

Formulasi dan Aktivitas Antibakteri Gel Ekstrak Daun Murbei (*Morus alba* L.) terhadap *Staphylococcus aureus* (Formulation and the Antibacterial Activity of Mulberry leaves extract Gel (*Morus alba* L.) against *Staphylococcus aureus*)

AKBAR RINO PAMULADIMAN, LINA WIDIYASTUTI*

Fakultas Farmasi, Universitas Ahmad Dahlan, Jalan Prof.DR.Soepomo
S.H, Warungboto, Kota Yogyakarta 55164.

Diterima 17 Oktober 2020, Disetujui 30 Januari 2021

Abstrak: Daun murbei (*Morus alba* L.) mengandung kuersetin yang merupakan senyawa flavonoid dengan aktivitas antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus*. Untuk mempermudah penggunaan, ketepatan dosis, dan higienitas diperlukan formulasi gel dengan campuran karbopol dan propilen glikol. Penelitian bertujuan menentukan konsentrasi karbopol dan propilen glikol yang tepat agar diperoleh gel dengan sifat fisik yang baik serta memiliki aktifitas antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus*. Ekstrak daun murbei diperoleh dengan metode maserasi. Optimasi konsentrasi karbopol dan propilen glikol menggunakan metode *factorial design*. Parameter sifat fisik gel yang diukur meliputi uji viskositas, daya sebar, daya lekat, dan pH. Area optimal ditentukan dengan membuat *contour plot* hasil uji parameter tersebut. Validasi formula optimum dilakukan oleh peneliti dengan membandingkan hasil *predicted* dan *actual*. Data uji sifat fisik gel dan antibakteri dianalisis menggunakan SPSS *one sample t-test* dengan taraf kepercayaan 95%. Hasil penelitian menunjukkan konsentrasi karbopol 1,04% dan propilen glikol sebesar 7,85%, memiliki viskositas sebesar $1832,42 \pm 62,48$ cP, daya sebar $5,96 \pm 0,08$ cm, daya lekat $64,63 \pm 0,97$ detik, dan pH $5,26 \pm 0,03$. Uji antibakteri menunjukkan adanya daya hambat dengan diameter sebesar $28,67 \pm 0,76$ mm. Dari penelitian yang dilakukan disimpulkan bahwa gel ekstrak daun murbei memiliki sifat fisik gel yang baik serta memiliki aktivitas antibakteri.

Kata kunci: *Morus alba* L., gel, karbopol-propilen glikol.

Abstract: Mulberry leaves (*Morus alba* L.) contain quercetin, a flavonoid compound with antibacterial activity against *Staphylococcus aureus*. For convenience, dosage accuracy, and hygiene, a gel formulation with a mixture of carbopol and propylene glycol is required. This study aimed to determine the right concentration of carbopol and propylene glycol to obtain a gel with good physical properties and antibacterial activity on *Staphylococcus aureus*. Mulberry leaf extract was obtained by maceration method. A factorial design method was used to optimize carbopol and propylene glycol concentrations. The parameters of gel physical properties were the viscosity, spreadability, adhesion, and pH test. The optimal area was determined by creating a contour plot of the parameters test result. Validation of the optimum formula was by comparing the prediction result to the actual research result. The data were analyzed using SPSS with a 95% confidence level. The results showed that the concentration of carbopol and propylene glycol was 1.04% and 7.85%, 1832.42 \pm 62.48 cP viscosity, 5.96 \pm 0.08 cm spreadability, 64.63 \pm 0.97 seconds of adhesion, and pH 5.26 \pm 0.03. The antibacterial test showed an inhibitory power with 28.67 \pm 0.76 mm. From the test result, it can be concluded that the gel had antibacterial activity and good physical properties.

Keywords: *Morus alba* L., gel, carbopol-propylene glycol.

*Penulis korespondensi
Email: lina.widiyastuti@pharm.uad.ac.id

PENDAHULUAN

MURBEI (*Morus alba* L.) merupakan salah satu tumbuhan yang banyak tumbuh di Indonesia dan memiliki aktivitas farmakologi sebagai antibakteri, antimikroba, penyembuhan luka, antioksidan, dan antidiabetes⁽¹⁻⁴⁾. Daun murbei mengandung kuersetin⁽¹⁾ yang memiliki aktivitas sebagai antibakteri terutama terhadap *staphylococcus aureus*⁽⁵⁾. Pemanfaatan daun murbei masih seputar pakan ulat sutera⁽⁶⁾, sehingga perlu pemanfaatan untuk pengobatan.

Diperlukan suatu bentuk sediaan yang dapat mempermudah penggunaan, ketepatan dosis, dan higienitas penggunaan⁽⁷⁾. Sediaan gel basis karbopol telah terbukti mampu meningkatkan penetrasi senyawa kuersetin⁽⁸⁾. Kombinasi karbopol dan propilen glikol yang tepat dapat menghasilkan sediaan gel dengan sifat fisik gel yang baik.

BAHAN DAN METODE

BAHAN. Bahan yang digunakan untuk penelitian ini adalah daun murbei (*Morus alba* L.) (Dusun Pelem, Baturetno, Banguntapan, Bantul, D.I.Yogyakarta), etanol 95% (Bratachem), bakteri *Staphylococcus aureus* (Balai Laboratorium Kesehatan DIY), karbopol 940 (Bratachem), propilen glikol (Bratachem), media padat Muller Hinton (Oxoid), media Brain Heart Infusion (Oxoid).

Alat. Alat yang digunakan dalam penelitian ini meliputi alat gelas (Pyrex Iwaki), viskosimeter (Viscometer Rheosys Merlin VR), lempeng kaca bulat berskala, anak timbangan, seperangkat alat uji daya lekat, pH meter (Ohaus), inkubator (Memmert), autoklaf (Shenan), LAF (Laminar Air Flow) (Binder), dan timbangan analitik (Ohaus).

METODE. Ekstraksi Daun Murbei. Serbuk daun murbei dimaserasi dengan etanol 95% selama 3x24 jam. Maserat yang diperoleh di saring, kemudian dievaporasi untuk menguapkan pelarut. Hasil evaporasi diletakkan di cawan porselen untuk dipanaskan di atas waterbath hingga diperoleh ekstrak kental⁽⁹⁾. Selanjutnya dilakukan pengujian bebas etanol untuk memastikan bahwa ekstrak kental yang diperoleh bebas etanol.

Formulasi Gel. Bahan yang digunakan dalam penelitian disiapkan (Tabel 1). Bahan ditimbang sesuai dengan formula yang ada. Aquades, polietilen glikol 400 dan metil paraben dicampur dan diaduk kuat dengan *mixer* hingga terdispersi. Masukkan karbopol yang telah dikembangkan sebelumnya dan tambahkan ekstrak daun murbei yang telah dilarutkan dalam propilen glikol kemudian aduk kuat. Selama pengadukan, NaOH 10% ditambahkan secukupnya

hingga mencapai pH 4,5-6,5 lalu aduk hingga homogen⁽¹⁰⁾.

Tabel 1. Rancangan formula gel.

Bahan (%)	F1	F2	F3	F4
ekstrak daun murbei	35	35	35	35
karbopol 940	0,5	2,0	0,5	2,0
propilen glikol	5	5	15	15
PEG 400	5	5	5	5
metil paraben	0,15	0,15	0,15	0,15
NaOH 10%	q.s	q.s	q.s	q.s
aquades	ad 100	ad 100	ad 100	ad 100

Keterangan :

F1= formula dengan karbopol 940 level rendah (0,5%) dan propilen glikol level rendah (5%)

F2= formula dengan karbopol 940 level tinggi (2,0%) dan propilen glikol level rendah (5%)

F3= formula dengan karbopol 940 level rendah (0,5%) dan propilen glikol level tinggi (15%)

F4= formula dengan karbopol 940 level tinggi (2,0%) dan propilen glikol level tinggi (15%)

Uji Organoleptis Gel. Uji organoleptis merupakan pengamatan terhadap bau, warna, dan konsistensi dari gel ekstrak daun murbei.

Uji Viskositas. Viskositas diukur dengan alat Viscosimeter Rheosys Merlin VR menggunakan spindle parallel plate 1/30 mm. 50 mg gel diletakkan pada plate dan dihimpit dengan parallel. Parameter pengukuran diatur sama sehingga semua formula mengalami perlakuan yang sama, lalu dijalankan melalui komputer dengan perangkat lunak Rheosys micra.

Uji Daya Sebar. Timbang 1 gram gel dan diletakkan di tengah-tengah kaca alat uji daya sebar kemudian ditutup dengan kaca lain yang telah diketahui bobotnya selama 1 menit. Beban seberat 125 gram ditambahkan dan didiamkan selama satu menit. Langkah selanjutnya adalah menghitung diameter penyebaran gel secara teliti dengan menggunakan penggaris^(11,12).

Uji Daya Lekat. Sebanyak 0,5 gram gel diletakkan diatas objek gelas yang sudah ditandai dengan area seluas 4 x 2 cm kemudian ratakan hingga area yang ditandai seluruhnya tertutup gel. Bagian atas gel yang sudah diratakan ditutup dengan objek gelas yang lain. Kedua objek gelas diberi beban 1 kg selama 5 menit yang bertujuan memberi penekanan pada gel yang terdapat diantara dua objek gelas. Kedua objek gelas yang telah melekat dipasang pada alat uji daya lekat dengan beban 80 gram. Waktu yang dibutuhkan oleh kedua objek gelas untuk memisah dicatat sebagai daya lekat gel^(13,14).

Uji pH. Pada pengukuran dengan pH meter timbang terlebih dahulu gel sebanyak 0,5 gram dan encerkan dengan 5 mL aquades. Alat pH meter dikalibrasi kemudian masukkan elektrodanya kedalam sediaan gel yang telah dilarutkan dengan aquades^(13,14).

Penentuan Formula Optimum. Data sifat fisik yang meliputi viskositas, daya sebar, daya lekat, dan uji pH dianalisis sesuai dengan metode perhitungan *factorial design* menggunakan perangkat lunak *Design Expert*. Berdasarkan analisis tersebut didapatkan *contour plot* untuk mengetahui area komposisi optimum *gelling agent* karbopol dan humektan propilen glikol.

Validasi Formula Optimum. Validasi formula optimum dilakukan dengan membandingkan formula prediksi *factorial design* dengan aktual yang dilakukan peneliti, kemudian hasil prediksi dianalisis menggunakan SPSS one sample t-test dengan taraf kepercayaan 95%.

Uji Aktivitas Antibakteri. Pembuatan stok bakteri. Bakteri *Staphylococcus aureus* hasil biakan dari laboratorium diambil dengan menggunakan ose steril secara aseptis, kemudian digoreskan pada media agar Mueller Hinton (MHA). Inkubasi media MHA selama 24 jam pada suhu 37 °C^(15,16).

Pembuatan suspensi bakteri dengan mengambil 1 ose kultur yang telah diinkubasi selama 24 jam, dimasukkan kedalam tabung yang telah berisi 1 mL media BHI cair. Kemudian diinkubasi selama 4-6 jam pada suhu 37 °C. Diambil 100 µL lalu dimasukkan ke dalam tabung reaksi dan diencerkan dengan NaCl 0,9% sampai kekeruhannya sama dengan standar McFarland 108 CFU/mL. Kemudian diencerkan hingga 106 CFU/mL (1:100) dengan NaCl 0,9%^(15,16).

Suspensi bakteri *Staphylococcus aureus* dengan konsentrasi 106 CFU/mL diambil sebanyak 100 µL suspensi bakteri tuangkan pada media MHA kemudian ratakan dengan *spreader*. Diamkan hingga suspensi meresap ke dalam media MHA. Dibuat lubang (sumur) sebanyak 3 sumur dengan jarak yang sama dan diameter sumur sekitar 5 mm menggunakan alat pelubang steril. Diambil sebanyak 50 mg dari masing-masing gel ekstrak daun murbei, kontrol negatif (gel tanpa ekstrak/basis gel), kontrol positif (gel klindamisin). Kemudian dimasukkan larutan ke dalam masing-masing sumur. Inkubasi media MHA pada suhu 37 °C selama 24 jam^(15,16).

Analisis Data. Hasil formula optimum diverifikasi dengan hasil prediksi perangkat lunak *Design Expert* versi 7.1.5 metode *factorial design* menggunakan SPSS versi 22.0.0 *one sample t-test* pada taraf kepercayaan 95%. Hasil data apabila tidak ada perbedaan signifikan maka disimpulkan bahwa hasil prediksi valid. Hasil uji aktivitas antibakteri dilakukan analisis menggunakan

SPSS versi 22.0.0 *One-Way ANOVA* pada taraf kepercayaan 95%. Hasil analisis apabila menyatakan tidak berbeda signifikan maka disimpulkan bahwa gel ekstrak daun murbei memiliki aktivitas antibakteri. Apabila hasil analisis data tidak normal dan tidak homogen maka dilakukan uji non-parametrik dengan Kruskal-Wallis. Selanjutnya dilakukan analisis data dengan Mann-Whitney

HASIL DAN PEMBAHASAN

Ekstraksi Daun Murbei. Serbuk simplisia disari dengan metode maserasi dengan pelarut etanol 95%. Etanol memiliki 2 gugus yang berbeda kepolarannya yaitu hidroksil yang bersifat polar dan gugus alkil yang bersifat nonpolar. Gugus hidroksil dan gugus alkil pada etanol dapat mengekstraksi senyawa-senyawa dengan tingkat kepolaran yang berbeda. Penggunaan etanol 95% sebagai pelarut penyarian karena dapat menyari senyawa kuersetin yang terkandung di dalam daun murbei. Menurut Peanparkdee et al. (2016) menyatakan bahwa ekstraksi daun murbei menggunakan pelarut etanol 95% mampu menyari senyawa kuersetin lebih banyak dibandingkan dengan pelarut etanol lainnya. Hasil penyarian tersebut yaitu 1,2 mg/g dengan etanol 50%, 1,1 mg/g dengan etanol 60%, 1,1 mg/g dengan etanol 70%, dan 1,5 mg/g dengan etanol 95%⁽¹⁷⁾. Metode maserasi digunakan karena senyawa kuersetin tidak tahan terhadap suhu tinggi⁽¹⁸⁾. Hasil ekstraksi diperoleh rendemen sebesar 8,44%.

Formula Gel. Kulit manusia merupakan salah satu permukaan dalam penghantaran obat. Pada kulit terdapat lapisan *stratum corneum* yang merupakan lapisan terluar kulit manusia. Lapisan *stratum corneum* merupakan penghalang kebanyakan obat-obat topikal yang diberikan dikarenakan tidak memiliki kemampuan untuk menembus lapisan tersebut⁽¹⁹⁾. Gel merupakan sediaan semi padat bersuspensi partikel anorganik kecil atau molekul organik besar yang terpenetrasi dalam cairan⁽²⁰⁾. Menurut Patil et al. (2014) formulasi gel dengan karbopol dan propilen glikol mempunyai sifat fisik yang baik ditunjukkan dengan tidak adanya pemisahan fase, homogen, memiliki konsistensi yang baik, dan tidak ada perubahan pH yang signifikan⁽²¹⁾.

Formulasi gel ekstrak daun murbei dilakukan dengan optimasi konsentrasi karbopol dan propilen glikol yang bertujuan untuk menentukan konsentrasi *gelling agent* dan humektan dan mengetahui faktor yang dominan dalam menentukan sifat fisik gel. Komponen yang diperlukan dalam proses formulasi adalah ekstrak daun murbei sebagai zat aktif, karbopol sebagai *gelling agent*, propilen glikol sebagai

humektan, polietilen glikol 400 sebagai surfaktan, metil paraben sebagai pengawet, NaOH sebagai penetral basa, aquades sebagai pelarut.

Uji Organoleptis Gel. Uji organoleptis sediaan gel ekstrak daun murbei bertujuan untuk mendiskripsikan bau, warna, dan konsistensi dari sediaan. Hasil uji organoleptis gel ekstrak daun murbei disajikan pada Tabel 2.

Tabel 2. Hasil uji organoleptis gel.

Kriteria	F1	F2	F3	F4
bau		khas daun murbei		
warna		hijau kecoklatan		
konsistensi	encer	kental	encer	kental

Uji Viskositas. Faktor yang mempengaruhi pelepasan obat selain kelarutan bahan aktif yaitu viskositas. Semakin besar viskositas suatu zat maka koefisien difusi semakin kecil dan obat akan semakin sulit dilepas dari basis⁽²²⁾. Hasil pengukuran viskositas disajikan pada Tabel 3.

Tabel 3. Hasil uji viskositas gel.

Formula	Viskositas (cP)
F1	742,19 ± 26,18
F2	4041,20 ± 92,95
F3	392,74 ± 11,91
F4	3315,19 ± 88,48

Menurut Barry dan Meyer (1973) gel yang baik memiliki viskositas sebesar 500-6800 cP. Berdasarkan tabel III, formula 1,2, dan 4 memenuhi persyaratan viskositas gel yang baik⁽²³⁾. Data viskositas masing-masing formula memiliki signifikansi <0,05 yang artinya karbopol, propilen glikol, dan interaksi karbopol propilen glikol berpengaruh signifikan terhadap viskositas gel sesuai persamaan sebagai berikut:

$$Y = 2122,83 + 1555,37XA - 268,87XB - 94,14XAXB \dots \dots \dots (1)$$

Keterangan :

- Y = viskositas
- XA = konsentrasi karbopol
- XB = konsentrasi propilen glikol
- XAXB = konsentrasi kombinasi karbopol-propilen glikol

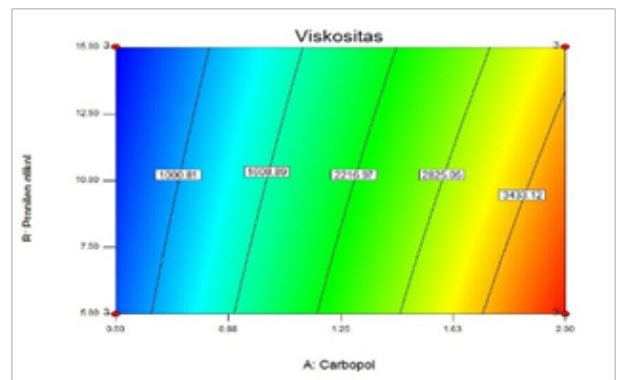
Berdasarkan persamaan tersebut karbopol memiliki nilai positif (1555,37XA) berpengaruh dalam meningkatkan nilai viskositas. Sedangkan propilen glikol memiliki nilai negatif (-268,87XB) dan kombinasi karbopol-propilen glikol memiliki nilai

negatif(-94,14XAXB) berpengaruh dalam menurunkan nilai viskositas. Semakin tinggi konsentrasi karbopol dalam formula dengan berkurangnya konsentrasi propilen glikol akan meningkatkan viskositas gel. Pengaruh variabel terhadap viskositas diperlihatkan pada Tabel 4.

Tabel 4. Pengaruh variabel terhadap viskositas.

Faktor	Persen kontribusi
karbopol	96,64%
propilen glikol	2,89%
karbopol-propilen glikol	0,35%

Propilen glikol merupakan humektan yang berpengaruh terhadap terjadinya *swelling* dan viskoelastisitas gel. Karbopol yang diformulasikan dengan humektan seperti propilen glikol mampu menghasilkan stabilitas fisik yang baik dengan perbandingan yang tepat. Propilen glikol dapat menurunkan kekuatan struktur jaringan karena tidak kuatnya pembentukan struktur jaringan akibat adanya ikatan hidrogen yang berdampak pada penurunan pelen glikol dapat membantu mempertahankan viskositas gel dengan mencegah penguapan air dari sediaan serta mencegah penyerapan air dari sediaan oleh ekstrak⁽²⁵⁾. *Contour plot* respon viskositas dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Contour plot viskositas.

Berdasarkan *contour plot* pada Gambar 1, viskositas lebih dipengaruhi oleh perubahan karbopol. Hal ini sesuai pada tabel IV yaitu pengaruh karbopol terhadap viskositas sebesar 96,64% yang diperoleh dari perangkat lunak *Design Expert* versi 7.1.5.

Uji Daya Sebar. Daya sebar menggambarkan tentang kemampuan gel untuk dapat menyebar diatas permukaan kulit. Hal ini juga sebagai gambaran terhadap tingkat kenyamanan bagi pengguna gel. Semakin besar daya sebar maka semakin mudah diaplikasikan pada permukaan kulit^(26,27). Hasil pengujian daya sebar disajikan pada Tabel 5.

Tabel 5. Hasil uji daya sebar gel.

Formula	Daya sebar (cm)
F1	6,81 ± 0,02
F2	3,63 ± 0,03
F3	8,06 ± 0,04
F4	4,80 ± 0,02

Formula 1 memenuhi persyaratan daya sebar gel yang baik karena berada pada rentang 5-7 cm⁽¹²⁾, sedangkan formula 2, 3, dan 4 tidak memenuhi persyaratan daya sebar gel yang baik karena memiliki daya sebar di luar rentang 5-7 cm. Data uji daya sebar masing-masing formula menunjukkan signifikansi <0,05 yang artinya karbopol, propilen glikol, dan interaksi karbopol propilen glikol berpengaruh signifikan terhadap daya sebar gel. Dengan persamaan sebagai berikut:

$$Y=5,82-1,61XA-0,61XB-0,023XAXB.....(2)$$

Keterangan :

- Y = daya sebar
 XA = konsentrasi karbopol
 XB = konsentrasi propilen glikol
 XAXB = konsentrasi kombinasi karbopol-propilen glikol

Berdasarkan persamaan tersebut karbopol memiliki nilai negatif (-1,61XA) berpengaruh dalam menurunkan nilai daya sebar. Sedangkan propilen glikol memiliki nilai negatif (-0,61XB) dan kombinasi karbopol-propilen glikol memiliki nilai negatif (-0,023XAXB) berpengaruh kecil dalam menurunkan nilai daya sebar. Pengaruh variabel pada daya sebar ditunjukkan pada Tabel 6.

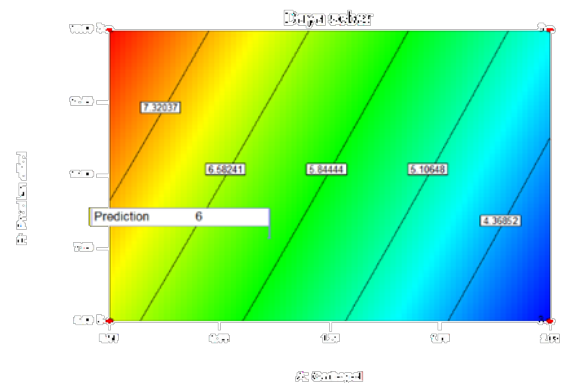
Tabel 6. Pengaruh variabel terhadap daya sebar.

Faktor	Persen kontribusi
karbopol	87,52%
propilen glikol	12,45%
karbopol-propilen glikol	0,018%

Hasil uji daya sebar menunjukkan bahwa konsentrasi level tinggi karbopol memiliki daya sebar yang lebih rendah daripada konsentrasi level rendah karbopol. Semakin tinggi konsentrasi karbopol dalam formula dengan berkurangnya konsentrasi propilen glikol akan menurunkan daya sebar gel. Hasil ini sesuai dengan teori, semakin tinggi konsentrasi karbopol maka semakin banyak struktur jaringan gel yang terbentuk dan berdampak pada penurunan kemampuan gel untuk menyebar. Peningkatan konsentrasi propilen glikol dapat meningkatkan daya sebar sehingga memudahkan sediaan untuk diaplikasikan⁽²⁸⁾. Hasil uji daya sebar berbanding terbalik dengan hasil uji viskositas. Semakin tinggi viskositas gel maka daya

sebar pada gel semakin rendah.

Berdasarkan *contour plot* pada Gambar 2, dapat dilihat bahwa daya sebar lebih dipengaruhi oleh perubahan karbopol. Hal ini sesuai pada tabel VI yaitu pengaruh karbopol terhadap daya sebar sebesar 87,52% yang diperoleh dari perangkat lunak *Design Expert* versi 7.1.5. Pengaruh karbopol terhadap daya sebar lebih kecil dibandingkan dengan pengaruh karbopol terhadap viskositas dikarenakan garis pada *contour plot* viskositas lebih vertikal.

**Gambar 2. Contour plot daya sebar.**

Uji Daya Lekat. Semakin lama daya lekat suatu gel maka gel dapat memberikan efek terapi yang lebih lama⁽²⁵⁾. Kemampuan daya lekat berbanding terbalik dengan kemampuan daya sebar, gel dengan daya sebar rendah memiliki daya lekat yang tinggi. Hasil uji daya lekat disajikan pada Tabel 7.

Tabel 7. Hasil uji daya lekat gel.

Formula	Daya lekat (detik)
F1	5,85 ± 0,09
F2	170,67 ± 1,09
F3	2,90 ± 0,13
F4	156,89 ± 1,80

Pada tabel diatas, formula yang memiliki daya lekat paling tinggi adalah formula 2 dengan nilai daya lekat sebesar 170,67 ± 1,09 detik. Data uji daya lekat masing-masing formula menunjukkan signifikansi <0,05 yang artinya karbopol, propilen glikol, dan interaksi karbopol propilen glikol berpengaruh signifikan terhadap daya lekat gel. Sesuai dengan persamaan berikut:

$$Y=84,08+79,7XA-4,18XB-2,70XAXB.....(3)$$

Keterangan :

- Y = daya lekat
 XA = konsentrasi karbopol
 XB = konsentrasi propilen glikol
 XAXB = konsentrasi kombinasi karbopol-propilen glikol

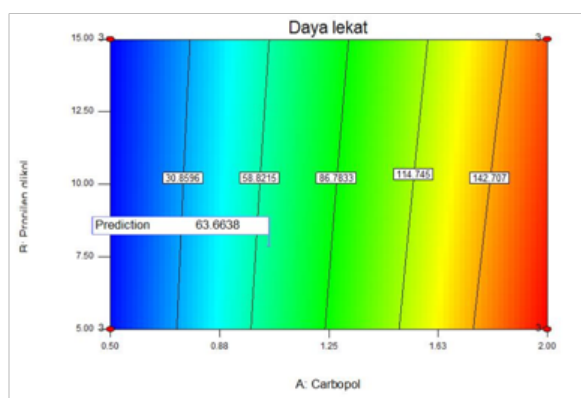
Berdasarkan persamaan tersebut karbopol memiliki nilai positif (79,7XA) berpengaruh dalam meningkatkan nilai daya lekat sedangkan propilen glikol memiliki nilai negatif (-4,18XB) dan kombinasi karbopol-propilen glikol memiliki nilai negatif (-2,70XAXB) berpengaruh dalam menurunkan nilai daya lekat. Sesuai data yang tersaji pada Tabel 8.

Tabel 8. Pengaruh variabel terhadap daya lekat.

Faktor	Persen kontribusi
karbopol	99,60%
propilen glikol	0,27%
karbopol-propilen glikol	0,11%

Semakin tinggi konsentrasi karbopol dalam formula dengan berkurangnya konsentrasi propilen glikol akan meningkatkan daya lekat gel. Hasil ini sesuai dengan teori, semakin tinggi konsentrasi karbopol maka semakin banyak struktur jaringan gel yang terbentuk dan berdampak pada peningkatan kemampuan gel untuk melekat⁽²⁹⁾.

Semakin lama gel melekat pada kulit maka semakin efektif digunakan pada pengobatan secara lokal pada infeksi bakteri⁽³⁰⁾. Hasil uji daya lekat berbanding lurus dengan viskositas, semakin tinggi viskositas maka daya lekat gel semakin tinggi dan hasil uji daya lekat berbanding terbalik dengan hasil uji daya sebar, semakin tinggi daya sebar gel maka daya lekat gel semakin rendah. *Contour plot* respon daya lekat disajikan pada Gambar 3.



Gambar 3. Contour plot daya lekat.

Berdasarkan *contour plot* pada Gambar 3, daya lekat lebih dipengaruhi oleh perubahan karbopol. Hal ini sesuai pada tabel VIII yaitu pengaruh karbopol terhadap daya lekat sebesar 99,60% yang diperoleh dari perangkat lunak *Design Expert* versi 7.1.5. Pengaruh karbopol terhadap daya lekat lebih besar dibandingkan dengan pengaruh karbopol terhadap viskositas dan daya sebar dikarenakan garis pada *contour plot* daya lekat lebih vertikal.

Uji pH. Parameter uji pH berkaitan dengan aspek keamanan saat pengaplikasian. Hasil uji pH disajikan pada Tabel 9.

Tabel 9. Hasil uji pH gel.

Formula	pH
F1	5,25±0,00
F2	5,06±0,03
F3	5,36±0,02
F4	5,16±0,01

Pada Tabel 9, dapat dilihat bahwa formula yang memiliki pH paling tinggi adalah formula 3 dengan nilai pH sebesar $5,36 \pm 0,02$. Data uji pH masing-masing formula memiliki signifikansi $<0,05$ yang artinya karbopol, propilen glikol, dan interaksi karbopol propilen glikol berpengaruh signifikan terhadap pH gel. Sesuai dengan persamaan persamaan berikut:

$$Y = 5,21 - 0,10XA + 0,052XB - 0,002639XAXB \quad (4)$$

Keterangan :

Y = pH

XA = konsentrasi karbopol

XB = konsentrasi propilen glikol

XAXB = konsentrasi kombinasi karbopol-propilen glikol

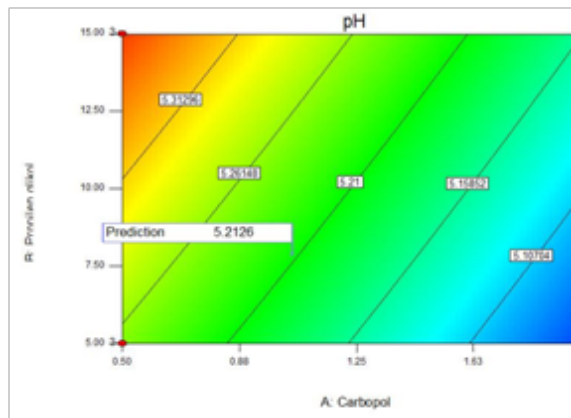
Berdasarkan persamaan tersebut karbopol memiliki nilai negatif yang kecil (-0,10XA) artinya berpengaruh kecil dalam menurunkan nilai pH sedangkan propilen glikol memiliki nilai positif yang kecil (0,052XB) artinya berpengaruh kecil dalam meningkatkan nilai pH. Sedangkan pada kombinasi karbopol-propilen glikol memiliki koefisien bernilai negatif lebih kecil dibandingkan dengan koefisien karbopol yang artinya berpengaruh kecil dalam menurunkan nilai pH. Hal ini sesuai dengan data yang tersaji pada Tabel 10.

Tabel 10. Pengaruh variabel terhadap pH.

Faktor	Persen kontribusi
karbopol	77,76%
propilen glikol	20,46%
karbopol-propilen glikol	0,052%

Pada Tabel 10 yang diperoleh dari perangkat lunak *Design Expert* versi 7.1.5, dapat dilihat bahwa faktor yang paling berpengaruh adalah karbopol dengan persen kontribusi 77,76%. Selain itu propilen glikol juga memiliki persen kontribusi yang tinggi yaitu sebesar 20,46%. Interaksi antar kedua faktor memiliki kontribusi sebesar 0,052%.

Hasil uji pH menunjukkan bahwa konsentrasi level tinggi karbopol memiliki pH yang lebih rendah daripada konsentrasi level rendah karbopol. Semakin tinggi konsentrasi karbopol dalam formula dengan berkurangnya konsentrasi propilen glikol akan menurunkan pH gel. Hasil ini sesuai dengan teori, semakin tinggi konsentrasi karbopol maka semakin asam gel karena sifat karbopol adalah asam. Bahan-bahan dalam formulasi berkontribusi pada pH sediaan. Karbopol jika terdispersi dalam air mempunyai pH 2,5-4,0 namun penambahan agen penetralisasi (NaOH) dapat meningkatkan pH⁽³¹⁾. Selain itu, peningkatan pH sediaan dipengaruhi oleh propilen glikol karena propilen glikol terbukti mampu meningkatkan pH sediaan gel karena sifatnya yang basa⁽³²⁾. pH propilen glikol adalah 6,5-7,5⁽³³⁾. Interaksi antara karbopol dan propilen glikol terlihat dalam Gambar 4 *contour plot* respon pH.



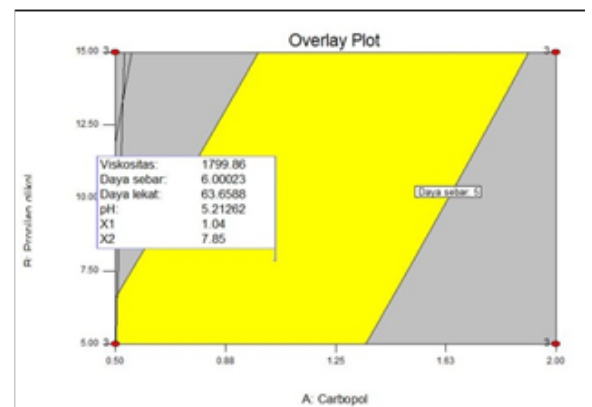
Gambar 4. Contour plot pH.

Berdasarkan pada Gambar 4, maka pH lebih dipengaruhi oleh perubahan karbopol. Hal ini sesuai pada Tabel X yaitu pengaruh karbopol terhadap pH sebesar 77,76%. Pengaruh karbopol terhadap pH lebih kecil dibandingkan dengan pengaruh karbopol terhadap viskositas, daya sebar dan daya lekat dikarenakan garis pada *contour plot* pH lebih horizontal. Nilai pH yang diperoleh dari seluruh formula adalah ±5. Nilai ini diperoleh dari campuran karbopol yang cenderung bersifat asam, sedangkan propilen glikol lebih kearah pH netral. Selain itu,

hal ini terjadi karena interaksi antara karbopol dan propilen glikol memiliki kontribusi yang kecil dalam perubahan nilai pH sehingga tidak banyak merubah nilai pH awal.

Formula Optimum. Formula optimum atau formula yang memiliki sifat fisik gel yang baik ditentukan berdasarkan target respon yang diharapkan dan derajat kepentingannya masing-masing. Pembobotan dan penentuan nilai terendah dan tertinggi ditetapkan berdasarkan syarat yang ditentukan literatur. Pemberian bobot gel ekstrak daun murbei dapat dilihat pada Tabel 11.

Formula optimum ditentukan dengan nilai desirability parameter sifat fisik gel yang meliputi uji viskositas, daya sebar, daya lekat, dan pH. Area optimum dari masing-masing *contour plot* tersebut kemudian digabungkan untuk mendapatkan *contour plot* superimposed, sehingga diperoleh area optimal dalam batas level yang diteliti (*overlay plot*) dalam satu *contour plot* (Gambar 5).



Gambar 5. Overlay plot (superimposed plot).

Dari Gambar 5, dapat dilihat bahwa area optimum ditunjukkan oleh titik pada sumbu X 1,04 dan sumbu Y 7,85 dengan keterangan prediksi respon menyerupai bendera dengan nilai viskositas 1799,86 cP daya sebar 6,00 cm, daya lekat 63,66 detik, dan pH 5,21.

Hasil prediksi *desirability* pada penelitian ini adalah 0,915. Perbandingan konsentrasi karbopol sebagai *gelling agent* untuk menghasilkan formula optimum adalah 1,04%, propilen glikol sebagai humektan adalah 7,85%.

Tabel 11. Pembobotan komponen gel.

Respon	Goal	Target	Limit lower	Limit upper	Importance
karbopol	<i>in range</i>	-	0,5	2,0	+++
propilen glikol	<i>in range</i>	-	5	15	+++
viskositas	<i>target</i>	1800	500	6800	+++++
daya sebar	<i>target</i>	6	5	7	+++
daya lekat	<i>target</i>	60	6	300	++++
pH	<i>target</i>	5,5	4,5	6,5	++++

Validasi Formula Optimum. Validasi dilakukan dengan membandingkan nilai respon optimum hasil prediksi perangkat lunak *Design Expert* metode *factorial design* dengan nilai aktual yang dilakukan peneliti menggunakan SPSS *one sample t-test*.

Perbandingan antar kedua kelompok dikatakan berbeda signifikan apabila nilai sig <0,05 sehingga dapat diketahui valid atau tidaknya data tersebut. Diketahui valid jika nilai sig >0,05. Hasil validasi formula optimum disajikan pada Tabel 12.

Tabel 12. Validasi formula optimum.

Parameter	Prediks	Aktual	Sig (2-tailed)	Ket
viskositas (cP)	1800	1832,42	0,464	+
daya sebar (cm)	6,00	5,96	0,464	+
daya lekat (detik)	63,66	64,63	0,226	+
pH	5,21	5,26	0,090	+

Berdasarkan hasil analisis menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara nilai parameter terprediksi dengan hasil validasi sehingga dapat disimpulkan bahwa prediksi perangkat lunak *Design Expert* metode *factorial design* yang diperoleh valid.

Aktivitas Antibakteri Gel Ekstrak Daun Murbei. Pengujian aktivitas antibakteri gel ekstrak daun murbei dilakukan terhadap bakteri *Staphylococcus aureus* dengan menggunakan *disc diffusion method*. Hasil uji aktivitas antibakteri gel ekstrak daun murbei dapat dilihat pada Tabel 13.

Tabel 13. Hasil uji aktivitas antibakteri.

Media	Rata-rata diameter zona hambat bakteri (mm)
gel klindamisin	36,17±1,61
basis gel	-
gel ekstrak daun murbei	28,67±0,76

Pada Tabel 13, dapat dilihat bahwa hasil uji aktivitas antibakteri gel ekstrak daun murbei menunjukkan bahwa gel ekstrak daun murbei memiliki kemampuan menghambat pertumbuhan bakteri *Staphylococcus aureus*. Rata-rata hasil diameter zona hambat bakteri gel ekstrak daun murbei sebesar 28,67 ± 0,76 mm.

Hasil uji aktivitas antibakteri pada gel klindamisin menunjukkan bahwa gel klindamisin memiliki kemampuan untuk menghambat pertumbuhan bakteri

Staphylococcus aureus. Rata-rata hasil diameter zona hambat bakteri gel klindamisin sebesar 36,17±1,61 mm.

Hasil uji aktivitas antibakteri merupakan data non parametrik karena tidak terdistribusi normal dan tidak homogen, maka selanjutnya dilakukan uji non parametrik Kruskal Wallis. Kemudian dilakukan uji Mann-Whitney untuk mengetahui hubungan setiap kelompok data⁽³⁴⁾.

Tabel 14. Hasil uji Mann-Whitney.

Pemberian	Gel klindamisin	Basis gel	Gel ekstrak daun murbei
gel klindamisin	-	0,037	0,05
basis gel	0,037	-	0,037
gel ekstrak daun murbei	0,05	0,037	-

Berdasarkan hasil uji Mann-Whitney pada Tabel 14, diameter zona hambat basis gel berbeda bermakna dengan gel klindamisin. Hal ini menunjukkan bahwa gel klindamisin memiliki aktivitas antibakteri, sedangkan basis gel tidak memiliki aktivitas antibakteri. Hasil analisis antara basis gel dengan gel ekstrak daun murbei menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna. Hal tersebut dapat dilihat dari nilai signifikansi yang kurang dari 0,05. Hasil tersebut menyatakan bahwa gel ekstrak daun murbei memiliki aktivitas antibakteri terhadap bakteri *Staphylococcus aureus*, sedangkan basis gel tidak memiliki aktivitas antibakteri.

Hasil analisis data antara gel klindamisin dengan gel ekstrak daun murbei menyatakan bahwa gel ekstrak daun murbei tidak berbeda bermakna dengan gel klindamisin yang artinya diameter zona hambat bakteri yang dihasilkan oleh gel ekstrak daun murbei tidak berbeda jauh dengan diameter zona hambat bakteri yang dihasilkan oleh gel klindamisin.

SIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan disimpulkan bahwa gel ekstrak daun murbei memiliki sifat fisik gel yang baik dengan konsentrasi karbopol sebesar 1,04% dan propilen glikol sebesar 7,85%, dengan viskositas 1832,42 ± 62,48 cP, daya sebar 5,96 ± 0,08 cm, daya lekat 64,63 ± 0,97 detik, dan pH 5,26 ± 0,03. Gel ekstrak daun murbei (*Morus alba* L.) memiliki aktivitas antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus* dengan rata-rata diameter zona hambat bakteri sebesar 28,67 ± 0,76 mm.

DAFTAR PUSTAKA

- Hastuti US, Oktantia A, dan Khasanah HN. Daya antibakteri ekstrak daun dan buah murbei (*Morus alba* L.) terhadap *Staphylococcus aureus* dan *Shigella dysenteriae*. Proceeding Biology Education Conference: Biology, Science, Environmental, and Learning. 2012. 9(1):529-534.
- Wang W, Zu Y, Fu Y, dan Efferth T. In vitro antioxidant and antimicrobial activity of extracts from *Morus alba* L. leaves, stems and fruits, The American journal of Chinese medicine. 2012. 40(2):349-356.
- Hunyadi A, Martins A, Hsieh TJ, Seres A, dan Zupkó I. Chlorogenic acid and rutin play a major role in the in vivo anti-diabetic activity of *Morus alba* leaf extract on type II diabetic rats. PLoS One. 2012. 7(11) : 5069.
- Puradisastira S. Pengaruh ekstrak etanol daun murbei (*Morus alba* L.) terhadap durasi penyembuhan luka insisi pada mencit Swiss Webster [tesis]. Bandung : Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Maranatha; 2015. hal 4-6.
- Jaisinghani RN. Antibacterial properties of quercetin. Microbiology Research. 2017. 8(1):13-14.
- Kemendagri RI (Kementerian Kehutanan Republik Indonesia). Statistik kementerian kehutanan tahun 2013. Kementerian Kehutanan Republik Indonesia, Jakarta; 2014. p. 179-180.
- Wardiyah S. Perbandingan sifat fisik sediaan krim, gel, dan salep yang mengandung etil p-metoksisinamat dari ekstrak rimpang kencur (*Kaempferia galanga* Linn.) [tesis]. Jakarta : Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan UIN Syarif Hidayatullah; 2015. hal. 51-68.
- Kendre PN, Pande VV, dan Chavan KM. Novel formulation strategy to enhance solubility of quercetin. Pharmacophore. 2014. 5(3): 358-370.
- Anonim. Farmakope herbal Indonesia. Ed 1. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia; 2008. hal. 67-70.
- Niazi S K. Handbook of pharmaceutical manufacturing formulations: Semisolid Products. Vol 4. CRC press; 2004. p. 221.
- Voight R. Buku pelajaran teknologi farmasi. Ed 5. Yogyakarta: Universitas Gadjah Mada Press; 1995. hal. 102, 314-318, 382.
- Garg A, Aggarwal D, Garg S, dan Sigla AK. Spreading of semisolid formulation: an update. Pharmaceutical Technology; 2002. p. 84-102.
- Naibaho OH, Yamlean PV, dan Wiyono W. Pengaruh basis salep terhadap formulasi sediaan salep ekstrak daun kemangi (*Ocimum sanctum* L.) pada kulit punggung kelinci yang dibuat infeksi *Staphylococcus aureus*. Pharmacon. 2013. 2(2): 27-33.
- Mukhlisah NRI, Sugihartini N, dan Yuwono T. Daya iritasi dan sifat fisik sediaan salep minyak atsiri bunga cengkeh (*Syzigium aromaticum*) pada basis hidrokarbon. Majalah Farmasetik. 2016. 12(1): 372-376.
- CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute). Performance standards for antimicrobial disk susceptibility Tests. Ed 10. 2012. M02-A11: 9-14, 17-22.
- Bell SM, Gatus BJ, Pham JN, dan Rafferty DL. Antibiotic susceptibility testing by the CDS method, A concise laboratory manual. Arthur Productions Pty Ltd, Sydney, NSW: The antibiotic reference laboratory, South Eastern Area Laboratory Services; 2016. p. 13-20.
- Peanparkdee M, Iwamoto S, Borompichaichartkul C, Duangmal K, dan Yamauchi R. Microencapsulation of bioactive compounds from mulberry (*Morus alba* L.) leaf extracts by protein-polysaccharide interactions. International journal of food science & technology. 2016. 51(3): 649-655.
- Putra AAB, Bogoriani NW, Diantariani NP, dan Sumadewi NLU. Ekstraksi zat warna alam dari bonggol tanaman pisang (*Musa paradisiaca* L.) dengan metode maserasi, refluks, dan sokletasi. Jurnal Kimia (Journal of Chemistry). 2014. 8(1): 113-119.
- Nurhakim AS. Evaluasi pengaruh *gelling agent* terhadap stabilitas fisik dan profil difusi sediaan gel minyak biji jinten hitam (*Nigella Sativa* Linn) [skripsi]. Jakarta: UIN Syarif Hidayatullah; 2010. hal. 38-42.
- Anonim. Farmakope Indonesia. Ed 5. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia; 2014. hal. 47, 63-64, 856-857, 911-912, 1035-1036.
- Patil SS, Phutane KR, Adnaik RS, Mohite SK, dan Magdum CS. Novel cosmeceutical herbal emulgel for skin care. World journal of pharmacy and pharmaceutical sciences. 2014. 3(4): 801-811.
- Nurdianti L. Formulasi dan evaluasi gel ibuprofen dengan menggunakan viscolam sebagai *gelling agent*. Jurnal Kesehatan Bakti Tunas Husada: Jurnal Ilmu-ilmu Keperawatan, Analisis Kesehatan dan Farmasi. 2015. 14(1): 47-51.
- Barry BW, dan Meyer MC. Sensory assessment of spreadability of hydrophilic topical preparations. Journal of pharmaceutical sciences. 1973. 62(8): 1349-1354.
- Suganthi KS, dan Rajan KS. A formulation strategy for preparation of ZnO-propylene glycol-water nanofluids with improved transport properties. International Journal of Heat and Mass Transfer. 2014. 71: 653-663.
- Ansel HC. Pengantar bentuk sediaan farmasi, Ed 4; 2005. hal. 390-393.
- Kaur LP. Topical gel: a recent approach for novel drug delivery. Asian journal of biomedical and Pharmaceutical Sciences. 2013. 3(17): 1.
- Dantas MGB, Reis SAGB, Damasceno CMD, Rolim LA, Rolim-Neto PJ, Carvalho FO, et al. Development and evaluation of stability of a gel formulation containing the monoterpene borneol. The Scientific World Journal. 2016. 1-4.
- Patel B, Banwait H, Parmar K, dan Patel M. Formulation and evaluation of topical aceclofenac gel using different *gelling agent*. Int J Drug Dev Res. 2011. 3(1): 156-164.
- El-Leithy ES, Shaker DS, Ghorab MK, dan Abdel-Rashid R S. Evaluation of mucoadhesive hydrogels loaded with diclofenac sodium-chitosan microspheres

- for rectal administration. *Aaps Pharmscitech*. 2010. 11(4): 1695-1702.
30. Afifah H, dan Nurwaini S. Uji aktivitas antijamur gel serbuk lidah buaya (*Aloe vera* L.) berbasis carbopol 934 terhadap *Candida albicans* dan *Trichophyton mentagrophytes*. *Pharmacon Jurnal Farmasi Indonesia*. 2019. 15(2): 42-51.
 31. Rowe RC, Sheskey P, dan Quinn M. Handbook of pharmaceutical excipients. Ed 6. *Libros Digitales : Pharmaceutical Press*; 2009. p. 110-114, 441-445, 517-522, 592-594.
 32. Mulyana S. Pengaruh propilen glikol terhadap penetrasi gel hesperidin secara *in Vitro*. *Jurnal Mahasiswa Farmasi Fakultas Kedokteran UNTAN*. 2016. 3(1) : 1-9.
 33. Anonim. Material safety data sheet propylene glycol. diambil dari: <http://www.whitakeroil.com>. diakses 10 November 2019.
 34. Wahyono T. Belajar sendiri SPSS 16. Jakarta: Elex Media Komputindo; 2013. hal. 183-186.