan (Ridho 2013).

6. Formula krim ekstrak angkak

Tabel 2. Formula mikroemulsi krim ekstrak angkak (Agustina 2014)

Bahan	Formula (ml)
Fase minyak	Surfaktan + co surfaktan 10
	Virgin Coconut Oil 1
	Soy bean 1
	Isopropil Maristat 1
	Olive oil 1
	Asam oleat 1
Fase air	Ekstrak angkak 5% 1
	Aquademineralisasi 25

Tabel 3. Formula krim ekstrak angkak (Bernatoniene *et al.* 2011., Gaikwad 2011)

Bahan	Formula (%)
Fase minyak	Cetostearil alcohol 7
	Asam stearate 7
	Cetyl alcohol 6
	Nipasol 0,05
Fase air	Nipagin 0,15
	Tween 80 0,5
	Mikroemulsi angkak 5
	Air 74,3

7. Cara kerja pembuatan krim ekstrak angkak

7.1 Pembuatan emulsi krim ekstrak angkak. Pembuatan emulsi menggunakan surfaktan Tween 80 dengan kosurfaktan gliserin. Optimasi dilakukan dengan cara mengubah perbandingan konsentrasi surfaktan dan

kosurfaktan. Kemudian diamati formula yang menghasilkan emulsi. Pembuatan emulsi diawali dengan mencampurkan Tween 80 dan kosurfaktan gliserin, kemudian diaduk dengan menggunakan stirrer hingga larut. Setelah itu ditambahkan fase minyak yaitu campuran dari virgin oil, olive oil, soybean oil, asam oleat, IPM, dan ekstrak angkak 5% kemudian diaduk dengan menggunakan stirrer. Kemudian ke dalam campuran tersebut ditambahkan air sedikit demi sedikit dengan pengadukan diatas stirrer sampai terbentuk emulsi.

7.2 Pembuatan Krim Mikroemulsi Angkak. Pembuatan krim harus dalam keadaan panas. Stamper dan mortir dipanaskan diatas penangas air. Kemudian pembuatan krim dengan menggunakan bahan cetosteril alcohol, cetyl alcohol dan asam stearat ditambah nipasol dileburkan diatas penangas air (fase minyak). Selain itu dileburkan diatas penangas air nipagin dan tween 80 (fase air). Masukkan fase minyak dan fase air kedalam mortir panas digerus hingga homogen. Kemudian dimasukkan emulsi mikroemulsi dan aquadest sedikit demi sedikit digerus hingga membentuk massa krim.

7.3 Pengujian sediaan krim.

7.3.1 Organoleptis. Pengujian organoleptis berupa pengujian terhadap warna dan bau yang dilakukan dengan pengamatan secara visual terhadap sediaan.

7.3.2 Pengujian tipe krim. Pengujian tipe krim dilakukan dengan 2 metode yaitu metode pengenceran dan metode pewarnaan, penggunaan kedua metode ini bertujuan untuk menghindari kesalahan dalam pengujian. Berdasarkan metode pengenceran fase, krim dapat diencerkan dengan fase eksternalnya. Dengan prinsip tersebut, krim tipe o/w dapat di encerkan dengan air dan tipe w/o dapat diencerkan dengan minyak. Berdasarkan metode pewarnaan krim diberi pewarnaan menggunakan *methylene blue* kemudian dibaca dibawah mikroskop untuk melihat tipe krim o/w atau w/o.

7.3.3 Pengujian pH. Pengukuran pH dilakukan dengan menggunakan alat pH meter yang dikalibrasi menggunakan larutan dapar pH 7 dan pH 4. Elektroda pH meter dicelupkan ke dalam krim, jarum pH meter dibiarkan bergerak sampai menunjukkan posisi tetap kemudian catat pH yang ditunjukkan jarum (Dewi

2014). Krim sebaiknya memiliki pH yang sesuai dengan pH kulit yaitu 4–7 (Putra *et al.* 2004).

7.3.4 Uji homogenitas krim. Masing-masing krim yang akan diuji dioleskan pada 3 buah krimas obyek untuk diamati homogenitasnya. Apabila tidak terdapat butiran-butiran kasar di atas ketiga krimas obyek tersebut maka krim yang diuji homogen. Pengujian homogenitas ini dilakukan sebanyak 3 kali. Pengujian pertama dilakukan pada hari sediaan krim dibuat setelah jadi krim langsung diuji homogenitasnya. Sediaan krim kemudian disimpan selama tiga minggu dan diuji lagi homogenitasnya.

7.3.5 Uji viskositas krim. Uji viskositas krim dilakukan dengan menggunakan alat viskometer Cup and Bob. Rotor dipasang pada viskotester dengan menguncinya berlawanan arah dengan jarum jam. Cup diisi sampel krim yang akan diuji setelah itu tempatkan rotor tepat berada ditengah-tengah cup yang berisi krim, kemudian alat dihidupkan. Rotor mulai berputar dan jarum penunjuk viskositas secara otomatis akan bergerak menuju ke kanan, kemudian setelah stabil viskositas dibaca pada skala dari rotor yang digunakan. Satuan yang digunakan menurut JLS 28809 standar viskositas yang telah dikalibrasi adalah *desipaskalsecond* (dPas) setelah selesai pengukuran viskotester dimatikan. Pengujian viskositas ini diulangi Sebanyak tiga kali untuk tiap formula. Pengujian pertama untuk viskositas dilakukan pada hari sediaan krim dibuat. Sediaan krim kemudian disimpan selama tiga minggu dan diuji lagi viskositasnya.

7.3.6 Uji daya lekat krim. Uji ini dilakukan dengan alat tes daya melekat krim. Dua objek glass, stopwatch, anak timbangan gram dan dilakukan dengan cara melekatkan krim secukupnya di atas objek glass yang lain di atas krim tersebut kemudian ditekan dengan beban 0,5 kg selama 5 menit kemudian pasang objek glass pada alat tes setelah itu lepaskan beban seberat 20 gram dan dicatat waktunya hingga kedua objek tersebut terlepas diulangi cara di atas pada setiap formula masing-masing 3 kali. Pengujian pertama dilakukan pada hari sediaan krim dibuat. Sediaan krim kemudian disimpan selama tiga minggu dan diuji lagi daya lekatnya.

7.3.7 Uji daya sebar krim. Uji ini dilakukan dengan menggunakan alat-alat seperti sepasang lempeng kaca bundar (extensometer) dan anak timbang gram. Krim ditimbang $\pm 0,5$ gram diletakkan di tengah kaca bundar, di atas kaca diberi anak timbang sebagai beban dan dibiarkan 1 menit. Diameter krim yang menyebar (dengan mengambil panjang rata-rata diameter dari beberapa sisi) diukur kemudian ditambahkan 50 gram, 100 gram, 150 gram, 200 gram sebagai beban tambahan, setiap penambahan beban didiamkan setelah 1 menit dan dicatat diameter krim yang menyebar seperti sebelumnya. Cara di atas diulangi untuk setiap formula krim yang diperiksa masing-masing 3 kali. Pengujian pertama dilakukan pada hari sediaan krim dibuat, kemudian disimpan selama tiga minggu dan diuji lagi daya sebaranya.

7.3.8 Uji *freeze thaw*. Uji ini dilakukan dengan cara krim disimpan dalam dua suhu yang berbeda atau siklus *freeze thaw* untuk melihat pengaruh suhu terhadap pemisahaan fase krim. Penyimpanan pada siklus *freeze thaw* dilakukan dengan cara krim disimpan selama 30 hari pada suhu yang berbeda yaitu 4° C dan 40° C . Penyimpanan dilakukan dalam 6 siklus dan 1 siklus berlangsung selama 3 hari pada masing-masing suhu. Krim ditimbang ± 2 gram, dimasukkan ke dalam beberapa vial dan disimpan dalam lemari es (suhu 4° C) selama 3 hari, kemudian dilanjutkan dengan menyimpan sediaan di dalam *climatic chamber* (suhu 40° C) pada waktu yang sama. Kemudian diamati keterpisahaan fasenya.

8. Uji daya penetrasi metode *difusi Franz*

Membran yang digunakan adalah kulit tikus bagian abdomen berusia 2-3 bulan dengan berat $\pm 180 - 200$ g. Pertama, tikus dibius dengan eter hingga mati kemudian bulu tikus pada bagian abdominal dicukur dengan hati-hati menggunakan pisau cukur. Setelah itu, kulit tikus disayat pada bagian perut dengan ketebalan $0,6 \pm 0,1$ mm dan lemak-lemak pada bagian subkutan yang menempel dihilangkan secara hati-hati. Kemudian kulit tikus direndam dalam medium yang akan digunakan (larutan dapar fosfat pH 7,4) selama 30 menit setelah itu disimpan dalam suhu 4°C . Kulit dapat digunakan pada rentang waktu 24 jam. Kemudian kompartemen reseptor diisi dengan larutan dapar fosfat pH 7,4

sekitar 13 mL yang dijaga suhunya sekitar $37\pm0,5^{\circ}\text{C}$ serta diaduk dengan pengaduk magnetik stirrer dengan kecepatan 250 rpm. Kulit abdomen tikus kemudian diletakkan di antara kompartemen donor dan kompartemen reseptor dengan posisi lapisan tanduk menghadap ke atas. Sampel 0,5 gram diaplikasikan pada permukaan kulit. Kemudian sampel diambil pada menit ke-30, 60, 90 dan 120 sebanyak 3 mL dari kompartemen reseptor menggunakan *syringe* dan segera digantikan dengan larutan dapar fosfat pH 7,4 sejumlah volume yang sama. Setelah itu, Sampel diukur serapannya pada panjang gelombang maksimum ekstrak angkak dengan spektrofotometer UV-Vis. Pembacaan dilakukan sebanyak tiga kali.

9. Pesiapan hewan uji

Hewan uji yang digunakan dalam penelitian ini adalah kelinci jantan (*galur New Zealand*). Berat badan berkisar 2,5-4 kg, sehat, dan tidak terdapat udema atau eritema pada kulit bagian punggung dan tidak terdapat iritasi pada mata.

10. Uji keamanan

Uji iritasi dilakukan secara *in vivo* pada empat kelinci dengan metode *Draize*. Kelinci yang digunakan adalah kelinci (*galur New Zealand*) berkelamin jantan yang bulu di bagian punggungnya telah dicukur. Pencukuran ini dilakukan 24 jam sebelum diberi perlakuan. Bahan uji diberikan dengan cara dioleskan pada area uji. Setelah dioleskan bahan uji, area uji lalu ditutup dengan perban yang tidak reaktif. Setelah 24 jam, perban dibuka dan area uji dibersihkan dengan air untuk menghilangkan sisa bahan uji. Pada waktu 24, 48 dan 72 jam setelah pemberian bahan uji, area uji diperiksa dan diamati perubahannya sebagai reaksi kulit terhadap bahan uji dan dinilai dengan cara memberi skor 0 sampai 4 tergantung tingkat keparahan reaksi kulit yang dilihat (Draize 1959).

Reaksi iritasi dan alergi yang terjadi dievaluasi dengan menggunakan skor derajat iritasi dengan menentukan indeks iritasinya sebagai berikut :

Tabel 4. Skor Derajat Edema

Reaksi kulit	Score
Tanpa edema	0
Sangat sedikit edema (hampir tidak terlihat)	1
Edema tapi berbatas jelas	2
Edema sedang (tepi naik ± 1 mm)	3
Edema berat (tepi naik lebih dari 1 mm dan meletus keluar daerah penjananan)	4

Tabel 5. Skor derajat eritema

Reaksi kulit	Score
Tanpa eritema	0
Sangat sedikit eritema (hampir tidak terlihat)	1
Eritema tapi berbatas jelas	2
Eritema sedang sampai berat	3
Eritema berat (merah bit) sampai sedikit membentuk kerak	4

Masing-masing sediaan uji di hitung jumlah dari indeks eritema dan indeks edema kemudian dihitung indeks iritasi dengan cara seperti berikut :

$$\text{Indeks iritasi primer} = \frac{\text{Jumlah eritema } 24/48/72 \text{ jam} + \text{Jumlah edema } 24/48/72 \text{ jam}}{\text{Jumlah kelinci}}$$

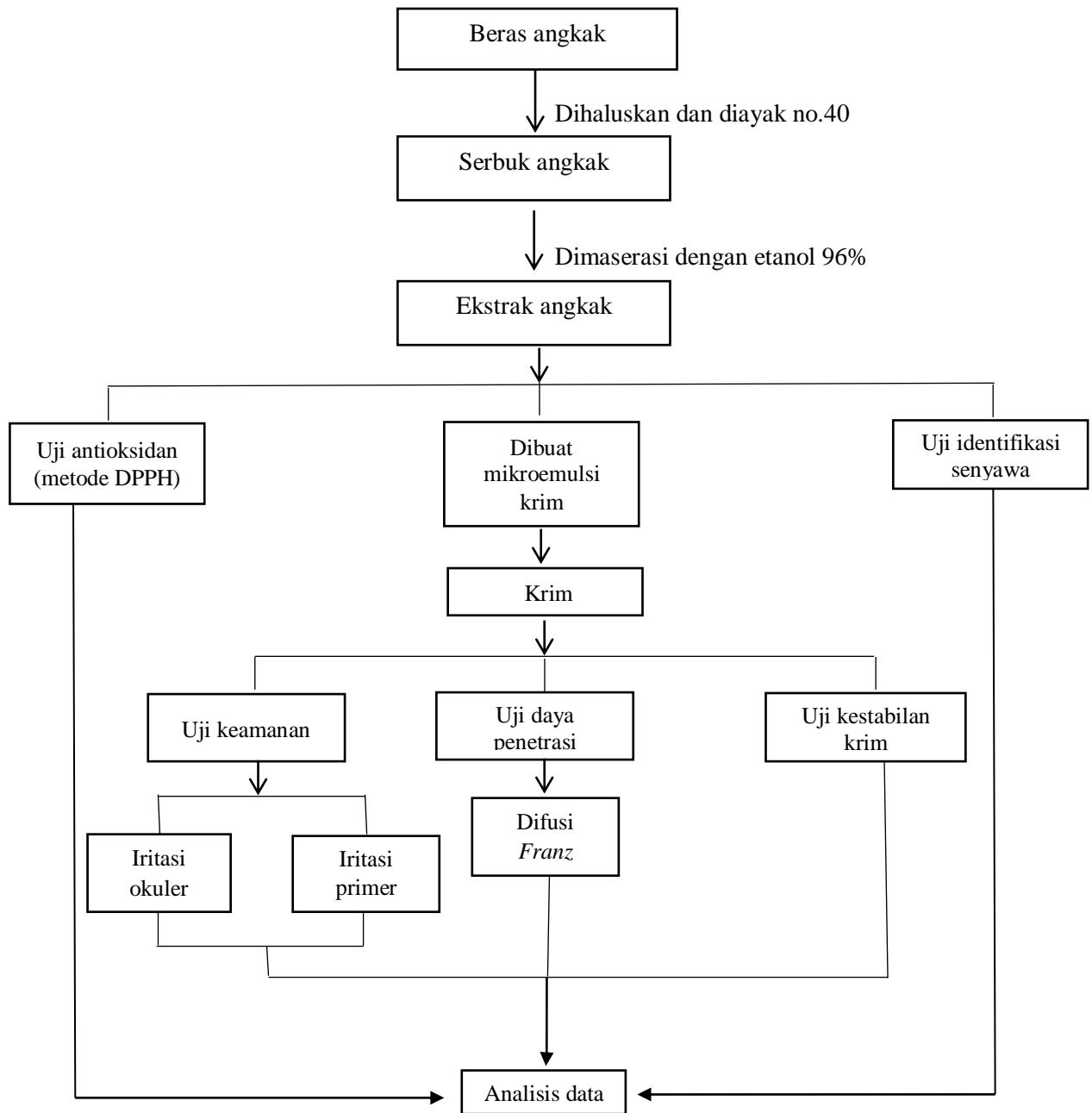
Tabel 6. Skor derajat iritasi

Reaksi Kulit	Score
Tidak mengiritasi	0,0
Sangat sedikit iritasi	0,1 – 0,4
Sedikit iritasi	0,4 – 1,9
Iritasi sedang	2,0 – 4,9
Iritasi parah	5,0 – 8,0

(Sani dan Lukmayani 2010).

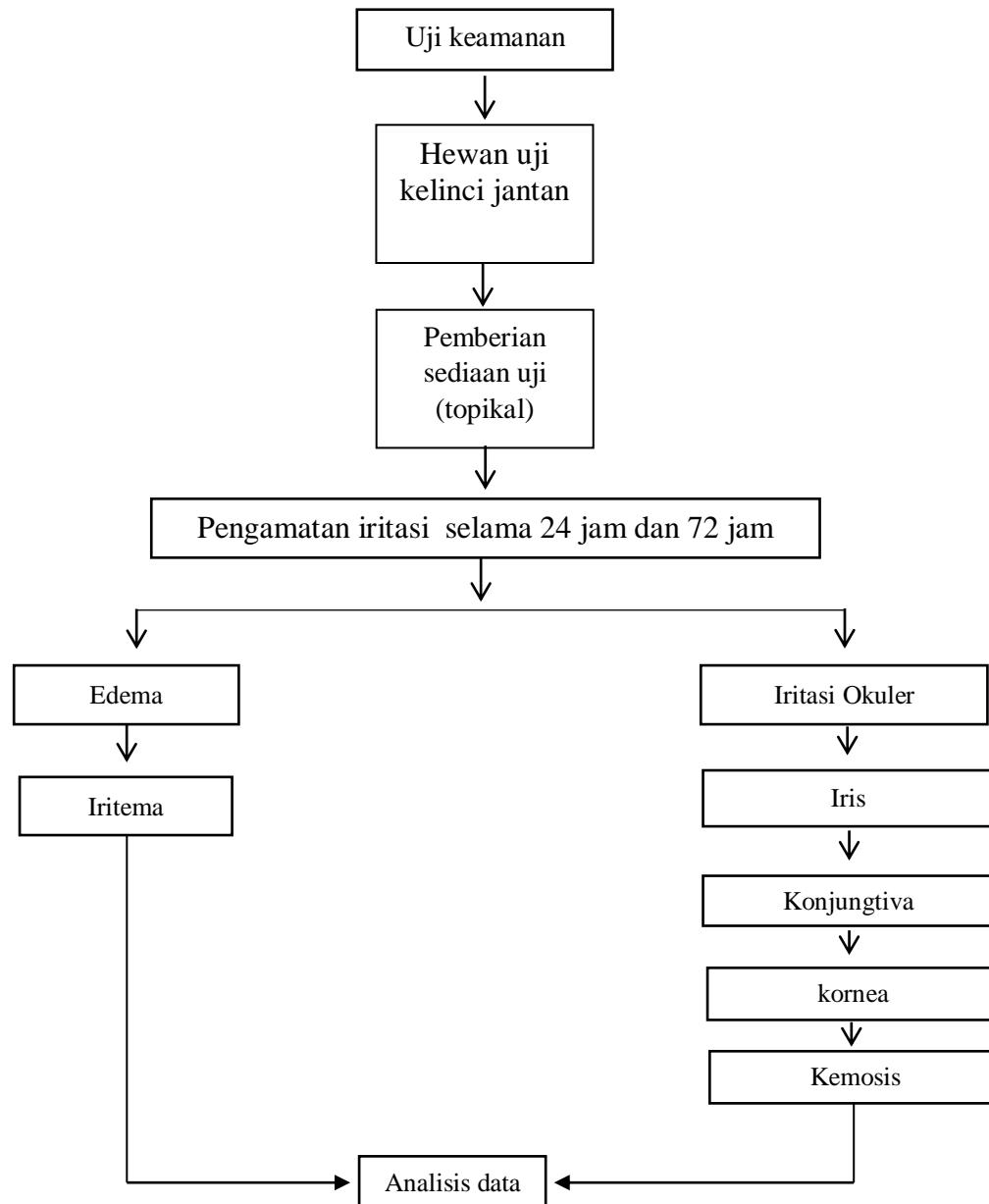
E. Jalannya Penelitian

1. Uji aktivitas antioksidan, daya penetrasi dan keamanan krim ekstrak angkak



Gambar 7. Skema uji aktivitas antioksidan, daya penetrasi dan keamanan krim ekstrak angkak.

2. Uji keamanan



Gambar 8. Skema uji keamanan

F. Analisis Hasil

Data antioksidan yang diperoleh dianalisis statistik dengan menggunakan *Kolmogorof-Smirnov* untuk melihat distribusi normal data dan uji *Independent T-test* untuk melihat perbedaan IC₅₀ antara sampel ekstrak angkak dan pembanding Vitamin C.

Data stabilitas krim yang diperoleh dianalisis statistik dengan menggunakan *Kolmogorof-Smirnov* untuk melihat distribusi normal data. Kemudian dilakukan uji statistik ANOVA untuk melihat perbedaan keseluruhan, kemudian dilanjutkan dengan *paired T-test* untuk melihat perbedaan antar formula.

Data uji penetrasi yang diperoleh dianalisis statistik dengan menggunakan *Kolmogorof-Smirnov* untuk melihat distribusi normal data dan *Repeated ANOVA* untuk melihat perbedaan penetrasi antara sampel krim ekstrak angkak dan krim mikroemulsi.

BAB IV

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

1. Hasil pengambilan bahan dan pembuatan serbuk beras angkak

Beras angkak pada penelitian ini diperoleh dari pedagang pasar Gede Surakarta dalam bentuk beras angkak yang sudah dikeringkan. Kemudian dibuat serbuk dengan cara digiling kemudian diayak dengan ayakan 40. Menggunakan ayakan 40 agar serbuk lebih halus dan mudah saat diekstraksi.

Beras angkak yang digunakan sebanyak 1000 gram kemudian setelah diserbukkan diperoleh rendemen beras angkak adalah 99,3%. Hasil penimbangan rendemen dapat dilihat pada tabel 7 dan hasil perhitungan rendemen dapat dilihat pada lampiran 3.

Tabel 7. Hasil rendemen berat serbuk beras angkak

Berat beras (g)	Berat serbuk (g)	Rendemen (%)
1000	993	99,3

Tujuan beras angkak diserbukkan adalah untuk memperbesar luas permukaan kontak serbuk dengan pelarut pada saat ekstraksi, sehingga senyawa aktif akan terekstrak lebih banyak dan prosesnya lebih cepat.

2. Hasil pembuatan ekstrak beras angkak

Pembuatan ekstrak angkak dilakukan dengan cara metode maserasi, yang merupakan suatu metode penyarian dengan melakukan perendaman menggunakan pelarut organik dan dilakukan pada suhu ruang (Koirewoa *et al.* 2011). Pelarut yang digunakan dalam proses ekstraksi adalah etanol 96%, karena etanol adalah pelarut universal yang dapat menyari senyawa polar, nonpolar, dan semi polar (Poelengan *et al.* 2007). Serbuk angkak diekstraksi dengan cara melarutkan etanol 96% dengan perbandingan 1 : 7,5. Serbuk beras angkak yang digunakan adalah 1000 gram dengan pelarut etanol 96% sebanyak 7,5 liter, kemudian serbuk disaring dan dibilas kembali menggunakan etanol 96% sebanyak 2,5 liter. Hasil presentase rendemen ekstrak angkak angkak dapat dilihat pada tabel 8.

Tabel 8. Hasil persentase rendemen ekstrak beras angkak

Sampel	Bobot serbuk (gram)	Bobot ekstrak (gram)	Rendemen (%)
Beras angkak	1000	140,22	14,02

Tabel 8 menunjukkan persentase rendemen dari ekstrak beras angkak sebesar 14,02%. Ukuran serbuk bahan berpengaruh terhadap rendemen ekstrak yang diperoleh, dimana semakin kecil ukuran serbuk maka semakin besar rendemen ekstrak (Sapri *et al.* 2014). Hasil dan perhitungan dapat dilihat pada lampiran 4.

3. Hasil penetapan susut pengeringan serbuk dan ekstrak beras angkak

Penetapan susut pengeringan serbuk dan ekstrak angkak dilakukan dengan menggunakan alat *Moisture Balance*. Dengan cara menimbang serbuk dan ekstrak angkak sebanyak 2 gram, lalu dimasukan dalam alat pada suhu 105°C. Hasil penetapan susut pengeringan serbuk dan ekstrak beras angkak dapat dilihat pada tabel 9.

Tabel 9. Penetapan susut pengeringan serbuk dan ekstrak beras angkak

	Berat (g)	Susut pengeringan (%)	Pustaka (%)
Serbuk	2,00	7,7	
	2,00	7,7	
	2,00	7,7	
Rata-rata ± SD		7,7±0,0	≤ 10
Ekstrak	2,0	5,7	
	2,0	4,7	
	2,0	5,7	
Rata-rata ± SD		5,37±0,58	

Persentase rata-rata susut pengeringan serbuk beras angkak adalah 7,7% dan rata-rata susut pengeringan ekstrak beras angkak adalah 5,37%. Hal ini menunjukkan bahwa susut pengeringan serbuk beras angkak dan ekstrak angkak telah memenuhi syarat, yaitu tidak lebih dari 10% Hasil perhitungan persentase rata-rata susut pengeringan serbuk dan ekstrak beras angkak terlampir pada lampiran 5.

4. Hasil identifikasi kandungan senyawa ekstrak beras angkak

Identifikasi kandungan senyawa kimia ekstrak beras angkak dilakukan dengan menggunakan metode uji tabung, dimana hasilnya dilihat secara kualitatif menggunakan reaksi warna untuk mengetahui kandungan flavonoid. Hasil identifikasi kandungan kimia ekstrak beras angkak dapat dilihat pada tabel 10.

Tabel 10. Hasil identifikasi kandungan kimia ekstrak beras angkak

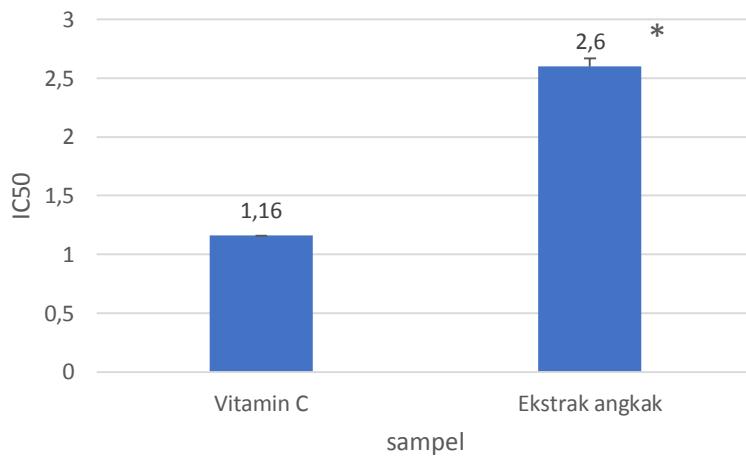
Kandungan kimia	Ekstrak
Flavonoid	+

Hasil identifikasi kandungan kimia senyawa menunjukkan ekstrak angkak mengandung flavonoid, hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan Chairote *et al.* (2009), didalam angkak terdapat beberapa senyawa antioksidan seperti flavonoid, beberapa metabolit sekunder yang diproduksi oleh jamur *Monascus* merupakan komponen yang disusun dari poliketida. Komponen tersebut adalah pigmen antosianin dan komponen fenolik yang memiliki aktivitas antioksidan. Pigmen antosianin merupakan pigmen berwarna kuat dan larut dalam air dan penyebab warna merah, orange, ungu dan biru yang memiliki aktivitas antioksidan kuat (Andriani 2009).

5. Hasil Uji Antioksidan

Pengukuran hasil uji antioksidan dilakukan dengan menggunakan panjang gelombang 517 nm dengan konsentrasi DPPH 100 ppm. Besarnya aktivitas antioksidan dari ekstrak dapat dinyatakan dalam persentase inhibisi dan nilai IC₅₀. Persentase inhibisi merupakan perbedaan serapan DPPH dengan serapan sampel yang diukur, sedangkan nilai IC₅₀ menggambarkan besarnya konsentrasi efektif ekstrak yang diuji yang dapat menangkap radikal bebas sebanyak 50% (Suhery *et al.* 2016). IC₅₀ ini dapat dihitung melalui persamaan regresi linear yang menyatakan hubungan antara konsentrasi ekstrak angkak (x) dengan besarnya persentase inhibisi (y) dengan nilai y sebesar 50%. Semakin tinggi aktivitas antioksidan suatu sampel maka semakin rendah nilai IC₅₀ nya.

Pengukuran hasil antioksidan menggunakan Vitamin C sebagai pembanding dari ekstrak angkak. Penggunaan vitamin C sebagai pembanding karena dalam beras angkak banyak mengandung vitamin-vitamin yang dimana vitamin merupakan salah satu antioksidan non-enzim. Hasil pengukuran kadar persentase inhibisi antioksidan ekstrak angkak dan pembanding Vitamin C dapat dilihat pada lampiran 7.



Gambar 9. Hasil perbandingan IC₅₀

Keterangan :* : perbedaan yang signifikan pada kedua sampel

Hasil pengujian aktivitas antioksidan didapat nilai IC₅₀ Vitamin C sebesar $1,16 \pm 0,00$ ppm dan ekstrak angkak $2,6 \pm 0,07$ ppm. Suatu zat mempunyai sifat antioksidan sangat kuat jika nilai IC₅₀ kurang dari 50 ppm (Molyneux 2004). Pada ekstrak angkak menunjukkan bahwa IC₅₀ $2,60$ ppm < 50 ppm yang menandakan bahwa ekstrak angkak memiliki aktivitas yang kuat sebagai antioksidan. Kuatnya antioksidan ekstrak angkak karena mengandung senyawa flavonoid serta vitamin didalamnya (Chairote *et al.* 2009). Flavonoid yang ada didalam angkak adalah antosianin yang merupakan pigmen berwarna merah yang memiliki aktivitas antioksidan kuat. Kuatnya antioksidan pada angkak karena adanya aleuron dan endospermia memproduksi antosianin dengan intensitas tinggi. Kadar antosianin yang tinggi maka aktivitas antioksidannya tinggi. Antosianin merupakan kelompok zar warna berwarna kemerahan yang larut didalam air dan termasuk senyawa flavonoid. Pigmen yang berwarna kuat dan larut dalam air adalah penyebab hampir semua warna merah, orange, ungu dan biru (Andriani 2009).

Pada saat penambahan DPPH kedalam ekstrak angkak terjadi perubahan warna ungu menjadi kuning. Perubahan warna pada DPPH dikarenakan adanya radikal bebas yang dinetralkan oleh senyawa yang ada didalam ekstrak. Senyawa yang bereaksi sebagai penangkap radikal akan mereduksi DPPH membentuk DPPH-H yang tereduksi. Reaksi ini diamati dengan adanya perubahan warna DPPH dari ungu menjadi kuning ketika elektron negatif dari radikal DPPH telah

berpasangan dengan hidrogen dari senyawa penangkap radikal bebas (Molyneux 2004). Semakin meningkat kadar ekstrak maka semakin menurun absorbansinya yang menandakan bahwa semakin besar potensi antioksidan yang ada didalam ekstrak angkak.

Pada uji *Independent T-test* menunjukkan hasil antara vitamin C dan ekstrak angkak memiliki nilai $sig < 0,05$ yang menunjukkan bahwa ada perbedaan yang signifikan pada hasil nilai IC₅₀ kedua sampel. Hasil SPSS uji antioksidan dapat dilihat pada lampiran 8.

6. Hasil stabilitas fisik mikroemulsi ekstrak beras angkak

Mikroemulsi formula FI, F2 dan F3 merupakan cairan emulsi berwarna merah dengan bau khas. Foto hasil pengamatan organoleptis formula mikroemulsi pada hari ke-1 dan hari ke-28 dalam suhu ruang 27,5°C tidak mengalami perubahan yang signifikan.



Gambar 10. a = mikroemulsi hari ke-1 b = mikroemulsi hari ke-21

Dilihat pada gambar 10 formula mikroemulsi FI, F2 dan F3 hari ke-1 dan hari ke-28 dalam suhu ruang 27,5°C tidak ada perubahan warna, dan perubahan fase yang menandakan bahwa formula tetap stabil.

6.1 Hasil ukuran partikel dan nilai PDI mikroemulsi. Uji ukuran partikel dan nilai PDI mikroemulsi ekstrak angkak dilakukan untuk mengetahui ukuran partikel dan nilai PDI disetiap formula yang telah dibuat. Formula yang telah dibuat diukur ukuran partikelnya menggunakan alat *particle size analyzer* (PSA).

Tabel 11. Hasil pengamatan ukuran partikel dan nilai PDI mikroemulsi

Mikroemulsi	Ukuran partikel (nm) ± SD	Nilai PDI ± SD
1:1	95,063 ± 0,744	0,377 ± 0,007
1:2	123,667 ± 2,103	0,387 ± 0,006
1:3	152,267 ± 2,318	0,217 ± 0,005

Keterangan : PDI (polidispers indeks)

Hasil tabel 12 menunjukkan bahwa semua formula memiliki ukuran partikel yang memasuki range mikroemulsi yaitu 10-200 nm (Grampurohit *et al.* 2011). Untuk menentukan formula terpilih maka dilihat dari nilai PDI terkecil yaitu formula 1:3 karena dalam penentuan formula terpilih tidak hanya dilihat dari ukuran mana yang terkecil, karena dalam pengujian ukuran partikel mikroemulsi ekstrak angak ukuran partikel yang terbaca tidak hanya ukuran partikel ekstraknya tetapi ada partikel-partikel dari fase surfaktan-kosurfaktan dan fase minyak yang ikut terbaca yang dapat mempengaruhi hasilnya oleh karena itu dilihat nilai PDI yang menggambarkan keseragaman bobot ukuran partikel disuatu formula, jika nilai PDI rendah maka semua ukuran partikel yang di 3 fase formula mikroemulsi memiliki keseragaman ukuran yang sama. Pada formula 1:1 dan 1:2 nilai PDI nya tinggi dibandingkan 1:3 kemungkinan adanya kurangnya keseragaman ukuran partikel yang didalam formulanya. Oleh karena itu, formula mikroemulsi terpilih yaitu 1:3.

6.2 Hasil sentrifuge formula mikroemulsi. Uji sentrifugasi dilakukan untuk mengetahui kestabilan fisik mikroemulsi selama pendistribusian dan penyimpanan. Mikroemulsi ekstrak beras angak disentrifugasi dengan kecepatan 3700 rpm selama 5 jam. Uji sentrifugasi ini menggambarkan kestabilan fisik sediaan.

Tabel 12. Hasil pengamatan sentrifuge mikroemulsi

Mikreomulsi	Pengamatan visual	
	Awal	Setelah sentrifuge
1:1	Berwana merah pekat , tidak jernih, dan 1 fase	Berwana merah pekat , tidak jernih, dan 1 fase
1:2	Berwana merah, tidak jernih, dan 1 fase	Berwana merah, tidak jernih, dan 1 fase
1:3	Berwana merah, tidak jernih, dan 1 fase	Berwana merah, tidak jernih, dan 1 fase

Hasil tabel 13 menunjukkan bahwa semua formula mikroemulsi sebelum *disentrifuge* memiliki stabilitas yang sama dengan formula setelah *disentrifuge* yaitu tidak ada perubahan fase.

6.3 Hasil *freeze thaw* formula mikroemulsi. Pada penelitian ini dilakukan uji *freeze thaw* untuk menunjukkan stabilitas formula mikroemulsi pada formula yang bervariasi. Hasil pengamatan uji *freeze thaw* pada suhu 4°C selama

48 jam yang dilanjutkan dengan pemanasan menggunakan oven suhu 40°C selama 48 jam (terhitung 1 siklus) dan dilakukan selama 6 siklus, dapat diketahui bahwa mikroemulsi ketiga formula tetap stabil dimana tidak terjadi pemisahan fase saat awal terbentuk mikroemulsi hingga siklus ke-6. Hasil pengamatan uji *freeze thaw* saat awal terbentuk mikroemulsi hingga siklus ke-6 dapat dilihat pada tabel 14.

Tabel 13. Hasil *freeze thaw* formula mikroemulsi selama 6 siklus

Siklus	Mikreomulsi 1:1	Mikreomulsi 1:2	Mikreomulsi 1:3
1	Berwana merah pekat, tidak jernih, dan 1 fase	Berwana merah, tidak jernih, dan 1 fase	Berwana merah, tidak jernih, dan 1 fase
2	Berwana merah pekat, tidak jernih, dan 1 fase	Berwana merah, tidak jernih, dan 1 fase	Berwana merah, tidak jernih, dan 1 fase
3	Berwana merah pekat, tidak jernih, dan 1 fase	Berwana merah, tidak jernih, dan 1 fase	Berwana merah, tidak jernih, dan 1 fase
4	Berwana merah pekat, tidak jernih, dan 1 fase	Berwana merah, tidak jernih, dan 1 fase	Berwana merah, tidak jernih, dan 1 fase
5	Berwana merah pekat, tidak jernih, dan 1 fase	Berwana merah, tidak jernih, dan 1 fase	Berwana merah, tidak jernih, dan 1 fase
6	Berwana merah pekat, tidak jernih, dan 1 fase	Berwana merah, tidak jernih, dan 1 fase	Berwana merah, tidak jernih, dan 1 fase

7. Hasil formulasi krim

Formulasi krim ekstrak angkak menghasilkan 3 formula yaitu krim kontrol negatif tidak ada penambahan ekstrak, krim ekstrak beras angkak, dan krim mikroemulsi ekstrak angkak dengan perbandingan 1:3.

8. Hasil Uji Stabilitas Krim

Uji stabilitas bertujuan untuk mengetahui formula krim stabil dalam batasan yang ditetapkan selama periode penyimpanan, meliputi pengujian organoleptis, tipe krim, pH, homogenitas, viskositas, daya lekat, daya sebar dan *freeze and thaw*.

7.1 Pengujian organoleptis. Uji organoleptis dilakukan untuk mengetahui bentuk fisik sediaan berupa pengamatan terhadap warna dan bau sediaan yang dilakukan secara visual. Sediaan krim sebaiknya memiliki warna yang menarik, bau yang menyenangkan dan konsistensi yang bagus atau cukup nyaman untuk digunakan. Hasil uji organoleptis krim dapat dilihat pada tabel 15.

Tabel 14. Hasil warna dan bau krim

Sediaan	Hari ke-1		Hari ke-21	
	Warna & bau	Konsistensi	Warna & bau	Konsistensi
Krim kontrol negatif	Putih dan tidak berbau	Semi padat	Putih dan tidak berbau	Semi padat
Krim ekstrak angkak	Merah muda dan berbau ekstrak	Semi padat	Merah muda dan berbau ekstrak	Semi padat
Krim mikroemulsi	Merah muda dan berbau ekstrak	Semi padat	Merah muda dan berbau ekstrak	Semi padat

Pengujian organoleptis krim dilakukan pada sediaan krim yang baru dibuat dan yang telah disimpan selama 21 hari pada suhu ruang. Uji ini dilakukan untuk mengetahui apakah selama waktu penyimpanan sediaan krim tetap stabil atau mengalami perubahan organoleptis berupa perubahan warna, bau maupun konsistensinya. Hasil uji organoleptis pada hari ke-1 menunjukkan bahwa pada semua formula tidak ada memiliki perubahan yang signifikan. Krim tetap memiliki warna dan bau yang sama serta memiliki konsistensi semi padat.

Pada formula kontrol negatif dilakukan penyimpanan selama 21 hari mengalami perubahan menjadi sedikit lebih encer namun perubahannya tidak terlalu besar sehingga konsistensinya tetap semi padat dan pada warna dan bau tidak terjadi perubahan. Pada krim ekstrak angkak tekstur krim kurang lembut dibandingkan mikroemulsi angkak karena krim mikroemulsi angkak diformulasikan dengan penambahan surfaktan dan kosurfaktan sehingga ekstrak terlarut didalamnya membentuk sebuah emulsi yang lebih lembut teksturnya saat dibuat krim, berbeda dengan krim ekstrak angkak yang langsung diformulasikan dalam bentuk krim tanpa dibuat emulsi terlebih dahulu, tetapi kedua krim tetap memiliki bau yang sama yaitu bau khas ekstrak dan memiliki konsistensi yang sama pada hari ke-1 maupun dihari ke-21 maka dapat dikatakan krim stabil selama penyimpanan.

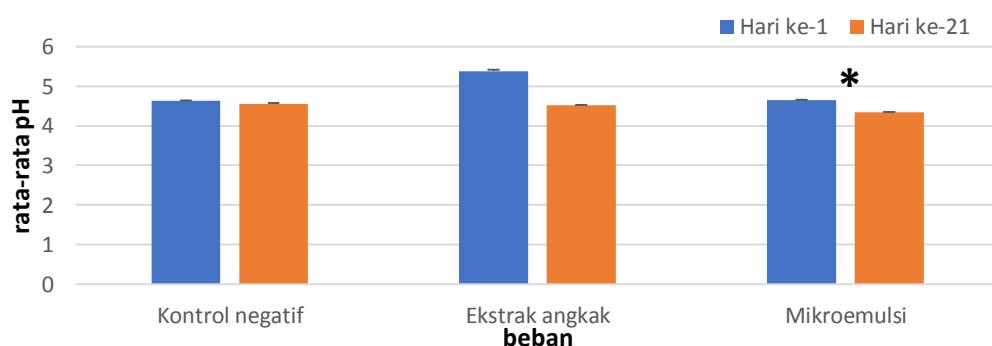
7.2 Tipe krim. Uji tipe krim dilakukan untuk mengetahui tipe sediaan krim yang telah dibuat serta untuk mengetahui apakah selama penyimpanan terjadi perubahan tipe krim atau tidak. Metode yang digunakan untuk uji tipe krim dalam penelitian ini yaitu dengan metode pengenceran dan metode pewarnaan, penggunaan kedua metode ini bertujuan untuk menghindari kesalahan dalam pengujian. Hasil pengujian tipe krim dapat dilihat pada tabel 16.

Tabel 15. Hasil uji tipe krim

Sediaan	Hari ke-1		Hari ke-21	
	Air	<i>methylen blue</i>	Air	<i>methylen blue</i>
Krim kontrol negatif	Terencerkan	Fase dispers tidak berwarna, fase kontinyu biru	Terencerkan	Fase dispers tidak berwarna, fase kontinyu biru
Krim ekstrak angkak	Terencerkan	Fase dispers tidak berwarna, fase kontinyu biru	Terencerkan	Fase dispers tidak berwarna, fase kontinyu biru
Krim mikroemulsi	Terencerkan	Fase dispers tidak berwarna, fase kontinyu biru	Terencerkan	Fase dispers tidak berwarna, fase kontinyu biru

Hasil pengujian tipe krim pada hari ke-1 dan hari ke-21 baik dengan menggunakan metode pengenceran maupun dengan metode pewarnaan menggunakan *methylen blue* memperlihatkan bahwa semua sediaan krim mempunyai tipe emulsi minyak dalam air. Tipe krim minyak dalam air merupakan tipe ini bersifat mudah di cuci dengan air dan pada saat di aplikasikan pada kulit akan terjadi penguapan dan peningkatan konsentrasi dari suatu obat yang larut dalam air sehingga akan mendorong penyerapan kedalam kulit (Sovyana H & Zulkarnain A 2013).

7.3 pH. Pengukuran pH dilakukan dengan menggunakan alat pH meter yang dikalibrasi menggunakan larutan dapar pH 7 dan pH 4. Elektroda pH meter dicelupkan ke dalam krim, jarum pH meter dibiarkan bergerak sampai menunjukkan posisi tetap kemudian catat pH yang ditunjukkan jarum (Dewi 2014). Krim sebaiknya memiliki pH yang sesuai dengan pH kulit yaitu 4-7 (Putra *et al.* 2004).

**Gambar 11. Hasil pH krim**

Keterangan :* : perbedaan yang signifikan pada waktu penyimpanan

Hasil uji pH krim menunjukkan bahwa terjadi perubahan pH pada hari ke-1 dan hari ke-21 dilihat dari hasil selisih penurunannya krim ekstrak angkak memiliki penurunan yang besar tapi tidak memberikan perbedaan yang signifikan dan masih berada dalam batasan pH kulit yaitu rentang pH 4 hingga 7.

Pada *paired t-test* menunjukkan kestabilan pH di hari ke-1 dan hari ke-21 disetiap krim, krim kontrol negatif dan krim ekstrak angkak memiliki kestabilan yang sama yaitu nilai $Sig > 0,05$ yang berarti tidak ada perbedaan yang signifikan sedangkan krim mikroemulsi memiliki $Sig < 0,05$ yang berarti ada perbedaan yang signifikan tetapi pH tetap stabil karena tetap didalam range 4-7 hanya saja penurunan pH krim mikroemulsi dari hari ke-1 ke hari-21 lebih besar daripada kedua krim lainnya.

Dilihat juga pada uji *post hoc* tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada stabilitas pH dari ketiga formula karena bahan basis krim yang digunakan sama, walau ada penambahan ekstrak di formula krim ekstrak angkak dan di formula mikroemulsi hasil kestabilan tetap tidak berubah. Hasil SPSS uji pH dapat dilihat pada lampiran 12.

7.4 Homogenitas krim. Uji homogenitas bertujuan untuk melihat dan mengetahui tercampurnya bahan-bahan sediaan krim termasuk zat aktif yang ada didalam ekstrak sudah terdistribusi secara homogen di dalam sediaan krim serta pada saat diaplikasikan pada kulit sudah homogen atau belum. Uji homogenitas ini berkaitan dengan aktifitas dari zat aktif tersebut saat diaplikasikan pada kulit (Zain 2012). Sediaan krim yang baik harus bersifat homogen selama penyimpanan, sehingga pada saat mengaplikasikannya pada kulit kadar zat aktif akan selalu sama sehingga akan mempunyai kesempatan yang sama dalam memberikan efek terapi.

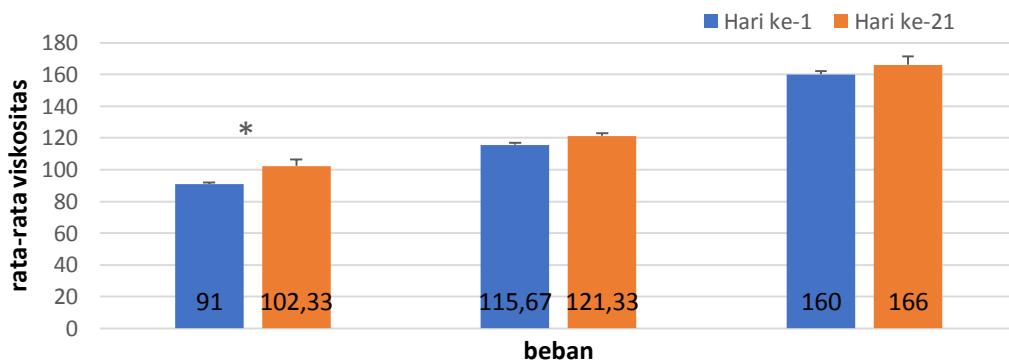
Tabel 16. Hasil uji homogenitas krim

Sediaan	Hari ke-1	Hari ke-21
Krim kontrol negatif	Homogen	Homogen
Krim ekstrak angkak	Homogen	Homogen
Krim mikroemulsi	Homogen	Homogen

Hasil uji homogenitas krim yaitu semua formula di hari ke-1 maupun hari ke-21 menunjukkan hasil homogen. Hal ini disebabkan pada proses pembuatan

krim, semua bahan yang digunakan tercampur dengan baik sehingga memberikan hasil yang homogen dan dari tabel tersebut menunjukkan bahwa krim tidak mengalami perubahan fisik selama penyimpanan berlangsung.

7.5 Viskositas krim. Uji viskositas krim dilakukan dengan menggunakan alat viskometer *Cup and Bob*. Pengujian ini dilakukan untuk mengetahui seberapa besar kental sediaan krim yang dihasilkan. Hasil uji viskositas dapat dilihat pada lampiran 14.



Gambar 12. Hasil viskositas krim

Keterangan :* : perbedaan yang signifikan pada waktu penyimpanan

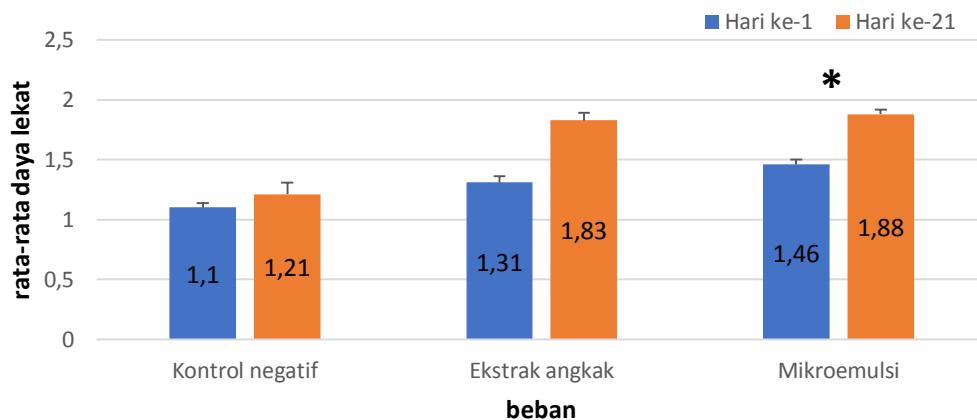
Hasil dari uji viskositas yang menunjukkan bahwa viskositas krim meningkat dengan adanya penambahan bahan yaitu pada formula krim yang ditambahkan ekstrak angkak dan pada formula krim yang ditambahkan mikroemulsi ekstrak angkak serta viskositas mengalami peningkatan dilama waktu penyimpanan yaitu selama 21 hari dimana sediaan krim ekstrak angkak dan krim mikroemulsi meningkatnya viskositas dihari ke-21 tidak setinggi krim Kontrol negatif hal ini karena adanya penambahan ekstrak didalamnya dan penentu viskositas pada sediaan krim ialah bahan-bahan yang digolongkan dalam fase minyak terutama asam stearat dan setil alkohol yang merupakan pengganti lemak karena memiliki karakteristik padat pada suhu ruang.

Krim yang baik memiliki viskositas tidak kurang dari 50 dPas (Gozali *et al.*, 2009). Semua formula krim memiliki viskositas diatas 50 dPas sehingga semua formula dapat dikatakan memiliki viskositas yang baik. Pada uji *paired t-test* formula krim kontrol negatif dan krim ekstrak angkak dihari ke-1 dan hari ke-

21 viskositas mengalami peningkatan dan memiliki perbedaan yang signifikan karena nilai $Sig < 0,05$ sedangkan krim mikroemulsi tidak memiliki perbedaan yang signifikan meski terjadi peningkatan viskositas di hari ke-21.

Pada uji post hoc semua formula tidak memiliki perbedaan yang signifikan hal ini karena semua formula krim memiliki komposisi basis yang sama. Peningkatan viskositas karena komposisi basis krim yang mengandung fase minyak yang merupakan pengaruh penentu dari viskositas. Beberapa hal perubahan viskositas dapat terjadi seperti perubahan fase dispers, medium dispers, emulgator dan bahan tambahan lain atau adanya pengaruh lingkungan. Hasil SPSS uji viskositas dapat dilihat pada lampiran 13.

7.6 Uji daya lekat krim. Uji ini dilakukan untuk menunjukkan lamanya waktu kemampuan krim melekat pada kulit. Krim yang baik memiliki waktu kontak yang efektif dengan kulit sehingga tercapai tujuan penggunaan dari sediaan krim tersebut. Semakin besar daya lekat krim maka akan semakin lama krim kontak dengan kulit sehingga semakin efektif dalam penghantaran obat. Dalam penelitian ini dilakukan replikasi sebanyak 3 kali untuk setiap masing-masing formula. Hasil uji daya lekat krim dapat dilihat pada lampiran 16.



Gambar 13. Hasil daya lekat krim

Keterangan :* : perbedaan yang signifikan pada waktu penyimpanan

Hasil dari uji daya lekat formula krim dimana krim mikroemulsi memiliki daya lekat yang besar dibanding formula lainnya. Daya lekat krim berbanding

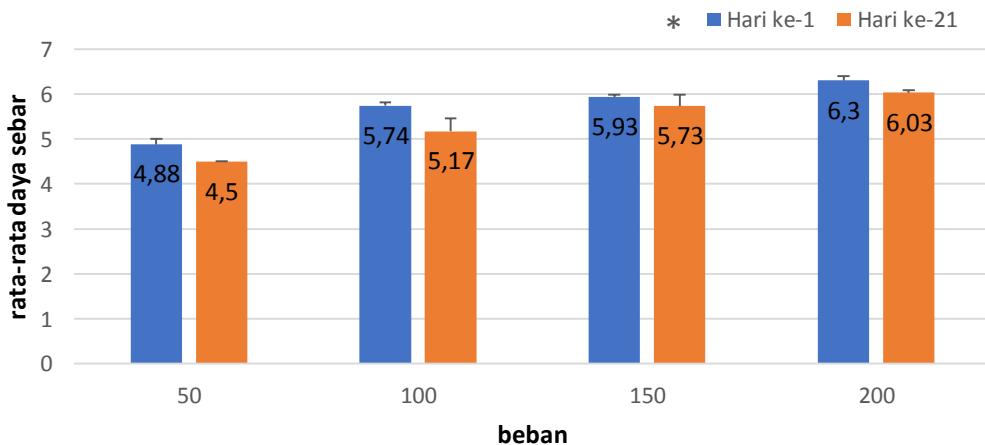
lurus dengan viskositas krim. Semakin tinggi angka viskositas maka semakin lama daya lekat krim pada kulit. Pada hasil viskositas formula mikroemulsi memiliki hasil viskositas yang tinggi sehingga pada daya lekat formula mikroemulsi memiliki daya lekat yang besar pula.

Pada dengan *paired t-test* menunjukkan krim kontrol negatif ada perbedaan yang signifikan dari hari ke-1 dan hari ke-21. Adanya perbedaan yang signifikan ini menunjukkan krim yang kurang stabil selama penyimpanan. Tetapi pada krim ekstrak angkak dan krim mikroemulsi tidak terdapat perbedaan yang signifikan dari hari ke-1 ke hari-21 yang berarti krim stabil selama penyimpanan.

Hasil uji *post hoc* terdapat perbedaan yang signifikan antara semua formula krim hal ini terjadi karena peningkatan daya lekat dari hari ke-1 ke hari-21 memiliki selisih peningkatan yang berbeda-beda. Uji daya lekat krim Uji daya lekat dengan SPSS dapat dilihat pada lampiran 17.

7.7 Uji daya sebar krim. Uji ini dilakukan dengan menggunakan alat-alat seperti sepasang lempeng kaca bundar (extensometer) dan anak timbang gram. Krim ditimbang $\pm 0,5$ gram diletakkan di tengah kaca bundar, di atas kaca diberi anak timbang sebagai beban dan dibiarkan 1 menit. Pengujian ini dilakukan untuk mengetahui kemampuan krim saat menyebar pada tempat penggunaan dan mengetahui kelunakan sediaan krim apabila dioleskan pada kulit memberikan rasa kenyamanan. Krim yang baik adalah krim yang mempunyai daya sebar yang luas sehingga kontak antara zat aktif dengan kulit semakin bagus. Diameter daya sebar yang semakin besar, maka semakin besar juga luas permukaan yang dapat dijangkau oleh krim.

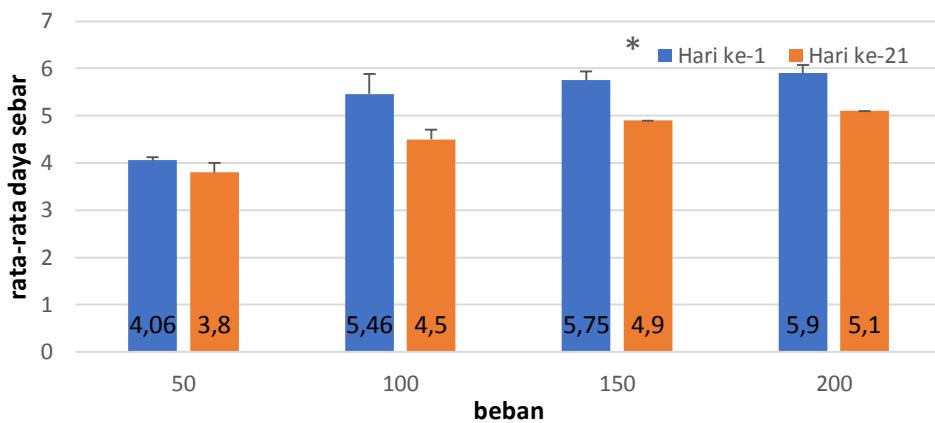
Hasil daya sebar masing-masing formula krim pada hari ke-1 dan hari ke-21. Dari hasil tersebut menunjukkan bahwa terjadi penurunan daya sebar pada setiap formula pada hari ke-21 tetapi tidak terjadi perubahan yang signifikan sehingga dapat dikatakan semua formula krim memiliki daya sebar yang stabil. Daya sebar berbanding terbalik dengan viskositas dimana semakin besar daya sebar krim maka semakin kecil konsistensi krim.



Gambar 14. Hasil daya sebar kontrol negatif

Keterangan :* : perbedaan yang signifikan pada waktu penyimpanan

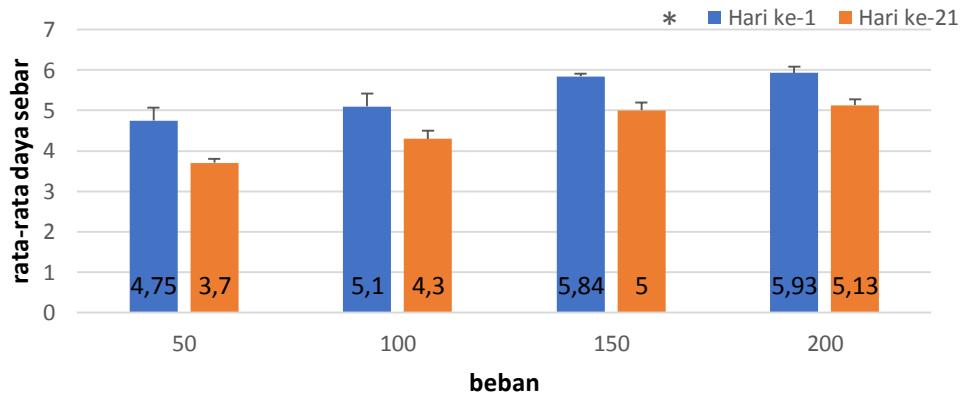
Pada gambar 14 formula krim kontrol negatif memiliki penurunan daya sebar disetiap bebannya. Pada uji *paired t-test* beban 50 dan 200 menunjukan ada perbedaan yang signifikan sedangkan pada beban 100 dan 150 tidak memiliki perbedaan yang signifikan.



Gambar 15. Hasil daya sebar krim ekstrak angkak

Keterangan :* : perbedaan yang signifikan pada waktu penyimpanan

Pada gambar 15 krim ekstrak angkak memiliki penurunan daya sebar disetiap bebannya. Pada uji *paired t-test* beban 50 menunjukan tidak ada perbedaan yang signifikan sedangkan pada beban 100, 150 dan 200 memiliki perbedaan yang signifikan.



Gambar 16. Hasil daya sebar krim ekstrak angkak

Keterangan :* : perbedaan yang signifikan pada waktu penyimpanan

Pada gambar 16 krim mikroemulsi memiliki penurunan daya sebar disetiap bebannya.

Hasil uji *paired t-test* masing-masing krim memiliki hasil yang berbeda-beda disetiap bebannya selama waktu penyimpanan hal ini dapat dikatakan krim ada yang stabil dalam penyimpanan dan ada yang kurang stabil selama penyimpanan tetapi pada uji secara anova semua formula tidak memiliki perbedaan yang signifikan. Perbedaan daya sebar krim pada hari ke-1 dan hari ke-21 yang tidak berbeda secara signifikan menunjukkan krim memiliki kestabilan yang sama sehingga memiliki mutu fisik krim yang tetap sama. Uji daya sebar SPSS dapat dilihat pada lampiran 18.

7.8 Uji *freeze thaw*. Uji ini dilakukan dengan cara krim disimpan dalam dua suhu yang berbeda atau siklus *freeze thaw* untuk melihat pengaruh suhu terhadap pemisahaan fase krim. Proses

Tabel 17. Uji *freeze thaw*

Sediaan	Stabilitas	
	Hari ke-1	Hari ke-21
Krim kontrol negatif	Tidak memisah	Tidak memisah
Krim ekstrak angkak	Tidak memisah	Tidak memisah
Krim mikroemulsi	Tidak memisah	Tidak memisah

Pada tabel 17 menunjukkan hasil uji *freeze thaw* yang telah dilakukan selama 6 siklus. Dari hasil pengujian tersebut terlihat semua formula tidak menunjukkan pemisahan fase sehingga semua sediaan krim stabil dengan penyimpanan di berbagai suhu ruang penyimpanan yang ditandai dengan tidak

saling memisahnya antara fase minyak dan fase air. Pada proses *freeze* suhu 4°C fase air akan membeku dan cenderung menyusut sehingga terjadi penyempitan ruang fase air dan menyebabkan globul minyak saling berdekatan atau cenderung bergabung membentuk ikatan antar partikel yang lebih rapat yang berakibat akan kembali menyebar pada sistem. Jika kecepatan pemulihan dari krim lambat maka dapat terjadi ketidakstabilan oleh karena itu emulgator sangat berpengaruh dalam menjaga stabilitas sediaan krim.

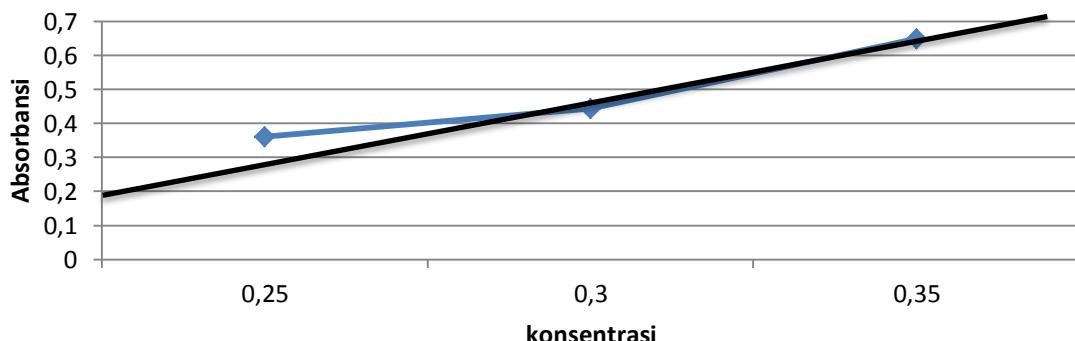
9. Hasil Uji Daya Penetrasi Krim

Uji daya penetrasi dilakukan secara *in vitro* menggunakan sel difusi *Franz*. Pengujian ini dilakukan untuk mengetahui jumlah krim yang terpenetrasi ke dalam kulit dalam kurun waktu 2 jam. Membran kulit yang digunakan pada penelitian ini adalah kulit abdomen tikus yang berusia 2-3 bulan dengan berat $\pm 180 - 200$ gram dengan ketebalan $0,6 \pm 0,1$ mm dan luas membran $1,54 \text{ cm}^2$. Alasan menggunakan kulit tikus sebagai membran adalah kulit tikus karena kulit tikus memiliki permeabilitas yang mirip dengan manusia walaupun tetap lebih besar dibandingkan kulit manusia. Koefisien permeabilitas kulit manusia sebesar $92,27 \text{ cm/jam} \times 10^{-5}$, sedangkan kulit tikus yang sudah dicukur bulunya memiliki koefisien permeabilita sebesar $103,08 \text{ cm/jam} \times 10^{-5}$ (Mardikasari *et al.* 2016).

Tahapan uji daya penetrasi dilakukan dengan cara mengambil kulit tikus yang sudah dibersihkan bulu dan lemak-lemaknya kemudian direndam dapar fosfat pH 7,4 selama 30 menit kemudian disimpan dilemari es selama 24 jam sebelum percobaan.

Sebelum dilakukan percobaan uji daya penetrasi krim ekstrak angkak dan mikroemulsi tahap awalnya membuat persamaan kurva baku dengan menggunakan ekstrak angkak sebagai pembanding dan menghasilkan persamaan seperti di gambar 17.

Absorbansi kurva Baku Pembanding



Gambar 17. Kurva baku pembanding

Hasil gambar 17 menunjukkan hasil persamaan kurva baku pembanding sebelum melakukan percobaan uji difusi *Franz*. Setelah melakukan persamaan kurva baku dilakukan uji daya penetrasi krim ekstrak angkak dan krim mikroemulsi dengan medium reseptor diisi larutan dapar fosfat pH 7,4 sebanyak 15 ml. Penggunaan dapar fosfat pH 7,4 karena larutan ini menggambarkan cairan fisiologis tubuh. Suhu yang digunakan selama proses uji daya penetrasi adalah 37°C dimana suhu ini mirip dengan suhu normal tubuh manusia. Suhu harus dijaga konstan karena perubahan suhu akan mempengaruhi penetrasi zat aktif dari sediaan krim tersebut.

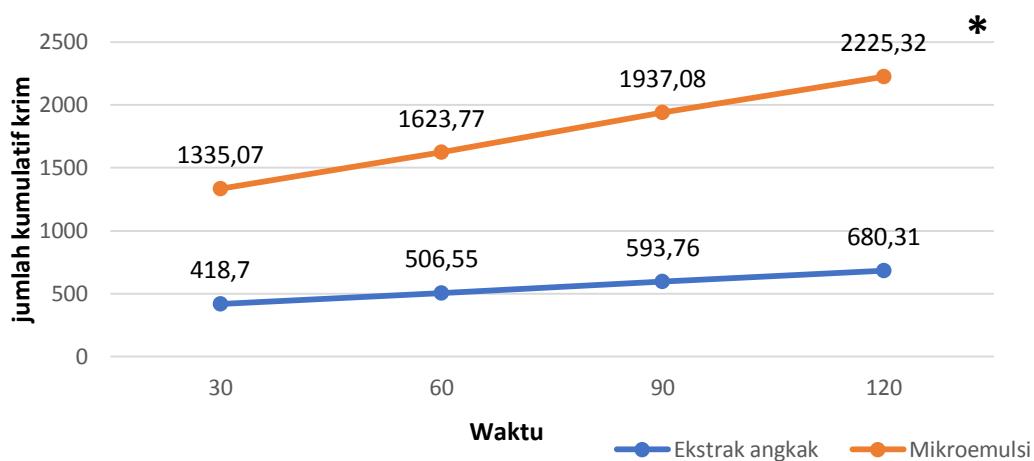
Penetapan kadar krim terpenetrasi dengan cara membaca absorbansi tiap kali sampling yaitu waktu 30, 60, 90 dan 120 menit dimana krim sebanyak 500 mg dioleskan diatas membran kulit di medium donor yang kemudian diletakkan diatas medium reseptor yang berisi dapar fosfat pH 7,4 sebanyak 15 ml. Tiap kali sampling larutan yang diambil sebanyak 3 ml kemudian ditambahkan kembali dapar fosfat sebanyak 3 ml untuk tetap mengembalikan volume di medium reseptor, kemudian hasil sampling dibaca menggunakan spetrofotometer UV VIS dengan λ 536 nm. Hasil kadar krim terpenetrasi dapat dilihat pada tabel 23 dan lampiran 22.

Tabel 18. Hasil kadar krim terpenetrasi

Sediaan	Rerata kadar ekstrak angkak \pm SD ($\mu\text{g/ml}$) pada menit ke :			
	30	60	90	120
Krim Ekstrak angkak	136,80 \pm 0,00	138,30 \pm 0,17	139,20 \pm 0,00	139,80 \pm 0,17*
Krim Mikroemulsi	136,87 \pm 0,12	139,33 \pm 0,23	143,63 \pm 0,40	145,60 \pm 0,17*

Keterangan :* : perbedaan yang signifikan pada kedua sediaan

Dari hasil tabel 18 didapatkan hasil kadar krim terpenetrasi tiap kali sampling yaitu 30, 60, 90 dan 120 menit dimana hasil kadar krim ekstrak angak yang terpentrasi lebih rendah dibanding krim mikroemulsi. Perbedaan jumlah kadar kumulatif krim ekstrak angak dan krim mikroemulsi yang terpenetrasi dapat dilihat pada lampiran 22.



Gambar 18. Hasil grafik perbedaan jumlah kumulatif krim terpenetrasi

Keterangan :* : perbedaan yang signifikan pada kedua sediaan

Studi penetrasi kulit secara *in vitro* berhubungan dengan penilaian bioavailabilitas zat aktif pada kulit dengan cara mengukur kecepatan dan jumlah komponen yang menembus kulit dan jumlah komponen yang tertahan pada kulit (Witt & Bucks 2003).

Hasil menunjukkan jumlah kumulatif krim mikroemulsi lebih besar terpentrasi dibandingkan krim ekstrak angak. Hal ini terjadi karena krim mikroemulsi secara teoritis memiliki tegangan antarmuka ukuran globul yang lebih kecil daripada sediaan krim ekstrak angak yang tidak dibuat emulsi terlebih dahulu dan krim mikroemulsi memiliki absorpsi dan permeasi yang tinggi (Talegaonkar *et al.* 2008).

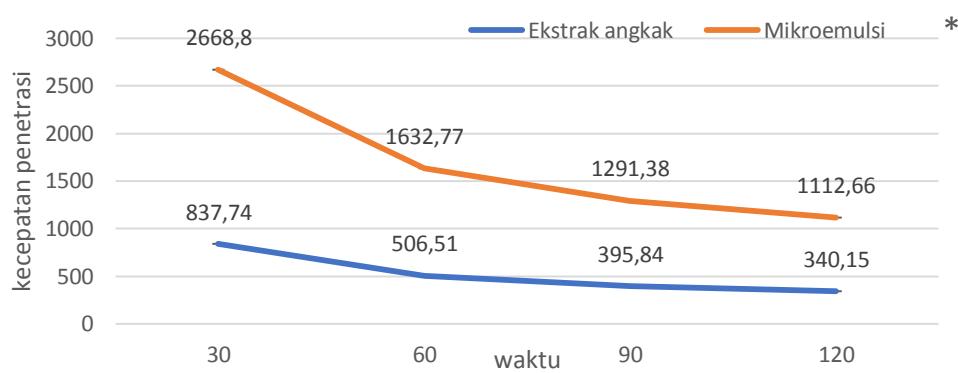
Nilai jumlah kumulatif krim terpenetrasi (Q) sediaan krim mikroemulsi lebih besar dibanding krim ekstrak angak karena krim mikroemulsi dapat meningkatkan absorpsi molekul obat secara topikal dengan meningkatkan kelarutan zat aktif dan memodifikasi koefisien partisinya. Oleh karena itu, tujuan

dibuatnya krim mikroemulsi agar dapat meningkatkan efek dengan cara meningkatkan bioavailabilitas ekstrak angkak dapat tercapai. Untuk mengetahui kecepatan penetrasi sediaan krim tiap satuan waktu dapat dilihat pada tabel 26 dan gambar 18.

Hasil *repeated ANOVA* menunjukkan ada perbedaan yang signifikan tiap waktu jumlah krim terpenetrasi baik krim ekstrak angkak maupun krim mikroemulsi dilihat dari nilai pada tabel *multivariate Test* diperoleh nilai *Sig* 0,00 < 0,05. Hal ini berarti bahwa terdapat perbedaan yang bermakna pada tiap kali waktu sampling.

Tabel *pairwise comparisons* menunjukkan hubungan antara waktu pertama kali sampling hingga terakhir sampling. Hasil uji menunjukkan nilai signifikan 0,00 < 0,05 yang berarti bahwa ada perbedaan jumlah kadar kumulatif krim tiap waktu sampling, dimana nilai jumlah kadar kumulatif krim yang terpenetrasi meningkat tiap kali sampling.

Hasil uji *Independent T-test* jumlah krim terpenetrasi menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan antara jumlah kumulatif krim ekstrak angkak dengan krim mikroemulsi tiap kali sampling dengan nilai *sig* 0,00 ≤ 0,05. Hasil uji SPSS dapat dilihat pada lampiran 23.



Gambar 19. Grafik fluks kecepatan krim terpenetrasi

Keterangan :*: perbedaan yang signifikan pada kedua sediaan

Hasil nilai fluks krim terpenetrasi tiap satuan waktu menunjukkan kecepatan penetrasi masing-masing krim mengalami penurunan tiap kali waktu sampling. Waktu puncak kecepatan krim terpenetrasi (fluks) sebesar 30 menit yang menandakan bahwa sediaan krim sudah terabsorpsi di waktu 30 menit.

Kecepatan penentrasian semakin lama semakin menurun tetapi kadar zat terpenetrasi di dalamnya tetap meningkat yang menunjukkan bahwa bioavailabilitas ekstrak semakin meningkat.

Hasil grafik diatas juga menunjukkan bahwa krim mikroemulsi memiliki fluks atau kecepatan waktu terpenetrasi lebih besar dibandingkan krim ekstrak angkak, hal ini terjadi karena mikroemulsi memiliki struktur yang memungkinkan mobilitas zat aktif didalam ekstrak yang tinggi dalam pembawa sehingga dapat meningkat difusi zat aktif melalui permukaan kulit sehingga fluks sediaan dapat meningkat (Isik S.O *et al.* 2006).

Hasil uji SPSS menunjukkan ada perbedaan kecepatan penetrasi yang signifikan antara krim ekstrak angkak dengan krim mikroemulsi. Hasil perbedaan yang signifikan dilihat dari nilai pada tabel *multivariate Test* diperoleh nilai $0,00 < 0,05$, hal ini berarti bahwa terdapat perbedaan yang bermakna pada tiap kali waktu sampling.

Dan pada tabel *pairwise comparisons* merupakan hasil yang menunjukkan hubungan antara waktu pertama kali sampling hingga terakhir sampling, hasil signifikansi menunjukkan nilai signifikan $0,00 < 0,05$ yang berarti bahwa perbedaan ada tiap waktu sampling dimana nilai kecepatan krim terpenetrasi berbeda-beda tiap kali sampling waktu.

Uji *Independent T-test* kecepatan penentrasian (fluks) menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan antara krim ekstrak angkak dengan krim mikroemulsi dengan nilai $sig \ 0,00 \leq 0,05$ di masing-masing waktu sampling. Hasil uji SPSS dapat dilihat pada lampiran 23.

10. Hasil Uji Keamanan

Uji keamanan dilakukan untuk mengetahui derajat iritasi secara *in vivo* pada tiga kelinci dengan metode *Draize*. Iritasi adalah gejala inflamasi yang terjadi pada kulit atau membran mukosa segera setelah perlakuan berkepanjangan atau berulang dengan menggunakan bahan kimia atau bahan lain. Uji iritasi dilakukan pada sediaan kosmetik sebelum dijual ke masyarakat umum. Uji iritasi dilakukan untuk mencegah terjadinya efek samping terhadap kulit.

Pengamatan untuk uji iritasi dilakukan pada 0 jam dan 24, 48 dan 72 jam setelah diberikan sediaan uji dengan cara mengamati reaksi kulit yang timbul dengan 2 parameter pengamatan, yaitu tingkat eritema (reaksi kemerahan) dan tingkat edema (bengkak) yang timbul. Pengamatan dilakukan pada jam 24, 48 dan 72 jam setelah perban dilepaskan bertujuan untuk mengetahui kemungkinan munculnya reaksi iritasi yang tertunda (Sulaksmono 2001). Kemudian hasil pengamatan tersebut diberi skor 0 sampai dengan 4 sesuai dengan tingkat keparahannya. Tingkat iritasi dihitung berdasarkan pada perhitungan skor pengamatan.

Tabel 19. Hasil uji iritasi primer

Sediaan	Nilai IIPR	Keterangan
Krim Kontrol negatif	1	Krim sangat sedikit iritasi
Krim Ekstrak angkak	3	Krim sedikit iritasi
Krim Mikroemulsi	1,67	Krim sangat sedikit iritasi

Keterangan : IIPR (indeks iritasi primer)

Dari hasil pengamatan pada uji iritasi primer, dapat dikatakan sediaan krim kontrol negatif bersifat sangat sedikit iritasi kulit kelinci dengan indeks iritasi primer adalah 1, krim ekstrak angkak bersifat sedikit iritasi dan sedangkan untuk krim mikroemulsi bersifat sangat sedikit iritasi. Hasil ini tidak tergolong membahayakan karena pada dasarnya sensitivitas kulit hewan coba sedikit berbeda dengan kulit manusia.

Uji iritasi okular dilakukan untuk memastikan bahwa sediaan tidak mengiritasi apabila masuk ke dalam mata pengguna. Pengamatan dilakukan selama 3 hari dengan melihat terjadinya iritasi pada bagian iris, kornea, konjungtiva, dan kemosis pada mata kelinci. Data hasil pengamatan dapat dilihat pada tabel di bawah ini.

Tabel 20. Hasil uji iritasi okuler

Sediaan	Nilai IIO	Keterangan
Krim Kontrol negatif	0	Krim tidak mengiritasi
Krim Ekstrak angkak	0	Krim tidak mengiritasi
Krim Mikroemulsi	0	Krim tidak mengiritasi

Keterangan : IIO (indeks iritasi okuler)

Dari hasil pengamatan terlihat bahwa semua sediaan krim tidak mengiritasi mata kelinci dengan indeks iritasi okular nol.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan

Pertama, ekstrak angkak mendapatkan hasil IC₅₀ sebesar $2,60 \text{ ppm} \leq 50 \text{ ppm}$ yang menandakan bahwa ekstrak beras angkak memiliki aktivitas antioksidan yang kuat.

Kedua, sediaan krim mikroemulsi memiliki daya penetrasi yang lebih besar dibandingkan krim ekstrak angkak dilihat dari nilai (Q) jumlah kumulatif krim terpenetrasi dan kecepatan penetrasi krim (fluks).

Ketiga, krim ekstrak angkak dan mikroemulsi ekstrak angkak memiliki IIPR (indeks iritasi primer) sebesar 3 dan $1,67 \leq 8,00$ (krim sedikit mengiritasi) dan IIo (indeks iritasi okuler) sebesar $0,00 \leq 8,00$ (krim tidak mengiritasi) sehingga krim mikroemulsi ekstrak angkak aman digunakan sebagai produk kosmetik.

B. Saran

Pertama, perlu dilakukan penelitian selanjutnya untuk mengoptimalkan formula sediaan krim yang diteliti agar mampu memberikan sifat fisik krim yang lebih baik sehingga lebih menarik dan nyaman untuk diaplikasikan pada kulit.

Kedua, dapat melakukan pengujian daya penetrasi lebih lama lagi agar dapat mengetahui jumlah habis krim terpenetrasi dikulit dalam waktu berapa lama.

Ketiga, dapat melakukan formulasi ekstrak angkak dalam bentuk sediaan topikal lain selain krim untuk digunakan sebagai antioksidan.

Keempat, dapat dilakukan uji identifikasi antosianin untuk mengetahui pemastian kandungan senyawa yang ada didalam ekstrak angkak.

DAFTAR PUSTAKA

- Afriansyah N. 1996. Radikal Bebas Dikenal untuk Dikendalikan. *Sadar Pangan dan Gizi* 5(1):6-7.
- Agustina A.L. 2014. Formulasi Nanoemulsi M/A Yang Mengandung Minyak Argan (*Argania Spinosa Kernel Oil*) Dan Uji Efektivitas Sebagai Anti Kerut. [Tesis]. Bandung : Fakultas Farmasi, Institut Teknologi Bandung.
- Alache J.M, Devissaguet J.Ph, Hermann, A.M.G. 1993. *Farmasetika 2 Biofarmasi 2*, penerjemah; Widji Soeratri, editor. Surabaya: Airlangga University Press.
- Andriani Martina. 2009. The Effect Of Rice Variety To Antimicrobia Activity Of Red Mould Rice By *Monascus purpureus*. *Caraka tani XXIV*(1).
- Anief M. 1994. *Farmasetika*. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press. Hlm 130.
- Anief M. 1997. *Formulasi Obat Topikal Dan Dasar Penyakit Kulit*. Yoyakarta: Universitas Gajah Mada. Hlm 147-148.
- Anief M. 2008. *Ilmu meracik obat*. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press. Hlm. 71
- Aniya Y, Ohtani II, Higa T, Miyagi C, Gibo H, Shimabukuro M, et al. 2000. Dimerumic acid as an Antioxidant of the Mold, *Monascus Anka*. *Free Radical Biology and Medicine* 28:999-1004.
- [Anonim]. 2014. *Farmakope Indonesia Edisi V*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- [Anonim]. 1985. *Cara Pemberian Simplisia*. Jakarta: Departemen Kesehatan Indonesia.
- Baitariza A et al. 2014. Formulasi Sediaan Mikroemulsi Ekstrak Beras Hitam (*Oryza sativa L.*) dan Evaluasi Nya Efektivitasnya Sebagai Antikerut. *IJPST* 1:19.
- Baumann L. 2009. *Cosmetic Dermatology. second edition*. USA. Mc-Graw Hill, 34-40, 52.
- Bernatoniene J et al. 2011. Topical Application of *Calendula officinalis* (L.): Formulation and Evaluation of Hydrophilic Cream with Antioxidant Activity. *Journal of Medical Plants Research* 5(6):868-877.

- Blanc P.J, Loret M.O, Goma G. 1995. Production of citrinin by various species of *Monascus*, *Biotech Leers.* 17(3):291-294.
- Chairote E *et al.* 2009. Red Yeast Rice Prepared from Thai Glutinous Rice and the Antioxidant Activities. *Chiang Mai J. Sci* 36(1):42-49.
- Draelos ZD. 2000. Novel Topical Therapies in Cosmetic Dermatology. *Curr Probl Dermatol* 235-239.
- Debnath S, Satyanarayana, Kumar G.V. 2011: Nanoemulsions-A Method To Improve The Solubility of Lipophilic Drugs. *PHARMANEST- An International Journal of Advanced In Pharmaceutical Sciences* 2(2-3), 72-83.
- Deman John. 1997. *Kimia Makanan*. Edisi ke-2. Bandung: Penerbit ITB.
- [DepKes RI] 2000. *Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Oba* ted ke-1. Jakarta: Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan, Direktor.
- Dewiastuti M, Hasanah I.F. 2016. Pengaruh Faktor-Faktor Risiko Penuaan Dini di kulit Pada Remaja Wanita Usia 18-21 Tahun. *Jurnal Profesi Medika*. Vol.10 (1).
- Dewi R.K. 2010. Optimasi Formulasi Mikroemulsi Sediaan Hormon Testosteron Undekanoat. [Skripsi]. Jakarta. Fakultas Kedokteran Ilmu Kesehatan, Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah.
- Dewi R, Anwar E, KS Yunita. 2014. Uji stabilitas fisik formula krim yang mengandung ekstrak kacang kedelai (*Glycine max*). *Pharm sci res* 1(3): 194-208.
- Dizaj SM. 2013. Preparation and study of vitamin A palmitate microemulsion drug delivery system and investigation of co-surfactant effect. *Journal Of Nanostructure in Chemistry* 3(1).
- Draize JH. 1959. Dermal Toxicity. in Appraisal of the Safety of Chemicals in Food, Drugs and Cosmetics. *The Association of Food and Drug Officials of the United States, Bureau of Food and Drugs, Austin, TX*. Pages 46-59.
- Fardiaz SFDB, F. Zakaria, 1996. Toksisitas dan imunogenitas pigmen angkak yang diproduksi dari kapang *Monascus purpureus* pada substrat limbah cair tapioka. *Buletin Teknologi dan Industri Pangan* 1(12): 34-38.
- Fennema Owen. 1985. *Food Chemistry*. Second Edition. Marcell Dekker, Inc. New York

- Gaikwad M, Kale S. 2011. Formulation for Sun Protection Factor of *Moringa oleifera* Lam (*family-moringaceae*) Oil Sunscreen Cream. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences.* 2(4).
- Gozali, *et al.* 2009. Formulasi Krim Pelembab Wajah yang Menggunakan Tabir Surya Nanopartikel Zink Oksida Salut Silikon. *Farmaka.* 07. Hal 37-47.
- Grampurohit N, Ravikumar P, dan Mallya R. 2011. Mikroemulsions For Topical. [Review]. *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Reserch.* 45 (100-107).
- Hardjono S. 1996. *Sintesis Bahan Alam.* Gadjah Mada University Press, Yogyakarta.
- Harborne JB. 1987. *Metode Fitokimia.* Terjemahan: Padmawinata K, SoediroI. Institut Teknologi Bandung. Bandung.
- Hasan AI. 2010. Performa induk kelinci Peranakan new Zealand White dengan pemberian pellet dan silase ransum komplit berbasis pakan local. [Skripsi]. Fakultas Peternakan. Institut Pertanian Bogor, Bogor.
- Harry Ralph G. (1982). Harry's Cosmetology 7th Ed. London: *Longman Group Ltd.* 5-6.
- Hasim 2008. Optimizing Angkak Pigments and Lovastatin Production by *Monascus purpureus*. *Hayati Journal of Biosciences* 15(2): 61-66.
- Isik SO *et al.* 2006. Transdermal Delivery of Diclofenac Sodium Throught Rat Skin From Various Formulation. *AAPS PharmSciTech.* Vol 7 (4). Hlm 88.
- Jenie BS, Ridawati, Winiati PR. 1994. Produksi Angkak oleh *Monascus purpureus* dalam Medium Limbah Cair Tapioka, Ampas Tapioka dan Ampas Tahu. *Buletin Teknologi dan Industri Pangan* 5(3): 60-64.
- Jufri M *et al.* 2006. Uji Stabilitas Sediaan Mikroemulsi Menggunakan Hidrosilat Pati (DE 35-40) sebagai Stabilizer. 3: 8-9.
- Jyuldi PM, Agustyas T. 2016. Pengaruh pemberian angkak (beras fermentasi *monascus purpureus*) dalam meningkatkan kadar trombosit pada penderita demam berdarah dengue. *Majority* 5:5.
- Kasim, Ernawati, Sri A, dan Novik N. 2005. Karakterisasi pigmen dan kadar lovastatin beberapa isolat *Monascus purpureus*. *Biodiversitas.* 4(4): 245-247.
- Kartadisastra HR. 1997. *Penyediaan dan Pengolahan Pakan Ternak Rumanansia* Yogyakarta: Kanisius.

- Kusumawati TH. 2004. Kajian Pembentukan Warna pada *Monascus*-Nata Kompleks dengan Menggunakan Kombinasi Ekstrak Beras, Ampas Tahu dan Dedak Padi sebagai Media [Skripsi]. Surakarta: Jurusan Biologi Fakultas MIPA, Universitas Sebelas Maret.
- Koirewoya YA, Fatimawali dan Weny. 2011. Isolasi dan Identifikasi Senyawa Flavonoid Dalam Daun Baluntas (*Pluchea indica L.*) [Skripsi]. Program Studi Farmasi. FMIPA UNSRAT. Manado
- Kyatanwar AU, Jadhav KR, Kadam VJ. 2010. Self Micro-Emulsifying Drug Delivery System (SMEDDS): Review, *Journal of Pharmacy Research*, 3(1), 75-83.
- Lam M, Sulindro M. 2001. Aging skin. *Anti-aging Research Brief MIII*.1:1-2.
- Leelapornpisid P, Kiattisin K, Jantrawut P, Phrutivorapongkul A. 2014. Nanoemulsion Loaded With Marigold Flower Extract (*Tagetes erecta* Linn) In Gel Preparation As Anti-Wrinkles Cosmeceutical. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 6(2): 231-236.
- Li YG, Zhang F, Wang ZT dan Hu ZB. 2004. Identification and Chemical Profiling of Monacolins In Red Yeast Rice Using High-Performance Liquid Chromatography With Photodiode Array Detector And Mass Spectrometry. *J. Pharmaceutic and Biomedic Analys.* 35: 1101-1112.
- Lin TF. 1973. Isolation and Culture Conditions of *Monascus* sp for the Production of Pigment in a Submerged Culture. *Journal of fermentation Technology* 51: 136-142.
- Liu J, Zhang J, Shi Y, Grimsaard S, Alraek T and Fonnebo V. 2006. Chinese red yeast rice (*Monascus purpureus*) for primary hyperlipidemia : a metaanalysis of randomized controlled trials. A review of literature. *Chinesemedicine journal* 1:4.
- Mardikasari SA et al. 2016. Formulasi dan Uji Penetrasi In-Vitro Sediaan Topikal Nanoemulsi Genistein dari Tanaman *Sophora japonica* Linn. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*. Hlm 190-198.
- Markakis P. 1982. Anthocyanin as Food Colors. Academic Press. New York.
- Markham KR. 1998. *Cara mengidentifikasi flavonoid*. Diterjemahkan oleh Kosasih Padmawinata, ITB. Bandung.
- Martin A, Swarbrick J, Cammarata A. 1993. *Farmasi Fisik: dasar-dasar kimia fisik dalam ilmu farmasetik*. Edisi ke-3. Jakarta: UI:PRES.
- Masnec IS, Situm, Mirna. 2010. Skin Aging. *Original Scientific Papers* Vol 49: 515-519.

- Medikasari. 2000. *Bahan Tambahan Makanan : Fungsi dan Penggunaannya Dalam Makanan*. Institut Pertanian Bogor. Bogor
- Mitsui T. 1997. New Cosmetic Science. Amsterdam: Elsevier Science B.V.
- Molyneux P. 2004. The Use of the Stable Free Radical Diphenylpicryl-hydrazyl (DPPH) for Estimating Antioxidant Activity. *Songklanakarin Journal of Science and Technology*. 26 (211-219).
- Pattanagul P *et al.* 2007. Review of Angkak Production (*Monascus purpureus*). *Chiang Mai J.* 34(3): 319
- Poelengan M *et al.* 2007. Uji Daya Antibakteri Ekstrak Etanol Batang Bungur (*Largerstromenia speciose* Pers) Terhadap *Staphylococcus aureus* dan *E.coli* Secara In Vitro. Laporan penelitian. Fakultas Peternakan. Institut Pertanian Bogor
- Pokorny J, Yanishlieva N, Gordon, M. 2001. Antioxidant in Food. CRC Press Cambridge. England.
- Praditasari A. 2013. *Review: Metode Uji Antioksidan secara In Vitro pada Ekstrak Tanaman*. Bandung. Fakultas Farmasi Universitas Padjajaran.
- Pratimasari D. 2009. Uji Aktivitas Penangkap Radikal Buah *Carica papaya L.* Dengan Metode DPPH dan Penetapan Kadar Fenolik Serta Flavonoid Totalnya. [Skripsi]. Surakarta: Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Surakarta.
- Purnamasari SD. 2012. Formulasi Dan Uji Penetrasi Natrium Diklofenak Dalam Emulsi Dan Mikroemulsi Menggunakan *Virgin Coconut Oil* (VCO) Sebagai Fase Minyak. [Skripsi]. Depok : Fakultas Matematika Dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Indonesia.
- Putra A. 2013. Formulasi dan Evaluasi In-Situ dengan Video-Dermatoscopy Mikroemulsi A/M Natrium Askorbil Fosfat sebagai Kosmetik Anti Kerut. [Skripsi]. Bandung : Fakultas Farmasi, Institut Teknologi Bandung.
- Ridho AE *et al.* 2013. Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Methanol Buah Lakum (*Cayratia Trifolia*) Dengan Metode DPPH (2,2-Difenil-1-Pikrilhidrazil). [naskah publikasi]. Pontianak : Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura Pontianak.
- Robinson Trevor. 1995. *Kandungan Organik Tumbuhan Tinggi*. Bandung : ITB. Hal 191.
- Salvador A, Chisvert A. 2007. *Analysis of Cosmetic Products*. Amsterdam: Elsevier B.V.

- Sani EP, Lukmayani Y. 2010. Sabun Transparan Berbahan Dasar Minyak Jelantah serta Hasil Uji Iritasinya pada Kelinci. [Skripsi]. Bandung. Jurusan Fakultas Farmasi, Universitas Islam Bandung.
- Sapri *et al.* 2014. Pengaruh Ukuran Serbuk Simplicia Terhadap Rendemen Ekstrak Etanol Daun Sirsak (*Annona mucirata L.*) Dengan Metode Maserasi. *HKI-Kaltim*.
- Shahidi F, Ambigaipalan P. 2015. Phenolics and polyphenolics in foods, beverages and spices: Antioxidant activity and health effects-A review. *J Funct. Foods.* 18: 820-897.
- Shai Avi, Maibach, Howard I, dan Baran, Robert. 2009. Handbook of Cosmetic Skin Care (2nd ed.). United Kingdom: Informa 4-8, 46-48.
- Shalviri A *et al.* 2011. Low-surfactant microemulsions for enhanced topical delivery of poorly soluble drugs. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences.* 14(3), 315 – 324
- Shovyana HH dan Zulkarnain AK. 2013. Stabilitas fisik dan aktivitas krim W/O ekstrak etanolik buah mahkota dewa (*Phaleria macrocarpha* (scheff.) Boerl,) sebagai tabir surya. *Traditional Medicine Journal* 18(2): 109-117.
- Silalahi, J. 2006. *Makanan Fungsional*. Penerbit Kanisius. Yogyakarta.
- Smith JB, Mangkowidjojo S. 1988. *Pemeliharaan, Pembikan dan Penggunaan Hewan Percobaan di Daerah Tropis*. Jakarta: Penerbit Universitas Indonesia. Hlm 84-100.
- Steinkraus KH. 1983. *Handbook of Indigenous Fermented Foods*: New York: Marcel Dekker Inc.
- Suhery WN *et al.* 2016. Uji Aktivitas Antioksidan Dari Ekstrak Bekatul Padi Ketan Merah Dan Hitam (*Oryza Sativa L. Var. glatiosa*) dan formulasinya dalam sediaan krim. *Pharmacy*. Vol.13 (01).
- Sulaksmono. 2001. *Keuntungan Dan Kerugian Patch Test (Uji Tempel) Dalam Upaya Menegakkan Diagnosa Penyakit Kulit Akibat Kerja (Occupational Dermatoses)*. Surabaya : Universitas Airlangga.
- Swarbrick J. 2011: *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, 3rd edition, Vol.1, Informa Healthcare*, New York.
- Talegaonkar *et al.* 2008. Microemulsions: A Novel Approach to Enhanced Drug Delivery. *Recent Patents on Drug Delivery & Formulation.* (2).238-257

- Thakker KD, Chern WH. 2003. Development and Validation of In Vitro Release Tests for Semisolid Dosage Forms-Case Study. *Dissolution Technology*. 10-15.
- Tsai RL, Ho BY, Pan TM. 2009. Red Mold Rice Mitigates Oral Carcinogenesis in 7,12-Dimethyl-1,2-Benz[a]anthracene-induced Oral Carcinogenesis in Hamster. *eCAM* 10: 1093.
- Tranggono RI, Latifah F. 2007. Buku Pegangan Ilmu Pengetahuan Kosmetik. Jakarta: Gramedia Pustaka Utama.
- Voigt R. 1994. *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*. Edisi ke 5. Noerono S, penerjemah; Yogyakarta: Gadjah Mada University Press.
- Wanti Surtika. 2008. Pengaruh berbagai jenis beras terhadap aktivitas antioksidan pada angkak oleh *Monascus purpureus* [Skripsi]. Surakarta: Fakultas Pertanian, Universitas Sebelas Maret.
- Windarwati S. 2011. Pemanfaatan Fraksi Aktif Ekstrak Tanaman Jarak Pagar (*Jatropha curcas Linn*) sebagai Zat Antimikroba dan Antioksidan dalam Sediaan Kosmetik. [Tesis]. Bogor. Sekolah Pascasarjana. IPB.
- Witt K, Bucks D. 2003. Studying In Vitro Skin Penetratrion and Drug Release to Optimize Dermatological Formulations. *Pharmaceutical Technology*. New York: Anvanstar Communication Inc.
- Yongsmith B. 1999. Fermentative microbiology of vitamins and pigments, 1st Edn., Kasetsart University Press, Bangkok.
- Yuwanti S, Sri R, Pudji H, Supriyadi. 2011. Formulasi Mikroemulsi Minyak Dalam Air (O/W) Yang Stabil Menggunakan Kombinasi Tiga Surfaktan Non Ionic Dengan Nilai HLB Rendah, Tinggi Dan Sedang. *Agritech* 31:32.
- Zain DM. 2012. Formulasi krim antibakteri dengan kombinasi ekstrak propolis lebah local (*Trigona* spp) dan jeruk nipis (*Citrus aurantifolia* Swingle) [Skripsi]. Bandung: Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Bandung.
- Zhang L, Falla TJ. 2009. Cosmeceuticals and peptides. *Clinics in Dermatology*, 27, 485-494.
- Zuhra CF *et al.* 2008. Aktivitas Antioksidan Senyawa Flavonoid Dari Daun Katuk (*Sauvopus androgynus* (L) Merr.) *jurnal Biologi Sumatera*. Hlm 7-10.

L

A

M

P

I

R

A

N

Lampiran 1. Hasil Izin kode etik kehewanan

3/26/2018

Form A2



HEALTH RESEARCH ETHICS COMMITTEE

KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN

Dr. Moewardi General Hospital

RSUD Dr. Moewardi

School of Medicine Sebelas Maret University
Fakultas Kedokteran Universitas sebelas Maret



ETHICAL CLEARANCE

KELAIKAN ETIK

Nomor : 356 / III / HREC /2018

The Health Research Ethics Committee Dr. Moewardi General Hospital / School of Medicine Sebelas Maret
Komisi Etik Penelitian Kesehatan RSUD Dr. Moewardi / Fakultas Kedokteran Universitas sebelas Maret

Maret University Of Surakarta, after reviewing the proposal design, herewith to certify
Surakarta, setelah menilai rancangan penelitian yang diusulkan, dengan ini menyatakan

That the research proposal with topic :
Bawa usulan penelitian dengan judul

UJI AKTIVITAS ANTIOKSIDAN, DAYA PENETRASI, DAN KEAMANAN KRIM EKSTRAK ANGKAK PADA KELINCI

Principal investigator : Hadrah Arisca
Peneliti Utama : 20144073A

Location of research : Universitas setia budi
Lokasi Tempat Penelitian

Is ethically approved
Dinyatakan layak etik



Lampiran 2. Gambar penelitian**A. Bahan penelitian**

	a. Gambar beras angkak.
	b. Gambar serbuk beras angkak.
	c. Gambar alat <i>moisture balance</i> .
	d. Alat difusi <i>Franz</i>

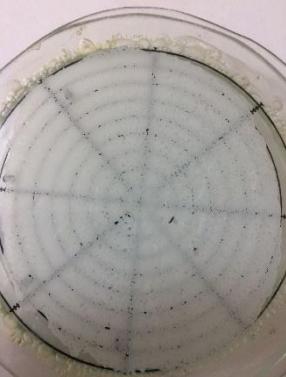
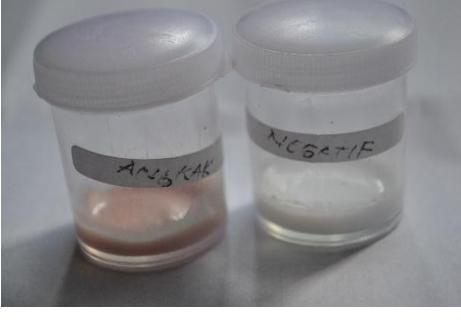
B. Proses maserasi

	a. Gambar botol maserasi.
	b. Gambar alat evaporator.
	c. Gambar ekstrak beras angkak

C. Gambar formula krim

D. Gambar pengujian krim

	 	Gambar uji tipe krim
		Gambar uji tipe krim dibawah mikroskop
		Gambar homogenitas krim
		Gambar uji viskositas krim
		Gambar uji pH krim

		Gambar uji daya sebar krim
		Gambar uji daya lekat krim
		Gambar uji <i>freeze thaw</i> krim

E. Gambar uji keamanan

Kelinci	Uji iritasi primer		
	24 jam	48 jam	72 jam
Kontrol Negatif			
Ekstrak angkak			
Mikroemulsi			

Kelinci	Uji iritasi okuler		
	24 jam	48 jam	72 jam
Kontrol Negatif			
Ekstrak angkak			
Mikroemulsi			

Lampiran 3. Perhitungan rendemen berat beras angkak menjadi serbuk beras angkak

Diketahui :

- Berat beras angkak = 1000 gram
- Berat serbuk beras beras angkak = 993 gram

Perhitungan % rendemen

$$\% \text{ rendemen} = \frac{\text{Berat serbuk}}{\text{Berat beras}} \times 100\%$$

$$\% \text{ rendemen} = \frac{993}{1000} \times 100\%$$

$$\% \text{ rendemen} = 99,3 \%$$

Lampiran 4. Perhitungan rendemen ekstrak

Perhitungan berat ekstrak

$$\begin{array}{rcl}
 \text{Berat wadah + ekstrak} & = 304,56\text{gr} \\
 \text{Berat wadah kosong} & = 164,342 \text{ gr} \\
 \hline
 \text{Berat ekstrak} & = 140,218 \text{ gr}
 \end{array}$$

Perhitungan % rendemen ekstrak

$$\begin{aligned}
 \% \text{ Rendemen} &= \frac{\text{berat ekstrak}}{\text{berat serbuk}} \times 100\% \\
 &= \frac{140,218 \text{ gram}}{1000 \text{ gram}} \times 100\% \\
 &= 14.02 \%
 \end{aligned}$$

Lampiran 5. Hasil penetapan susut pengeringan serbuk dan ekstrak beras angkak

	Berat (g)	Susut pengeringan (%)	Pustaka (%)
Serbuk	2,00	7,7	
	2,00	7,7	
	2,00	7,7	
Rata-rata ± SD		7,7±0,0	≤ 10
Ekstrak	2,0	5,7	
	2,0	4,7	
	2,0	5,7	
Rata-rata ± SD		5,37±0,58	

Serbuk beras angkak

- Replikasi 1 = sebanyak 2 gram serbuk menunjukkan angka 7,7%
- Replikasi 2 = sebanyak 2 gram serbuk menunjukkan angka 7,7%
- Replikasi 3 = sebanyak 2 gram serbuk menunjukkan angka 7,7%

Maka didapatkan hasil rata-rata susut pengeringan serbuk beras angkak sebesar 7,7%

ekstrak beras angkak

- Replikasi 1 = sebanyak 2 gram serbuk menunjukkan angka 5,7%
- Replikasi 2 = sebanyak 2 gram serbuk menunjukkan angka 4,7%
- Replikasi 3 = sebanyak 2 gram serbuk menunjukkan angka 5,7%

Maka didapatkan hasil rata-rata susut pengeringan ekstrak beras angkak sebesar 5,37%

Lampiran 6. Hasil identifikasi kandungan kimia ekstrak angkak

- a. Uji flavonoid ekstrak beras angkak

	<p>Keterangan: Hasil : Terbentuk warna merah pada amyl alkohol</p>
---	--

Lampiran 7. Hasil uji antioksidan ekstrak angkak

A. Data kurva baku vitamin C

Konsentrasi (ppm)	Absorbansi			
	I	II	III	Rerata
Blanko (100)	0,703	0,703	0,703	0,703
4	0,225	0,225	0,225	0,225
6	0,189	0,189	0,189	0,189
10	0,036	0,036	0,036	0,036

B. Data absorbansi ekstrak angkak

Konsentrasi (ppm)	Absorbansi			
	I	II	III	Rerata
Blanko (100)	0,703	0,703	0,703	0,703
2	0,384	0,382	0,379	0,382
6	0,202	0,202	0,202	0,202
8	0,198	0,190	0,191	0,193

C. Hasil % inhibisi kurva baku dan ekstrak angkak

1. Vitamin C

Kadar 4 ppm :

Absorbansi 1 :

$$\% \text{ inhibisi} = \frac{0,703 - 0,225}{0,703} \times 100\% = 67,99\%$$

Absorbansi 2 :

$$\% \text{ inhibisi} = \frac{0,703 - 0,225}{0,703} \times 100\% = 67,99\%$$

Absorbansi 3 :

$$\% \text{ inhibisi} = \frac{0,703 - 0,225}{0,703} \times 100\% = 67,99\%$$

Kadar 6 ppm

Absorbansi 1 :

$$\% \text{ inhibisi} = \frac{0,703 - 0,189}{0,703} \times 100\% = 73,12\%$$

Absorbansi 2 :

$$\% \text{ inhibisi} = \frac{0,703 - 0,189}{0,703} \times 100\% = 73,12\%$$

Absorbansi 3 :

$$\% \text{ inhibisi} = \frac{0,703 - 0,189}{0,703} \times 100\% = 73,12\%$$

Kadar 10 ppm**Absorbansi 1 :**

$$\% \text{ inhibisi} = \frac{0,703 - 0,036}{0,703} \times 100\% = 99,88\%$$

Absorbansi 2 :

$$\% \text{ inhibisi} = \frac{0,703 - 0,036}{0,703} \times 100\% = 99,88\%$$

Absorbansi 3 :

$$\% \text{ inhibisi} = \frac{0,703 - 0,036}{0,703} \times 100\% = 99,88\%$$

IC₅₀ Absorbansi 1	IC₅₀ Absorbansi 2	IC₅₀ Absorbansi 3
A = 43,587	A = 43,587	A = 43,587
B = 5,511	B = 5,511	B = 5,511
R = 0,9832	R = 0,9832	R = 0,9832
$IC_{50} = \frac{50-a}{b}$ $IC_{50} = \frac{50-43,587}{5,511} = 1,16$ ppm	$IC_{50} = \frac{50-a}{b}$ $IC_{50} = \frac{50-43,587}{5,511} = 1,16$ ppm	$IC_{50} = \frac{50-a}{b}$ $IC_{50} = \frac{50-43,587}{5,511} = 1,16$ ppm

2. IC₅₀ ekstrak angkak

Kadar 2 ppm

Absorbansi 1 :

$$\% \text{ inhibisi} = \frac{0,703 - 0,384}{0,703} \times 100\% = 45,38\%$$

Absorbansi 2 :

$$\% \text{ inhibisi} = \frac{0,703 - 0,382}{0,703} \times 100\% = 45,66\%$$

Absorbansi 3 :

$$\% \text{ inhibisi} = \frac{0,703 - 0,379}{0,703} \times 100\% = 45,09\%$$

Kadar 6 ppm

Absorbansi 1 :

$$\% \text{ inhibisi} = \frac{0,703 - 0,202}{0,703} \times 100\% = 71,27\%$$

Absorbansi 2 :

$$\% \text{ inhibisi} = \frac{0,703 - 0,202}{0,703} \times 100\% = 71,27\%$$

Absorbansi 3 :

$$\% \text{ inhibisi} = \frac{0,703 - 0,202}{0,703} \times 100\% = 71,27\%$$

Kadar 8 ppm

Absorbansi 1 :

$$\% \text{ inhibisi} = \frac{0,703 - 0,198}{0,703} \times 100\% = 71,83\%$$

Absorbansi 2 :

$$\% \text{ inhibisi} = \frac{0,703 - 0,190}{0,703} \times 100\% = 70,03$$

Absorbansi 3 :

$$\% \text{ inhibisi} = \frac{0,703 - 0,191}{0,703} \times 100\% = 72,83\%$$

IC₅₀ Absorbansi 1	IC₅₀ Absorbansi 2	IC₅₀ Absorbansi 3
A = 37,74 B = 4,70 R = 0,9508	A = 38,87 B = 4,40 R = 0,9299	A = 36,94 B = 4,90 R = 0,960
$IC_{50} = \frac{50-a}{b}$ $IC_{50} = \frac{50-37,74}{4,70} = 2,60$ ppm	$IC_{50} = \frac{50-a}{b}$ $IC_{50} = \frac{50-38,87}{4,40} = 2,53$ ppm	$IC_{50} = \frac{50-a}{b}$ $IC_{50} = \frac{50-36,94}{4,90} = 2,67$ ppm

Lampiran 8. Hasil SPSS uji antioksidan

NPar Tests

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
IC50	6	1.8800	.78996	1.16	2.67

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		IC50
N		6
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	1.8800
	Std. Deviation	.78996
Most Extreme Differences	Absolute	.319
	Positive	.319
	Negative	-.295
Kolmogorov-Smirnov Z		.781
Asymp. Sig. (2-tailed)		.575

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

T-Test

Group Statistics

Antioksidan	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
IC50	1.00	1.1600	.00000	.00000
	2.00	2.6000	.07000	.04041

Independent Samples Test

	Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
	F	Sig.	t	df	Sig. (2- tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
								Lower	Upper
Equal variances assumed	4.000	.116	-35.631	4	.000	-1.44000	.04041	-1.55221	-1.32779
Equal variances not assumed			-35.631	2.000	.001	-1.44000	.04041	-1.61389	-1.26611

Lampiran 9. Hasil stabilitas krim

Warna dan bau

Sediaan	Hari ke-1		Hari ke-21	
	Warna & bau	Konsistensi	Warna & bau	Konsistensi
Krim kontrol negatif	Merah muda dan berbau ekstrak	Kental	Merah muda dan berbau ekstrak	Kental
Krim ekstrak angkak	Merah muda dan berbau ekstrak	Kental	Merah muda dan berbau ekstrak	Kental
Krim mikroemulsi	Merah muda dan berbau ekstrak	Kental	Merah muda dan berbau ekstrak	Kental

Lampiran 10. Hasil Tipe krim

Sediaan	Hari ke-1		Hari ke-21	
	Air	Metilen blue	Air	Metilen blue
Krim kontrol negatif	Terencerkan	Fase dispers tidak berwarna, fase kontinyu biru	Terencerkan	Fase dispers tidak berwarna, fase kontinyu biru
Krim ekstrak angkak	Terencerkan	Fase dispers tidak berwarna, fase kontinyu biru	Terencerkan	Fase dispers tidak berwarna, fase kontinyu biru
Krim mikroemulsi	Terencerkan	Fase dispers tidak berwarna, fase kontinyu biru	Terencerkan	Fase dispers tidak berwarna, fase kontinyu biru

Lampiran 11. Hasil pH krim

Sediaan	Replikasi	pH		
		Hari ke-1	Hari ke-21	Penurunan
Krim kontrol negatif	1	4,62	4,58	0,04
	2	4,64	4,55	0,09
	3	4,62	4,52	0,1
Rata-rata±SD		4,63 ± 0,01	4,55 ± 0,03	0,08 ± 0,03
Krim ekstrak angkak	1	5,34	4,52	0,82
	2	5,37	4,50	0,87
	3	5,42	4,52	0,9
Rata-rata±SD		5,38 ± 0,04	4,51 ± 0,01	0,87 ± 0,04
Krim mikroemulsi	1	4,66	4,34	0,32
	2	4,64	4,33	0,31
	3	4,64	4,34	0,3
Rata-rata±SD		4,65 ± 0,01	4,34 ± 0,01	0,25 ± 0,01

Lampiran 12. Hasil uji SPSS pH formula krim

NPar Tests

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
Penurunan pH	9	28.6667	33.67120	1.00	87.00

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		Penurunan pH
N		9
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	28.6667
	Std. Deviation	33.67120
Most Extreme Differences	Absolute	.276
	Positive	.276
	Negative	-.206
Kolmogorov-Smirnov Z		.828
Asymp. Sig. (2-tailed)		.499

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Oneway

Descriptives

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Min	Max
					Lower Bound	Upper Bound		
kontrol negatif	3	4.6667	4.04145	2.33333	-5.3729	14.7062	1.00	9.00
ekstrak angkak	3	59.3333	43.66158	25.20802	-49.1280	167.7947	9.00	87.00
mikroemulsi	3	22.0000	16.46208	9.50438	-18.8941	62.8941	3.00	32.00
Total	9	28.6667	33.67120	11.22373	2.7847	54.5486	1.00	87.00

Test of Homogeneity of Variances

Penurunan pH

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
8.781	2	6	.017

ANOVA

Penurunan pH

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	4682.667	2	2341.333	3.202	.113
Within Groups	4387.333	6	731.222		
Total	9070.000	8			

Multiple Comparisons

Penurunan pH
Tukey HSD

(I) Formula	(J) Formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
kontrol negatif	ekstrak angkak	-54.66667	22.07898	.105	-122.4110	13.0777
	mikroemulsi	-17.33333	22.07898	.725	-85.0777	50.4110
ekstrak angkak	kontrol negatif	54.66667	22.07898	.105	-13.0777	122.4110
	mikroemulsi	37.33333	22.07898	.283	-30.4110	105.0777
Mikroemulsi	kontrol negatif	17.33333	22.07898	.725	-50.4110	85.0777
	ekstrak angkak	-37.33333	22.07898	.283	-105.0777	30.4110

Homogeneous Subsets

Penurunan pH

Tukey HSD^a

Formula	N	Subset for alpha = 0.05	
		1	
kontrol negatif	3	4.66667	
mikroemulsi	3	22.0000	
ekstrak angkak	3	59.3333	
Sig.		.105	

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 3.000.

1. Data statistik hari ke-1 dan hari ke-21 formula kontrol negatif

NPar Tests

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
Hari ke-1	3	4,6267	,01155	4,62	4,64
Hari ke-21	3	4,5500	,03000	4,52	4,58

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		Hari ke-1	Hari ke-21
N		3	3
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	4,6267	4,5500
	Std. Deviation	,01155	,03000
Most Extreme Differences	Absolute	,385	,175
	Positive	,385	,175
	Negative	-,282	-,175
Kolmogorov-Smirnov Z		,667	,303
Asymp. Sig. (2-tailed)		,766	1,000

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

T-Test

Paired Samples Test

	Paired Differences					T	df	Sig. (2-tailed)			
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference							
				Lower	Upper						
Pair 1 Hari ke-1 - Hari ke-21	,07667	,03215	,01856	-,00319	,15652	4,131	2	,054			

2. Data statistik hari ke-1 dan hari ke-21 formula ekstrak angkak

NPar Tests

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
Hari ke-1	3	5,1100	,42462	4,62	5,37
Hari ke-21	3	4,5133	,01155	4,50	4,52

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		Hari ke-1	Hari ke-21
N		3	3
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	5,1100	4,5133
	Std. Deviation	,42462	,01155
Most Extreme Differences	Absolute	,373	,385
	Positive	,270	,282
	Negative	-,373	-,385
Kolmogorov-Smirnov Z		,645	,667
Asymp. Sig. (2-tailed)		,799	,766

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

T-Test

Paired Samples Test

	Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)			
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference							
				Lower	Upper						
Pair 1 Hari ke-1 - Hari ke-21	,59667	,43085	,24875	-,47363	1,66696	2,399	2	,139			

3. Data statistik hari ke-1 dan hari ke-21 formula mikroemulsi

NPar Tests

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
Hari ke-1	3	4.6467	.01155	4.64	4.66
Hari ke-21	3	4.3367	.00577	4.33	4.34

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

	N	Normal Parameters ^{ab}	dimension1	
			Hari ke-1	Hari ke-21
dimension0				
			3	3
		Mean	4.6467	4.3367
		Std. Deviation	.01155	.00577
		Most Extreme Differences		
		Absolute	.385	.385
		Positive	.385	.282
		Negative	-.282	-.385
		Kolmogorov-Smirnov Z	.667	.667
		Asymp. Sig. (2-tailed)	.766	.766

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

T-Test

Paired Samples Test

	Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)			
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference							
				Lower	Upper						
Pair 1 Hari ke-1 - Hari ke-21	.31000	.01000	.00577	.28516	.33484	53.694	2	.000			

Lampiran 13. Hasil Homogenitas

Krim	Hari ke-1	Hari ke-21
Kontrol negatif	Homogen	Homogen
Ekstrak angkak	Homogen	Homogen
Mikroemulsi	Homogen	Homogen

Lampiran 14. Hasil Viskositas

Sediaan	Replikasi	Viskositas (Dpas)		
		Hari ke-1	Hari ke-21	Peningkatan
Krim kontrol negatif	1	90	97	7
	2	91	105	14
	3	92	105	13
	Rata-rata±SD	91 ± 1	102,33 ± 4,17	11,33 ± 3,79
Krim ekstrak angkak	1	115	120	5
	2	115	121	6
	3	117	123	6
	Rata-rata±SD	115,67 ± 1,16	121,33 ± 1,53	5,66 ± 0,58
Krim mikroemulsi	1	158	163	5
	2	160	165	5
	3	162	170	8
	Rata-rata±SD	160,00 ± 2,00	166,00 ± 5,29	6 ± 1,73

Lampiran 15. Hasil uji SPSS viskositas formula krim

NPar Tests

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
Peningkatan Viskositas	9	7.6667	3.46410	5.00	14.00

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		Peningkatan Viskositas
N		9
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	7.6667
	Std. Deviation	3.46410
Most Extreme Differences	Absolute	.243
	Positive	.243
	Negative	-.221
Kolmogorov-Smirnov Z		.729
Asymp. Sig. (2-tailed)		.663

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Oneway

Descriptives

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Min	Max
					Lower Bound	Upper Bound		
kontrol negatif	3	11.3333	3.78594	2.18581	1.9285	20.7381	7.00	14.00
ekstrak angkak	3	5.6667	.57735	.33333	4.2324	7.1009	5.00	6.00
mikroemulsi	3	6.0000	1.73205	1.00000	1.6973	10.3027	5.00	8.00
Total	9	7.6667	3.46410	1.15470	5.0039	10.3294	5.00	14.00

Test of Homogeneity of Variances

Peningkatan Viskositas

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
6.305	2	6	.034

ANOVA

Peningkatan Viskositas

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	60.667	2	30.333	5.151	.050
Within Groups	35.333	6	5.889		
Total	96.000	8			

Post Hoc Tests**Multiple Comparisons**

Peningkatan Viskositas

Tukey HSD

(I) Formula	(J) Formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
kontrol negatif	ekstrak angkak	5.66667	1.98139	.065	-.4128	11.7461
	mikroemulsi	5.33333	1.98139	.080	-.7461	11.4128
ekstrak angkak	kontrol negatif	-5.66667	1.98139	.065	-11.7461	.4128
	mikroemulsi	-.33333	1.98139	.985	-6.4128	5.7461
mikroemulsi	kontrol negatif	-5.33333	1.98139	.080	-11.4128	.7461
	ekstrak angkak	.33333	1.98139	.985	-5.7461	6.4128

Homogeneous Subsets**Peningkatan Viskositas**Tukey HSD^a

Formula	N	Subset for alpha = 0.05	
		1	
ekstrak angkak	3	5.6667	
mikroemulsi	3	6.0000	
kontrol negatif	3	11.3333	
Sig.		.065	

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 3.000.

1. Data statistik hari ke-1 dan hari ke-21 formula kontrol negatif

NPar Tests

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
Hari ke-1	3	91,00	1,000	90	92
Hari ke-21	3	102,33	4,619	97	105

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		Hari ke-1	Hari ke-21
N		3	3
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	91,00	102,33
	Std. Deviation	1,000	4,619
Most Extreme Differences	Absolute	,175	,385
	Positive	,175	,282
	Negative	-,175	-,385
Kolmogorov-Smirnov Z		,303	,667
Asymp. Sig. (2-tailed)		1,000	,766

- a. Test distribution is Normal.
b. Calculated from data.

T-Test**Paired Samples Test**

	Paired Differences					T	df	Sig. (2-tailed)			
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference							
				Lower	Upper						
Pair 1 Hari ke-1 - Hari ke-21	-11,333	3,786	2,186	-20,738	-1,929	-5,185	2	,035			

2. Data statistik hari ke-1 dan hari ke-21 formula ekstrak angkak**NPar Tests****Descriptive Statistics**

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
Hari ke-1	3	115,67	1,155	115	117
Hari ke-21	3	121,33	1,528	120	123

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		Hari ke-1	Hari ke-21
N		3	3
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	115,67	121,33
	Std. Deviation	1,155	1,528
Most Extreme Differences	Absolute	,385	,253
	Positive	,385	,253
	Negative	-,282	-,196
Kolmogorov-Smirnov Z		,667	,438
Asymp. Sig. (2-tailed)		,766	,991

- a. Test distribution is Normal.
b. Calculated from data.

T-Test

Paired Samples Test

	Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)			
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference							
				Lower	Upper						
Pair 1 Hari ke-1 - Hari ke-21	-5,667	,577	,333	-7,101	-4,232	-17,000	2	,003			

3. Data statistik hari ke-1 dan hari ke-21 formula mikroemulsi

NPar Tests

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
Hari ke-1	3	160,00	2,000	158	162
Hari ke-21	3	166,00	5,292	160	170

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		Hari ke-1	Hari ke-21
N		3	3
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	160,00	166,00
	Std. Deviation	2,000	5,292
Most Extreme Differences	Absolute	,175	,314
	Positive	,175	,225
	Negative	-,175	-,314
Kolmogorov-Smirnov Z		,303	,544
Asymp. Sig. (2-tailed)		1,000	,929

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

T-Test

Paired Samples Test

	Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)			
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference							
				Lower	Upper						
Pair 1 Hari ke-1 - Hari ke-21	-6,000	3,464	2,000	-14,605	2,605	-3,000	2	,095			

Lampiran 16. Hasil uji Daya lekat

Sediaan	Replikasi	Viskositas (Dpas)		
		Hari ke-1	Hari ke-21	Peningkatan
Krim kontrol negatif	1	1,06	1,25	0,19
	2	1,10	1,32	0,22
	3	1,13	1,35	0,22
	Rata-rata±SD	1,1±0,04	1,21±0,1	0,11 ± 0,02
Krim ekstrak angkak	1	1,25	1,8	0,55
	2	1,32	1,8	0,48
	3	1,35	1,9	0,55
	Rata-rata±SD	1,31±0,05	1,83±0,06	0,52 ± 0,04
Krim mikroemulsi	1	0,46	1,62	0,86
	2	0,48	1,65	1,17
	3	0,49	1,7	1,21
	Rata-rata±SD	0,48±0,02	1,66±0,04	1,18 ± 0,02

Lampiran 17. Hasil uji SPSS Daya lekat formula krim

NPar Tests

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
Peningkatan Daya lekat	9	60.5556	39.37992	19.00	121.00

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		Peningkatan Daya lekat
N		9
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	60.5556
	Std. Deviation	39.37992
Most Extreme Differences	Absolute	.223
	Positive	.223
	Negative	-.146
Kolmogorov-Smirnov Z		.668
Asymp. Sig. (2-tailed)		.763

a. Test distribution is Normal.
b. Calculated from data.

Oneway

Descriptives

Peningkatan Daya lekat

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Min	Max
					Lower Bound	Upper Bound		
kontrol negatif	3	21.0000	1.73205	1.00000	16.6973	25.3027	19.00	22.00
ekstrak angkak	3	52.6667	4.04145	2.33333	42.6271	62.7062	48.00	55.00
Mikroemulsi	3	108.0000	19.15724	11.06044	60.4108	155.5892	86.00	121.00
Total	9	60.5556	39.37992	13.12664	30.2855	90.8256	19.00	121.00

Test of Homogeneity of Variances

Peningkatan Daya lekat

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
10.148	2	6	.012

ANOVA

Peningkatan Daya lekat

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	11633.556	2	5816.778	45.169	.000
Within Groups	772.667	6	128.778		
Total	12406.222	8			

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Peningkatan Daya lekat

Tukey HSD

(I) Formula	(J) Formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
kontrol negatif	ekstrak angkak	-31.66667	9.26563	.033	-60.0962	-3.2372
	mikroemulsi	-87.00000	9.26563	.000	-115.4295	-58.5705
ekstrak angkak	kontrol negatif	31.66667	9.26563	.033	3.2372	60.0962
	mikroemulsi	-55.33333	9.26563	.002	-83.7628	-26.9038
Mikroemulsi	kontrol negatif	87.00000	9.26563	.000	58.5705	115.4295
	ekstrak angkak	55.33333	9.26563	.002	26.9038	83.7628

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

Homogeneous Subsets

Peningkatan Daya lekat

Tukey HSD^a

Formula	N	Subset for alpha = 0.05		
		1	2	3
kontrol negatif	3	21.0000		
ekstrak angkak	3		52.6667	
Mikroemulsi	3			108.0000
Sig.		1.000	1.000	1.000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 3.000.

1. Data statistik hari ke-1 dan hari ke-21 formula kontrol negatif NPar Tests

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
Hari ke-1	3	1,0967	,03512	1,06	1,13
Hari ke-21	3	1,2133	,10263	1,10	1,30

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		Hari ke-1	Hari ke-21
N		3	3
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	1,0967	1,2133
	Std. Deviation	,03512	,10263
Most Extreme Differences	Absolute	,204	,269
	Positive	,185	,199
	Negative	-,204	-,269
Kolmogorov-Smirnov Z		,354	,466
Asymp. Sig. (2-tailed)		1,000	,982

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

T-Test

Paired Samples Test

	Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)			
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference							
				Lower	Upper						
Pair 1 Hari ke-1 - Hari ke-21	-,11667	,06807	,03930	-,28576	,05243	-2,969	2	,097			

2. Data statistik hari ke-1 dan hari ke-21 formula ekstrak angkak NPar Tests

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
Hari ke-1	3	1,3067	,05132	1,25	1,35
Hari ke-21	3	1,8333	,05774	1,80	1,90

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

	Hari ke-1	Hari ke-21
N	3	3
Normal Parameters ^{a,b}	Mean 1,3067 Std. Deviation ,05132	,05774 1,8333
Most Extreme Differences	Absolute ,269 Positive ,199 Negative ,269	,385 ,385 ,282
Kolmogorov-Smirnov Z	,466	,667
Asymp. Sig. (2-tailed)	,982	,766

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

T-Test

Paired Samples Test

	Paired Differences					T	df	Sig. (2-tailed)			
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference							
				Lower	Upper						
Pair 1 Hari ke-1 - Hari ke-21	-,52667	,04041	,02333	-,62706	-,42627	-22,571	2	,002			

3. Data statistik hari ke-1 dan hari ke-21 formula mikroemulsi NPar Tests

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
Hari ke-1	3	1,4633	,03786	1,42	1,49
Hari ke-21	3	1,8833	,03512	1,85	1,92

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		Hari ke-1	Hari ke-21
N		3	3
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	1,4633	1,8833
	Std. Deviation	,03786	,03512
Most Extreme Differences	Absolute	,337	,204
	Positive	,241	,204
	Negative	-,337	-,185
Kolmogorov-Smirnov Z		,583	,354
Asymp. Sig. (2-tailed)		,886	1,000

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

T-Test**Paired Samples Test**

	Paired Differences					T	df	Sig. (2-tailed)			
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference							
				Lower	Upper						
Pair 1 Hari ke-1 - Hari ke-21	-,42000	,01732	,01000	-,46303	-,37697	-42,000	2	,001			

Lampiran 18. Hasil uji Daya sebar

Sediaan		Hari ke-1				Hari ke-21			
		Beban							
		50	100	150	200	50	100	150	200
Krim kontrol negatif	R1	4,74	5,67	5,89	6,2	4,5	5	5,5	6
	R2	4,9	5,75	5,9	6,3	4,5	5	5,7	6
	R3	5	5,8	6	6,4	4,5	5,5	6	6,1
	Rata-rata ± SD	4,88 ± 0,13	± 5,74 0,065	± 5,93 0,061	± 6,3 ± 0,1 4,5 ± 0,17	± 0,289	± 5,73 0,252	± 6,03 0,058	± 0
Krim ekstrak angkak	R1	4	5	5,55	5,7	3,6	4,3	4,9	5,1
	R2	4	5,6	5,8	6	3,8	4,5	4,9	5,1
	R3	4,1	5,8	5,9	6	4	4,7	4,9	5,1
	Rata-rata ± SD	4,06 ± 0,0578	± 5,46 0,416	± 5,75 0,180	± 5,9 0,173	± 3,8 0,2	± 4,5 ± 0,2 4,9 ± 0	± 5,1 ± 0	± 0
Krim mikroemulsi	R1	4,52	4,75	5,78	5,8	3,6	4,1	4,8	5
	R2	4,63	5,2	5,85	5,9	3,7	4,3	5	5,1
	R3	5,12	5,35	5,9	6,1	3,8	4,5	5,2	5,3
	Rata-rata ± SD	4,75 ± 0,319	± 5,1 0,312	± 5,843 0,06	± 5,93 0,153	± 3,7 0,1	± 4,3 ± 0,2 5 ± 0,2	± 5,13 0,153	± 0

Sediaan	Penurunan				
	50	100	150	200	
Krim kontrol negatif	R1	0,24	0,67	0,39	0,2
	R2	0,4	0,75	0,2	0,3
	R3	0,5	0,3	0	0,3
	Rata-rata ± SD	0,38 ± 0,13	0,57 ± 0,24	0,2 ± 0,2	0,27 ± 0,06
Krim ekstrak angkak	R1	0,4	0,7	0,65	0,6
	R2	0,2	1,1	0,9	0,9
	R3	0,1	1,1	1	0,9
	Rata-rata ± SD	0,23 ± 0,15	0,97 ± 0,23	0,85 ± 0,18	6,8 ± 0,17
Krim mikroemulsi	R1	0,92	0,65	0,98	0,8
	R2	0,93	0,9	0,85	0,8
	R3	2,32	0,85	0,7	0,8
	Rata-rata ± SD	1,39 ± 0,8	0,8 ± 0,13	0,84 ± 0,14	0,8 ± 0

Lampiran 19. Hasil uji SPSS daya sebar

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
penurunan daya sebar	36	,4989	,39347	,00	2,00

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

	penurunan daya sebar
N	36
Normal Parameters ^{a,b}	
Mean	,4989
Std. Deviation	,39347
Most Extreme Differences	
Absolute	,210
Positive	,210
Negative	,140
Kolmogorov-Smirnov Z	1,262
Asymp. Sig. (2-tailed)	,083

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Univariate Analysis of Variance Between-Subjects Factors

	Value Label	N
formula	1,00	kontrol negatif
	2,00	ekstrak angkak
	3,00	Nanoemulsi
	1,00	50 gram
	2,00	100 gam
	3,00	150 gram
	4,00	200 gram

Descriptive Statistics

Dependent Variable:penurunan daya sebar

Formula	Beban	Mean	Std. Deviation	N
kontrol negatif	50 gram	,3800	,13115	3
	100 gam	,5733	,24007	3
	150 gram	,1967	,19502	3
	200 gram	,8667	,98150	3
	Total	,5042	,51265	12
ekstrak angkak	50 gram	,2333	,15275	3
	100 gam	,9667	,23094	3
	150 gram	,8500	,18028	3
	200 gram	,8000	,17321	3
	Total	,7125	,33583	12
Nanoemulsi	50 gram	,2000	,17321	3
	100 gam	,3300	,05196	3
	150 gram	,3400	,16371	3
	200 gram	,2500	,05000	3
	Total	,2800	,12218	12
Total	50 gram	,2711	,15656	9
	100 gam	,6233	,32531	9
	150 gram	,4622	,33581	9
	200 gram	,6389	,57867	9
	Total	,4989	,39347	36

Tests of Between-Subjects Effects

Dependent Variable:penurunan daya sebar

Source	Type III Sum of Squares	Df	Mean Square	F	Sig.
Corrected Model	2,864 ^a	11	,260	2,446	,032
Intercept	8,960	1	8,960	84,174	,000
Formula	1,123	2	,561	5,274	,013
Beban	,795	3	,265	2,489	,085
formula * beban	,946	6	,158	1,481	,227
Error	2,555	24	,106		
Total	14,379	36			
Corrected Total	5,419	35			

a. R Squared = ,529 (Adjusted R Squared = ,312)

Levene's Test of Equality of Error Variances^a

Dependent Variable:penurunan daya sebar

F	df1	df2	Sig.
8,060	11	24	,000

Tests the null hypothesis that the error variance of the dependent variable is equal across groups.

a. Design: Intercept + formula + beban + formula * beban

1. formula

Dependent Variable:penurunan daya sebar

Formula	Mean	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
kontrol negatif	,504	,094	,310	,699
ekstrak angkak	,713	,094	,518	,907
Nanoemulsi	,280	,094	,086	,474

2. beban

Dependent Variable:penurunan daya sebar

bebán	Mean	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
50 gram	,271	,109	,047	,496
100 gam	,623	,109	,399	,848
150 gram	,462	,109	,238	,687
200 gram	,639	,109	,414	,863

3. formula * beban

Dependent Variable:penurunan daya sebar

Formula	Beban	Mean	Std. Error	95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
kontrol negatif	50 gram	,380	,188	-,009	,769
	100 gam	,573	,188	,185	,962
	150 gram	,197	,188	-,192	,585
	200 gram	,867	,188	,478	1,255
ekstrak angkak	50 gram	,233	,188	-,155	,622
	100 gam	,967	,188	,578	1,355
	150 gram	,850	,188	,461	1,239
	200 gram	,800	,188	,411	1,189
Nanoemulsi	50 gram	,200	,188	-,189	,589
	100 gam	,330	,188	-,059	,719
	150 gram	,340	,188	-,049	,729
	200 gram	,250	,188	-,139	,639

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

penurunan daya sebar
Tukey HSD

(I) beban	(J) beban	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
50 gram	100 gam	-,3522	,15380	,129	-,7765	,0721
	150 gram	-,1911	,15380	,607	-,6154	,2332
	200 gram	-,3678	,15380	,106	-,7921	,0565
100 gam	50 gram	,3522	,15380	,129	-,0721	,7765
	150 gram	,1611	,15380	,724	-,2632	,5854
	200 gram	-,0156	,15380	1,000	-,4398	,4087
150 gram	50 gram	,1911	,15380	,607	-,2332	,6154
	100 gam	-,1611	,15380	,724	-,5854	,2632
	200 gram	-,1767	,15380	,664	-,6009	,2476
200 gram	50 gram	,3678	,15380	,106	-,0565	,7921
	100 gam	,0156	,15380	1,000	-,4087	,4398
	150 gram	,1767	,15380	,664	-,2476	,6009

Based on observed means.

The error term is Mean Square(Error) = ,106.

Homogeneous Subsets

penurunan daya sebar

Tukey HSD^{a,b}

Beban	N	Subset	
		1	
50 gram	9	,2711	
150 gram	9	,4622	
100 gam	9	,6233	
200 gram	9	,6389	
Sig.		,106	

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

Based on observed means.

The error term is Mean Square(Error) = ,106.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 9,000.

b. Alpha = ,05.

1. Data statistik hari ke-1 dan hari ke-21 formula kontrol negatif

NPar Tests

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
Hari ke-1	3	4,8800	,13115	4,74	5,00
Hari ke-21	3	4,5000	,00000	4,50	4,50

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		Hari ke-1	Hari ke-21
N		3	3
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	4,8800	4,5000
	Std. Deviation	,13115	,00000 ^c
Most Extreme Differences	Absolute	,227	
	Positive	,190	
	Negative	-,227	
Kolmogorov-Smirnov Z		,394	
Asymp. Sig. (2-tailed)		,998	

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

T-Test**Paired Samples Test**

	Paired Differences					T	df	Sig. (2-tailed)			
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference							
				Lower	Upper						
Pair	Hari ke-1 - Hari ke-21	,3800 0	,13115	,07572	,05421 ,70579	5,019	2	,037			

NPar Tests**Descriptive Statistics**

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
Hari ke-1	3	5,7400	,06557	5,67	5,80
Hari ke-21	3	5,1667	,28868	5,00	5,50

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		Hari ke-1	Hari ke-21
N		3	3
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	5,7400	5,1667
	Std. Deviation	,06557	,28868
Most Extreme Differences	Absolute	,227	,385
	Positive	,190	,385
	Negative	-,227	-,282
Kolmogorov-Smirnov Z		,394	,667
Asymp. Sig. (2-tailed)		,998	,766

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

T-Test

Paired Samples Test

	Paired Differences					T	df	Sig. (2-tailed)			
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference							
				Lower	Upper						
Pair 1 Hari ke-1 - Hari ke-21	,57333	,24007	,13860	-,02303	1,16970	4,136	2	,054			

NPar Tests

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
Hari ke-1	3	5,9300	,06083	5,89	6,00
Hari ke-21	3	5,7333	,25166	5,50	6,00

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

	Hari ke-1	Hari ke-21
N	3	3
Normal Parameters ^{a,b}	Mean 5,9300	5,7333
	Std. Deviation ,06083	,25166
Most Extreme Differences	Absolute ,356	,219
	Positive ,356	,219
	Negative ,255	-,189
Kolmogorov-Smirnov Z	,616	,380
Asymp. Sig. (2-tailed)	,842	,999

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

T-Test

Paired Samples Test

	Paired Differences					T	df	Sig. (2-tailed)			
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference							
				Lower	Upper						
Pair 1 Hari ke-1 - Hari ke-21	,19667	,19502	,11260	-,28779	,68113	1,747	2	,223			

NPar Tests

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
Hari ke-1	3	6,3000	,10000	6,20	6,40
Hari ke-21	3	6,0333	,05774	6,00	6,10

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		Hari ke-1	Hari ke-21
N		3	3
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	6,3000	6,0333
	Std. Deviation	,10000	,05774
Most Extreme Differences	Absolute	,175	,385
	Positive	,175	,385
	Negative	-,175	-,282
Kolmogorov-Smirnov Z		,303	,667
Asymp. Sig. (2-tailed)		1,000	,766

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

T-Test

Paired Samples Test

	Paired Differences						t	Df	Sig. (2-tailed)			
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference								
				Lower	Upper							
Pair 1 Hari ke-1 - Hari ke-21	,26667	,05774	,03333	,12324	,41009	8,000	2	,015				

2. Data statistik hari ke-1 dan hari ke-21 formula ekstrak angkak

NPar Tests

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
bebani 50 hari ke-1	3	4.0333	.05774	4.00	4.10
bebani 50 hari ke-21	3	3.8000	.20000	3.60	4.00

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

	bebani 50 hari ke-1	bebani 50 hari ke-21
N	3	3
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	4.0333
	Std. Deviation	.05774
Most Extreme Differences	Absolute	.385
	Positive	.385
	Negative	-.282
Kolmogorov-Smirnov Z		.667
Asymp. Sig. (2-tailed)		.766

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

T-Test

Paired Samples Test

	Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)			
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference							
				Lower	Upper						
Pair 1 beban 50 harike-1 - beban 50 harike-21	.23333	.15275	.08819	-.14612	.61279	2.646	2	.118			

NPar Tests

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
bebani 100 harike-1	3	5.4667	.41633	5.00	5.80
bebani 100 harike-21	3	4.5000	.20000	4.30	4.70

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		bebani 100 harike-1	bebani 100 harike-21
N		3	3
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	5.4667	4.5000
	Std. Deviation	.41633	.20000
Most Extreme Differences	Absolute	.292	.175
	Positive	.212	.175
	Negative	-.292	-.175
Kolmogorov-Smirnov Z		.506	.303
Asymp. Sig. (2-tailed)		.960	1.000

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

T-Test

Paired Samples Test

	Paired Differences					T	df	Sig. (2-tailed)			
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference							
				Lower	Upper						
Pair 1 beban 100 harike-1 - beban 100 harike-21	.96667	.23094	.13333	.39298	1.54035	7.250	2	.018			

NPar Test

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
bebani 150	3	5.7500	.18028	5.55	5.90
bebani 150	3	4.9000	.00000	4.90	4.90

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

				beban 150	beban 150
N				3	3
Normal Parameters ^{a,b}	Mean		5.7500	4.9000	
	Std. Deviation		.18028	.00000	
Most Extreme Differences	Absolute		.276	.500	
	Positive		.203	.500	
	Negative		-.276	-.500	
Kolmogorov-Smirnov Z			.478	.866	
Asymp. Sig. (2-tailed)			.976	.441	

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

T-Test**Paired Samples Test**

	Paired Differences					T	df	Sig. (2-tailed)			
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference							
				Lower	Upper						
Pair beban 150 - 1 beban 150	.85000	.18028	.10408	.40217	1.29783	8.167	2	.015			

NPar Tests**Descriptive Statistics**

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
beban 200	3	5.9000	.17321	5.70	6.00
beban 200	3	5.1000	.00000	5.10	5.10

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

				beban 200	beban 200
N				3	3
Normal Parameters ^{a,b}	Mean		5.9000	5.1000	
	Std. Deviation		.17321	.00000	
Most Extreme Differences	Absolute		.385	.500	
	Positive		.282	.500	
	Negative		-.385	-.500	
Kolmogorov-Smirnov Z			.667	.866	
Asymp. Sig. (2-tailed)			.766	.441	

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

T-Test**Paired Samples Test**

	Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)			
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference							
				Lower	Upper						
Pair beban 200 - 1 beban 200	.80000	.17321	.10000	.36973	1.23027	8.000	2	.015			

3. Data statistik hari ke-1 dan hari ke-21 formula mikroemulsi

NPar Tests

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
beban 50	3	4.7567	.31943	4.52	5.12
beban 50	3	3.7000	.10000	3.60	3.80

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

	beban 50	beban 50
N	3	3
Normal Parameters ^{a,b}		
Mean	4.7567	3.7000
Std. Deviation	.31943	.10000
Most Extreme Differences		
Absolute	.321	.175
Positive	.321	.175
Negative	-.229	-.175
Kolmogorov-Smirnov Z	.556	.303
Asymp. Sig. (2-tailed)	.917	1.000

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

T-Test

Paired Samples Test

	Paired Differences					T	df	Sig. (2-tailed)			
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference							
				Lower	Upper						
Pair 1 beban 50 - beban 50	1.05667	.22811	.13170	.49001	1.62332	8.023	2	.015			

NPar Tests

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

	beban 100	beban 100
N	3	3
Normal Parameters ^{a,b}		
Mean	5.1000	4.3000
Std. Deviation	.31225	.20000
Most Extreme Differences		
Absolute	.292	.175
Positive	.212	.175
Negative	-.292	-.175
Kolmogorov-Smirnov Z	.506	.303
Asymp. Sig. (2-tailed)	.960	1.000

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

T-Test

Paired Samples Test

	Paired Differences					T	df	Sig. (2-tailed)			
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference							
				Lower	Upper						
Pair 1 beban 100 - beban 100	.80000	.13229	.07638	.47138	1.12862	10.474	2	.009			

NPar Tests

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
beban 150	3	5.8433	.06028	5.78	5.90
beban 150	3	5.0000	.20000	4.80	5.20

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

	beban 150	beban 150
N	3	3
Normal Parameters ^{a,b}	Mean 5.8433 Std. Deviation .06028	5.0000 .20000
Most Extreme Differences	Absolute .211 Positive .187 Negative -.211	.175 .175 -.175
Kolmogorov-Smirnov Z	.365	.303
Asymp. Sig. (2-tailed)	.999	1.000

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

T-Test

Paired Samples Test

	Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)			
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference							
				Lower	Upper						
Pair 1 beban 150 - beban 150	.84333	.14012	.08090	.49526	1.19141	10.425	2	.009			

NPar Tests

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
beban 200	3	5.9000	.10000	5.80	6.00
beban 200	3	5.1333	.15275	5.00	5.30

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		beban 200	beban 200
N		3	3
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	5.9000	5.1333
	Std. Deviation	.10000	.15275
Most Extreme Differences	Absolute	.175	.253
	Positive	.175	.253
	Negative	-.175	-.196
Kolmogorov-Smirnov Z		.303	.438
Asymp. Sig. (2-tailed)		1.000	.991

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

T-Test**Paired Samples Test**

		Paired Differences					T	df	Sig. (2-tailed)			
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference							
					Lower	Upper						
Pair 1	beban 200 - beban 200	.76667	.05774	.03333	.62324	.91009	23.000	2	.002			

Lampiran 20. Hasil *Freeze thaw*

Sediaan	Stabilitas	
	Hari ke-1	Hari ke-21
Krim Kontrol negatif	Tidak memisah	Tidak memisah
Krim Ekstrak angkak	Tidak memisah	Tidak memisah
Krim Mikroemulsi	Tidak memisah	Tidak memisah

Lampiran 21. Hasil uji daya penetrasi krim

A. Kurva baku pembanding

Konsentrasi mg/ml	Absorbansi (Å)			
	I	II	III	Rerata
0,25	0,359	0,360	0,361	0,360
0,3	0,445	0,443	0,445	0,444
0,35	0,647	0,649	0,648	0,648

A	-0,38
B	2,88
R	0,9722
$Y = -0,38 + 2,88x$	

B. Perhitungan konsentrasi kadar krim ekstrak angkak tiap kali sampling

Waktu (menit)	Absorbansi (Å)			
	I	II	III	Rerata
30	0,014	0,014	0,014	0,014
60	0,019	0,018	0,018	0,0183
90	0,021	0,021	0,021	0,021
120	0,022	0,023	0,023	0,023

30 menit : R1 $0,014 = -0,38 + 2,88x$ $x = \frac{0,394}{2,88}$ $x = 0,1368 \text{ mg/ml}$ $x = 136,8 \mu\text{g/ml}$	60 menit : R1 $0,019 = -0,38 + 2,88x$ $x = \frac{0,399}{2,88}$ $x = 0,138,5 \text{ mg/ml}$ $x = 138,5 \mu\text{g/ml}$
90 menit : R1 $0,021 = -0,38 + 2,88x$ $x = \frac{0,401}{2,88}$ $x = 0,1392 \text{ mg/ml}$ $x = 139,2 \mu\text{g/ml}$	120 menit : R1 $0,022 = -0,38 + 2,88x$ $x = \frac{0,402}{2,88}$ $x = 0,1396 \text{ mg/ml}$ $x = 139,6 \mu\text{g/ml}$

C. Hasil kadar krim ekstrak angkak

Waktu (menit)	Kadar ($\mu\text{g/ml}$)			
	I	II	III	Rerata \pm SD
30	136,8	136,8	136,8	136,8 \pm 0
60	138,5	138,2	138,2	138,3 \pm 0,17
90	139,2	139,2	139,2	139,2 \pm 0
120	139,6	139,9	139,9	139,8 \pm 0,17

D. Perhitungan Jumlah kumulatif krim ekstrak angkak yang terpenetrasi per luas area difusi ($\mu\text{g/cm}^2$)

30'	
R1	
$Q = \frac{(136,8 \mu\text{g} \times 15 \text{ ml}) + (0 \mu\text{g} \times 3 \text{ ml})}{4,906 \text{ cm}^2}$	
$Q = \frac{2055 \mu\text{g}}{4,906 \text{ cm}^2}$	
$Q = 418,87 \mu\text{g/cm}^2$	
60'	
R1	
$Q = \frac{(138,5 \mu\text{g} \times 15 \text{ ml}) + (136,8 \mu\text{g} \times 3 \text{ ml})}{4,906 \text{ cm}^2}$	
$Q = \frac{2077,5 + 410,4 \mu\text{g}}{4,906 \text{ cm}^2}$	
$Q = 507,11 \mu\text{g/cm}^2$	
90'	
R1	
$Q = \frac{(139,2 \mu\text{g} \times 15 \text{ ml}) + (136,8 \mu\text{g} \times 3 \text{ ml}) + (138,2 \mu\text{g} \times 3 \text{ ml})}{4,906 \text{ cm}^2}$	
$Q = \frac{2088 + 410,4 + 414,6 \mu\text{g}}{4,906 \text{ cm}^2}$	
$Q = 593,76, \mu\text{g/cm}^2$	
120'	
R1	
$Q = \frac{(139,6 \mu\text{g} \times 15 \text{ ml}) + (136,8 \mu\text{g} \times 3 \text{ ml}) + (138,2 \mu\text{g} \times 3 \text{ ml}) + (139,2 \mu\text{g} \times 3 \text{ ml})}{4,906 \text{ cm}^2}$	
$Q = \frac{2088 + 410,4 + 414,6 + 417,6 \mu\text{g}}{4,906 \text{ cm}^2}$	
$Q = 678,88 \mu\text{g/cm}^2$	

E. Hasil jumlah kumulatif krim ekstrak angkak yang terpenetrasi per luas area difusi $\mu\text{g}/\text{cm}^2$

Waktu (menit)	Q ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)			
	I	II	III	Rerata \pm SD
30	418,87	418,87	418,87	418,87 \pm 0
60	507,11	506,20	506,20	506,50 \pm 0,52
90	593,76	593,76	593,76	593,76 \pm 0
120	678,88	681,02	681,02	680,31 \pm 1,24

F. Perhitungan fluks (kecepatan penetrasi tiap satuan waktu) berdasarkan hukum Fick I

30 menit R1 $J = \frac{418,87 \text{ } \mu\text{g}/\text{cm}^2}{0,5}$ $J = 837,74 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{jam}^{-1}$	60 menit R1 $J = \frac{507,11 \mu\text{g}/\text{cm}^2}{1}$ $J = 507,11 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{jam}^{-1}$
90 menit R1 $J = \frac{593,76 \mu\text{g}/\text{cm}^2}{1,5}$ $J = 395,84 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{jam}^{-1}$	120 menit R1 $J = \frac{678,88 \mu\text{g}/\text{cm}^2}{2}$ $J = 339,44 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{jam}^{-1}$

G. Hasil fluks krim ekstrak angkak

Waktu (menit)	Fluks ($\mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{jam}^{-1}$)			
	I	II	III	Rerata \pm SD
30	837,74	837,74	837,74	837,74 \pm 0
60	507,11	506,20	506,20	506,50 \pm 0,52
90	395,84	395,84	395,84	395,84 \pm 0
120	339,44	340,51	340,51	340,15 \pm 0,62

H. Perhitungan konsentrasi kadar krim mikroemulsi tiap kali sampling

Waktu (menit)	Absorbansi (\AA)			
	I	II	III	Rerata
30	0,014	0,014	0,015	0,0143
60	0,021	0,021	0,022	0,0213
90	0,033	0,033	0,035	0,0336
120	0,039	0,039	0,040	0,0393

30 menit : R1 $0,014 = -0,38 + 2,88x$ $x = \frac{0,394}{2,88}$ $x = 0,1368 \text{ mg/ml}$ $x = 136,8 \mu\text{g/ml}$	60 menit : R1 $0,021 = -0,38 + 2,88x$ $x = \frac{0,401}{2,88}$ $x = 0,1392 \text{ mg/ml}$ $x = 139,2 \mu\text{g/ml}$
90 menit : R1 $0,033 = -0,38 + 2,88x$ $x = \frac{0,413}{2,88}$ $x = 0,1434 \text{ mg/ml}$ $x = 143,4 \mu\text{g/ml}$	120 menit : R1 $0,039 = -0,38 + 2,88x$ $x = \frac{0,419}{2,88}$ $x = 0,1455 \text{ mg/ml}$ $x = 145,5 \mu\text{g/ml}$

I. Hasil kadar krim mikroemulsi

Waktu (menit)	Kadar ($\mu\text{g/ml}$)			
	I	II	III	Rerata \pm SD
30	136,8	136,8	136	$136,53 \pm 0,46$
60	139,2	139,2	139,6	$139,33 \pm 0,24$
90	143,4	143,4	144,1	$143,63 \pm 0,4$
120	145,5	145,5	145,8	$145,6 \pm 0,17$

J. Perhitungan Jumlah kumulatif krim mikroemulsi yang terpenetrasi per luas area difusi ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)

30 menit

R1

$$Q = \frac{(136,8 \mu\text{g} \times 15 \text{ ml}) + (0 \mu\text{g} \times 3 \text{ ml})}{1,54 \text{ cm}^2}$$

$$Q = \frac{2055 \mu\text{g}}{1,54 \text{ cm}^2}$$

$$Q = 1334,42 \mu\text{g}/\text{cm}^2$$

60 menit

R1

$$Q = \frac{(139,2 \mu\text{g} \times 15 \text{ ml}) + (136,8 \mu\text{g} \times 3 \text{ ml})}{1,54 \text{ cm}^2}$$

$$Q = \frac{2088 + 410,4 \mu\text{g}}{1,54 \text{ cm}^2}$$

$$Q = 1622,34 \mu\text{g}/\text{cm}^2$$

90 menit

R1

$$Q = \frac{(143,4 \mu\text{g} \times 15 \text{ ml}) + (136,8 \mu\text{g} \times 3 \text{ ml}) + (139,2 \mu\text{g} \times 3 \text{ ml})}{1,54 \text{ cm}^2}$$

$$Q = \frac{2151 + 410,4 + 417,6 \mu\text{g}}{1,54 \text{ cm}^2}$$

$$Q = 1934,42 \mu\text{g}/\text{cm}^2$$

120 menit

R1

$$Q = \frac{(145,5 \mu\text{g} \times 15 \text{ ml}) + (136,8 \mu\text{g} \times 3 \text{ ml}) + (139,2 \mu\text{g} \times 3 \text{ ml}) + (143,4 \mu\text{g} \times 3 \text{ ml})}{1,54 \text{ cm}^2}$$

$$Q = \frac{2167,5 + 410,4 + 417,6 + 430,2 \mu\text{g}}{1,54 \text{ cm}^2}$$

$$Q = 2224,48 \mu\text{g}/\text{cm}^2$$

K. Hasil jumlah kumulatif krim mikroemulsi yang terpenetrasi per luas area difusi $\mu\text{g}/\text{cm}^2$

Waktu (menit)	Q ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)			
	I	II	III	Rerata \pm SD
30	1334,42	1334,42	1336,36	1335,07 \pm 1,12
60	1622,34	1622,34	1626,62	1623,77 \pm 2,47
90	1934,42	1934,42	1942,40	1937,08 \pm 4,6
120	2224,48	2224,48	2227,01	2225,32 \pm 1,46

L. Perhitungan fluks (kecepatan penetrasi tiap satuan waktu) berdasarkan hukum Fick I

$J = \frac{M}{S \times t}$ atau $J = \frac{Q}{t}$	
30 menit R1 $J = \frac{1333,42 \text{ } \mu\text{g}/\text{cm}^2}{0,5}$ $J = 2666,84 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{jam}^{-1}$	60 menit R1 $J = \frac{1622,34 \text{ } \mu\text{g}/\text{cm}^2}{1}$ $J = 1622,34 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{jam}^{-1}$
90 menit R1 $J = \frac{1934,42 \text{ } \mu\text{g}/\text{cm}^2}{1,5}$ $J = 1289,61 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{jam}^{-1}$	120 menit R1 $J = \frac{2224,48 \text{ } \mu\text{g}/\text{cm}^2}{2}$ $J = 1112,24 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{jam}^{-1}$

Hasil fluks krim mikroemulsi

Waktu (menit)	Fluks ($\mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{jam}^{-1}$)			
	I	II	III	Rerata \pm SD
30	2666,84	2666,84	2672,72	$2668,8 \pm 3,39$
60	1622,34	1622,34	1626,62	$1623,77 \pm 2,47$
90	1289,61	1289,61	1294,93	$1291,38 \pm 3,07$
120	1112,24	1112,24	1113,51	$1112,66 \pm 0,73$

Lampiran 22. Hasil SPPS uji difusi franz

1. Nilai kumulatif krim ekstrak angkak terpenetrasi

NPar Tests

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
Q30	3	418,7000	,00000	418,70	418,70
Q60	3	506,5033	,52539	506,20	507,11
Q90	3	593,7600	,00000	593,76	593,76
Q120	3	680,3087	1,23726	678,88	681,02

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

	Q30	Q60	Q90	Q120
N	3	3	3	3
Normal Parameters ^{a,b}	Mean 418,7000 Std. Deviation ,00000	506,5033 ,52539	593,7600 ,00000 ^c	680,3087 1,23726 ,385
Most Extreme Differences	Absolute ,500 Positive ,500 Negative ,500	,385	,385 ,282 ,282	,282 ,385
Kolmogorov-Smirnov Z		,866	,667	,667
Asymp. Sig. (2-tailed)		,441	,766	,766

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Pairwise Comparisons

Measure: nilai kumulatif

(I) waktu	(J) waktu	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig. ^a	95% Confidence Interval for Difference ^a	
					Lower Bound	Upper Bound
1	2	-87,803	,303	,000	-89,108	-86,498
	3	-175,060	,000	.	-175,060	-175,060
	4	-261,609 [*]	,714	,000	-264,682	-258,535
2	1	87,803 [*]	,303	,000	86,498	89,108
	3	-87,257 [*]	,303	,000	-88,562	-85,952
	4	-173,805 [*]	1,018	,000	-178,184	-169,427
3	1	175,060 [*]	,000	.	175,060	175,060
	2	87,257 [*]	,303	,000	85,952	88,562
	4	-86,549 [*]	,714	,000	-89,622	-83,475
4	1	261,609 [*]	,714	,000	258,535	264,682
	2	173,805 [*]	1,018	,000	169,427	178,184
	3	86,549 [*]	,714	,000	83,475	89,622

Based on estimated marginal means

*. The mean difference is significant at the ,05 level.

a. Adjustment for multiple comparisons: Least Significant Difference (equivalent to no adjustments).

Multivariate Tests

	Value	F	Hypothesis df	Error df	Sig.	Partial Eta Squared
Pillai's trace	1,000	83787,982 ^a	1,000	2,000	,000	1,000
Wilks' lambda	,000	83787,982 ^a	1,000	2,000	,000	1,000
Hotelling's trace	41893,991	83787,982 ^a	1,000	2,000	,000	1,000
Roy's largest root	41893,991	83787,982 ^a	1,000	2,000	,000	1,000

Each F tests the multivariate effect of waktu. These tests are based on the linearly independent pairwise comparisons among the estimated marginal means.

a. Exact statistic

2. Nilai fluks krim ekstrak angkak NPar Test

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
J30	3	297,7400	,00000	297,74	297,74
J60	3	506,5033	,52539	506,20	507,11
J90	3	395,8400	,00000	395,84	395,84
J120	3	340,1533	,61776	339,44	340,51

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		J30	J60	J90	J120
N		3	3	3	3
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	297,7400	506,5033	395,8400	340,1533
	Std. Deviation	,00000 ^c	,52539	,00000 ^c	,61776
Most Extreme Differences	Absolute	,385	,385	,385	,385
	Positive	,385	,385	,282	,282
	Negative	-,282	-,282	-,385	-,385
Kolmogorov-Smirnov Z		,667	,667	,667	,667
Asymp. Sig. (2-tailed)		,766	,766	,766	,766

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Pairwise Comparisons

Measure:fluks

(I) waktu	(J) waktu	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig. ^a	95% Confidence Interval for Difference ^a	
					Lower Bound	Upper Bound
1	2	-208,763	,303	,000	-210,068	-207,458
	3	-98,100	,000	.	-98,100	-98,100
	4	-42,413	,357	,000	-43,948	-40,879
2	1	208,763	,303	,000	207,458	210,068
	3	110,663	,303	,000	109,358	111,968
	4	166,350	,660	,000	163,510	169,190
3	1	98,100	,000	.	98,100	98,100
	2	-110,663	,303	,000	-111,968	-109,358
	4	55,687	,357	,000	54,152	57,221
4	1	42,413	,357	,000	40,879	43,948
	2	-166,350	,660	,000	-169,190	-163,510
	3	-55,687	,357	,000	-57,221	-54,152

Based on estimated marginal means

*. The mean difference is significant at the ,05 level.

a. Adjustment for multiple comparisons: Least Significant Difference (equivalent to no adjustments).

Multivariate Tests

	Value	F	Hypothesis df	Error df	Sig.	Partial Eta Squared
Pillai's trace	1,000	473661,592 ^a	1,000	2,000	,000	1,000
Wilks' lambda	,000	473661,592 ^a	1,000	2,000	,000	1,000
Hotelling's trace	236830,796	473661,592 ^a	1,000	2,000	,000	1,000
Roy's largest root	236830,796	473661,592 ^a	1,000	2,000	,000	1,000

Each F tests the multivariate effect of waktu. These tests are based on the linearly independent pairwise comparisons among the estimated marginal means.

a. Exact statistic

3. Nilai kumulatif krim mikroemulsi terpenetrasi

NPar Tests

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
Q30	3	1335,0667	1,12006	1334,42	1336,36
Q60	3	1623,7667	2,47106	1622,34	1626,62
Q90	3	1937,0800	4,60726	1934,42	1942,40
Q120	3	2225,3233	1,46070	2224,48	2227,01

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

	Q30	Q60	Q90	Q120
N	3	3	3	3
Normal Parameters ^{a,b}	Mean 1335,0667	1623,7667	1937,0800	2225,3233
	Std. Deviation 1,12006	2,47106	4,60726	1,46070
Most Extreme Differences	Absolute ,385	,385	,385	,385
	Positive ,385	,385	,385	,385
	Negative ,282	,282	,282	,282
Kolmogorov-Smirnov Z	,667	,667	,667	,667
Asymp. Sig. (2-tailed)	,766	,766	,766	,766

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Pairwise Comparisons

Measure:Q

(I) waktu	(J) waktu	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig. ^a	95% Confidence Interval for Difference ^a	
					Lower Bound	Upper Bound
1	2	-288,700	,780	,000	-292,056	-285,344
	3	-602,013	2,013	,000	-610,676	-593,351
	4	-890,257	,197	,000	-891,103	-889,410
2	1	288,700	,780	,000	285,344	292,056
	3	-313,313	1,233	,000	-318,620	-308,007
	4	-601,557	,583	,000	-604,067	-599,047
3	1	602,013	2,013	,000	593,351	610,676
	2	313,313	1,233	,000	308,007	318,620
	4	-288,243	1,817	,000	-296,060	-280,427
4	1	890,257	,197	,000	889,410	891,103
	2	601,557	,583	,000	599,047	604,067
	3	288,243	1,817	,000	280,427	296,060

Based on estimated marginal means

*. The mean difference is significant at the ,05 level.

a. Adjustment for multiple comparisons: Least Significant Difference (equivalent to no adjustments).

Multivariate Tests

	Value	F	Hypothesis df	Error df	Sig.	Partial Eta Squared
Pillai's trace	1,000	136994,888 ^a	1,000	2,000	,000	1,000
Wilks' lambda	,000	136994,888 ^a	1,000	2,000	,000	1,000
Hotelling's trace	68497,444	136994,888 ^a	1,000	2,000	,000	1,000
Roy's largest root	68497,444	136994,888 ^a	1,000	2,000	,000	1,000

Each F tests the multivariate effect of waktu. These tests are based on the linearly independent pairwise comparisons among the estimated marginal means.

a. Exact statistic

4. Hasil fluks krim mikroemulsi terpenetrasi**NPar Tests****Descriptive Statistics**

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
J30	3	2668,8000	3,39482	2666,84	2672,72
J60	3	1623,7667	2,47106	1622,34	1626,62
J90	3	1291,3833	3,07150	1289,61	1294,93
J120	3	1112,6633	,73323	1112,24	1113,51

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

	J30	J60	J90	J120
N	3	3	3	3
Normal Parameters ^{a,b}	Mean 2668,8000	1623,7667	1291,3833	1112,6633
	Std. Deviation 3,39482	2,47106	3,07150	,73323
Most Extreme Differences	Absolute ,385	,385	,385	,385
	Positive ,385	,385	,385	,385
	Negative -,282	-,282	-,282	-,282
Kolmogorov-Smirnov Z	,667	,667	,667	,667
Asymp. Sig. (2-tailed)	,766	,766	,766	,766

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Pairwise Comparisons

Measure:fluks

(I) waktu	(J) waktu	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig. ^a	95% Confidence Interval for Difference ^a	
					Lower Bound	Upper Bound
1	2	1045,033	,533	,000	1042,739	1047,328
	3	1377,417	,187	,000	1376,614	1378,220
	4	1556,137	1,537	,000	1549,525	1562,748
2	1	-1045,033	,533	,000	-1042,738	-1042,739
	3	332,383	,347	,000	330,892	333,875
	4	511,103	1,003	,000	506,786	515,420
3	1	-1377,417	,187	,000	-1378,220	-1376,614
	2	-332,383	,347	,000	-333,875	-330,892
	4	178,720	1,350	,000	172,911	184,529
4	1	-1556,137	1,537	,000	-1562,748	-1549,525
	2	-511,103	1,003	,000	-515,420	-506,786
	3	-178,720	1,350	,000	-184,529	-172,911

Based on estimated marginal means

*. The mean difference is significant at the ,05 level.

a. Adjustment for multiple comparisons: Least Significant Difference (equivalent to no adjustments).

Multivariate Tests

	Value	F	Hypothesis df	Error df	Sig.	Partial Eta Squared
Pillai's trace	1,000	3,839E6	1,000	2,000	,000	1,000
Wilks' lambda	,000	3,839E6	1,000	2,000	,000	1,000
Hotelling's trace	1919697,658	3,839E6	1,000	2,000	,000	1,000
Roy's largest root	1919697,658	3,839E6	1,000	2,000	,000	1,000

Each F tests the multivariate effect of waktu. These tests are based on the linearly independent pairwise comparisons among the estimated marginal means.

a. Exact statistic

5. Uji Independent T-test jumlah kumulatif krim terpenetrasi ekstrak angkak dan krim mikroemulsi tiap kali waktu sampling.

NPar Tests

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
Waktu 30 menit	6	876.8833	501.91519	418.70	1336.36

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

Waktu 30 menit	
N	6
Normal Parameters ^{a,b}	Mean 876.8833
	Std. Deviation 501.91519
Most Extreme Differences	Absolute .319
	Positive .319
	Negative -.319
Kolmogorov-Smirnov Z	.782
Asymp. Sig. (2-tailed)	.573

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Independent Samples Test

	Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						95% Confidence Interval of the Difference		
			F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference		
										Lower	Upper
Waktu 30 menit	Equal variances assumed		16.000	.016	-141 7.06 2	4	.000	916.366 67	.6466 7	918.162 10	914.5 7123
	Equal variances not assumed				-141 7.06 2	2.0 00	.000	916.366 67	.6466 7	919.149 05	913.5 8428

T-Test

NPar Tests

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
Waktu 60 menit	6	1065.1350	611.95242	506.20	1626.62

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		Waktu 60 menit
N		6
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	1065.1350
	Std. Deviation	611.95242
Most Extreme Differences	Absolute	.319
	Positive	.319
	Negative	-.319
Kolmogorov-Smirnov Z		.782
Asymp. Sig. (2-tailed)		.574

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

T-Test

Independent Samples Test

	Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						95% Confidence Interval of the Difference		
			F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference		
										Lower	
Waktu 60 menit	Equal variances assumed		9.491	.037	-766.006	4	.000	-1117.2633 3	1.45856	-1121. 31294	1113.21 373
	Equal variances not assumed				-766.006	2.180	.000	-1117.2633 3	1.45856	-1123. 06664	1111.46 003

NPar Tests

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
Waktu 90 menit	6	1265.4200	735.77244	593.76	1942.40

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		Waktu 90 menit
N		6
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	1265.4200
	Std. Deviation	735.77244
Most Extreme Differences	Absolute	.319
	Positive	.319
	Negative	-.318
Kolmogorov-Smirnov Z		.782
Asymp. Sig. (2-tailed)		.573

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

T-Test

Independent Samples Test

	Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means								
			F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
										Lower	Upper
Waktu 90 menit	Equal variances assumed	16.000	.016	-	505.008	4	.000	1343.32000	2.66000	-	-
	Equal variances not assumed			-	505.008	2.000	.000	1343.32000	2.66000	1350.70534	1335.93466

NPar Tests

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
Waktu 120 menit	6	1452.8150	846.24135	678.88	2227.01

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		Waktu 120 menit
N		6
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	1452.8150
	Std. Deviation	846.24135
Most Extreme Differences	Absolute	.319
	Positive	.319
	Negative	-.319
Kolmogorov-Smirnov Z		.782
Asymp. Sig. (2-tailed)		.574

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

T-Test

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
Waktu 120 menit	Equal variances assumed	.222	.662	-1398.761	4	.000	1545.01667	1.10456	-1548.08342	1541.94991
	Equal variances not assumed			-1398.761	3	.000	1545.01667	1.10456	-1548.11698	1541.91635

6. Uji Independent T-test jumlah kumulatif krim terpenetrasi ekstrak angkak dan krim mikroemulsi tiap kali waktu sampling.

NPar Tests

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
J 30	6	1753.2700	1002.91516	837.74	2672.72

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		J 30
N		6
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	1753.2700
	Std. Deviation	1002.91516
Most Extreme Differences	Absolute	.319
	Positive	.319
	Negative	-.319
Kolmogorov-Smirnov Z		.782
Asymp. Sig. (2-tailed)		.573

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

1 T-Test

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
J 30	Equal variances assumed	16.000	.016	-934.214	4	.000	1831.06000	1.9600	-1836.50183	1825.61817
	Equal variances not assumed			-934.214	2.000	.000	-1831.06000	1.9600	-1839.49320	1822.62680

NPar Tests

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
J 60	6	1065.1350	611.95242	506.20	1626.62

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		J 60
N		6
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	1065.1350
	Std. Deviation	611.95242
Most Extreme Differences	Absolute	.319
	Positive	.319
	Negative	-.319
Kolmogorov-Smirnov Z		.782
Asymp. Sig. (2-tailed)		.574

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

T-Test

Independent Samples Test

	Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
	F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
								Lower	Upper
J 60	9.491	.037	-766.006	4	.000	-1117.26333	1.45856	-1121.31294	1113.21373
Equal variances assumed			-766.006	2.180	.000	-1117.26333	1.45856	-1123.06664	1111.46003
Equal variances not assumed									

NPar Tests

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
J 90	6	843.6117	490.51313	395.84	1294.93

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		J 90
N		6
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	843.6117
	Std. Deviation	490.51313
Most Extreme Differences	Absolute	.319
	Positive	.319
	Negative	-.318
Kolmogorov-Smirnov Z		.782
Asymp. Sig. (2-tailed)		.573

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

T-Test

Independent Samples Test

	Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
	F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
								Lower	Upper
J 90	Equal variances assumed	16.000	.016	-505.006	.000	895.54333	1.77333	-900.46690	890.61977
	Equal variances not assumed			-505.006	.000	895.54333	1.77333	-903.17337	887.91330

NPar Tests

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
J 120	6	726.4083	423.12159	339.44	1113.51

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		J 120	
N			6
Normal Parameters ^{a,b}		Mean	726.4083
		Std. Deviation	423.12159
Most Extreme Differences		Absolute	.319
		Positive	.319
		Negative	-.319
Kolmogorov-Smirnov Z			.782
Asymp. Sig. (2-tailed)			.574

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

T-Test

Independent Samples Test

	Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
	F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
								Lower	Upper
J 120	Equal variances assumed	.232	.655	-1395.545	.000	-772.51000	.55355	-774.04691	-770.97309
	Equal variances not assumed			-1395.545	3.888	.000	.55355	-774.06453	-770.95547

Lampiran 23. Hasil Uji keamanan primer dan okuler krim pada kelinci

A. Uji keamanan primer

Sediaan	Replikasi	Respon setelah pemberian sediaan					
		24 jam		48 jam		72 jam	
		Eritema	Udema	Eritema	Udema	Eritema	Udema
Krim Kontrol negatif	1	1	0	0	0	0	0
	2	1	0	0	0	0	0
	3	1	0	0	0	0	0
Total		3	0	0	0	0	0
IIPR				1			
Kesimpulan		Krim sangat sedikit iritasi					
Krim Ekstrak angkak	1	2	0	1	0	0	0
	2	2	0	1	0	0	0
	3	2	0	1	0	0	0
Total		6	0	3	0	0	0
IIPR				3			
Kesimpulan		Krim sedikit iritasi					
Mikroemulsi	1	1	0	0	0	0	0
	2	2	0	1	0	0	0
	3	1	0	0	0	0	0
Total		4	0	1	0	0	0
IIPR				1,67			
Kesimpulan		Krim sangat sedikit iritasi					

$$\text{Indeks iritasi primer} = \frac{\text{Jumlah eritema } 24/48/72 \text{ jam} + \text{Jumlah edema } 24/48/72 \text{ jam}}{\text{Jumlah kelinci}}$$

- 1) Kontrol negatif : Indeks iritasi primer = $\frac{3}{3} = 1$
 - 2) Ekstrak angkak : Indeks iritasi primer = $\frac{9}{3} = 3$
 - 3) mikroemulsi : Indeks iritasi primer = $\frac{5}{3} = 1,67$

B. Uji keamanan okuler