PENGEMBANGAN FORMULA DAN UJI AKTIVITAS ANTIOKSIDAN *NANOSTRUCTURED LIPID CARRIERS* (NLCs) EKSTRAK MADU KELULUT DENGAN KOMBINASI LIPID CAIR *VIRGIN RED PALM OIL* DAN *PALM KERNEL OIL*

SKRIPSI

Oleh:

SIAU FONG

NIM. I1021221049

PROGRAM STUDI FARMASI

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS TANJUNGPURA

PONTIANAK

2026

PENGEMBANGAN FORMULA DAN UJI AKTIVITAS ANTIOKSIDAN *NANOSTRUCTURED LIPID CARRIERS* (NLCs) EKSTRAK MADU KELULUT DENGAN KOMBINASI LIPID CAIR *VIRGIN RED PALM OIL* DAN *PALM KERNEL OIL*

SKRIPSI

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Memperoleh Gelar Sarjana Farmasi (S.Farm) pada Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura Pontianak

Oleh:

SIAU FONG

NIM. I1021221049

PROGRAM STUDI FARMASI

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS TANJUNGPURA

PONTIANAK

2026

SKRIPSI

PENGEMBANGAN FORMULA DAN UJI AKTIVITAS ANTIOKSIDAN *NANOSTRUCTURED LIPID CARRIERS* (NLCs) EKSTRAK MADU KELULUT DENGAN KOMBINASI LIPID CAIR *VIRGIN RED PALM OIL* DAN *PALM KERNEL OIL*

Oleh :
SIAU FONG
NIM. I1021221049

Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran
Universitas Tanjungpura
Tanggal: 2 April 2026

Disetujui

Pembimbing Utama,	**Pembimbing Pendamping,**
Dr. Liza Pratiwi, M.Sc., Apt	**Dr. Bambang Wijianto, M.Sc., Apt**
NIP. 198410082009122007	**NIP. 198412312009121005**
Penguji Utama,	**Penguji Pendamping,**
Wintari Taurina, M.Sc., Apt	**apt. Robby Najini, M.Farm**
NIP. 198304212008012007	**NIP. 198909072022031005**

Mengetahui
Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Tanjungpura

dr. Ita Armyanti, M.Pd.Ked
NIP. 198110042008012011

Lulus tanggal	**: 13 Maret 2026**
No. SK Dekan FK	**: 2906/DST/UN22.9/DT.00.10/2026**
Tanggal SK	**: 8 Juni 2026**

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Siau Fong

NIM : I1021221049

Jurusan/Prodi : Farmasi

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam skripsi ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi dan sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan skripsi ini hasil jiplakan, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Pontianak, 27 Februari 2026

Yang membuat pernyataan,



Siau Fong

NIM. I1021221049

MOTTO

“In nomine Patris, et Filii, et Spiritus Sancti”

"Karena masa depan sungguh ada, dan harapanmu tidak akan hilang."

(*Amsal 23:18*)

"Janganlah hendaknya kamu kuatir tentang apa pun juga, tetapi nyatakanlah dalam segala hal keinginanmu kepada Allah dalam doa dan permohonan dengan ucapan syukur. Damai sejahtera Allah, yang melampaui segala akal, akan memelihara hati dan pikiranmu dalam Kristus Yesus."

(*Filipi 4:6-7*)

"Bersukacitalah dalam pengharapan, sabarlah dalam kesesakan, dan bertekunlah dalam doa."

***(Roma 12:12*)**

"Dan apa yang telah kamu pelajari dan apa yang telah kamu terima, dan apa yang telah kamu dengar dan apa yang telah kamu lihat padaku, lakukanlah itu. Maka Allah sumber damai sejahtera akan menyertai kamu."

(*Filipi 4:9*)

HALAMAN PERSEMBAHAN

Penuh puji syukur penulis panjatkan kepada Allah Tritunggal Mahakudus karena atas berkat, rahmat, dan karunia-Nya penulis dapat menyelesaikan skripsi ini tepat pada waktunya. Karya ini penulis persembahkan dengan sepenuh hati kepada kedua orang tua, kedua adik, serta keluarga yang telah memberikan seluruh pengorbanan sepanjang perjalanan penulis, yang tidak dapat dibayar dengan apa pun. Terima kasih banyak atas segala doa, kasih sayang, semangat, dan dukungan tanpa henti yang membuat penulis dapat terus berkembang hingga saat ini.

Terima kasih juga untuk kerabat yang selalu memberikan doa dan dukungan kepada penulis. Apresiasi dan terima kasih kepada teman-teman satu tim penelitian (Putri, Wahid, Edi) yang selalu bekerja sama, membantu, serta berjuang bersama untuk menyelesaikan setiap tahap penelitian. Juga teruntuk teman seperjuangan sekaligus sahabat semasa sekolah “ACHAVA” (Cin, Git, Sayang, Beb) dan kuliah (Dinda, Fendi, Tessa, Rico), teman-teman bimbingan akademik (Febri, Zarka, Dela), serta teman-teman SERDEFA 2022 yang selalu membersamai dari awal hingga akhir perkuliahan. Tidak lupa juga kepada teman-teman yang tidak dapat disebutkan satu per satu, yang selalu ada, membantu, menyemangati, serta melambungkan harapan dan doa-doa terbaiknya bagi penulis.

Penulis juga berterima kasih kepada diri sendiri yang terus berjuang dan bertahan menghadapi segala tantangan dan lelah yang ada, hingga penulis mendapat kesempatan berada di titik menyelesaikan skripsi ini.

KATA PENGANTAR

Puji syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa yang telah memberikan rahmat, berkat, serta karunia-Nya sehingga skripsi yang berjudul "Pengembangan Formula dan Uji Aktivitas Antioksidan *Nanostructured Lipid Carriers* (NLCs) Ekstrak Madu Kelulut dengan Kombinasi Lipid Cair *Virgin Red Palm Oil* dan *Palm Kernel Oil*" ini dapat terselesaikan. Skripsi ini disusun dalam rangka memenuhi salah satu syarat untuk menyelesaikan program Sarjana Farmasi (S.Farm) di Universitas Tanjungpura Pontianak Tahun Ajaran 2024/2025.

Penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bimbingan, bantuan, arahan, dan dukungan dari berbagai pihak terkait. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. dr. Ita Armyanti, M.Pd., Ked, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura.
2. Dr. Bambang Wijianto, M.Sc., Apt, selaku Ketua Bagian Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura Pontianak sekaligus dosen pembimbing pendamping yang telah meluangkan waktu, memberikan bimbingan, motivasi, petunjuk, dan arahan kepada penulis dalam kegiatan penyusunan laporan tugas akhir ini.
3. Nera Umilia Purwanti, M.Sc, Apt, selaku Koordinator Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura Pontianak.
4. Dr. Liza Pratiwi, M.Sc., Apt, selaku dosen pembimbing utama yang telah meluangkan waktu, memberikan bimbingan, motivasi, petunjuk, dan arahan kepada penulis dalam kegiatan penyusunan laporan tugas akhir ini.

5. Wintari Taurina, M.Sc, Apt, selaku dosen penguji utama yang telah meluangkan waktu, memberikan motivasi, petunjuk, saran, dan arahan kepada penulis dalam kegiatan penyusunan laporan tugas akhir ini.
6. Apt. Robby Najini, M.Farm, selaku dosen penguji pendamping yang telah meluangkan waktu, memberikan motivasi, petunjuk, saran, dan arahan kepada penulis dalam kegiatan penyusunan laporan tugas akhir ini.
7. Shoma Rizkifani, M.Sc., Apt, selaku dosen pembimbing akademik yang telah menyertai, membimbing, dan memotivasi saya hingga saat ini.
8. Dr. Eka Kartika Untari, M.Farm., Apt selaku dosen pembimbing akademik yang telah menyertai, membimbing, dan memotivasi saya hingga saat ini.
9. Seluruh dosen dan staf di Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura yang telah memberikan ilmu, wawasan, arahan, wadah, dan semangat selama menjalani masa perkuliahan.
10. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu, yang selalu memberikan harapan, doa terbaik, serta semangat kepada penulis.

Penulis menyadari skripsi ini tidak luput dari berbagai kekurangan. Oleh karena itu, penulis mengharapkan kritik dan saran yang membangun untuk memperbaiki kekurangan yang ada. Semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi semua pihak yang berkepentingan.

Pontianak, 27 Februari 2026

Siau Fong

DAFTAR ISI

Halaman

HALAMAN JUDUL.....i

HALAMAN PENGESAHAN..... ii

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN..... iii

MOTTO.....iv

HALAMAN PERSEMBAHAN.....v

KATA PENGANTAR..... vi

DAFTAR ISI.....viii

DAFTAR GAMBAR..... xiii

DAFTAR TABEL.....xv

DAFTAR LAMPIRAN..... xvi

ABSTRAK.....xiii

ABSTRACT.....xix

BAB I PENDAHULUAN..... 1

I.1 Latar Belakang..... 1

I.2 Rumusan Masalah.....4

I.3 Tujuan Penelitian..... 4

I.4 Manfaat Penelitian..... 5

BAB II TINJAUAN PUSTAKA..... 6

II.1.1 Madu Kelulut (*Heterotrigona itama*)..... 6

II.1.1.1 Definisi Madu.....6

II.1.1.2 Lebah Madu Kelulut.....7

II.1.1.3 Karakteristik Madu Kelulut.....9

II.1.1.4 Kandungan dan Manfaat Madu Kelulut..... 11

II.1.2 Minyak Kelapa Sawit (*Elaeis guineensis* Jacq.).....13

II.1.2.1 *Virgin Red Palm Oil* (VRPO)..... 16

II.1.2.2 *Palm Kernel Oil* (PKO).....16

II.1.3 *Nanostructured Lipid Carriers* (NLCs).....17

II.1.3.1 Lipid Padat.....18

II.1.3.2 Lipid Cair.....18

II.1.3.3 Surfaktan.....19

II.1.4 Radikal Bebas.....19

II.1.5 Antioksidan.....20

II.1.5.1 Fenolik.....21

II.1.5.2 Flavonoid.....21

II.1.6 Metode DPPH (2,2-*diphenyl-1-picrylhydrazyl*)..... 22

II.1.7 *Design Expert*..... 24

II.1.8 Spektrofotometri UV-Vis.....25

II.1.8.1 Definisi..... 25

II.1.8.2 Prinsip.....26

II.1.8.3 Kurva Baku dan Linieritas.....26

II.1.9 Monografi Bahan.....27

II.1.9.1 Tween 20.....27

II.1.9.2 Gliseril Monostearat (GMS).....28

II.1.9.3 Propilen Glikol..... 29

II.1.9.4 Nipagin..... 30

II.2 Landasan Teori..... 31

II.3 Kerangka Konsep Penelitian..... 33

II.4 Hipotesis Penelitian.....34

BAB III METODOLOGI.....35

III.1 Alat dan Bahan.....35

III.1.1 Alat.....35

III.1.2 Bahan.....35

III.2 Tempat dan Waktu Penelitian.....36

III.3 Populasi dan Sampel..... 36

III.4 Variabel Penelitian..... 36

III.4.1 Variabel Bebas.....36

III.4.2 Variabel Terikat..... 36

III.5 Alur Penelitian..... 37

III.6 Metode Penelitian.....37

III.6.1 Pembuatan Ekstrak Madu Kelulut..... 37

III.6.2 Formulasi NLCs Ekstrak Madu Kelulut..... 38

III.6.3 Evaluasi Orientasi NLCs Ekstrak Madu Kelulut..... 40
III.6.3.1 Uji Organoleptis..... 40
III.6.3.2 Uji pH..... 40
III.6.3.3 Uji Transmitan..... 40
III.6.3.4 Uji Efisiensi Penjerapan (%EE)..... 41
III.6.4 Evaluasi Formula Optimum NLCs Ekstrak Madu Kelulut..... 41
III.6.4.1 Uji Stabilitas..... 41
III.6.4.2 Uji Ukuran Partikel..... 42
III.6.4.3 Uji Zeta Potensial..... 42
III.6.4.4 Uji Pelepasan..... 43
III.6.4.5 Uji *In Vitro* Aktivitas Antioksidan Metode DPPH..... 43
III.7 Analisis Data..... 44
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN..... 45
IV.1 Pembuatan Ekstrak Madu Kelulut..... 45
IV.2 Pembuatan Formula NLCs Ekstrak Madu Kelulut..... 49
IV.3 Evaluasi 14 *Run* Formula NLCs Ekstrak Madu Kelulut..... 51
IV.3.1 Evaluasi Organoleptis..... 52
IV.3.2 Evaluasi Karakteristik Fisik..... 54
IV.3.2.1 Uji pH..... 54
IV.3.2.2 Uji Transmitan..... 59
IV.3.2.3 Uji Efisiensi Penjerapan..... 64

IV.4 Penentuan Formula Optimum NLCs Ekstrak Madu Kelulut..... 69

IV.5 Evaluasi Formula Optimum NLCs Ekstrak Madu Kelulut..... 73

IV.5.1 Uji Stabilitas *Freeze-Thaw Cycling*.....73

IV.5.2 Uji Ukuran Partikel.....78

IV.5.3 Uji Zeta Potensial..... 81

IV.5.4 Uji Pelepasan..... 83

IV.5.5 Uji *In Vitro* Aktivitas Antioksidan Metode DPPH..... 86

BAB V PENUTUP.....97

V.1 Kesimpulan..... 97

V.2 Saran..... 98

DAFTAR PUSTAKA..... 99

LAMPIRAN..... 118

DAFTAR GAMBAR

Halaman

Gambar 1. Madu pada Sarang Lebah.....6

Gambar 2. Morfologi Lebah Madu Kelulut.....8

Gambar 3. Sarang Lebah Kelulut.....9

Gambar 4. Madu Lebah Tanpa Sengat.....10

Gambar 5. Madu dengan Warna Terang dan Gelap.....12

Gambar 6. Tandan Belum Matang, Tandan Hampir Matang, Tandan Sudah Matang Sepenuhnya.....14

Gambar 7. Struktur Buah Kelapa Sawit.....14

Gambar 8. Pengolahan Minyak Kelapa Sawit, Minyak Inti Kelapa Sawit, dan Fraksi-Fraksinya.....15

Gambar 9. Struktur NLCs.....17

Gambar 10. Struktur Dasar Senyawa Flavonoid.....22

Gambar 11. Reaksi DPPH dengan Antioksidan.....23

Gambar 12. Struktur Kimia Tween 20.....27

Gambar 13. Struktur Kimia GMS.....29

Gambar 14. Struktur Kimia Propilen Glikol.....30

Gambar 15. Struktur Kimia Nipagin.....31

Gambar 16. Kerangka Konsep Penelitian.....33

Gambar 17. Alur Penelitian.....37

Gambar 18. Ekstrak Madu Kelulut..... 48

Gambar 19. Sediaan NLCs Ekstrak Madu Kelulut 14 *Run*.....51

Gambar 20. *Contour Plot* Respon pH..... 58

Gambar 21. *Contour Plot Respon* Transmitan..... 63

Gambar 22. *Contour Plot Respon* Efisiensi Penjerapan..... 68

Gambar 23. *Contour Plot* Nilai *Desirability* Formula Optimum..... 70

Gambar 24. Formula Optimum Berdasarkan *Software Design Expert*..... 70

Gambar 25. *Superimposed Overlay Plot* Formula Optimal 71

Gambar 26. Formula Optimum Sediaan..... 72

Gambar 27. Grafik Stabilitas NLCs Ekstrak Madu Kelulut..... 75

Gambar 28. Grafik Persyaratan Uji Zeta Potensial..... 81

Gambar 29. Grafik Pengujian Pelepasan Formula Optimal 84

Gambar 30. Grafik Antioksidan Baku Pembanding Vitamin C 89

Gambar 31. Grafik Antioksidan NLCs Ekstrak Madu Kelulut 91

Gambar 32. Grafik Antioksidan NLCs Placebo 94

DAFTAR TABEL

Halaman

Tabel 1. Parameter Standar Madu Kelulut..... 10

Tabel 2. Klasifikasi Aktivitas Antioksidan Berdasarkan Nilai IC_{50} 20

Tabel 3. Perbandingan Lipid Padat, Lipid Cair, dan Surfaktan..... 38

Tabel 4. Rancangan Formula NLCs Ekstrak Madu Kelulut..... 39

Tabel 5. Hasil Ekstraksi Madu Kelulut..... 49

Tabel 6. Hasil Organoleptis 14 *Run* NLCs Ekstrak Madu Kelulut..... 52

Tabel 7. Hasil Evaluasi pH, Transmitan, dan Efisiensi Penjerapan 14 *Run* NLCs Ekstrak Madu Kelulut..... 54

Tabel 8. Hasil Analisis *ANOVA* Respon Model Uji pH..... 55

Tabel 9. Hasil Analisis *ANOVA* Respon Model Uji Transmitan..... 60

Tabel 10. Hasil Analisis *ANOVA* Respon Model Uji Efisiensi Penjerapan..... 64

Tabel 11. Uji Normalitas Formula Optimum NLCs Ekstrak Madu Kelulut..... 73

Tabel 12. Uji Stabilitas Organoleptis..... 75

Tabel 13. Hasil Uji Ukuran Partikel NLCs Formula Optimal..... 79

Tabel 14. Hasil Uji Zeta Potensial NLCs Formula Optimal..... 82

Tabel 15. Hasil Model Kinetika Pelepasan NLCs Ekstrak Madu Kelulut..... 85

Tabel 16. Hasil Uji Antioksidan Baku Pembanding Vitamin C..... 90

Tabel 17. Hasil Uji Antioksidan NLCs Ekstrak Madu Kelulut..... 92

Tabel 18. Hasil Uji Antioksidan NLCs Placebo..... 95

DAFTAR LAMPIRAN

Halaman

Lampiran 1. Pembuatan Ekstrak Madu Kelulut..... 118

Lampiran 2. Perhitungan Rendemen Ekstrak Madu Kelulut..... 120

Lampiran 3. Formulasi Sediaan NLCs Berdasarkan *D-optimal Mixture Design*..120

Lampiran 4. Perhitungan Bahan.....121

Lampiran 5. Uji Kelarutan dan Titik Leleh.....124

Lampiran 6. Pembuatan Sediaan NLCs Ekstrak Madu Kelulut.....125

Lampiran 7. Evaluasi 14 *Run* Sediaan NLCs.....126

Lampiran 8. Perhitungan Efisiensi Penjerapan..... 131

Lampiran 9. Hasil Analisis pada *Software Design Expert*..... 136

Lampiran 10. Hasil SPSS *One Sample T-Test* Data Formula Optimum..... 137

Lampiran 11. Uji Stabilitas Formula Optimum..... 139

Lampiran 12. Hasil Uji Stabilitas Formula Optimum Menggunakan SPSS..... 140

Lampiran 13. Hasil Uji Ukuran Partikel Formula Optimum..... 143

Lampiran 14. Hasil Uji Zeta Potensial Formula Optimum..... 144

Lampiran 15. Uji Pelepasan Formula Optimum..... 145

Lampiran 16. Perhitungan Uji Pelepasan Formula Optimum..... 147

Lampiran 17. Model Kinetika Pelepasan Orde Nol..... 162

Lampiran 18. Model Kinetika Pelepasan Orde Satu..... 163

Lampiran 19. Model Kinetika Pelepasan *Higuchi*..... 164

Lampiran 20. Model Kinetika Pelepasan *Hixon-Crowell*..... 165

Lampiran 21. Model Kinetika Pelepasan *Korsmeyer-Peppas*..... 166

Lampiran 22. Uji Antioksidan Formula Optimal..... 167

Lampiran 23. Perhitungan Antioksidan Baku Pembanding Vitamin C..... 168

Lampiran 24. Perhitungan Antioksidan NLCs Ekstrak Madu Kelulut..... 171

Lampiran 25. Perhitungan Antioksidan NLCs Placebo..... 174

ABSTRAK

Paparan radikal bebas dapat memicu stres oksidatif yang dapat menyebabkan berbagai penyakit degeneratif. Madu kelulut diketahui mengandung senyawa flavonoid yang berpotensi sebagai antioksidan, namun memiliki keterbatasan kelarutan dan stabilitas sehingga diperlukan sistem penghantaran yang sesuai. *Nanostructured Lipid Carriers* (NLCs) menjadi alternatif sistem penghantaran berbasis kombinasi lipid padat dan lipid cair yang mampu meningkatkan stabilitas serta efisiensi penjerapan zat aktif. Penelitian ini bertujuan untuk menentukan formula optimum NLCs ekstrak madu kelulut menggunakan kombinasi lipid cair *Virgin Red Palm Oil* (VRPO) dan *Palm Kernel Oil* (PKO), serta mengevaluasi karakteristik fisik dan aktivitas antioksidannya. Optimasi formula dilakukan menggunakan *software Design Expert versi*on 13.0.0 dengan metode *D-optimal Mixture Design* berdasarkan parameter respon pH, transmitan, dan efisiensi penjerapan. Hasil penelitian menunjukkan bahwa konsentrasi lipid padat (GMS): lipid cair (VRPO:PKO) (50:50): surfaktan (tween 20) formula optimum NLCs yang diperoleh adalah 0,1; 9,94; dan 9,96%. Sediaan yang dihasilkan memiliki warna kuning, aroma minyak dan madu, rasa pahit, konsistensi cair, dan homogen. Selain itu, NLCs menghasilkan nilai pH 5,6876; nilai transmitan 90,2654%; efisiensi penjerapan 99,9645%; ukuran partikel 176,8 nm; zeta potensial -31,5 mV; pelepasan terkendali, stabil dalam pengujian *freeze-thaw cycling*, serta memiliki nilai IC_{50} sebesar 78,7651±3,67 ppm yang termasuk dalam kategori antioksidan kuat. Dengan demikian, sistem NLCs berbasis kombinasi VRPO dan PKO berpotensi sebagai sistem penghantaran yang efektif bagi stabilitas dan aktivitas antioksidan ekstrak madu kelulut.

Kata kunci: Madu Kelulut, *Nanostructured Lipid Carriers*, *Virgin Red Palm Oil*, *Palm Kernel Oil*, Antioksidan.

ABSTRACT

Free radical exposure can induce oxidative stress, which contributes to the development of various degenerative diseases. Kelulut honey is known to contain flavonoid compounds with antioxidant potential; however, its limited solubility and stability necessitate the use of an appropriate drug delivery system. Nanostructured Lipid Carriers (NLCs), composed of a combination of solid and liquid lipids, represent a promising delivery system capable of enhancing the stability and entrapment efficiency of active compounds. This study aimed to determine the optimum formulation of kelulut honey extract-loaded NLCs using a combination of Virgin Red Palm Oil (VRPO) and Palm Kernel Oil (PKO) as liquid lipids and to evaluate their physicochemical characteristics and antioxidant activity. Formulation optimization was performed using Design-Expert® software version 13.0.0 with the D-optimal mixture design based on pH, transmittance, and entrapment efficiency as response parameters. The optimum NLC formulation consisted of 0.10% glyceryl monostearate (GMS), 9.94% liquid lipid (VRPO:PKO, 50:50), and 9.96% Tween 20. The optimized formulation exhibited a yellow color, characteristic oil and honey aroma, bitter taste, liquid consistency, and homogeneous appearance. Furthermore, the NLCs demonstrated a pH of 5.6876, transmittance of 90.2654%, entrapment efficiency of 99.9645%, particle size of 176.8 nm, zeta potential of −31.5 mV, controlled drug release, stability under freeze–thaw cycling conditions, and an IC_{50} value of 78.7651 ± 3.67 ppm, indicating strong antioxidant activity. These findings suggest that NLCs based on a combination of VRPO and PKO have considerable potential as an effective delivery system for improving the stability and antioxidant activity of kelulut honey extract.

Keywords: *Kelulut Honey, Nanostructured Lipid Carriers, Virgin Red Palm Oil, Palm Kernel Oil, Antioxidant.*

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang

Radikal bebas telah menjadi salah satu topik penting dalam penelitian terkait dunia kesehatan.[1] Radikal bebas yang bereaksi dengan molekul biologis penting seperti DNA, lipid, dan protein dapat membentuk senyawa hasil oksidasi dan menimbulkan kerusakan sel yang dikenal sebagai stres oksidatif.[2] Radikal bebas yang bereaksi secara terus-menerus dan dalam jumlah berlebihan dapat menimbulkan berbagai penyakit degeneratif. Hal tersebut dapat dicegah dan diatasi dengan pemanfaatan senyawa antioksidan yang memiliki kemampuan untuk menangkap dan menetralisir radikal bebas.[2-5]

Pemanfaatan senyawa antioksidan alami semakin banyak digunakan sebagai alternatif bidang kesehatan yang lebih aman dibanding antioksidan sintetis.[1] Antioksidan alami dapat ditemukan dalam metabolit sekunder pada komoditas bahan alam, salah satunya madu kelulut (*Heterotrigona itama*). Madu ini dihasilkan oleh lebah tanpa sengat yang jinak terhadap manusia dan mudah beradaptasi sehingga tidak diperlukan alat pelindung diri saat membudidayakannya.[6] Lebah tanpa sengat tidak memilih tempat untuk membangun sarangnya sehingga mudah membangun sarang buatan untuk meningkatkan produksi madu dibandingkan lebah bersengat yang sering hilang dan lebih rentan terhadap penyakit.[7,8] Selain itu, madu kelulut memiliki kandungan antioksidan lebih tinggi dibandingkan madu dari lebah *Apis* karena tingginya kandungan senyawa fenolik dan flavonoid sehingga dapat

dimanfaatkan dalam pengembangan produk farmasi berbasis bahan alam.[5,9-11] Namun, penggunaan bahan alam memiliki masalah kelarutan dan pelepasan sehingga perlu diatasi melalui pengembangan sistem penghantaran untuk mendapat formulasi terbaik dan tercapainya efektivitas dari sediaan farmasi.[12,13]

Sistem penghantaran *Nanostructured Lipid Carriers* (NLCs) menjadi pendekatan yang efektif untuk meningkatkan kelarutan, penjerapan, dan stabilitas senyawa bioaktif.[14] Komponen lipid memegang peranan penting dalam menentukan karakteristik fisik dan stabilitas sistem sehingga pemilihan lipid yang tepat menjadi faktor kunci dalam keberhasilan NLCs sebagai nanokarier.[15] Pemilihan lipid cair menjadi salah satu komponen yang perlu dipertimbangkan karena berperan terhadap kapasitas muatan serta perlindungan terhadap lingkungan eksternal.[16,17] Penelitian sebelumnya dalam pembuatan NLCs ekstrak madu kelulut menggunakan lipid cair tokoferol menunjukkan aktivitas antioksidan ekstrak madu kelulut mengalami penurunan saat diformulasikan ke dalam bentuk NLCs.[18] Oleh karena itu, dapat dilakukan pengembangan terhadap penggunaan lipid cair untuk memperbaiki atau mempertahankan potensi aktivitas antioksidan ekstrak madu kelulut dalam sistem NLCs. Salah satu alternatif yang dapat dilakukan adalah menggunakan kombinasi lipid cair dari tanaman kelapa sawit berupa *Virgin Red Palm Oil* (VRPO) dan *Palm Kernel Oil* (PKO).

Sifat hidrofobik VRPO dan PKO menjadikan kedua bahan ini kompatibel saat diformulasikan dalam NLCs sebagai sistem penghantaran berbasis lipid.[19,20] Adanya kandungan asam lemak dalam VRPO dan PKO dapat meningkatkan kapasitas muatan zat aktif dan menjaga kestabilan NLCs.[16,21,22] VRPO

mengandung asam lemak tak jenuh berupa asam oleat dan linoleat yang dapat meningkatkan kapasitas muatan zat aktif. Adapun PKO merupakan trigliserida rantai menengah yang didominasi asam laurat sehingga dapat membentuk kristal yang kurang teratur dan memiliki stabilitas oksidatif lebih baik.[21-23] Selain itu, kandungan karotenoid dalam VRPO dan isomer vitamin E (tokoferol dan tokotrienol) dalam PKO dapat berperan sebagai sumber antioksidan alami.[22,24,25] Dengan demikian, kombinasi VRPO dan PKO dapat bekerja sinergis sebagai lipid cair dalam sistem NLCs.

Berdasarkan uraian diatas, peneliti tertarik melakukan penelitian mengenai formulasi dan aktivitas antioksidan NLCs ekstrak madu kelulut dengan kombinasi lipid cair VRPO dan PKO. Kebaruan dari penelitian ini adalah penggunaan kombinasi VRPO dan PKO dalam formulasi NLCs belum pernah dipublikasikan di penelitian sebelumnya sehingga berpotensi dikembangkan dalam sistem penghantaran. Penentuan formula optimum NLCs dengan variasi lipid padat, lipid cair, dan surfaktan dilakukan menggunakan *D-Optimal Mixture Design* yang dapat meminimalkan variasi, mengurangi jumlah percobaan, serta meningkatkan efisiensi dari segi waktu dan biaya.[18,26,27] Pengukuran aktivitas antioksidan NLCs menggunakan spektrofotometri UV-Vis yang dapat mendeteksi gugus kromofor pada senyawa flavonoid, mengukur jumlah zat yang relatif kecil, lebih selektif, dan waktu analisis lebih cepat dengan tingkat akurasi yang cukup tinggi.[5,28-30] Adapun metode untuk pengukuran antioksidan menggunakan DPPH (*2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl*) karena dapat bereaksi dengan gugus hidroksil pada cincin aromatik senyawa flavonoid.[31]

I.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah dalam penelitian ini, yaitu:

1. Berapa perbandingan komposisi lipid padat, lipid cair, dan surfaktan untuk menghasilkan formula optimum NLCs ekstrak madu kelulut?
2. Bagaimana karakteristik fisik dan stabilitas formula optimum NLCs ekstrak madu kelulut dengan kombinasi lipid cair VRPO dan PKO?
3. Bagaimana aktivitas antioksidan dari formula optimum NLCs ekstrak madu kelulut dengan kombinasi lipid cair VRPO dan PKO melalui pengujian *in vitro* menggunakan DPPH?

I.3 Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini, yaitu:

1. Memperoleh perbandingan komposisi lipid padat, lipid cair, dan surfaktan sebagai formula optimum NLCs ekstrak madu kelulut.
2. Mengevaluasi karakteristik fisik dan stabilitas formula optimum NLCs ekstrak madu kelulut dengan kombinasi lipid cair VRPO dan PKO.
3. Menganalisis aktivitas antioksidan dari formula optimum NLCs ekstrak madu kelulut dengan kombinasi lipid cair VRPO dan PKO dengan pengujian *in vitro* menggunakan DPPH.

I.4 Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian ini, antara lain:

1. Manfaat teoritis bagi ilmu pengetahuan

   Penelitian ini diharapkan dapat memperkaya literatur ilmiah dalam bidang teknologi, kimia, dan biologi farmasi terkait pengembangan sediaan farmasi dengan sistem penghantaran obat berbasis lipid alami (VRPO dan PKO) serta bahan aktif alami khususnya madu kelulut.

2. Bagi institusi pendidikan

   Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai sumber belajar dan referensi bagi mahasiswa dan dosen dalam bidang teknologi, kimia, dan biologi sediaan farmasi dengan pengembangan produk berbasis bahan alam.

3. Bagi industri farmasi

   Penelitian ini dapat menjadi inspirasi dalam pengembangan produk berbasis antioksidan alami menggunakan teknologi nano lipid untuk aplikasi sediaan farmasi.

4. Bagi masyarakat

   Penelitian ini dapat memberikan informasi kepada masyarakat tentang potensi madu kelulut sebagai bahan alami dengan aktivitas antioksidan tinggi yang dapat diformulasikan dalam sistem penghantaran nano *modern.*