



**UNIVERSITAS INDONESIA**

**FORMULASI, UJI STABILITAS FISIK DAN UJI MANFAAT  
SHAMPOO MIKROEMULSI MINYAK BIJI MIMBA PADA  
KETOMBE DERAJAT RINGAN - SEDANG**

**TESIS**

**INGGRID TANIA**

**1006733013**

**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM**

**PROGRAM STUDI MAGISTER HERBAL**

**DEPOK**

**JUNI 2012**



**UNIVERSITAS INDONESIA**

**FORMULASI, UJI STABILITAS FISIK DAN UJI MANFAAT  
SHAMPOO MIKROEMULSI MINYAK BIJI MIMBA PADA  
KETOMBE DERAJAT RINGAN - SEDANG**

**TESIS**

**Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Magister Sains**

**INGGRID TANIA**

**1006733013**

**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM**

**PROGRAM STUDI MAGISTER HERBAL**

**DEPOK**

**JUNI 2012**



## **SURAT PERNYATAAN BEBAS PLAGIARISME**

Saya yang bertanda tangan di bawah ini dengan sebenarnya menyatakan bahwa tesis ini saya susun tanpa tindakan plagiarisme sesuai dengan peraturan yang berlaku di Universitas Indonesia.

Jika di kemudian hari ternyata saya melakukan tindakan plagiarisme, saya akan bertanggung jawab sepenuhnya dan menerima sanksi yang dijatuhkan oleh Universitas Indonesia kepada saya.

Depok, 27 Juni 2012



Inggrid Tania

## HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Tesis ini adalah hasil karya saya sendiri, dan semua sumber baik yang dikutip maupun dirujuk telah saya nyatakan dengan benar.

Nama : Ingrid Tania

NPM : 1006733013

Tanda Tangan : 

Tanggal : 27 Juni 2012

## HALAMAN PENGESAHAN

Tesis ini diajukan oleh :  
Nama : Ingrid Tania  
NPM : 1006733013  
Program Studi : Magister Herbal  
Judul Tesis : Formulasi, Uji stabilitas Fisik dan Uji Manfaat Shampoo Mikroemulsi Minyak Biji Mimba pada Ketombe Derajat Ringan – Sedang

Telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Magister Sains pada Program Studi S2 Herbal Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Indonesia.

### DEWAN PENGUJI

Pembimbing I : Dr.dr. Ernie Poerwaningsih, MS (  )

Pembimbing II : Pharm.Dr. Joshita Djajadisastra, MS, Ph.D (  )

Penguji I : Dr. Katrin, MS (  )

Penguji I : Sutriyo, MSi (  )

Ketua : Dr. Amarila Malik, MS (  )

Sekretaris : Dr. Anton Bahtiar, MBiomed (  )

Ditetapkan di : Depok

Tanggal : 27 Juni 2012

## KATA PENGANTAR/UCAPAN TERIMA KASIH

Alhamdulillah Rabbil 'Aalamiin, puji syukur saya panjatkan ke hadirat Allah SWT, karena atas berkah, rahmat dan pertolongan-Nya, saya dapat menyelesaikan tesis ini. Penulisan tesis ini dilakukan dalam rangka memenuhi salah satu syarat untuk mencapai gelar Magister Sains pada Program Studi S2 Herbal Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Universitas Indonesia.

Saya menyadari bahwa, tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak, dari masa perkuliahan sampai pada penyusunan tesis ini, sangatlah sulit bagi saya untuk menyelesaikan tesis ini. Oleh karena itu, saya mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

- (1) Ibu Dr.dr. Ernie Poerwaningsih, MS., selaku dosen pembimbing I yang telah ikhlas menyediakan waktu, tenaga dan pikiran untuk mengarahkan saya dan memberikan dukungan moril dalam penyusunan tesis ini;
- (2) Ibu Pharm.Dr. Joshita Djajadisastra, MS, Ph.D., selaku dosen pembimbing II yang telah ikhlas menyediakan waktu, tenaga dan pikiran untuk mengarahkan saya dan memberikan dukungan moril dalam penyusunan tesis ini;
- (3) Ibu Prof.Dr. Yahdiana Harahap, MS., selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Indonesia (UI);
- (4) Bapak Dr. Abdul Mun'im, MS., selaku Ka. Prodi S2 Herbal UI;
- (5) Bapak Dr. Anton Bahtiar, M.Biomed., selaku Sekretaris Prodi S2 Herbal UI merangkap Sekretaris Dewan Penguji;
- (6) Ibu Dr. Amarila Malik, MS, selaku Ketua Dewan Penguji;
- (7) Ibu Dr. Katrin, MS., selaku Ka. Laboratorium Fitokimia Fakultas Farmasi UI merangkap Penguji I;
- (8) Bapak Sutriyo, Msi., selaku Ka. Laboratorium Farmasetika Fakultas Farmasi UI merangkap Penguji II;
- (9) Para Dosen Fakultas Farmasi dan Fakultas Kedokteran UI, atas perhatian dan masukannya;
- (10) Bapak dr. Suswardana, Sp.KK., dr. M. Sopiudin Dahlan dan dr. Sugma Agung P., MARS, atas bimbingannya selama uji manfaat klinis;
- (11) dr. Nafrialdi, Sp.PD, Ph.D dari Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas

Kedokteran UI dan Prof.Ir. Agus Kardinan, MSc dari Balittro, atas informasi yang diberikan;

- (12) dr. Hardhi Pranata, Sp.S., MARS, dr. Aldrin Neilwan P., Sp.Ak, M.Biomed., M.Kes., MARS, dr. Fauzy Masjhur, M.Kes., teman-teman sejawat Pengurus PDHMI dan IDI Cabang Jakarta Timur, atas dukungannya;
- (13) Ibu Elline Sutanto, ST dari PT BASF Indonesia (d/h PT Cognis Indonesia) dan Ibu Meifi Ekayanti dari PT Lautan Luas, atas bantuan bahan-bahan eksipien;
- (14) Segenap perawat klinik MER-C Cakung dan karyawan Salon Grace, atas bantuannya selama pelaksanaan uji manfaat klinis;
- (15) Suamiku, ketiga anakku dan orang tuaku tercinta yang telah ikhlas berkorban dan memberikan dukungan material dan moril yang tiada tara; dan
- (16) Teman-teman S2 Herbal dan adik-adik mahasiswa S1 Farmasi yang telah memberikan informasi serta dukungan semangat.

Akhir kata, saya berharap Allah SWT berkenan membalas segala kebaikan semua pihak yang telah membantu. Semoga tesis ini membawa manfaat bagi pengembangan ilmu, kemajuan herbal Indonesia dan masyarakat luas.

Penulis  
2012

**HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI  
TUGAS AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

---

Sebagai sivitas akademik Universitas Indonesia, saya yang bertanda tangan di bawah ini:

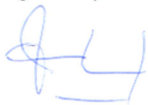
Nama : Inggrid Tania  
NPM : 1006733013  
Program Studi : S2 Herbal  
Fakultas : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam  
Jenis karya : Tesis

demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Indonesia Hak Bebas Royalti Noneksklusif (*Non-exclusive Royalty Free Right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul :  
Formulasi, Uji stabilitas Fisik dan Uji Manfaat Shampoo Mikroemulsi Minyak Biji Mimba pada Ketombe Derajat Ringan – Sedang

beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Universitas Indonesia berhak menyimpan, mengalihmedia/format-kan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan memublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Depok  
Pada tanggal : 27 Juni 2012  
Yang menyatakan



( Inggrid Tania )

## ABSTRAK

Nama : Inggrid Tania  
Program Studi : S2 Herbal  
Judul : Formulasi, Uji Stabilitas Fisik dan Uji Manfaat Shampoo Mikroemulsi Minyak Biji Mimba pada Ketombe Derajat Ringan-Sedang

Ketombe adalah kelainan kulit kepala kronik, ditandai dengan skuamasi dan terkadang rasa gatal. Ketombe dialami oleh hampir 50% populasi pasca-pubertas, mengenai semua etnis dan semua jenis kelamin dan sebagian besar berupa ketombe derajat ringan-sedang. Hingga saat ini, ketombe merupakan masalah kesehatan dan estetika yang menonjol pada masyarakat karena dapat mengganggu kualitas hidup. Etiopatogenesis ketombe meliputi faktor endogen dan eksogen, di antaranya faktor mikroorganisme (terutama *Malassezia* sp), hiperproliferasi epidermis dan kondisi seborrea. Pengobatan konvensional terhadap ketombe belum memuaskan, sehingga perlu dicari alternatif lain, misalnya shampoo berbahan aktif minyak biji mimba (MBM) yang secara *in vitro* berefek anti-*Malassezia*, anti-inflamasi, antiproliferatif, antihistamin dan imunoregulator. Namun karena MBM bersifat hidrofobik, perlu dihasilkan shampoo MBM dalam bentuk shampoo mikroemulsi yang stabil dan efektif. Pada penelitian ini, dilakukan formulasi, uji stabilitas fisik dan uji manfaat shampoo mikroemulsi MBM pada ketombe derajat ringan-sedang. Rancangan uji manfaatnya adalah uji klinis acak terkendali buta ganda, memakai metode modifikasi *half-head technique* dengan DSS (*Dandruff Severity Score*). Setelah melalui masa persiapan selama 1 minggu, subjek menjalani masa perlakuan selama 2 minggu dengan menerima perlakuan shampoo MBM pada satu sisi kepala dan shampoo plasebo pada sisi kepala lain secara acak. Pada akhir masa persiapan dan perlakuan, diukur DSS dan berat skuama pada tiap sisi kepala. Analisis statistik dilakukan dengan menggunakan uji t berpasangan. Hasil penelitian menunjukkan bahwa formula shampoo mikroemulsi MBM stabil secara fisik selama 12 minggu penyimpanan dan efektif dalam menurunkan derajat keparahan ketombe secara bermakna dibandingkan plasebo ( $p < 0,001$ ).

Kata Kunci : ketombe, minyak biji mimba, shampoo mikroemulsi, stabilitas fisik.

xviii + 165 halaman; 51 gambar; 20 tabel

Daftar Acuan : 215 (1975-2012)

## ABSTRACT

Name : Inggrid Tania  
Program Study : S2 Herbal  
Title : Formulation, Physical Stability Test and Clinical Efficacy Test of Neem Seed Oil Microemulsion Shampoo on Mild-Moderate Dandruff

Dandruff is a chronic scalp condition characterized by scaling and sometimes itching. Nearly 50% post-pubertal population in all ethnic and gender are dandruff sufferers, majority with mild-moderate dandruff. Nowadays, dandruff is health and aesthetic problem in society because dandruff can degrade quality of life. Etiopathogenesis of dandruff is influenced by endogen and exogen factors, such as microorganism (especially *Malassezia* sp), epidermal hyperproliferation and seborrhoeic condition. Conventional treatment of dandruff is not yet satisfactory. Thus the search of alternative treatment will still be needed, including shampoo that has neem seed oil (NSO) as an active ingredient, which has *in vitro* anti-*Malassezia*, anti-inflammatory, antiproliferative, antihistamine and immunoregulatory effects. However, due to hydrophobicity nature of NSO, we need to produce a stable and effective NSO microemulsion shampoo. This research conducted formulation, physical stability test and clinical efficacy test of NSO microemulsion shampoo on mild-moderate dandruff. The design of efficacy test was a double blind randomized controlled clinical trial by modifying half-head technique and DSS (Dandruff Severity Score) methods. After run-in period for one week, a subject went through a two-week intervention period by receiving NSO shampoo on one side of the head and placebo shampoo on the other side. At the end of run-in and intervention periods, DSS and weight of squames were measured on each side of the head. Paired t test was used for statistical analysis. The results showed that NSO microemulsion shampoo formula was stable in a twelve-week storage and significantly effective in lowering dandruff severity comparing to placebo ( $p < 0,001$ ).

Keywords : dandruff, neem seed oil, microemulsion shampoo, physical stability.

xviii + 165 pages ; 51 pictures; 20 tables

Bibliography : 215 (1975-2012)



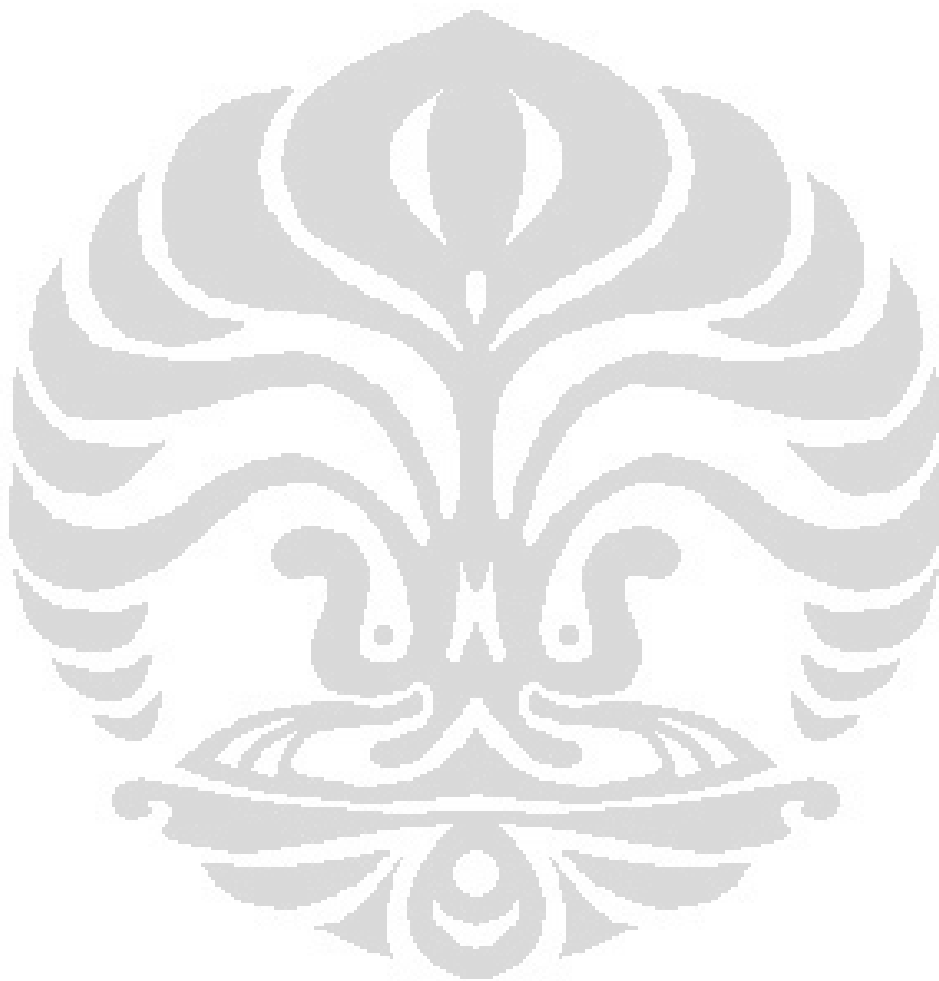
## DAFTAR ISI

HALAMAN SAMBUNG .....	i
HALAMAN JUDUL .....	ii
SURAT PERNYATAAN BEBAS PLAGIARISME .....	iii
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS .....	iv
HALAMAN PENGESAHAN .....	v
KATA PENGANTAR/UCAPAN TERIMA KASIH .....	vi
LEMBAR PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH .....	viii
ABSTRAK .....	ix
<i>ABSTRACT</i> .....	x
DAFTAR ISI .....	xi
DAFTAR GAMBAR .....	xv
DAFTAR TABEL .....	xvii
DAFTAR LAMPIRAN .....	xviii
<b>1. PENDAHULUAN .....</b>	<b>1</b>
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Identifikasi Masalah .....	4
1.3 Hipotesis Penelitian .....	4
1.4 Tujuan Penelitian .....	4
1.4.1 Tujuan Umum .....	4
1.4.2 Tujuan Khusus .....	5
1.5 Manfaat .....	5
<b>2. TINJAUAN PUSTAKA .....</b>	<b>6</b>
2.1 Ketombe .....	6
2.1.1 Definisi .....	6
2.1.2 Gambaran Klinis .....	7
2.1.3 Epidemiologi .....	8
2.1.4 Etiopatogenesis .....	9
2.1.5 Diagnosis Banding .....	13
2.1.6 Derajat Keparahan Ketombe .....	13
2.1.7 Penatalaksanaan .....	15
2.2 Mimba .....	17
2.2.1 Deskripsi Umum .....	17
2.2.2 Taksonomi .....	18
2.2.3 Distribusi Geografis dan Habitat .....	18
2.2.4 Habitus dan Morfologi .....	19
2.2.5 Kegunaan Empiris .....	21
2.2.6 Senyawa Bioaktif .....	23
2.3 Minyak Biji Mimba .....	25
2.3.1 Cara Produksi .....	25
2.3.2 Kandungan .....	26
2.3.3 Sifat Antimikotik .....	28
2.3.4 Tingkat Keamanan .....	28

2.4 Shampoo .....	29
2.5 Komponen Shampoo .....	30
2.5.1 Surfaktan .....	31
2.5.1.1 Surfaktan Anionik .....	33
2.5.1.2 Surfaktan Kationik .....	33
2.5.1.3 Surfaktan Non-ionik .....	34
2.5.1.4 Surfaktan Amfoterik .....	34
2.5.2 Kondisioner .....	35
2.5.3 Bahan Aktif .....	35
2.5.4 Bahan Aditif .....	35
2.6 Formulasi Shampoo .....	36
2.6.1 Air Bebas Ion .....	36
2.6.2 <i>Sodium Laureth Sulfate</i> .....	38
2.6.3 <i>Cocamidopropyl Betaine</i> .....	38
2.6.4 <i>Coco Glucoside</i> .....	39
2.6.5 <i>Guar Hydroxypropyltrimonium Chloride</i> .....	40
2.6.6 Gliserin .....	41
2.6.7 <i>Polyethelyene Glycol (PEG)</i> .....	42
2.6.7.1 <i>PEG-7 Glyceryl Cocoate</i> .....	43
2.6.7.2 <i>PEG-7 Hydrogenated Castor Oil</i> .....	44
2.6.8 <i>Cocamide DEA</i> .....	45
2.6.9 <i>Acrylates Copolymer</i> .....	46
2.6.10 Vitamin E .....	47
2.6.11 <i>Essential Oil Blend</i> .....	48
2.6.11.1 Minyak <i>Petitgrain Combava</i> .....	50
2.6.11.2 Minyak Lavender .....	51
2.6.11.3 Minyak Kenanga .....	52
2.7 Mikroemulsi .....	53
2.8 Stabilitas Mikroemulsi .....	56
2.8.1 Indikator Kerusakan Mikroemulsi .....	57
2.8.2 Stabilitas Fisik Mikroemulsi .....	58
2.8.3 Uji Stabilitas Fisik Dipercepat .....	59
2.9 Kerangka Konsep Penelitian Uji Manfaat Klinis .....	61
<b>3. METODE PENELITIAN .....</b>	<b>62</b>
3.1 Penelitian Formulasi dan Uji Stabilitas Fisik Shampoo Mikroemulsi Minyak Biji Mimba .....	62
3.1.1 Lokasi dan Waktu .....	62
3.1.2 Alat .....	62
3.1.3 Bahan .....	62
3.1.4 Formulasi Shampoo Mikroemulsi Minyak Biji Mimba .....	63
3.1.4.1 Percobaan Pendahuluan .....	63
3.1.4.2 Percobaan Utama .....	64
3.1.5 Pembuatan Shampoo Mikroemulsi .....	66
3.1.6 Evaluasi Fisik Sediaan .....	66
3.1.6.1 Pengamatan Organoleptis .....	66
3.1.6.2 Pengukuran pH .....	66
3.1.6.3 Penentuan Viskositas dan Sifat Air .....	66

3.1.6.4 Pengukuran Diameter Globul Rata-Rata .....	66
3.1.7 Uji Stabilitas Fisik Shampoo Mikroemulsi Minyak Biji Mimba	66
3.1.7.1 Uji Stabilitas pada Suhu $4\pm 2^{\circ}\text{C}$ , Suhu Kamar dan Suhu $40\pm 2^{\circ}\text{C}$ .....	67
3.1.7.2 <i>Cycling Test</i> .....	67
3.1.7.3 Uji Sentrifugasi atau Uji Mekanik .....	67
3.2 Penelitian Uji Manfaat Shampoo Mikroemulsi Minyak Biji Mimba .....	68
3.2.1 Rancangan Penelitian .....	68
3.2.2 Lokasi dan Waktu .....	70
3.2.3 Populasi Penelitian .....	70
3.2.4 Sampel Penelitian .....	70
3.1.4.1 Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	71
3.1.4.2 Besar Sampel .....	72
3.2.5 Alat dan Bahan.....	73
3.2.6 Cara Kerja .....	74
3.2.7 Variabel Pengukuran .....	76
3.2.8 Definisi Operasional .....	76
3.2.9 Analisis Data .....	79
<b>4. HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>81</b>
4.1 Formulasi dan Pembuatan Sediaan Shampoo Mikroemulsi .....	81
4.1.1 Percobaan Pendahuluan .....	81
4.1.2 Percobaan Utama .....	88
4.2 Evaluasi Fisik Sediaan .....	90
4.2.1 Pengamatan Organoleptik .....	90
4.2.2 Pengukuran pH .....	90
4.2.3 Penentuan Viskositas dan Sifat Alir .....	91
4.2.4 Pengukuran Diameter Globul Rata-Rata .....	93
4.3 Uji Stabilitas Fisik Shampoo Mikroemulsi Minyak Biji Mimba.....	94
4.3.1 Uji Stabilitas pada Suhu $4\pm 2^{\circ}\text{C}$ , Suhu Kamar dan Suhu $40\pm 2^{\circ}\text{C}$ .....	94
4.3.2 <i>Cycling Test</i> .....	99
4.3.3 Uji Sentrifugasi atau Uji Mekanik .....	100
4.4 Uji Manfaat Shampoo Mikroemulsi Minyak Biji Mimba .....	101
4.4.1 Karakteristik Subjek Penelitian.....	101
4.4.2 Data <i>Dandruff Severity Score</i> (DSS) Awal dan Berat Skuama Awal .....	103
4.4.3 Perbandingan <i>Dandruff Severity Score</i> (DSS), Berat Skuama, Perubahan DSS, Perubahan Berat Skuama Kelompok Plasebo dan Kelompok Minyak Biji Mimba .....	110
4.4.4 Manfaat atau Efikasi dan Efektivitas Shampoo Minyak Biji Mimba .....	125
<b>5. KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>129</b>
5.1 Kesimpulan .....	129
5.2 Saran.....	129

<b>DAFTAR ACUAN .....</b>	<b>131</b>
<b>LAMPIRAN .....</b>	<b>147</b>



## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1.	Tampilan derajat skuamasi pada spektrum ketombe – dermatitis seboroik, (a) ketombe derajat ringan, (b) ketombe derajat sedang, (c) ketombe derajat berat atau dermatitis seboroik .....	7
Gambar 2.2.	<i>Malassezia</i> sp. dalam densitas besar berada di dalam skuama yang berlapis-lapis, sedangkan densitas <i>Malassezia</i> sp. pada permukaan lebih kecil .....	11
Gambar 2.3.	Peta asal dan penyebaran tanaman mimba .....	19
Gambar 2.4.	Akar, batang, daun, bunga, buah dan biji mimba .....	21
Gambar 2.5.	Struktur kimia beberapa senyawa bioaktif yang terkandung dalam tanaman mimba .....	24
Gambar 2.6.	Minyak mimba yang diperoleh dari hasil pengepresan biji mimba .....	26
Gambar 2.7.	Skema bahan-bahan shampoo .....	31
Gambar 2.8.	Struktur surfaktan .....	32
Gambar 2.9.	Rumus bangun air bebas ion yang sama dengan rumus bangun air biasa .....	32
Gambar 2.10.	Rumus bangun <i>sodium laureth sulfate</i> .....	38
Gambar 2.11.	Rumus bangun <i>cocamidopropyl betaine</i> .....	39
Gambar 2.12.	Rumus bangun <i>coco glucoside</i> .....	40
Gambar 2.13.	Rumus bangun <i>guar hydroxypropyltrimonium chloride</i> .....	41
Gambar 2.14.	Rumus bangun gliserin .....	42
Gambar 2.15.	Rumus bangun <i>ethylene oxide</i> , <i>ethylene glycol</i> dan <i>polyethylene glycol</i> .....	43
Gambar 2.16.	Rumus bangun <i>PEG-7 glyceryl cocoate</i> .....	44
Gambar 2.17.	Rumus bangun <i>cocamide DEA</i> .....	46
Gambar 2.18.	Rumus bangun <i>acrylates Copolymer</i> .....	47
Gambar 2.19.	Rumus bangun vitamin E .....	48
Gambar 2.20.	Struktur mikroemulsi .....	55
Gambar 2.21.	Struktur mikroemulsi o/w, w/o dan <i>bicontinuous</i> .....	56
Gambar 2.22.	Indikator kerusakan emulsi atau mikroemulsi (flokulasi, koalesen, <i>creaming</i> dan inversi) .....	58
Gambar 2.23.	Kerangka konsep penelitian uji manfaat klinis shampoo minyak biji mimba .....	61
Gambar 3.1.	Perbandingan metode <i>whole-head</i> dengan <i>half-head Technique</i> .....	69
Gambar 3.2.	Foto cara <i>blinding</i> 2 jenis shampoo .....	70
Gambar 3.3.	Metode <i>half-head</i> dengan 30 subjek yang menghasilkan sampel sebanyak 30 pasang .....	73
Gambar 3.4.	Derajat skuamasi .....	77
Gambar 3.5.	Skema penelitian uji manfaat .....	79
Gambar 4.1.	Sediaan F <sub>1</sub> dan F <sub>2</sub> .....	86
Gambar 4.2.	Sediaan F <sub>3</sub> dan F <sub>4</sub> .....	86
Gambar 4.3.	Sediaan F <sub>5</sub> dan F <sub>6</sub> .....	87
Gambar 4.4.	Sediaan F <sub>7</sub> dan F <sub>8</sub> .....	87

Gambar 4.5.	Sediaan F <sub>9</sub> dan F <sub>10</sub> .....	87
Gambar 4.6.	Sediaan F <sub>11</sub> dan F <sub>12</sub> .....	88
Gambar 4.7.	Foto sediaan shampoo mikroemulsi pada minggu ke-0 .....	90
Gambar 4.8.	Grafik viskositas dan sifat alir shampoo mikroemulsi pada minggu ke-0 pada suhu kamar .....	93
Gambar 4.9.	Grafik pengukuran diameter globul rata-rata berdasarkan <i>volume distribution</i> dengan diameter globul rata-rata sebesar 2 nm .....	94
Gambar 4.10.	Grafik hubungan pH dengan waktu penyimpanan pada suhu 4±2°C, suhu kamar dan suhu 40±2°C .....	97
Gambar 4.11.	Grafik viskositas dan sifat alir shampoo mikroemulsi pada minggu ke-12 pada suhu kamar .....	99
Gambar 4.12.	Foto sediaan shampoo mikroemulsi sebelum dan sesudah <i>cycling test</i> .....	100
Gambar 4.13.	Foto sediaan shampoo mikroemulsi sebelum dan sesudah uji sentrifugasi .....	101
Gambar 4.14.	Grafik DSS awal per-subjek pada kelompok Plasebo dan MBM .....	108
Gambar 4.15.	Grafik berat skuama awal per-subjek pada kelompok Plasebo dan MBM .....	109
Gambar 4.16.	Grafik DSS akhir Kelompok Plasebo dan MBM .....	115
Gambar 4.17.	Grafik berat skuama akhir Kelompok Plasebo dan MBM .....	116
Gambar 4.18.	Grafik DSS awal dan akhir Kelompok Plasebo .....	117
Gambar 4.19.	Grafik DSS awal dan akhir Kelompok MBM .....	118
Gambar 4.20.	Grafik berat skuama awal dan akhir Kelompok Plasebo .....	119
Gambar 4.21.	Grafik berat skuama awal dan akhir Kelompok MBM .....	120
Gambar 4.22.	Foto kulit kepala dan skuama subjek nomor 28 sebelum perlakuan .....	123
Gambar 4.23.	Foto kulit kepala dan skuama subjek nomor 28 sesudah perlakuan .....	124

## DAFTAR TABEL

Tabel 2.1.	Klasifikasi tanaman .....	18
Tabel 2.2.	Deskripsi botanis tanaman mimba .....	20
Tabel 2.3.	Beberapa senyawa bioaktif yang diisolasi dari bagian tanaman mimba .....	24
Tabel 2.4.	Kandungan asam lemak dan gliserida dalam minyak biji mimba .....	26
Tabel 2.5.	Perbedaan mikroemulsi dan emulsi (makroemulsi) .....	54
Tabel 4.1.	Formulasi pada percobaan pendahuluan .....	84
Tabel 4.2.	Formulasi shampoo pada percobaan utama beserta fungsi utama masing-masing bahan .....	89
Tabel 4.3.	Kadar surfaktan, ko-surfaktan dan fase minyak .....	90
Tabel 4.4.	Hasil perhitungan viskositas shampoo mikroemulsi minyak biji mimba pada minggu ke-0 pada suhu kamar .....	92
Tabel 4.5.	Hasil pengamatan organoleptik dan pengukuran pH sediaan shampoo mikroemulsi pada suhu $4\pm 2^{\circ}\text{C}$ selama 12 minggu .....	96
Tabel 4.6.	Hasil pengamatan organoleptik dan pengukuran pH sediaan shampoo mikroemulsi pada suhu kamar selama 12 minggu .....	96
Tabel 4.7.	Hasil pengamatan organoleptik dan pengukuran pH sediaan shampoo mikroemulsi pada suhu $40\pm 2^{\circ}\text{C}$ selama 12 minggu .....	97
Tabel 4.8.	Hasil perhitungan viskositas shampoo mikroemulsi minyak biji mimba pada minggu ke-12 pada suhu kamar .....	99
Tabel 4.9.	Karakteristik data subjek penelitian .....	102
Tabel 4.10.	Rekapitulasi data DSS awal dan berat skuama awal Kelompok A .....	104
Tabel 4.11.	Rekapitulasi data DSS awal dan berat skuama awal Kelompok B .....	105
Tabel 4.12.	<i>Baseline</i> data rerata DSS awal dan rerata berat skuama awal Kelompok Plasebo dan Kelompok MBM .....	106
Tabel 4.13.	Rekapitulasi data DSS awal, DSS akhir, berat skuama awal dan berat skuama akhir kelompok A .....	111
Tabel 4.14.	Rekapitulasi data DSS awal, DSS akhir, berat skuama awal dan berat skuama akhir kelompok B .....	112
Tabel 4.15.	Perbandingan DSS akhir, berat skuama akhir, perubahan DSS, perubahan berat skuama Kelompok Plasebo dan Kelompok MBM .....	113

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1.	Surat keterangan lulus kaji etik penelitian .....	147
Lampiran 2.	<i>Certificate of analysis: coco glucoside</i> .....	148
Lampiran 3.	<i>Certificate of analysis: sodium laureth sulfate</i> .....	150
Lampiran 4.	<i>Certificate of analysis: cocamidopropyl betaine</i> .....	151
Lampiran 5.	<i>Certificate of analysis: guar hidroxypropyltrimonium chloride</i> .....	152
Lampiran 6.	<i>Certificate of analysis: PEG-7 glyceryl cocoate</i> .....	154
Lampiran 7.	<i>Certificate of analysis: cocamide DEA</i> .....	156
Lampiran 8.	<i>Certificate of analysis: PEG-40 hydrogenated castor oil</i> .....	157
Lampiran 9.	<i>Certificate of analysis: acrylates copolymer</i> .....	159
Lampiran 10.	<i>Certificate of analysis: gliserin</i> .....	161
Lampiran 11.	<i>Certificate of analysis: minyak petitgrain combava (kaffir lime leaf oil)</i> .....	162
Lampiran 12.	<i>Certificate of analysis: minyak lavender</i> .....	163
Lampiran 13.	<i>Certificate of analysis: minyak kenanga</i> .....	164
Lampiran 14.	<i>Certificate of analysis: minyak biji mimba</i> .....	165



## BAB 1

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang

Pitiriasis sika atau pitiriasis kapitis atau ketombe (*dandruff*) adalah suatu gangguan kulit kepala yang ditandai dengan adanya skuama atau sisik berwarna putih atau abu-abu pada rambut kepala dengan jumlah yang bervariasi, kadang disertai rasa gatal, tanpa atau sedikit disertai tanda radang. Tanda-tanda tersebut umumnya disebabkan oleh eksfoliasi atau pengelupasan kulit yang fisiologis pada lapisan epidermis (tepatnya pada stratum korneum) secara berlebihan (Stedman, 2006; Suswardana, *et.al.*, 2006; Cardin, 1998).

Gangguan kulit kepala ini dialami oleh hampir 50% populasi pasca-pubertas dan dapat mengenai semua etnis dan semua jenis kelamin (Jones, 2010; Piérard-Franchimont, *et.al.*, 2006). Pada kepustakaan lain disebutkan bahwa 60% populasi dunia menderita ketombe, dengan 6 dari 10 pria menderita ketombe dan 5 dari 10 wanita menderita ketombe (Seah, 2011). Ketombe dengan berbagai derajat keparahan dapat mengenai 50% orang berusia 20 tahun dan 40% orang berusia di atas 20 tahun (Harding, *et.al.*, 2002; Dawber, 1994; Wasitaatmadja, 1989). Insidensi ketombe tertinggi terjadi pada usia 20 tahun dan jarang terjadi pada usia di atas 50-60 tahun (Haustein dan Nenoff, 1999). Ketombe relatif jarang ditemukan pada anak-anak, dan walaupun ada, biasanya berbentuk ringan (Plewig dan Jansen, 1999; Dawber, 1994). Distribusi jenis kelamin dan usia yang demikian memberi kesan bahwa hormon androgen mungkin berpengaruh penting dan mungkin aktivitas kelenjar sebacea merupakan salah satu faktor terjadinya ketombe (Cardin, 1998; Rook dan Dowber, 1991; Leyden, *et.al.*, 1982).

Meskipun ketombe bukan merupakan penyakit yang mengancam jiwa, namun saat ini ketombe merupakan masalah yang menonjol di kalangan masyarakat umum. Karena bagi penderitanya, ketombe dapat menyebabkan rasa tertekan secara psikis akibat masalah kosmetika atau gangguan estetika yang

ditimbulkannya dan menyebabkan ketidaknyamanan akibat keluhan rasa gatal yang menyertainya (Jones, 2010; Piérard-Franchimont, *et.al.*, 2006; Wasitaatmadja, 1997; Pohan dan Erlan, 1989). Apalagi pada era yang memperhatikan estetika seperti sekarang ini, ketombe dapat segera menjadi masalah kosmetika bila derajat pembentukan skuama dan rasa gatal menjadi lebih berat, sehingga skuama jatuh dan tampak di kerah baju dan bahu penderita (Reiman, 2003; Wasitaatmadja, 1989). Ketombe dapat menyebabkan rasa malu, khawatir, tidak nyaman, bahkan tidak jarang mengganggu kualitas hidup dan mempengaruhi kehidupan sosial penderitanya (Chen, *et.al.*, 2002).

Etiopatogenesis ketombe bersifat multifaktorial, meliputi faktor endogen dan faktor eksogen (Adamski dan Deja, 2006; Bramono, 2002), di antaranya faktor mikroorganisme dan hiperproliferasi epidermis, serta peningkatan kadar sebum atau kondisi seborea (Bramono, 2002). Hipotesis utama etiopatogenesis ketombe masih tetap merujuk pada peran *Malassezia* sp. (dulu dikenal sebagai *Pityrosporum* sp.), suatu *yeast* lipofilik yang merupakan jamur komensal (flora normal) di kulit kepala orang sehat maupun di kulit kepala penderita ketombe (Suswardana dan Radiono, 2004; Harding, *et.al.*, 2002; Plewig dan Jansen, 1999). Banyak kepustakaan yang menyebutkan bahwa faktor genetik memegang peranan penting dalam patogenesis ketombe, karena didapati bahwa faktor jamur itu sendiri tanpa faktor predisposisi genetik tidak mungkin menginduksi ketombe pada kulit kepala orang sehat (Suthipinitharm, 1999).

Sekarang ini ada berbagai macam metode dan regimen pengobatan ketombe, antara lain agen antijamur, agen keratolitik dan agen sitostatik, yang umumnya tersedia dalam sediaan shampoo. Hingga saat ini agen antijamur (misalnya ketokonazol) merupakan obat ketombe yang paling poten, karena dianggap sebagai pengobatan kausal terhadap ketombe (Suswardana dan Radiono, 2004). Namun sayangnya, aksi anti-inflamasi, sebosupresif dan antiproliferatif umumnya tidak tercakup dalam pengobatan konvensional (Hickman, 2008).

Pengobatan konvensional terhadap ketombe ternyata masih belum memuaskan. Selain dilaporkan banyak terjadi rekurensi, dilaporkan adanya peningkatan resistensi *Malassezia* sp terhadap agen imidazol seperti ketokonazol

(Adamski dan Deja, 2006), kasus yang tidak membaik dengan pemberian ketokonazol (Schechtman, 1995), biaya pengobatan dengan ketokonazol yang relatif mahal (Suhermiyati, 2002), serta peningkatan kejadian dermatitis kontak alergi dan pencemaran lingkungan akibat pemakaian zink pirition secara luas (Hsieh, *et.al.*, 2010). Untuk itu, perlu dicari alternatif lain berupa agen antiketombe baru yang lebih ekonomis, efektif, minim efek samping, ramah lingkungan dan juga relatif aman untuk pemakaian jangka panjang, misalnya dengan menggunakan bahan alam seperti minyak biji mimba, melengkapi alternatif lain seperti minyak *tea tree* yang telah terbukti efektif terhadap ketombe.

Secara tradisional selama lebih dari 4000 tahun, di Asia, terutama di India dan Timur Tengah, minyak biji mimba (MBM) telah digunakan sebagai obat ketombe dan gangguan kulit karena jamur (Suswardana, *et.al.*, 2006; Conrick, 1996; Vietmeyer, 1992). Banyak penelitian melaporkan bahwa MBM memiliki efek antimikotik, termasuk efek anti-*Malassezia* yang poten pada konsentrasi 5% (Suswardana, *et.al.*, 2006; Siswati, *et.al.*, 2005; Vietmeyer, 1992). Minyak biji mimba juga berefek anti-inflamasi, antibakteri, sitostatik dan imunoregulator. Efek-efek ini diduga bekerja secara sinergis dengan efek antimikotik, sehingga menghasilkan perbaikan klinis pada ketombe (Suswardana, *et.al.*, 2006; Selvester, 1999; Conrick, 1996; Vietmeyer, 1992). Minyak biji mimba juga tidak bersifat toksik serta tidak menimbulkan iritasi dan sensitisasi (Suswardana, *et.al.*, 2006; Siswati, *et.al.*, 2005; Vietmeyer, 1992).

Di pasaran dunia telah tersedia shampoo antiketombe berbahan aktif minyak biji mimba dalam konsentrasi kecil (kurang dari 5%) yang umumnya dikombinasi dengan bahan aktif lain, misalnya dengan ekstrak daun mimba dan/atau herbal lain, meskipun secara tunggal minyak biji mimba sendiri mempunyai aktivitas antimikotik yang sangat tinggi (ATGA, 2001; Conrick, 1996; Vietmeyer, 1992). Alasan pemakaian minyak biji mimba dalam konsentrasi kecil adalah karena minyak biji mimba bersifat sangat hidrofobik (sehingga sulit dibuat menjadi shampoo emulsi yang stabil) dan minyak biji mimba memiliki bau yang tidak enak. Oleh karena itu perlu dibuat formulasi dan uji stabilitas fisik shampoo mikroemulsi minyak biji mimba dalam konsentrasi 5% dengan memakai

*essential oil blend* sebagai parfum sekaligus aromaterapi, sehingga dihasilkan shampoo yang stabil dengan aroma yang menyenangkan. Di samping itu, hingga saat ini belum pernah dilakukan uji manfaat shampoo minyak biji mimba dalam mengatasi ketombe derajat ringan-sedang yang banyak dijumpai pada masyarakat.

## **1.2 Identifikasi Masalah**

- a. Ketombe merupakan masalah kesehatan dan estetika yang dapat mengganggu kualitas hidup dan banyak dijumpai pada masyarakat luas.
- b. Pengobatan konvensional terhadap ketombe masih belum memuaskan, sehingga perlu dicari alternatif pengobatan lain dengan agen antiketombe berbahan aktif herbal, misalnya minyak biji mimba dalam bentuk shampoo.
- c. Minyak biji mimba merupakan bahan yang sulit diinkorporasikan ke dalam sediaan shampoo karena sifatnya yang sangat hidrofobik, sehingga perlu dihasilkan sediaan shampoo minyak biji mimba yang terbukti kestabilannya.
- d. Manfaat dan efektivitas shampoo minyak biji mimba hingga saat ini belum terbukti secara klinis, sehingga perlu dilakukan uji manfaat.

## **1.3 Hipotesis Penelitian**

Dengan merancang formulasi shampoo mikroemulsi minyak biji mimba, dapat dihasilkan sediaan shampoo yang stabil serta jernih; dan dengan mengaplikasikan shampoo sebanyak 2 kali seminggu selama 2 minggu pada penderita ketombe derajat ringan-sedang, shampoo mikroemulsi minyak biji mimba (shampoo uji) dapat menurunkan derajat keparahan ketombe secara bermakna dibandingkan shampoo plasebo (shampoo kontrol).

## **1.4 Tujuan Penelitian**

### **1.4.1 Tujuan Umum**

Penelitian ini bertujuan untuk menghasilkan formulasi dan sediaan shampoo mikroemulsi minyak biji mimba yang stabil dan bermanfaat serta efektif terhadap ketombe derajat ringan-sedang.

### **1.4.2 Tujuan Khusus**

- a. Memperoleh formulasi shampoo antiketombe berbahan aktif minyak biji mimba yang stabil dan jernih.
- b. Membuktikan kestabilan sediaan shampoo mikroemulsi minyak biji mimba secara fisik selama 12 minggu penyimpanan.
- c. Membuktikan manfaat shampoo minyak biji mimba pada ketombe derajat ringan-sedang dan membandingkan efektivitasnya dengan shampoo plasebo (kontrol) dalam menurunkan derajat keparahan ketombe.

## **1.5 Manfaat**

- a. Masyarakat: hasil penelitian ini dapat memberi alternatif pilihan agen antiketombe berupa produk kosmeseutikal OTC (*over the counter*) yang efektif, ekonomis serta aman bagi pengguna dan lingkungan.
- b. Ilmu pengetahuan: data dan informasi yang diperoleh dari penelitian ini dapat menjadi masukan yang bermanfaat bagi ilmu pengetahuan secara umum dan secara khusus bagi pengembangan kosmeseutikal dari bahan alam (herbal).
- c. Penelitian lebih lanjut: data dan hasil penelitian ini diharapkan menjadi dasar penelitian selanjutnya mengenai formulasi shampoo yang lebih tepat dan mekanisme kerjanya dalam pemeliharaan kesehatan kulit kepala dan rambut serta pengobatan ketombe dan juga memacu inovasi baru dalam pemanfaatan herbal sebagai bahan antiketombe.
- d. Pemerintah: penemuan dan pembuktian herbal yang berkhasiat untuk mengobati ketombe akan membantu mengurangi biaya kesehatan, melestarikan alam lingkungan serta mendukung program pemerintah yang mendorong pendayagunaan bahan alam.

## BAB 2

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Ketombe

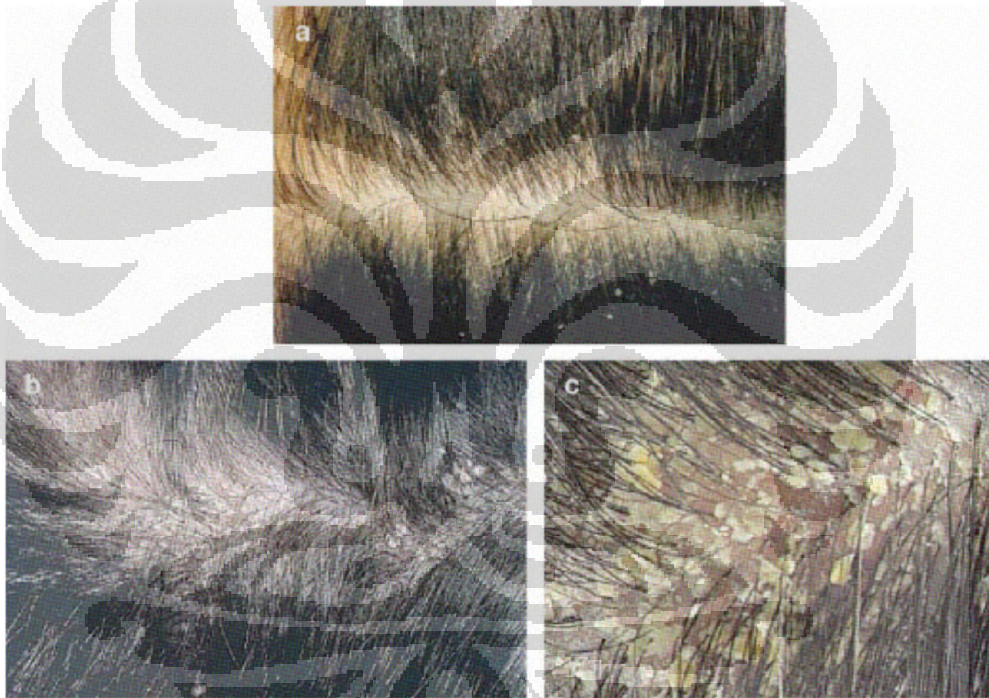
##### 2.1.1 Definisi

Ketombe atau pitiriasis sika atau pitiriasis kapitis atau *dandruff* adalah suatu gangguan kulit kepala yang ditandai dengan adanya skuama atau sisik berwarna putih atau abu-abu pada rambut kepala dengan jumlah yang bervariasi. Tanda-tanda tersebut umumnya disebabkan oleh eksfoliasi atau pengelupasan kulit yang fisiologis pada lapisan epidermis (tepatnya pada stratum korneum) secara berlebihan (Stedman, 2006; Cardin, 1998). Ketombe adalah suatu kelainan yang terjadi akibat lepasnya lapisan stratum korneum yang berlebihan dari kulit kepala, tanpa disertai suatu peradangan (Plewig dan Jansen, 1999). Adanya ketombe tentu menyebabkan gangguan estetika dan seringkali menimbulkan rasa gatal (Ranganathan dan Mukhopadhyay, 2010), sehingga dapat menyebabkan rasa malu, khawatir, tidak nyaman, bahkan mengganggu kualitas hidup dan mempengaruhi kehidupan sosial penderitanya (Suswardana, *et.al.*, 2006; Suswardana dan Radiono, 2004; Chen, *et.al.*, 2002).

Spektrum ketombe umumnya sulit dibedakan dengan dermatitis seboroik (DS). Namun setidaknya, adanya inflamasi dan skuamasi di luar kulit kepala seperti pada wajah, lipatan nasolabial, daerah retroaurikular, kanalis auditorius, dahi, alis mata dan bagian atas (daerah yang banyak mengandung folikel kelenjar sebacea aktif) dapat menyingkirkan diagnosis ketombe. Secara klinis, para ahli bersepakat bahwa ketombe adalah bentuk ringan dari dermatitis seboroik, di mana pada ketombe terjadi inflamasi secara minimal dan subklinis ((Ranganathan dan Mukhopadhyay, 2010). Ketombe dapat berlanjut menjadi DS, dan yang paling menguatkan pendapat ini adalah keduanya menunjukkan respon terapi yang sama dengan pemberian antijamur (Plewig dan Jansen, 1999).

### 2.1.2 Gambaran Klinis

Gejala klinis skuamasi pada pasien dengan ketombe dan dermatitis seboroik (DS) pada umumnya disertai rasa gatal (66%), iritasi (25%) dan rasa kulit kepala kering (59%). Tanda klinis klasik pada ketombe adalah skuama kecil berwarna putih atau abu-abu yang tidak melekat erat pada kulit kepala, sementara skuama pada DS seringkali berwarna kuning dan berminyak. Skuama pada ketombe dan DS dapat terlokalisir membentuk berupa bercak pada permukaan kulit kepala atau dapat tersebar secara difus (Grimalt, 2007).



[Sumber: Grimalt, 2007]

**Gambar 2.1.** Tampilan derajat skuamasi pada spektrum ketombe – dermatitis seboroik, (a) ketombe derajat ringan, (b) ketombe derajat sedang, (c) ketombe derajat berat atau dermatitis seboroik.

Lokasi kelainan pada umumnya simetris dan bilateral (Wasitaatmadja, 1997). Sekresi sebum yang berlebihan akan menyebabkan kulit kepala dan rambut menjadi lengket, berminyak dan menimbulkan bau yang kurang enak (Haustein

dan Nenoff, 1999). Walaupun jarang, rambut dapat terlepas dan menimbulkan kerontokan yang reversibel (rambut akan tumbuh kembali saat penyakitnya sembuh). Kerontokan ini biasanya terjadi di puncak kepala pada penyakit dengan derajat keparahan yang berat (Wasitaatmadja, 1997).

Penderita biasanya mengeluh rasa gatal pada kulit kepala yang semakin bertambah bila udara panas, lembab dan jika penderita banyak berkeringat (Wasitaatmadja, 1997). Pada keadaan yang berat, kadang disertai peradangan kulit kepala yang disebabkan oleh penyakitnya atau akibat garukan yang menimbulkan infeksi sekunder (Dawber, 1994).

### **2.1.3 Epidemiologi**

Ketombe merupakan keadaan yang sangat banyak dijumpai, paling tidak 50% dari seluruh populasi pernah menderita ketombe dengan berbagai derajat keparahan penyakit yang berbeda, baik pada laki-laki dan perempuan serta berbagai etnis (Ranganathan dan Mukhopadhyay, 2010; Grimalt, 2007; Harding, *et.al.*, 2002). Pada usia 20 tahun, kurang lebih 50% ras kaukasia menderita ketombe dalam derajat yang berbeda. Ketombe jarang terjadi pada usia di atas 50 tahun dan walaupun ada, hanya terjadi dalam bentuk yang ringan (Wasitaatmadja, 1989). Pada kepustakaan lain disebutkan bahwa 60% populasi dunia menderita ketombe, dengan 6 dari 10 pria dan 5 dari 10 wanita menderita ketombe (Seah, 2011).

Ketombe relatif jarang ditemukan pada anak-anak dan lebih banyak ditemukan pada usia dewasa muda dan dewasa, dengan puncak insidensi terjadi pada usia 20 tahun (Prawito, 2001). Penulis lain menyatakan bahwa ketombe banyak terjadi pada usia 30-40 tahun dan lebih sering dijumpai pada pria dibandingkan wanita (Wasitaatmadja, 2002).

Dermatitis seboroik (DS) sendiri hanya memiliki angka insidensi sekitar 1-3% dari populasi sehat (Ashbee dan Evans, 2002), dengan dua puncak insidensi, yaitu pada 3 bulan pertama masa kehidupan dan sekitar dasawarsa ke-4 sampai



ke-7. Ada juga laporan yang menyatakan bahwa angka insidensi DS antara 2-5% dari populasi sehat, laki-laki lebih banyak daripada perempuan dan tidak ada predileksi ras (Plewig dan Jansen, 1999).

#### 2.1.4 Etiopatogenesis

Pada ketombe terjadi gangguan proses keratinisasi. Keratinosit mencapai permukaan dalam keadaan belum mengalami keratinisasi yang optimal karena waktu yang dibutuhkan sepertiga kali lebih cepat dibanding pada individu normal (Hale, 1988). Lapisan stratum korneum yang intak dan terikat satu sama lain tampak menipis, hanya dijumpai kurang dari 10 lapis epitel (normalnya 25-35 lapis epitel). Pada permukaan lapisan tersebut tampak lapisan sel-sel stratum korneum yang rusak bergelung dan terlepas membentuk skuama lebar yang dapat mencapai 30 lapis epitel yang dipenuhi bakteri dan sel ragi jamur. Pada ketombe juga dijumpai sel-sel parakeratolitik yang tersusun ireguler membentuk pulau-pulau (Cardin, 1998).

Studi kinetik seluler menunjukkan adanya produksi stratum korneum secara berlebihan dan peningkatan tersebut sejalan dengan beratnya kondisi klinis penderita ketombe (Shuster, 1984). Dengan menggunakan metode autoradiografik, pada penderita ketombe juga ditemukan adanya percepatan *transit time* stratum korneum menjadi 3-4 hari (normal 2 minggu) (Dawber, 1994).

Pada pemeriksaan mikroskop elektron pada kulit kepala penderita ketombe ditemukan adanya droplet lipid intraseluler, parakeratosis, pemisahan korneosit oleh lipid interseluler, penurunan jumlah desmosom, adanya *Malassezia*, 'curling corneocytes' yang akhirnya membentuk gambaran 'scared corneocytes' (Warner, et.al., 2001).

Secara singkat, karakteristik ketombe dan/atau dermatitis seboroik adalah hiperproliferasi epidermis kulit kepala, yang ditandai dengan peningkatan *cell turn-over* dan adanya nukleus parakeratolitik pada skuama yang terlepas dan

stratum korneum yang masih melekat. Dengan menggunakan *transmission electron microscope* (TEM), dapat diamati beberapa perubahan patologis pada stratum korneum, misalnya ditemukan bakteri dan jamur, inklusi lipid dari korneosit yang *electron-transparent*, nukleus parakeratotik, penurunan jumlah desmosom dan separasi antar-korneosit, sedangkan pada epidermis yang viabel tidak terlihat adanya perubahan (Warner, *et.al.*, 2001).

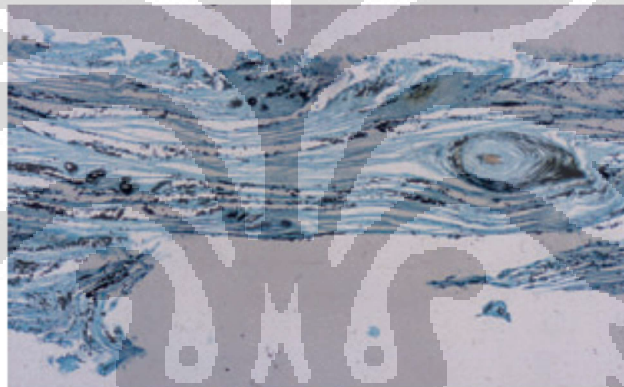
Meskipun sudah banyak teori dan hipotesis yang diajukan untuk menerangkan etiopatogenesis ketombe, hingga saat ini penyebab dan mekanisme patogenesisnya belum diketahui secara pasti (Plewig dan Jansen, 1999). Sejak tahun 1970-an, banyak penelitian yang membuktikan teori tentang peran penting *Malassezia* sp. (flora normal kulit kepala) dalam patogenesis ketombe (Suswardana, *et.al.*, 2006; Sinclair, 2000).

Genus *Malassezia* terdiri atas 7 spesies yaitu, *M.furfur*, *M.sympodialis*, *M.obtusa*, *M.globosa*, *M.restricta*, *M.sloffiae*, dan *M.pachydermatis* (Ashbee dan Evans, 2002). Penelitian McGinley, *et.al.* pada tahun 1975 membuktikan bahwa populasi *Malassezia* sp. pada kulit kepala penderita ketombe sebesar 75% dan populasi *Malassezia* sp. pada kulit kepala orang sehat sebesar 46%. Sedangkan populasi bakteri kokus aerobik dan *Corynebacterium acnes* justru tidak menunjukkan peningkatan. Di samping itu, beberapa penelitian menunjukkan bahwa derajat keparahan ketombe dan dermatitis seboroik memiliki korelasi positif dengan besarnya populasi *Malassezia* sp. di kulit kepala penderita. Beberapa penelitian lain juga menyimpulkan bahwa ada pengaruh pemberian preparat antijamur terhadap perbaikan klinis ketombe dan dermatitis seboroik, seiring dengan berkurangnya populasi *Malassezia* sp. pada kulit kepala penderita ketombe (Piérard-Franchimont, *et.al.*, 1998; Arrese, *et.al.*, 1996; Heng, *et.al.*, 1990).

Meskipun saat ini telah terbukti adanya korelasi yang signifikan antara densitas populasi *Malassezia* sp. dengan derajat keparahan ketombe, mekanisme bagaimana jamur ini menimbulkan ketombe belum diketahui secara pasti (Harding, *et.al.*, 2002). Beberapa hipotesis yang diajukan saat ini meyakini bahwa

densitas populasi *Malassezia* sp. bukan merupakan faktor tunggal pada patogenesis ketombe (Bramono, 2002).

Beberapa peneliti mengajukan teori akibat dermatitis kontak karena sensitisasi oleh antigen *Malassezia* sp., suatu reaksi iritasi non-imunogenik (Ashbee dan Evans, 2002), aktivasi sistem komplemen pada individu yang secara genetik memang rentan (Haustein dan Nenoff, 1999), reaksi kulit kepala akibat produk-produk metabolit *Malassezia* sp. (asam lemak bebas, lipid peroksidase atau toksin) yang merangsang reaksi inflamasi (Harding, *et.al.*, 2002), terganggunya keseimbangan mekanisme stimulus dan inhibisi mikroflora sehingga terjadi semacam ‘lingkaran setan’ yang berkelanjutan (Bramono, 2002).



[Sumber: Piérard-Franchimont, Xhauflaire-Uhoda dan Piérard; 2006]

**Gambar 2.2.** *Malassezia* sp. dalam densitas besar berada di dalam skuama yang berlapis-lapis, sedangkan densitas *Malassezia* sp. pada permukaan lebih kecil.

Banyak penelitian mengindikasikan bahwa aktivitas jamur *Malassezia* sp. berperan sebagai penyebab ketombe. Jamur lipofilik ini mencerna trigliserida dari sebum, lalu jamur ini menghasilkan asam lemak bebas seperti *oleic acid* yang dapat berpenetrasi menembus stratum korneum dan mengganggu fungsi sawar kulit, yang kemudian mengakibatkan gejala ketombe (Grimalt, 2007).

Pada penderita ketombe dijumpai penurunan lipid interseluler utama dalam stratum korneum. Mekanisme terjadinya penurunan kadar lipid interseluler

ini diduga akibat: (1) aktivitas *Malassezia* sp dan mikroba komensal kulit kepala lain yang memerlukan lipid sebagai bahan utama pertumbuhannya dengan mengeluarkan enzim seramidase, (2) terjadinya keratinisasi yang tidak sempurna dan maturasi yang keliru dan (3) faktor genetik. Penurunan kadar lipid interseluler, terutama seramid, akan menyebabkan gangguan fungsi sawar kulit seperti kemampuan jaringan untuk menahan air, menurunkan fungsi perlekatan korneo-desmosom. Akibatnya, kulit kepala menjadi lebih rentan terhadap produk atau toksin yang dihasilkan jamur *Malassezia* sp, yang pada akhirnya terbentuk skuama visibel pada permukaan kulit kepala (Harding, *et.al.*, 2002).

Selain faktor di atas, faktor lain yang diduga turut berpengaruh di antaranya adalah faktor kondisi sebasea. Puncak insidensi dan derajat keparahan ketombe terjadi pada usia 20 tahun dan jarang ditemui setelah usia 50 tahun. Tempat predileksi pada daerah yang kaya folikel sebasea, menyebabkan dugaan adanya pengaruh hormon androgen dan aktivitas kelenjar sebasea pada patogenesis ketombe (Plewig dan Jansen, 1999). Namun, individu dengan keadaan sebasea yang berat kadang tidak menderita ketombe, dan sebaliknya ketombe yang berat juga kadang tidak disertai aktivitas kelenjar sebasea yang berlebihan (Bramono, 2002).

Faktor-faktor yang juga dapat berpengaruh adalah faktor genetik, di mana terdapat penderita ketombe yang secara genetik cenderung memiliki kadar lipid interseluler (khususnya seramid) yang rendah dan/atau gangguan fungsi pemulihan sawar kulit, faktor kondisi atopik, faktor abnormalitas neurotransmitter, faktor fisik (suhu dan kelembaban), faktor nutrisi (defisiensi biotin, riboflavin, dan piridoksin), faktor imunologis (misalnya pada penderita HIV), faktor stres yang meningkatkan kadar kortisol plasma yang akan memicu peningkatan proliferasi keratinosit dan pelepasan sitokin pro-inflamatori, yang akhirnya mengganggu homeostasis sawar kulit (Harding, *et.al.* 2002).

### 2.1.5 Diagnosis Banding

Pada prinsipnya, diagnosis ketombe secara klinis tidak sulit. Namun ada beberapa penyakit di kulit kepala dalam berbagai derajat yang dapat menyerupai ketombe, di antaranya *scalp psoriasis* (*tinea amiantacea*) dan *tinea kapitis* tipe 'grey patch ringworm' (Dawber, 1994).

### 2.1.6 Derajat Keparahan Ketombe

Beberapa peneliti mengembangkan cara penilaian derajat keparahan ketombe dengan melakukan penilaian terhadap kombinasi derajat skuamasi (*scaling severity score*) dan luas area kulit kepala yang terlibat. Sedangkan untuk menilai derajat pruritus, masih digunakan penilaian persepsi subjektif penderita berdasarkan nilai *Visual Analog Scale* (VAS).

Futterer (1981) dari Hans Schwarzkopf GmbH membuat prosedur atau metode penilaian derajat keparahan ketombe dengan membagi kulit kepala sisi kanan dan kiri pada garis tengah tubuh (*midline*), yang dikenal dengan nama *half-head technique*. Derajat skuamasi ditentukan dengan sistem skoring sederhana, yakni skor 0 = tidak ada ketombe sama sekali, 1 = subjek tidak mendeteksi adanya ketombe pada kulit kepalanya namun pemeriksa mendeteksi adanya ketombe, 2 = ketombe derajat sedang dan 3 = ketombe derajat berat.

Lee *et.al.* (2003) membagi kulit kepala menjadi empat sektor, yaitu sektor posterior kanan, posterior kiri, anterior kanan dan anterior kiri. Batas kanan dan kiri ditentukan oleh garis tengah tubuh sedangkan batas anterior dan posterior ditentukan oleh garis imajiner yang ditarik dari ujung superior daun telinga kanan dan kiri. Derajat skuamasi dengan skor 0 = tidak ada sisik sama sekali, 1 = sisik yang menyerupai bedak tabur berwarna putih keabuan, 2 = sisik berbentuk serpihan besar yang menempel tak lengket (*very loosely attached*) di kulit kepala sehingga menimbulkan gambaran permukaan kulit kepala yang keputih-putihan atau serpihan sisik yang secara parsial melekat erat di kulit kepala, 3 = sisik berupa lembaran putih atau kekuningan yang lengket di kulit kepala. Untuk luas

area kulit kepala yang terlibat, dinilai dengan skor 0 = <10% dari area yang dinilai, 1 = >10% - <30%, 2 = >30% - <50%, 3 = >50% - <70% dan 4 = >70%. Skor total didapat dengan mengalikan skor luas area yang terlibat dengan skor derajat skuamasi untuk tiap sektor kemudian dijumlahkan. Total skor 0-8 dinilai sebagai normal, 8-48 dinilai sebagai menderita ketombe. Sedangkan *visual analog score* (VAS) untuk derajat pruritus dinilai dengan kisaran dari 0-10, 0 = tidak ada rasa gatal sama sekali dan 10 = gatal sekali.

Piérard-Franchimont *et.al.* (2002) melakukan penilaian derajat keparahan ketombe dengan membagi kulit kepala menjadi enam sektor, yaitu fronto-parietal kanan dan kiri, temporal kanan dan kiri serta oksipital kanan dan kiri. Penilaian derajat skuamasi berdasarkan aspek klinis, yaitu:

- 0 = Tidak ada skuamasi,
- 1-2 = Ringan – Skuama berupa bubuk seperti bedak tabur,
- 3-4 = Sedang – Skuama berupa sisik lepas yang berukuran kecil sampai medium,
- 5-6 = Nyata – Skuama berupa sisik yang lebar tipis menempel tak lekat di permukaan kulit kepala,
- 7-8 = Berat – Skuama berupa sisik yang besar lengket di permukaan kulit kepala,
- 9-10= Sangat berat – Skuama berupa sisik tebal dan lebar, putih atau kekuningan, lengket dan menempel kuat di kulit kepala.

Selanjutnya hasil penilaian derajat skuamasi untuk masing masing sektor dijumlahkan untuk menghasilkan skor totalnya. Total skor untuk penilaian *Dandruff Severity Score* (DSS), berkisar dari 0-11 (=normal), 12-17 (=ketombe derajat ringan), 18-42 (= ketombe derajat sedang) dan 43-60 (=ketombe derajat berat) untuk seluruh kepala. Derajat pruritus dinilai dengan skor VAS 0 – 10, dengan 0 = tanpa gatal dan 10 = gatal sekali (Suswardana dan Radiono, 2004).

Selain metode kualitatif dan semikuantitatif, ada metode kuantitatif dalam menilai derajat ketombe, misalnya metode gravimetri dengan memakai timbangan analitik yang mempunyai ketelitian 0,0001 g. Metode ini dilakukan dengan cara membandingkan berat skuama sebelum dan sesudah intervensi (Wilhelm, 2000). Berdasarkan AMA (*American Medical Association*) *Test Protocol*, skuama yang ditimbang dikumpulkan dari kulit kepala dan rambut penderita ketombe yang disisir 20 kali ke arah depan (Dermatest, 2011). Sedangkan berdasarkan metode Ibarra (2012), skuama yang ditimbang dikumpulkan dari kulit kepala dan rambut penderita ketombe yang disisir selama 1 menit.

### **2.1.7. Penatalaksanaan**

Karena ketombe biasanya hanya dianggap mengganggu penampilan dan dianggap tidak berbahaya, maka penderita ketombe lebih sering mencari pengobatan sendiri dengan membeli shampoo antiketombe di pasaran bebas atau pergi ke salon kecantikan (Prawito, 2001). Bagi beberapa orang, ketombe dapat dirasakan sangat mengganggu, menyebabkan ketidaknyamanan, menimbulkan rasa khawatir dan malu, bahkan dapat mempengaruhi kualitas kehidupan sosial (Chen, *et.al.*, 2002). Penderita seperti ini dan penderita ketombe derajat berat biasanya mencari pertolongan ke dokter (Prawito, 2001).

Penatalaksanaan ketombe meliputi:

#### a. Tindakan Umum Non-medik

Tindakan ini meliputi penerapan gaya hidup seimbang guna mengurangi stres fisik dan psikis; konsumsi nutrisi yang kaya akan mineral, vitamin, enzim dan asam amino; diet seimbang antara lemak, karbohidrat dan protein; berolahraga teratur; menghindari rokok, alkohol dan *junk food*; menghindari stres internal dan eksternal berupa polusi udara, air, tanah, radiasi barang elektronik, pengawet dan pewarna makanan; menjaga higiene rambut dan kulit kepala.

b. Tindakan medik non-shampoo

Tindakan ini meliputi pemberian obat topikal dalam bentuk krim, gel atau losio, misalnya obat topikal yang mengandung kortikosteroid dan pemberian obat oral seperti ketokonazol, isotretinoin, kortikosteroid, antibiotik, anti-androgen.

c. Pemberian produk kosmeseutikal berupa shampoo antiketombe

Kosmeseutikal adalah suatu produk yang mempunyai aktivitas farmasi/biologis pada kulit normal atau mendekati normal dan merupakan produk yang berguna untuk kelainan kulit yang bersifat minor (ringan) dan hanya memiliki risiko efek samping rendah (Wasitaatmadja, 2001). Shampoo antiketombe adalah salah satu produk kosmeseutikal yang mengandung bahan aktif antiketombe. Pengobatan dengan memakai shampoo antiketombe merupakan cara yang paling banyak digunakan dalam penatalaksanaan ketombe (Prawito, 2001). Banyak shampoo antiketombe yang dipasarkan sebagai produk yang dijual bebas di pasaran sebagai OTC (*over the counter*).

Bahan aktif shampoo antiketombe cukup beragam, di antaranya adalah seng piriton atau zink piriton (ZPt) 1-2%, selenium sulfida 1-2,5%, siklopiroksolamin 1-1,5%, tar 0,5-5%, asam salisilat 1,8-3%, pirokton olamin 0,5-0,7%, litium suksinat 8%, seng omadin 0,5%, benzoil peroksida 2,5%, povidon iodin 5%, heksaklorfen, prednisolon 0,2%, mometason furoat 0,1%, fluokortolon-21pivalat 0,5%, klimbazol 0,1%, terbinafin 1%, mikonazol nitrat 2%, ekonazol 1%, ketokonazol 1-2% dan *tea tree oil* 5% (Handoko, 2002; Prawito, 2001; Haustein dan Nenoff, 1999).

Banyak hasil penelitian *in vitro* dan *in vivo* menunjukkan bahwa shampoo ketokonazol 2% memiliki efek anti-*Malassezia* yang paling kuat dibandingkan agen lain (Suswardana dan Radiono, 2004; Piérard-Franchimont, *et.al.*, 2002; Hammer, *et.al.*, 2000; Haustein dan Nenoff, 1999; Van Gerven dan Odds, 1995;



Van Cutsem, *et. al.*, 1990). Walaupun ada penelitian yang menunjukkan bahwa ZPt maupun pirokton olamin lebih efektif, lebih ekonomis dan waktu pengobatannya lebih singkat dibandingkan ketokonazol (Adamski dan Deja, 2006). Penggunaan ketokonazol secara luas akan mengakibatkan peningkatan resistensi jamur *Malassezia* sp. Hal ini dibuktikan dengan adanya laporan mengenai resistensi *Malassezia* sp. terhadap agen imidazol (ketokonazol) (Adamski dan Deja, 2006) serta adanya laporan mengenai kasus ketombe atau dermatitis seboroik yang tidak membaik dengan pemberian ketokonazol, baik pada penderita dengan AIDS ataupun tanpa AIDS (5-10%) (Schechtman, *et.al.*, 1995). Di samping itu, biaya pengobatan ketombe dengan ketokonazol masih terbilang mahal (Suhermiyati, 2002). Biaya pengobatan ketombe dengan pirokton olamin juga relatif mahal dan pirokton olamin tidak ramah lingkungan karena merupakan produk berbasis petrokimia, begitu pula dengan klimbazol (Ibarra, 2012). Sedangkan pemakaian ZPt secara luas, walaupun lebih ekonomis dan risiko sensitisasinya rendah, ternyata dapat meningkatkan kejadian dermatitis kontak alergi dan berpotensi mencemari lingkungan (Hsieh, *et.al.*, 2010).

## 2.2 Mimba

### 2.2.1 Deskripsi Umum

Mimba (*Azadirachta indica* A. Juss) atau *neem* atau *margosa* atau *Indian lilac* atau *Persian lilac* adalah salah satu jenis tanaman yang termasuk dalam famili Meliaceae. Mimba sudah sejak lama dipakai secara luas dalam pengobatan ayurveda di India, unani di Yunani dan Timur Tengah serta homeopati. Sekarang ini telah menjadi pusat perhatian dalam pengobatan modern. Di India, tanaman ini dikenal dengan sebutan “*a tree with 1000 uses*” karena dianggap memiliki banyak khasiat sebagai tanaman obat, sebagai bahan kosmetik, pestisida, pupuk, sebagai tanaman penghijauan/reboisasi dan sebagainya. Pentingnya pohon mimba ini telah diakui oleh *US National Academy of Sciences* yang pada tahun 1992 mempublikasikan suatu laporan yang berjudul ‘*Neem – a tree for solving global problems*’ (Kumar, *et.al.*, 2010).

### 2.2.2 Taksonomi

Klasifikasi tanaman mimba ditampilkan pada Tabel 2.1 di bawah ini.

**Tabel 2.1.** Klasifikasi tanaman mimba

<b>Regnum</b>	Plantae (tumbuhan)
<b>Subregnum</b>	Tracheobionta (tumbuhan berpembuluh)
<b>Divisio</b>	Magnoliophyta/ Angiospermae (tumbuhan berbunga)
<b>Classis</b>	Magnoliopsida/ Dicotyledoneae (berkeping dua/ dikotil)
<b>Subclassis</b>	Rosidae
<b>Ordo</b>	Sapindales/ Rurales
<b>Sub-ordo</b>	Rutineae
<b>Familia</b>	Meliaceae ( <i>mahogany family</i> )
<b>Subfamilia</b>	Melioideae
<b>Genus</b>	<i>Azadirachta</i>
<b>Species</b>	<i>Azadirachta indica</i> A.Juss (Sinonim: <i>Melia azadirachta</i> L., <i>Melia indica</i> (A.JUSS) BRANDIS, <i>Antelaea azadirachta</i> (L.) ADELB)

[Sumber: USDA, NRCS, 2012; Schumutterer, 1995]

### 2.2.3 Distribusi Geografis dan Habitat

Asal tanaman mimba tidak diketahui secara pasti, diduga berasal dari India, Indonesia, Malaysia, Myanmar, Pakistan, Senegal, Sri Lanka, Thailand dan Iran. Kemudian terdistribusi secara luas ke daerah tropis dan subtropis yang agak kering dan sedikit lembab di Asia, Afrika, Amerika, Australia dan kepulauan Pasifik Selatan (Orwa, *et.al.*, 2009; Schumutterer, 1995).



[Sumber: Orwa, *et.al.*, 2009]

**Gambar 2.3.** Peta asal dan penyebaran tanaman mimba

Di Indonesia, tanaman ini tumbuh baik di Propinsi Nusa Tenggara Barat (NTB) dan Nusa Tenggara Timur (NTT), banyak dijumpai juga di Jawa Barat (Subang dan Indramayu), Jawa Timur (Malang, Asem Bagus), Yogyakarta dan sekitarnya serta Bali (Damayanti dan Kurniaty, 2009; Rostiwati, 2009; Suswardana, *et.al.*, 2006).

Tanaman mimba tumbuh pada rentang suhu dan curah hujan yang cukup lebar. Tanaman ini tahan hidup pada daerah dengan curah hujan 450 – 2250 mm; ketinggian 0 – 700 m dpl (di atas permukaan laut), namun dapat juga hidup pada ketinggian 1500 m dpl dengan suhu yang tidak terlalu tinggi. Tanaman ini dapat tumbuh pada berbagai tipe tanah, tetapi tidak pada tanah bergaram, tergenang atau tanah liat (Rostiwati, 2009).

#### 2.2.4 Habitus dan Morfologi

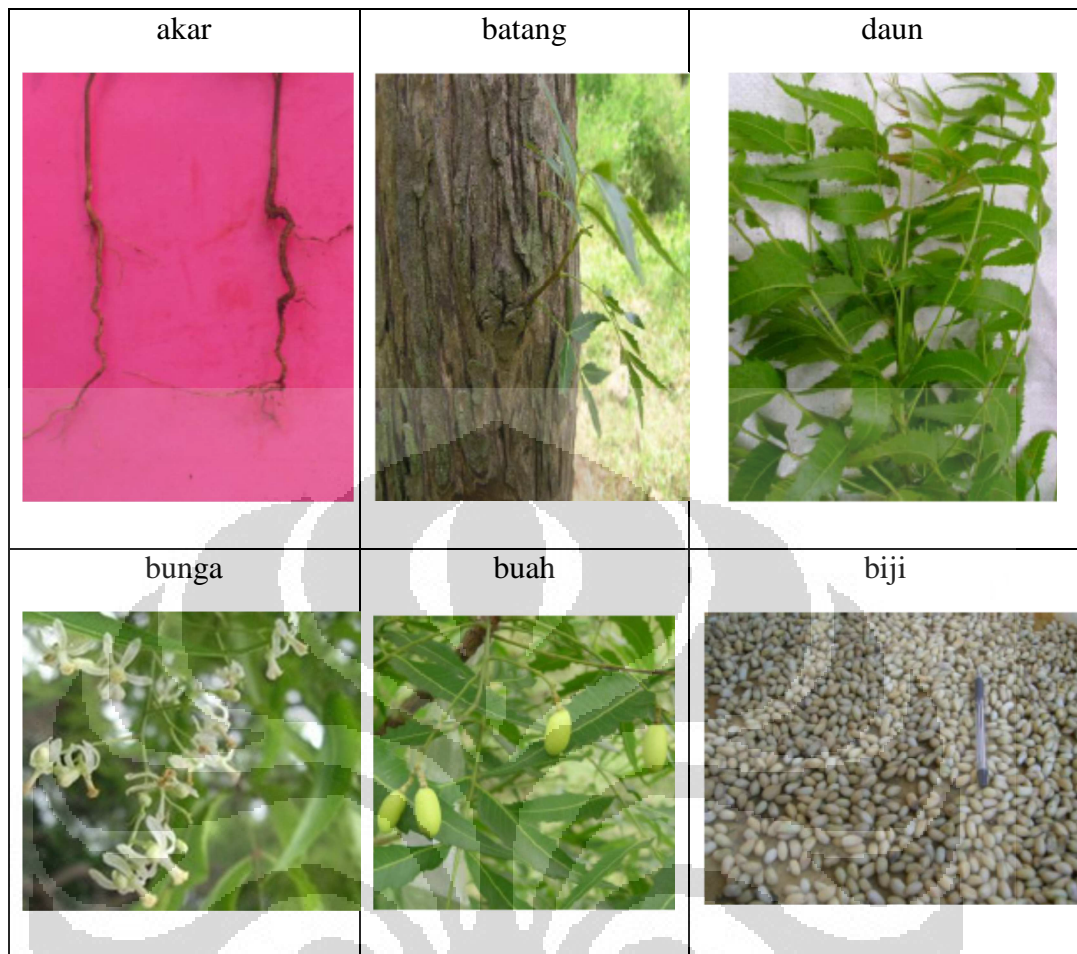
Tanaman mimba berbentuk pohon dengan tinggi hanya dapat mencapai 25 meter, batang lurus pendek, sebagian besar ditumbuhi dahan, tajuk rapat berbentuk oval dan besar. Tanaman ini selalu hijau, tidak menggugurkan daun atau jika pada musim panas yang ekstrim akan berganti daun (Rostiwati, 2009).

Morfologi atau deskripsi botanis mimba ditampilkan dalam Tabel 2.2.

**Tabel 2.2.** Deskripsi botanis tanaman mimba

<b>Akar</b>	Akar bersistem akar tunggang.
<b>Batang</b>	tegak berkayu, dengan tinggi berkisar antara 10-15 m. Bagian batang tumbuhan yang terletak di paling luar adalah kulit batang. Kulit yang sudah tua memiliki warna abu-abu tua, tebal dan beralur. Bagian terdalam dari batang adalah kayu.
<b>Daun</b>	Daun majemuk dengan 7–17 pasang pertangkai, berbentuk lonjong dan bergigi, panjang 6–8 cm, lebar 1–3 cm, mempunyai sirip daun sederhana. Letak daun berselang-seling ( <i>alternate</i> ) seperti spiral dan memiliki daun sampai puncak sebanyak 11 pasang.
<b>Bunga</b>	Bunga berbentuk malai dengan panjang 10–30 cm, warna putih sampai krem. Pohon mulai berbunga setelah berumur 5 tahun, pada umumnya berbunga pada musim kering. Proses pembungaan sampai buah masak memakan waktu 10–12 minggu.
<b>Buah</b>	Buah berbentuk elips, berdaging tebal dengan panjang 1,2–2 cm. Umumnya berbuah mendekati musim penghujan (Desember-Februari), rata-rata buah mencapai tingkat masak memakan waktu 1-2 bulan. Pada saat masak buah berwarna hijau/ kuning dengan lapisan kutikula yang keras dan daging buahnya berair. Pohon yang berukuran sedang (kira-kira berumur 10–12 tahun) menghasilkan benih 37–55 kg buah segar pertahun atau sekitar 25 kg benih.
<b>Benih/biji</b>	Dalam buah berisi 1–2 butir biji perbuah. Jumlah benih per kg 1700 butir, namun di India dalam 1 kg jumlah benih dapat mencapai 3500–9000 butir.

[Sumber: Damayanti dan Kurniaty, 2009; Rostiwati, 2009]



[Sumber: Damayanti dan Kurniaty, 2009]

**Gambar 2.4.** Akar, batang, daun, bunga, buah dan biji mimba

### 2.2.5 Kegunaan Empiris

Tanaman mimba memiliki banyak manfaat. Selain pohonnya dipakai untuk penghijauan (reboisasi), bagian dari tanamannya seperti daun, ranting, kulit kayu dan biji (minyak biji dan bungkil biji) digunakan untuk berbagai keperluan (Rostiwati, 2009).

Daun mimba sering dimanfaatkan sebagai:

a. Pestisida dan insektisida

Azadiraktin terkandung dalam jaringan pohon mimba, termasuk dalam daunnya. Zat ini efektif sebagai pestisida dan insektisida. Azadiraktin ini tidak

langsung mematikan serangga, tetapi memodifikasi cara hidupnya sehingga serangga tersebut tidak aktif lagi.

b. Obat antidiare dan obat sesak nafas

Ekstrak daun mimba dapat diminum untuk obat antidiare, sedang bubuk daunnya dapat diminum dengan madu untuk obat sesak nafas (dapat diminum sebagai teh dan jamu).

c. Bahan kosmetik (sabun, krim perawatan kulit, *lip balm*, produk perawatan wajah, produk antijerawat, produk spa)

d. *Pet care* (sabun dan shampoo hewan)

e. *Dental care* (pasta gigi, obat kumur)

f. Obat cacing untuk hewan ternak

Daun-daun mimba dicampur dengan hijauan pakan ternak dapat diberikan kepada ternak sebagai obat cacing.

Sama halnya dengan daun mimba, biji mimba juga mempunyai rasa pahit, karena mengandung zat azadiraktin. Tumbukan biji mimba dapat berkhasiat sebagai pupuk hijau karena mengandung nitrogen, fosfor dan kalium, sedangkan zat azadiraktin sebagai pengendali hama. Biji mimba dapat diolah menjadi minyak mimba yang dapat digunakan untuk berbagai keperluan, antara lain:

a. obat luka bakar, obat infeksi, obat eksim, obat wasir, penyubur rambut, penurun panas, kontrasepsi

b. bahan kosmetik (sabun, *body lotion*, shampoo, produk spa)

c. *dental care* (obat kumur, pasta gigi)

d. *pet care* (sabun, shampoo hewan)

e. Bioenergi

Minyak biji mimba mengandung 40 – 50% minyak lemak yang dapat diolah menjadi *biofuel*.

Selain pemanfaatan minyak biji, bungkil biji mimba dapat diolah menjadi:

a. pupuk organik dan kompos

b. pakan ternak (karena mengandung protein)

c. *soil conditioner* (untuk rehabilitasi lahan-lahan kritis).

Ranting pohon mimba dimanfaatkan sebagai obat malaria karena mengandung gedunin yang sama efektifnya dengan kinin (kina/ obat malaria). Ranting mimba juga digunakan sebagai sikat gigi yang dapat mencegah bau mulut. Sedangkan kulit kayunya digunakan sebagai obat malaria, TB paru, kencing manis, radang sendi, wasir, obesitas dan tumor (Rostiwati, 2009).

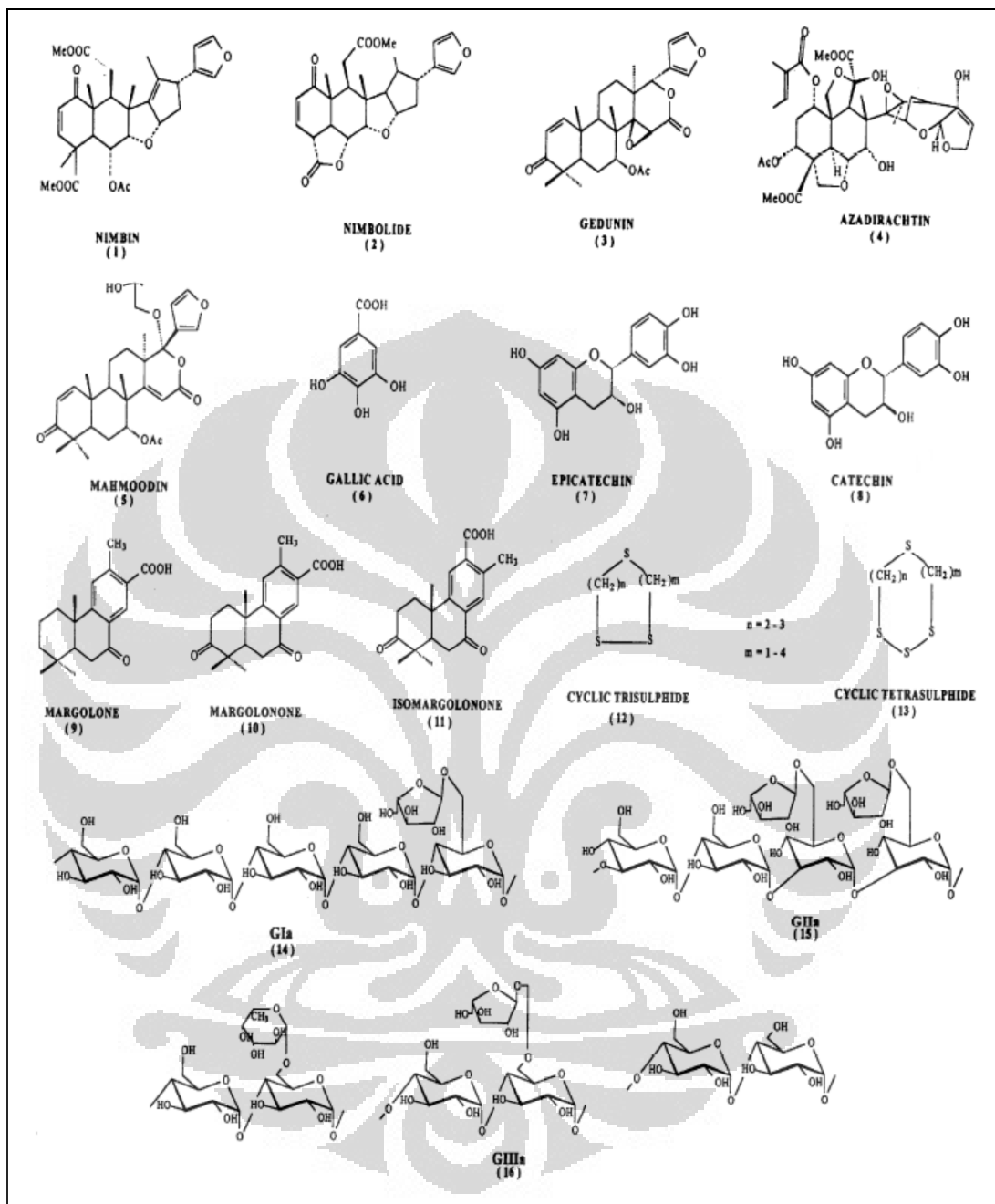
### 2.2.6 Senyawa Bioaktif

Beberapa senyawa bioaktif yang diisolasi dari bagian tanaman mimba ditampilkan pada Tabel 2.3 berikut ini.

**Tabel 2.3.** Beberapa senyawa bioaktif yang diisolasi dari bagian tanaman mimba

<b>Nama Seyawa Aktif</b>	<b>Sumber Utama</b>	<b>Aktivitas Biologis Utama</b>
Nimbidin	Minyak biji	Anti-inflamasi Anti-arthritis Antipiretik Hipoglikemik Anti-ulkus lambung Spermisida Antijamur Antibakteri Diuretik
Sodium nimbidat	Minyak biji	Anti-inflamasi
Nimbin	Minyak biji	Spermisida
Nimboldid	Minyak biji	Antibakteri Antimalaria
Azadiraktin	Biji	Antimalaria
Mahmudin	Minyak biji	Antibakteri
Asam galat, epikatekin dan katekin	Kulit batang	Anti-inflamasi Imunomodulator
Margolon, margolonon dan isomargolonon	Kult batang	Antibakteri
Trisulfida siklik dan tetrasulfida siklik	Daun	Antijamur
Polisakarida GIa	Kulit batang	Antitumor
Polisakarida GIa	Kulit batang	Anti-inflamasi
NB-II peptidoglikan	Kulit batang	Imunomodulator

[Sumber: Kumar, *et.al.*, 2010; diolah kembali]



[Sumber: Kumar, *et.al.*, 2010]

**Gambar 2.5.** Struktur kimia beberapa senyawa bioaktif yang terkandung dalam tanaman mimba



## 2.3 Minyak Biji Mimba

### 2.3.1 Cara Produksi

Biji buah mimba merupakan bahan untuk membuat minyak mimba. Buah mimba sendiri berbentuk bulat lonjong seperti melinjo dengan ukuran maksimum 2 cm. Buah yang telah masak berwarna kuning atau kuning kehijauan. Daging buahnya berasa manis dan menyelimuti bijinya. Apabila daging buahnya dikupas, di dalam buah mimba akan dijumpai biji mimba yang berkulit agak keras, dengan perbandingan berat buah dan biji sebesar 50% : 50%. Berat 1 biji mimba dapat mencapai 160 mg. Buah mimba dapat dipanen setelah pohon mimba berumur 3 tahun (Suswardana, *et.al.*, 2006; Sukrasno, 2003).

Minyak mimba merupakan minyak nabati yang dihasilkan dari pengolahan biji mimba. Biji mimba mengandung minyak sekitar 40% (Kardinan dan Dhalimi, 2003). Untuk memperoleh minyak dari bijinya, dapat dilakukan dengan 2 (dua) cara sederhana, yaitu:

- a. cara pengepresan, yaitu dengan jalan mengepres biji mimba dengan suatu alat pengepres sehingga yang tersisa adalah bungkilnya yang biasanya masih mengandung minyak. Dengan cara ini, minyak yang terambil antara 15-20%, sehingga kandungan minyak pada bungkil masih tinggi.
- b. Ekstraksi dengan heksan, yaitu dengan cara maserasi dan pengadukan, sehingga minyak yang terkandung dalam biji tertarik dan bercampur dengan heksan, yang kemudian heksan tersebut diuapkan menggunakan *vacuum rotavapor* untuk memisahkan pelarut heksan dengan minyak. Dengan cara ini, minyak yang terambil lebih tinggi, yaitu dapat mencapai antara 20-25%.

Minyak biji mimba yang diproduksi oleh Balai Penelitian Tanaman Obat dan Aromatik (Balitro) diperoleh dengan cara pengepresan sederhana (*mechanical pressing*). Sebelum dilakukan pengepresan biji, perlu dilakukan proses pendahuluan yang meliputi *depulping* (mengeluarkan biji dari buahnya), *drying* (pengeringan biji), dan *decorticating* (menghancurkan endokarp/*outer shell*, biasanya dengan menggunakan grinder). Dengan cara pengepresan sederhana, minyak yang terambil dari bijinya berkisar antara 15-20%, berwarna

coklat gelap, pahit dan berbau tajam seperti bawang (Kardinan dan Dhalimi, 2003; Hellpap dan Dreyer, 1995).



[Sumber: BPT Situbondo, 2008]

**Gambar 2.6.** Minyak mimba yang diperoleh dari hasil pengepresan biji mimba

### 2.3.2 Kandungan

Minyak biji mimba sebagai minyak nabati mengandung gliserida dan asam lemak dengan berbagai komponen sebagaimana tertera pada Tabel 2.4 berikut ini

**Tabel 2.4.** Kandungan asam lemak dan gliserida dalam minyak biji mimba

Komponen asam lemak (%)		Gliserida (%)	
<i>Palmitic acid</i>	14,9	<i>Fully saturated glycerides</i>	0,6
<i>Stearic acid</i>	14,4	<i>Tri-unsaturated glycerides</i>	22,0
<i>Arachidic acid</i>	1,3	<i>Stearodiolein</i>	34
<i>Oleic acid</i>	61,9	<i>Palmitodiolein</i>	26
<i>Linoleic acid</i>	7,5	<i>Oleopalmitostearin</i>	12
		<i>Oleodipalmitin</i>	5

[Sumber: Ketkar dan Ketkar, 1995]

Selain kandungan asam lemak dan gliserida, minyak biji mimba juga mengandung sulfur serta bahan-bahan yang bersifat insektisida, fungisida, spermisida dan antibakteri (Suswardana, *et.al.*, 2006; Sukrasno, 2003). Berbagai penelitian fitokimia melaporkan bahwa triterpenoid adalah komponen utama yang terkandung dalam tanaman mimba, baik dalam daun, biji, minyak biji, batang dan kulit pohon. Biji mimba dan minyak yang dihasilkan dari biji mimba memiliki kandungan triterpenoid yang paling tinggi (ATGA, 2001; Conrick, 1996; Vietmeyer, 1992).

Dari berbagai penelitian tentang kandungan bahan aktif dalam biji dan minyak biji mimba yang dievaluasi oleh *Australian Therapeutic Goods Administration* (ATGA), dilaporkan bahwa terdapat lebih kurang 100 macam triterpenoid dalam biji mimba dengan tidak kurang dari 30 macam di antaranya terkandung dalam minyak biji mimba (ATGA, 2001).

Kadar triterpenoid dalam minyak biji mimba yang diambil dari berbagai sampel di berbagai wilayah menunjukkan variasi yang cukup besar. Faktor yang diduga berpengaruh di antaranya adalah lokasi geografis, variabilitas genetik, kelembaban, cuaca, suhu, paparan sinar matahari, cara panen dan penyimpanan biji mimba, umur biji mimba, tingkat kekeringan biji, teknik pembuatan minyak, pH dan teknik ekstraksi (Suswardana, *et.al.*, 2006; Vietmeyer, 1992).

Selain azadiraktin, senyawa aktif lainnya adalah nimbin (anti-inflamasi, antipiretik, antihistamin, antimikotik, sitostatik), nimbidin (antibakteri, anti-ulserasi, analgetik, anti-inflamasi, antihistamin, anti-aritmia, antimikotik), gedunin (antimalaria, antimikotik), salanin (repelen, antimikotik) serta quercetin (antiprotozoa, antioksidan, anti-inflamasi, antihistamin, antibakteri, antimikotik) (SPIC-*Science Foundation*, 2004; Duke, 2001; Selvester, 1999; Conrick, 1996).

Ketkar dan Ketkar (1999) menemukan bahwa secara tunggal komponen triterpenoid sering tidak menunjukkan aktivitas biologis yang adekuat, sedangkan dalam keadaan tercampur dengan komponen lain, mereka secara sinergis menunjukkan aktivitas biologis yang adekuat.

### 2.3.3 Sifat Antimikotik

Banyak penelitian melaporkan bahwa minyak biji mimba memiliki efek antimikotik. Sifat antimikotik minyak biji mimba ditentukan oleh kandungan campuran triterpenoid yang terdiri atas 6-deasetil nimbin, azadiradion, nimbin, gedunin, salanin dan epoksiazadiradion, ditambah quercetin, yang secara bersama-sama menunjukkan efek antimikotik yang lebih poten dibandingkan senyawa tunggalnya (Suswardana, *et.al.*, 2006; Govindachari, *et.al.*, 1997).

Terkait dengan ketombe, efek antihistamin dan efek anti-inflamasi juga ditunjukkan oleh nimbin, nimbidin dan quercetin (SPIC-*Science Foundation*, 2004; Duke, 2001; Selvester, 1999; Conrick, 1996). Sinergi efek antihistamin, anti-inflamasi dan antimikotik diduga menyebabkan mimba efektif untuk terapi berbagai penyakit yang disebabkan atau terkait dengan jamur pada manusia, seperti pitiriasis sika (ketombe), tinea kapitis, tinea korporis, tinea kruris, tinea pedis, kandidiasis kutan maupun mukosa (Conrick, 1996).

Penelitian pendahuluan tentang efek antimikotik minyak mimba terhadap *Malassezia* sp. secara *in vitro* menunjukkan bahwa minyak mimba yang berasal dari daerah Cimanggu Bogor (diproduksi oleh Balitro), memiliki efek anti-*Malassezia* yang poten pada konsentrasi 5% (Suswardana, *et.al.*, 2006; Siswati, *et.al.*, 2005).

### 2.3.4 Tingkat Keamanan

Pada tes toksisitas terhadap itik, kelinci dan marmut, US-EPA (*United States – Environmental Protection Agency*) menyatakan bahwa minyak biji mimba tidak menunjukkan atau hanya sangat terbatas memberi efek toksik terhadap hewan coba (Vietmeyer, 1992). Hasil evaluasi US-EPA terhadap toksisitas minyak biji mimba adalah sebagai berikut: (1) LD<sub>50</sub> akut pada unggas (itik) terjadi pada dosis oral tunggal > 16 ml/kg BB selama 14 hari perlakuan, (2) toksisitas dermal akut dilakukan dengan mengoklusi 2 ml/kg BB minyak biji mimba pada kulit punggung

kelinci albino yang telah dicukur.  $LC_{50}$  baru terjadi pada dosis oklusi lebih dari 2 ml/kg BB; (3) uji iritasi kulit primer dilakukan dengan mengoklusi minyak biji mimba pada kulit punggung kelinci albino yang dicukur dan diabrasi. Terjadi reaksi iritasi ringan-sedang pada lokasi yang dicukur dan iritasi sedang-berat pada lokasi kulit yang diabrasi; (4) uji iritasi mata pada kelinci albino menunjukkan bahwa minyak biji mimba hanya menimbulkan iritasi ringan setelah perlakuan selama 7 hari; (5) uji sensitisasi dengan melakukan *patch test* pada punggung marmut selama 6 jam, dilakukan secara *alternate day* sampai total 9 kali aplikasi. Dosis *retest* dilakukan 14 hari kemudian, dibaca 24 jam kemudian. Minyak biji mimba tidak menyebabkan terjadinya sensitisasi (Suswardana, *et.al.*, 2006; Vietmeyer, 1992).

Hasil uji toksisitas yang dilakukan oleh ATGA (*Australian Therapeutic Goods Administration*), di antaranya adalah: (1)  $LD_{50}$  pada tikus wistar selama 24 jam terjadi pada dosis 11,8 g/kgBB; (2) uji toksisitas dermal yang dilakukan dengan pemberian minyak biji mimba 30% secara topikal di kulit tikus wistar dengan dosis sampai 600 mg/kg BB/hari selama 2 minggu tidak menyebabkan efek toksik pada tikus. Perubahan histologis yang terjadi hanya skuamasi sangat ringan, hiperkeratosis stratum korneum yang bersifat *dose-dependent* tanpa disertai reaksi peradangan (Suswardana, *et.al.*, 2006; ATGA, 2001).

## 2.4 Shampoo

Shampoo adalah produk kosmetik yang tidak hanya mengandung bahan pembersih rambut dan kulit kepala, tetapi juga mengandung bahan-bahan yang menyebabkan rambut tetap dalam keadaan baik dan indah setelah pemakaian shampoo (Wasitaatmadja, 1997). Fungsi utama shampoo adalah membersihkan rambut dan kulit kepala dari akumulasi sebum, debris dan residu dari sediaan *hair grooming* (Arora, *et.al.*, 2011).

Menurut Mottram dan Lees (2000), shampoo yang baik harus memenuhi beberapa persyaratan, antara lain:

- a. Menghilangkan sebum dan polutan dari rambut dan kulit kepala

- b. Menghilangkan residu dari sediaan *hair grooming*, misalnya *hair spray*, *styling lotion*, *styling gel*.
- c. Menghasilkan tingkat busa yang optimal untuk memuaskan pemakai.
- d. Menghasilkan rambut dalam kondisi yang memuaskan setelah dibilas agar mudah disisir dalam keadaan basah maupun kering.
- e. Berfungsi sebagai penghantar untuk deposisi bahan-bahan yang bermanfaat bagi rambut dan kulit kepala.
- f. Bersifat tidak toksik dan tidak iritatif terhadap rambut dan kulit kepala
- g. Tidak merusak jaringan mata jika mata terkena shampoo.

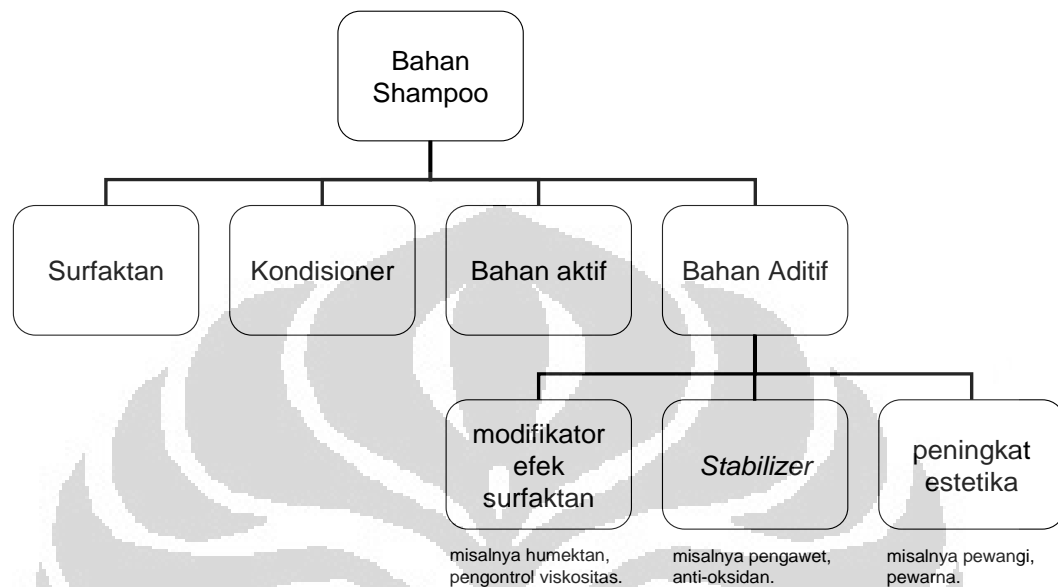
Berdasarkan jenisnya, Draelos (1995) membagi shampoo menjadi 5 (lima) macam, yaitu:

- a. Shampoo dasar, yaitu shampoo yang formulasinya dibuat sesuai dengan kondisi rambut pemakainya. Terdiri atas shampoo untuk rambut kering, normal, berminyak dan rambut rusak.
- b. Shampoo bayi, yaitu shampoo yang tidak menggunakan surfaktan atau bahan lain yang bersifat mengiritasi mata dan hanya mempunyai daya bersih sedang.
- c. Shampoo dengan pelembut, yaitu shampoo yang di dalamnya sekaligus sudah ditambahkan bahan kondisioner.
- d. Shampoo profesional, yaitu shampoo yang diperuntukkan bagi para penata rambut dalam menjalankan profesinya.
- e. Shampoo medik (*medicated shampoo*), juga dikenal sebagai shampoo antiketombe, mengandung bahan-bahan antiketombe. Penulis lain mendefinisikannya sebagai shampoo yang hanya bisa didapat dengan resep dokter dan dipakai untuk pengobatan (Handoko, 2002).

## 2.5 Komponen shampoo

Guna memenuhi persyaratan umum suatu shampoo, diperlukan komponen-komponen shampoo seperti detergen (surfaktan), kondisioner, bahan

aktif dan bahan aditif (pengontrol viskositas, penstabil busa, pengawet dan bahan tambahan lain misalnya pewangi, pewarna) (Bombeli, 2011; Trüeb, 2007).

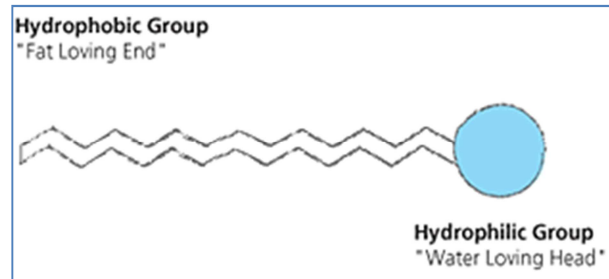


[Sumber: Trüeb, 2007; diolah kembali]

**Gambar 2.7.** Skema bahan-bahan shampoo

### 2.5.1 Surfaktan

Surfaktan atau *surfactant* (*surface active agent*) adalah suatu agen yang mampu mengubah antar-muka di antara 2 (dua) fase yang tidak bercampur. Surfaktan mampu menurunkan tegangan antar-muka antara udara dengan larutan yang mengandung surfaktan dalam air. Struktur surfaktan diibaratkan memiliki bagian yang hidrofilik atau lipofobik pada kepalanya dan bagian yang hidrofobik atau lipofilik pada ekornya.



[Sumber: Procter & Gamble, 2005]

**Gambar 2.8.** Struktur surfaktan

Surfaktan merupakan salah satu bahan dasar kosmetik yang paling penting. Secara umum surfaktan mempunyai fungsi sebagai bahan pembasah (*wetting agent*), deterjen atau bahan pembersih (*cleaning agent*), bahan pengemulsi (*emulsifying agent*) dan bahan pelarut (*solubilizing agent*). Pada sediaan shampoo, fungsi surfaktan lainnya adalah sebagai bahan pembusa (*foaming agent*) dan bahan pengental (*thickener*). Fungsi *conditioning* serta *substantivity* (*antistatic*) khusus diperankan oleh surfaktan kationik. Di antara semua fungsi tersebut, fungsi surfaktan yang paling utama pada sediaan shampoo adalah membersihkan rambut dan kulit kepala.

Berdasarkan muatannya, surfaktan dapat diklasifikasikan menjadi 4 (empat) golongan, yaitu surfaktan anionik, surfaktan kationik, surfaktan non-ionik dan surfaktan amfoterik.

Hampir semua formulasi shampoo menggunakan kombinasi dua atau lebih golongan surfaktan, misalnya kombinasi antara surfaktan anionik sebagai surfaktan primer yang berperan pokok sebagai agen pembersih dan agen pembusa, dan surfaktan amfoterik sebagai surfaktan sekunder atau ko-surfaktan (Bombeli, 2011). Selain untuk meningkatkan kualitas, penambahan surfaktan sekunder dimaksudkan untuk mengurangi efek negatif (efek iritasi) dari surfaktan primer (Scali-Snipes, 1999). Namun secara umum formulasi shampoo yang sederhana biasanya terdiri atas kombinasi 3 (tiga) golongan surfaktan, yaitu kombinasi surfaktan anionik (misalnya *lauryl sulfate* atau *lauryl ether sulfate*), surfaktan



amfoterik (misalnya *cocamidopropyl betaine*) dan surfaktan non-ionik (misalnya *cocamide DEA* atau *cocamide MEA*) (Arif, 2007).

### 2.5.1.1 Surfaktan Anionik

Surfaktan anionik merupakan surfaktan primer yang paling banyak dipakai pada sediaan shampoo, karena surfaktan ini mempunyai daya bersih dan kemampuan membusa yang sangat baik. Surfaktan anionik ini bermuatan negatif pada bagian kepalanya yang hidrofilik (Rieger, 2000).

Surfaktan anionik merupakan bahan pembersih dan pembusa serta *solubilizer* yang sangat baik. Beberapa contoh surfaktan anionik di antaranya *sulfonic acid salt* (*taurate*, *isethionate*, *olefin sulfonate*, *sulfosuccinate*), *sulfuric acid derivative* atau *sulfuric acid ester* atau *alcohol sulfate* (*sodium lauryl sulfate/ SLS*, *ammonium lauryl sulfate/ ALS*, *sodium laureth sulfate/ SLES*), *carboxylic acid* (*lactylate*), *acylated amino acid and peptide* dan *phosphoric acid derivative* atau *phosphoric acid ester* (Rieger, 2000).

### 2.5.1.2 Surfaktan Kationik

Surfaktan kationik adalah surfaktan yang bermuatan positif pada bagian kepalanya yang hidrofilik (Rieger, 2000). Pada dasarnya surfaktan kationik tidak kompatibel dengan surfaktan anionik. Surfaktan kationik juga tidak memiliki daya bersih yang baik dan bukan agen pembusa yang baik. Namun surfaktan kationik dapat dipakai dalam formulasi shampoo sebagai kondisioner. Muatan positif surfaktan kationik akan berikatan dengan rambut yang bermuatan negatif, sehingga rambut akan terasa lebih lembut dan mudah disisir. (Trüeb, 2007).

Surfaktan kationik berpotensi sebagai iritan kuat, sehingga surfaktan ini biasanya dipakai dalam konsentrasi kecil dan dikombinasi dengan surfaktan non-ionik yang tidak iritan (Trüeb, 2007). Beberapa contoh surfaktan kationik di

antaranya *alkylamine*, *alkylimidazoline*, *alkoxilated amine* dan *quaternary ammonium compound* (Rieger, 2000).

### 2.5.1.3 Surfaktan Non-ionik

Surfaktan non-ionik memiliki kepala hidrofilik yang tidak terionisasi, khususnya dalam air. Surfaktan non-ionik adalah golongan surfaktan yang paling lembut, kompatibel dengan semua golongan surfaktan dan sering dikombinasi dengan surfaktan anionik dan surfaktan amfoterik pada formulasi shampoo (Trüeb, 2007).

Surfaktan non-ionik merupakan bahan pembersih yang baik, *dispersing agent* dan *emulsifier*, namun bukan bahan pembusa yang baik (Trüeb, 2007). Beberapa contoh surfaktan non-ionik di antaranya *alcohol*, *alkanolamide*, *amine oxide*, *ester (glyceride, ethoxylated glyceride, polyglyceryl ester, sorbitan ester, carbohydrate ester, ethoxylated carboxylic acid, phosphoric acid triester)* dan *ether (ethoxylated alcohol, ethoxylated (propoxylated) polysiloxane, ethoxylated polypropilene oxide ether, alkyl glycoside)* (Rieger, 2000).

### 2.5.1.4 Surfaktan Amfoterik

Surfaktan amfoterik terdiri atas hidrokarbon rantai panjang (lipofilik) yang terikat pada bagian kepala hidrofilik yang bermuatan positif dan negatif (*zwitter-ionic*) (Rieger, 2000). Surfaktan ini biasanya akan bersifat kationik pada pH rendah dan akan bersifat anionik pada pH yang lebih tinggi (Trüeb, 2007). Pada titik isoelektrik, akan bermuatan positif dan negatif (amfoterik sejati), dengan aktivitas antar-muka yang minimum dan solubilitas yang maksimum (Salager, 2002).

Surfaktan amfoterik yang biasanya dikombinasi dengan surfaktan anionik, berfungsi untuk mengoptimalkan kerja surfaktan anionik (meningkatkan busa dan viskositas) dan mengurangi kemungkinan efek samping iritasi dari surfaktan

anionik. Surfaktan amfoterik mempunyai tolerabilitas yang sangat baik pada kulit dan membran mukosa, bersifat *conditioning* serta tidak menyebabkan pedih pada mata, namun sayangnya harganya agak mahal. Beberapa contoh surfaktan amfoterik di antaranya *imidazoline derivative* (*cocoamphocarboxyglycinate*, *cocoamphoacetate*) dan *alkylamidobetaine* serta *alkylbetaine* (Mottram dan Lees, 2000).

### 2.5.2 Kondisioner

Saat ini, hampir semua shampoo berisi kondisioner (*shampoo 2-in-1*) untuk memenuhi keinginan pemakai shampoo bahwa rambutnya menjadi halus setelah keramas. Kebanyakan kondisioner yang digunakan adalah surfaktan kuartener (*quat*) bermuatan positif yang dapat menetralkan elektrisitas statik dari kutikula rambut yang bermuatan negatif. *Quat* juga mengandung kelompok lemak yang dapat memudahkan menyisir rambut dan mengkilatkan rambut (Bombeli, 2011).

### 2.5.3 Bahan Aktif

Bahan aktif ditambahkan pada shampoo sesuai dengan jenis shampoo yang dibutuhkan atau kegunaan shampoo secara spesifik. Bahan aktif yang dipakai dapat berupa bahan sintetik ataupun bahan alam (Bombeli, 2011), misalnya ekstrak tumbuhan, minyak nabati dan sebagainya.

### 2.5.4 Bahan Aditif

Bahan aditif terdiri atas berbagai jenis seperti bahan modifikator efek surfaktan (misalnya pelembab atau humektan, pengental, agen pengontrol viskositas), bahan penstabil produk (misalnya pengawet, pengelat, *UV absorber*, antioksidan, *buffering agents*, *dispersing agents*, ko-solven) dan bahan untuk

memperbaiki penampilan produk (misalnya pewangi, pewarna) serta bahan aditif khusus (misalnya vitamin, protein) (Arif, 2007).

## 2.6 Formulasi Shampoo

Formulasi shampoo yang baik harus mampu memberikan keuntungan bagi pemakai, misalnya daya bersih yang baik terhadap rambut, efek hidrasi, efek *conditioning* dan antistatik, kemudahan menyisir rambut dan pemenuhan aspek estetika lain (aroma, efek mengkilatkan rambut, efek *body* pada rambut) (Arif, 2007).

Pada penelitian ini, akan dibuat formulasi shampoo antiketombe yang bukan hanya efektif terhadap ketombe, tetapi juga memenuhi persyaratan shampoo secara umum dan memberikan keuntungan bagi pemakai. Bahan-bahan eksipien yang digunakan berupa air bebas ion, *sodium laureth sulfate*, *cocamidopropyl betaine*, *coco-glucoside*, *guar hydroxypropyltrimonium chloride*, gliserin, *PEG-7 glyceryl cocoate*, *PEG-40 hydrogenated castor oil*, *cocamide DEA*, *acrylates copolymer*, vitamin E dan *essential oil blend*.

### 2.6.1 Air Bebas Ion

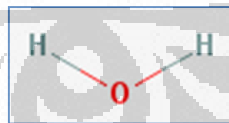
Komponen utama sediaan shampoo adalah air ( $H_2O$ ). Air merupakan suatu zat cair jernih, tidak berwarna, tidak berasa dan tidak berbau (NCBI 2004), yang memiliki berat molekul 18, titik lebur  $0^\circ C$  dan titik didih  $100^\circ C$  (Hale dan Hunter 2001). Air berfungsi sebagai pelarut bahan-bahan shampoo dan sebagai pengencer (*diluent*) agar tidak terlalu kental dan pH tidak terlalu tinggi.

Dalam memproduksi shampoo, sebaiknya dihindari pemakaian air biasa, karena air biasa mengandung ion-ion dan garam-garam mineral seperti kalsium bikarbonat, magnesium sulfida dan sodium klorida, yang dapat mengganggu stabilitas dan performansi suatu produk. Selain itu, air biasa yang mengandung ion-ion bebas akan dapat mendeaktivasi surfaktan anionik.

Jenis air yang umum digunakan dalam pembuatan shampoo adalah air bebas ion (*deionized water*) atau air bebas mineral (*demineralised water*). Selain itu, biasa digunakan untuk berbagai aplikasi di bidang medis, laboratorium, farmasi dan kosmetik (Alelsto 2010). Air bebas ion mempunyai tingkat kemurnian yang lebih tinggi dibandingkan air suling, karena air suling biasanya masih mengandung mineral *trace element* yang terlarut di dalamnya.

Air bebas ion diproduksi dengan membuang semua ion dan mineral dalam air melalui proses pertukaran ion. Ion-ion metal seperti sodium, potasium, kalsium, magnesium dan tembaga akan ditukar dengan ion hidrogen dengan mengalirkannya melalui resin yang dibuat secara khusus. Pada saat yang bersamaan, ion-ion bermuatan negatif seperti klorida, bromida, sulfat dan nitrat akan ditukar dengan ion hidroksil. Ion hidrogen ( $H^+$ ) dan ion hidroksil ( $OH^-$ ) yang dihasilkan secara seimbang akan membentuk air ( $H_2O$ ) (Lautenschläger 2005).

Pemakaian air bebas ion dalam formulasi shampoo dimaksudkan untuk meminimalkan kontaminasi ion terhadap suatu produk, sehingga memiliki reaktivitas kimiawi yang rendah, mampu meningkatkan performansi shampoo dengan meningkatkan pembusaan (*lathering*), daya sebar (*spreadability*) dan pembilasan (*clean rinsing*).



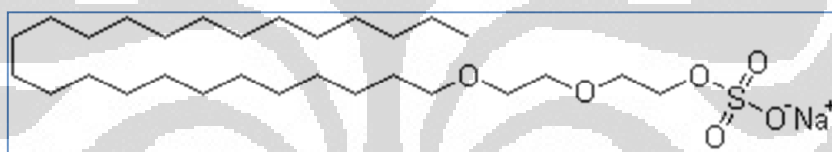
[Sumber: NCBI, 2004]

**Gambar 2.9.** Rumus bangun air bebas ion yang sama dengan rumus bangun air biasa

### 2.6.2 Sodium Laureth Sulfate

*Sodium laureth sulfate* atau *sodium lauryl ether sulfate* (SLES) atau *sodium 2-(2-dodecyloxyethoxy)ethyl sulphate* adalah salah satu contoh surfaktan anionik yang telah digunakan secara luas sebagai surfaktan primer pada produk kosmetik. *Sodium laureth sulfate* juga merupakan detergen atau agen pembersih yang baik, *emulsifier*, *wetting agent* dan *foaming agent* yang baik dan murah (INCI Directory, 2010).

*Sodium laureth sulfate* berbentuk pasta yang berwarna transparan hingga kekuningan (BASF, 2011), umumnya memiliki rumus molekul  $C_{12}H_{25}O(C_2H_4O)_2SO_3Na$  (Chemblink, 2012) atau  $C_{16}H_{33}NaO_6S$ , dan mempunyai berat molekul 376.48439 [g/mol] (NCBI, 2008).



[Sumber: Chemblink, 2012]

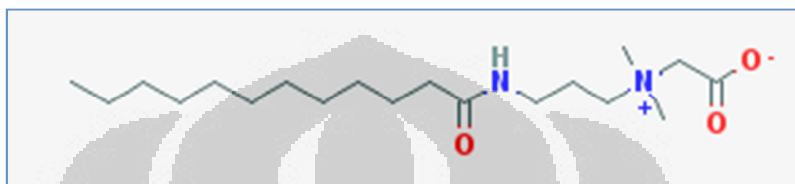
**Gambar 2.10.** Rumus bangun *sodium laureth sulfate*

### 2.6.3 Cocamidopropyl Betaine

*Cocamidopropyl betaine* atau *2-[3-(dodecanoylamino)propyl-dimethylazaniumyl]acetate* adalah salah satu contoh surfaktan amfoterik yang dapat berperan sebagai ko-surfaktan dan bekerja sinergistik dengan surfaktan anionik. *Cocamidopropyl betaine* merupakan surfaktan yang sangat lembut dengan kekuatan sedang. Selain bersifat sebagai surfaktan, juga bersifat sebagai agen pembersih, *emulsifier*, *antistatic agent*, *viscosity controller*, *foam booster*, dan kondisioner (INCI Directory, 2009).

*Cocamidopropyl betaine* merupakan derivat *cocamide* dan *glycine betaine* (Pickart, 2012), yang memiliki rumus molekul  $C_{19}H_{38}N_2O_3$ , berat molekul

342.51662 (NCBI, 2005), berbentuk cairan berwarna jernih hingga kuning muda agak keruh dan tidak berbau (BASF, 2011). *Cocamidopropyl betaine* bersifat amfoterik pada pH netral dan pH alkali, tetapi akan bersifat kationik pada pH asam. Gugus *quaternized nitrogen atom* menyebabkan surfaktan ini selalu bermuatan positif (Salager, 2002).



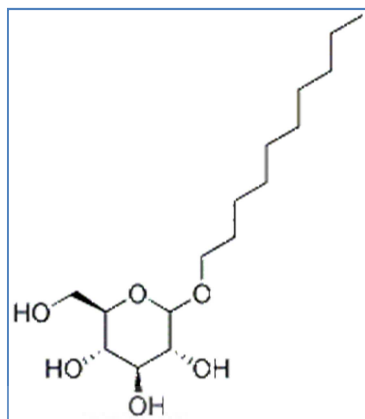
[Sumber: NCBI, 2005]

**Gambar 2.11.** Rumus bangun *cocamidopropyl betaine*

#### 2.6.4 *Coco Glucoside*

*Coco glucoside* merupakan surfaktan non-ionik yang lembut dan bersifat *biodegradable* dengan toksisitas dan daya iritasi yang rendah (Mottram dan Lees, 2000). *Coco glucoside* dibuat dari C<sub>8</sub>-C<sub>16</sub> *fatty alcohol glucoside* (Cognis, 2004), hasil reaksi antara minyak kelapa (*coconut-derived fatty alcohol*) dengan gula buah (EWG Cosmetics Database, 2012).

*Coco glucoside* sering digunakan sebagai ko-surfaktan, karena dapat berfungsi sebagai bahan pembusa, *emulsifier* dan kondisioner serta bersifat ramah lingkungan. *Coco glucoside* berbentuk cairan kental berwarna kuning muda agak keruh (BASF, 2011), dengan berat molekul 320.42168 dan mempunyai rumus molekul C<sub>16</sub>H<sub>32</sub>O<sub>6</sub> (Waters, 2012).



[Sumber: ChemNet, 2012]

**Gambar 2.12.** Rumus bangun *coco glucoside*

### 2.6.5 *Guar Hydroxypropyltrimonium Chloride*

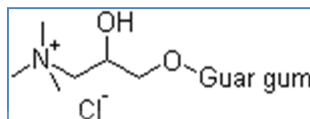
*Guar hydroxypropyltrimonium chloride* (GHPTC) merupakan salah satu polimer kationik yang tersering digunakan pada industri kosmetik, yang pada dasarnya merupakan surfaktan kationik (*quaternary compound*). Kegunaan GHPTC yang paling utama adalah sebagai kondisioner atau *conditioning agent* yang bersifat *self-hydrating* pada produk *rinse-off*, seperti pada produk shampoo *2-in-1*, kondisioner rambut dan *body wash*. Bahan ini juga berperan penting dalam deposisi bahan-bahan aktif, sehingga membantu penghantaran bahan aktif ke dalam kulit dan rambut (Fevola, 2012).

Selain bersifat *conditioning*, bahan ini bersifat *antistatic*, *film forming*, *viscosity controlling* (INCI Directory, 2009) dan akan meningkatkan kualitas busa, membentuk sawar protektif yang menjaga kelembaban kulit dan memudahkan rambut disisir (meningkatkan *wet and dry combability*) (Simunovich, 2010). Fungsi-fungsi tersebut dapat dicapai karena kemampuan berikatan dengan permukaan rambut melalui muatan elektrostatis.

*Guar hydroxypropyltrimonium chloride* atau *guar gum, 2-hydroxy-3-(trimethylammonio)propyl ether, chloride* atau *guar gum, ether with 3-chloro-2-hydroxypropyltrimethylammonium chloride* berbentuk serbuk halus berwarna



putih kekuningan (BASF, 2011), memiliki rumus molekul  $C_6H_{16}N-O_2 \cdot xCl \cdot x$ -*Unspecified* (NIH, 2011) dan merupakan derivat guar gum alami yang larut dalam air (Pickart, 2012).



[Sumber: Guidechem, 2011]

**Gambar 2.13.** Rumus bangun *Guar hydroxypropyltrimonium chloride*

### 2.6.6 Gliserin

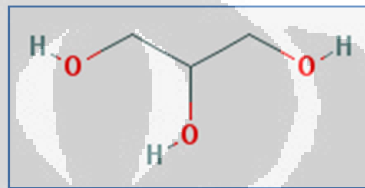
Gliserin merupakan bahan yang paling umum dipakai setelah air dalam produk kosmetik selama lebih dari dua dekade dan terbukti aman (Fevola, 2011). Gliserin atau gliserol merupakan suatu humektan dan emolien yang sering ditambahkan ke dalam produk kosmetik dengan rumus empiris  $C_3H_8O_3$ , berat molekul 92,09382 (NCBI, 2004) dan melebur pada suhu  $17,8^\circ C$  (Alvarez-Núñez dan Medina, 2009). Gliserin berbentuk cairan seperti sirup yang tidak berwarna hingga berwarna kekuning-kuningan, rasa manis, tidak berbau, higroskopis, larut dalam alkohol dan air, tetapi tidak larut dalam eter dan kloroform (Tano, 1999).

Gliserin adalah suatu *trihydroxy sugar alcohol* yang merupakan produk intermediat dari metabolisme lipid dan karbohidrat (NCBI, 2004). Gliserin merupakan komponen penting dari sebagian besar lipid, yang umumnya diperoleh secara alami dari saponifikasi lemak, hidrolisis lemak dan minyak atau fermentasi gula (Pickart, 2012) atau disintesis dari *propylene alcohol* (Roth, 2011).

Sebagai humektan, gliserin mampu mencegah penguapan air dari sel kulit, karena dapat menarik atau mengikat air dari udara ke dalam kulit, sehingga keseimbangan air dalam kulit dan kelembaban kulit dapat terjaga (Pickart, 2012). Bahan ini juga berfungsi sebagai emolien yang dapat memperbaiki kelembaban

dan kelembutan kulit (Roth, 2011) serta mempercepat pemulihan fungsi sawar kulit (Fluhr, *et.al.*, 1999).

Pemakaian gliserin pada formulasi shampoo tidak hanya bertujuan sebagai humektan dan emolien, namun lebih dimaksudkan sebagai *wetting agent* dan *dispersing agent*, agar *guar hydroxypropyltrimonium chloride* tidak menggumpal, lebih cepat terdispersi dalam air.



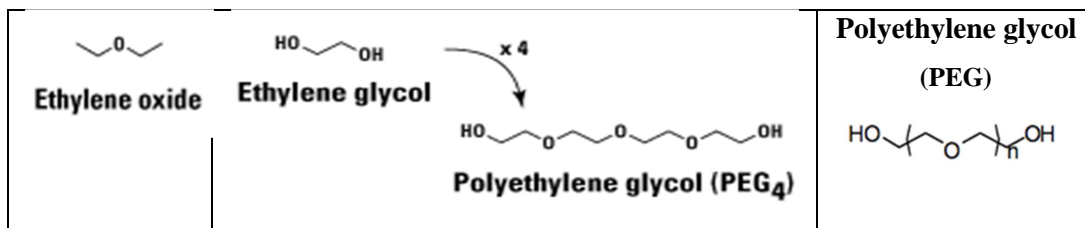
[Sumber: NCBI, 2004]

**Gambar 2.14.** Rumus bangun gliserin

### 2.6.7 Polyethylene Glycol (PEG)

*Polyethylene glycol* atau *polyoxyethylene glycol* (PEG) merupakan senyawa *polyether* atau polimer kondensasi dari *ethylene oxide* dan air, bersifat larut dalam air dengan rumus umum  $\text{H}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{OH}$ , di mana  $n$  adalah jumlah rata-rata grup *oxyethylene* yang berkisar antara 4 hingga 180. Senyawa murni dengan berat molekul rendah yang berkisar antara  $n=2$  hingga  $n=4$  berturut-turut adalah *diethylene glycol*, *triethylene glycol* dan *tetraethylene glycol*.

Senyawa PEG dengan berat molekul rendah dapat mencapai berat molekul kurang dari atau sama dengan 700 dan memiliki ciri-ciri berupa cairan kental tidak berwarna, tidak berbau dengan titik beku mulai dari  $-10^\circ\text{C}$  (*diethylene glycol*). Sementara senyawa terpolimerisasi dengan berat molekul yang lebih tinggi dari 1000, misalnya PEG 2000 yang berat molekulnya 2000 (Wallick, 2009), mempunyai ciri-ciri berupa *wax like solid* dengan titik lebur hingga  $67^\circ\text{C}$  ( $n=180$ ).



[Sumber: Thermo Fisher Scientific Inc., 2012]

**Gambar 2.15.** Rumus bangun *ethylene oxide*, *ethylene glycol* dan *polyethylene glycol*

### 2.6.7.1 PEG-7 Glyceryl Cocoate

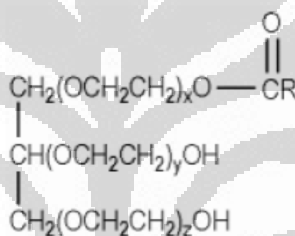
*PEG-7 glyceryl cocoate* atau *Polyethyleneglycol monoalkylate (PEG monoalkylate)* atau *PEG-7 coconut glyceride* atau *polyol coconut fatty acid ester* merupakan suatu minyak hidrofilik yang pada dasarnya merupakan surfaktan non-ionik, berfungsi utama sebagai *co-emulsifier* atau mempunyai kemampuan sebagai *oil-in-water emulsifier* (INCI Directory, 2009). Selain itu, bahan ini berfungsi sebagai *lipid layer enhancer* atau *refatting agent* pada sediaan surfaktan pembersih rambut dan kulit (BASF, 2011), dan *solubility promoter* untuk minyak esensial dan bahan aktif (Cognis, 2004) serta sebagai *rheological agent* dan *irritation mollifying agent*.

*Lipid layer enhancer* dari *PEG-7 glyceryl cocoate* berfungsi sebagai pelembab (*moisturizer*) atau emolien yang dapat merestorasi hilangnya lipid dari kulit saat kulit dibersihkan dan menjaga rambut dari kekeringan saat rambut dibersihkan (Cognis, 2012). Sedangkan fungsi *solubility promoter* pada emulsi *oil-in-water* memiliki arti bahwa *PEG-7 glyceryl cocoate* mampu membuat partikel minyak esensial atau bahan aktif menjadi sangat kecil yang dapat dilewati cahaya, sehingga sediaan emulsi menjadi jernih (mikroemulsi).

*PEG-7 glyceryl cocoate* adalah *PEG ether* dari *glyceryl cocoate* yang merupakan polimer sintetik berbasis PEG (*polyethylene glycol*) dan asam lemak rantai pendek yang berasal dari minyak kelapa (EWG Cosmetics Database, 2012),

yang termasuk dalam golongan *low ethoxylated glyceryl ester* atau *ethoxylated mono- and diglyceride* (Zocchi, 2009) memiliki bentuk berupa minyak cair berwarna kuning muda jernih yang tidak berbau (BASF, 2011), dengan berat molekul 580 g/mol.

Sesuai dengan namanya, *PEG-7 glyceryl cocoate* dihasilkan dari reaksi antara 7 molekul PEG (*polyethylene glycol*) dengan 1 molekul asam lemak yang berasal dari minyak kelapa. Semakin banyak jumlah molekul PEG yang direaksikan atau ter-etoksilasi, maka solubilitasnya semakin meningkat (Zocchi, 2009).



[Sumber: Cognis, 2012]

**Gambar 2.16.** Rumus bangun *PEG-7 glyceryl cocoate* (RCO- adalah asam lemak yang berasal dari minyak kelapa dan  $x+y+z$  mempunyai jumlah rata-rata 7)

#### 2.6.7.2 PEG-40 Hydrogenated Castor Oil

*PEG-40 hydrogenated castor oil* adalah derivat *polyethylene glycol* (PEG) dari *hydrogenated castor oil* (minyak jarak yang telah mengalami proses hidrogenasi), diperoleh dari reaksi *hydrogenated castor oil* dengan *ethylene oxide* (BASF, 2006). Bahan ini bersifat larut dalam air, yang merupakan surfaktan non-ionik yang dapat berfungsi sebagai *emulsifier o/w* (*oil-in-water*) dan *solubilizer* untuk minyak esensial dan bahan aktif serta kondisioner pada shampoo (INCI Directory, 2011).

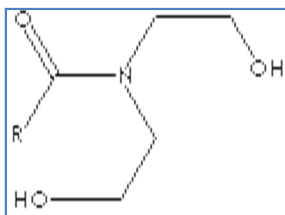
*PEG-40 hydrogenated castor oil* berbentuk pasta cair berwarna putih kekuningan, tidak berbau atau sedikit berbau lemak dan memiliki rumus molekul  $C_{57}H_{110}O_9(CH_2CH_2O)_n$ . Jumlah rata-rata *ethylene oxide* (EO) yang direaksikan sebesar 40 unit atau 40 mol EO (*The Personal Care Products Council, 2012*), memiliki berat molekul sebesar 40, sehingga sangat minimal diabsorpsi kulit (Erin, 2009).

Peran utama *PEG-40 hydrogenated castor oil* adalah sebagai *emulsifier* dan *solubilizer* untuk bahan-bahan hidrofobik. Efektivitasnya sebagai *solubilizer* melebihi efektivitas *ethoxylated triglyceride* (Naughton, 2001).

### 2.6.8 Cocamide DEA

*Cocamide DEA* (*Diethanolamine*) atau *coconut fatty acid diethanolamide* adalah derivat asam lemak *diethanolamine* (DEA), merupakan surfaktan non-ionik yang sering dipakai dalam formulasi kosmetik sebagai pengental, pengontrol viskositas, peningkat busa, *emulsifier*, penstabil emulsi dan humektan atau emolien (INCI Directory, 2009). Pada sediaan shampoo, peran utama *cocamide DEA* adalah sebagai pengental dan pengontrol viskositas (*The Personal Care Products Council, 2012*).

*Cocamide DEA* berbentuk cairan berwarna kuning transparan dengan bau yang khas (Cognis, 2009) dan memiliki rumus molekul  $CH_3(CH_2)_n C(=O)N(CH_2CH_2OH)_2$  (Waters, 2012). Komponen *diethanolamine* (DEA) dapat membentuk nitrosamin yang bersifat karsinogenik. Namun berdasarkan penelitian, para ahli menyimpulkan bahwa *cocamide DEA* aman dipakai pada produk *rinse-off* dan aman pada konsentrasi 10% pada produk *leave-on* (CIR Expert Panel, 1996).



[Sumber: Chemicalland21, 2012]

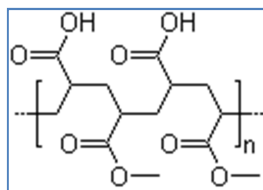
**Gambar 2.17.** Rumus bangun *Cocamide DEA*

### 2.6.9 *Acrylates Copolymer*

*Acrylates copolymer* adalah suatu polimer emulsi akrilik (*2-propenoic acid, 2-methyl-, polymer with ethyl 2-propenoate and methyl 2-methyl-2-propenoate*) atau suatu *amine resin-modified acrylic copolymer* yang bersifat antistatik, *binding*, dan *film-forming* pada sediaan kosmetik. Fungsi utamanya pada sediaan shampoo adalah sebagai *rheology modifier* (INCI Directory, 2009; Waters, 2011), juga berfungsi sebagai pengental, *suspending agent* dan *stabilizing agent* serta *co-emulsifier* pada formulasi sediaan pembersih dengan kadar surfaktan yang tinggi. Semakin tinggi kadar surfaktan, maka akan semakin tinggi efisiensi *acrylates copolymer* (Lubrizol, 2007).

*Acrylates copolymer* kompatibel dengan semua golongan surfaktan dan polimer kationik, yang memungkinkan sediaan shampoo yang dihasilkan menjadi transparan pada pH normal (Lubrizol, 2007).

*Acrylates copolymer* berbentuk cairan kental berwarna putih susu yang sedikit berbau akrilik, mengandung 30% polimer aktif dalam air (Lubrizol, 2011), dan memiliki rumus molekul  $(C_5H_8O_2.C_5H_8O_2.C_4H_6O_2)_x$  (Lookchem, 2008).



[Sumber: Lookchem, 2008]

**Gambar 2.18.** Rumus bangun *acrylates copolymer*

### 2.6.10 Vitamin E

Vitamin E atau *alpha-tocopherol* (*α-tocopherol*) adalah salah satu jenis anti-oksidan yang larut dalam lemak yang banyak digunakan dalam sediaan kosmetik. Pemakaian anti-oksidan dalam produk kosmetik dibutuhkan untuk mencegah ketengikan atau mencegah auto-oksidasi lemak atau minyak, sehingga akan menjaga stabilitas produk dan meningkatkan *shelf-life* produk tersebut (Dobos, 2011).

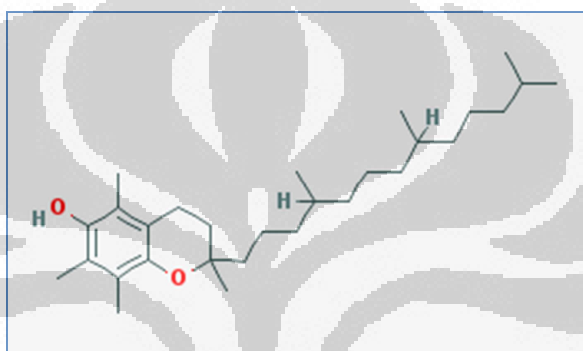
Selain mencegah auto-oksidasi lemak atau minyak, vitamin E berfungsi sebagai anti-oksidan yang mencegah dekomposisi lapisan lemak pada membran sawar kulit dan melindungi kulit dan rambut dari kerusakan akibat radikal bebas, terutama akibat sinar ultraviolet (Kretz, 2001).

Secara keseluruhan ada 8 (delapan) bentuk dasar dari molekul vitamin E, yaitu *α-tocopherol*, *β-tocopherol*, *γ-tocopherol*, dan *δ-tocopherol*; serta *α-tocotrienol*, *β-tocotrienol*, *γ-tocotrienol*, dan *δ-tocotrienol* (Spitzer, 2007).

Berdasarkan asalnya, vitamin E dibagi ke dalam bentuk sintetis dan alami yang diisolasi dari tumbuhan. Vitamin E alami biasanya berbentuk *d-α-tocopherol* atau *RRR-α-tocopherol*, sedangkan vitamin E sintetis umumnya dibentuk dari sintesis kimia dari *α-tocopherol* yang menghasilkan campuran 8 stereoisomer yang berbeda, yaitu *dl-α-tocopherol* atau *all-rac-α-tocopherol* (1 isomer berupa *d-α-tocopherol* dan selebihnya berupa 7 stereoisomer dengan konfigurasi molekul yang berbeda) (Begoun, 2008; Spitzer, 2007).

Pada sediaan kosmetik, biasanya dipakai vitamin E sintetik sebagai anti-oksidan, karena vitamin E sintetik banyak tersedia di pasaran dan harganya lebih murah dibandingkan vitamin E alami (Mukhopadhyay, 2007).

Vitamin E berbentuk minyak cair kental berwarna kuning jernih dan tidak berbau. Vitamin E mempunyai rumus molekul  $C_{29}H_{50}O_2$  dan berat molekul 430,7061 (NCBI, 2005). Kekuatan anti-oksidan vitamin E lebih lemah dibandingkan BHA dan BHT, namun vitamin E lebih bersifat 'skin friendly' (Dobos, 2011).



[Sumber: NCBI, 2005]

**Gambar 2.19.** Rumus bangun vitamin E

### 2.6.11 *Essential Oil Blend*

Penggunaan *essential oil blend* atau racikan/ campuran minyak esensial pada sediaan shampoo dimaksudkan sebagai parfum yang bisa memberikan aroma yang menyenangkan, berkhasiat sebagai aromaterapi dan menyamarkan bau yang tidak enak dari suatu sediaan shampoo. Sediaan shampoo yang mengandung bahan aktif minyak biji mimba memiliki bau yang tidak enak seperti bau bawang putih yang tengik, yang seringkali tidak bisa ditolerir oleh pengguna (Bradtke, 2007). Bau khas minyak biji mimba tersebut sangat sulit disamarkan dengan pemberian parfum sintetik.

Aroma citrus dari beberapa minyak esensial jeruk-jerukan dapat menyamarkan bau minyak biji mimba. Selain itu, ada beberapa minyak esensial



yang dapat menyamarkan bau minyak biji mimba, di antaranya adalah minyak lavender, minyak nilam dan minyak sereh (Lanz, 2003). Minyak esensial lain seperti minyak *ylang-ylang*, kenanga, minyak *rose* (minyak mawar), minyak *rose geranium* dan minyak cendana juga dapat menyamarkan bau minyak biji mimba (Bradtke, 2007).

Guna mengoptimalkan efek penyamaran bau minyak biji mimba, setidaknya dibutuhkan suatu campuran minyak esensial (*essential oil blend*) yang terdiri atas 1 minyak esensial yang termasuk kategori *top notes*, 1 minyak esensial yang termasuk kategori *middle notes* dan 1 minyak esensial yang termasuk kategori *base notes*. *Top notes* adalah golongan minyak esensial yang paling cepat menguap dalam waktu 1-2 jam dan paling cepat tercium karena memiliki volatilitas yang tinggi (misalnya minyak jeruk, minyak *petitgrain*, minyak lemon, minyak *peppermint*, minyak kayuputih). *Middle notes* adalah golongan minyak esensial yang menguap dalam waktu 2-4 jam dan merupakan komponen utama suatu *aromatherapy blend* (misalnya minyak lavender, minyak *rosemary*, minyak *chamomile*, minyak *mellisa*). Sedangkan *base notes* adalah golongan minyak esensial yang menguap dalam waktu lebih dari 4 jam sampai beberapa hari dan bersifat fiksatif sehingga aroma dapat bertahan lebih lama (misalnya minyak *ylang-ylang*, minyak kenanga, minyak melati, minyak nilam, minyak cendana) (Bell, 2003; McGuinness, 2003; Wildwood, 2001).

Menurut *International Fragrance Association* atau IFRA (2012), konsentrasi parfum dalam suatu produk dibatasi sekitar 2%, namun pemakaian minyak esensial sebagai parfum dalam suatu sediaan kosmetik umumnya berkisar pada konsentrasi 1%. *The Research Institute for Fragrance Materials* (RIFM) menyatakan bahwa secara umum batas keamanan aplikasi minyak esensial pada tubuh adalah sebesar 2,5% atau dapat lebih dari 2,5% untuk tujuan spesifik, namun perlu diberikan perhatian khusus terhadap minyak esensial yang bersifat neurotoksik, iritan dan yang berpotensi sebagai *sensitizer* (Burfield, 2000).

### 2.6.11.1 Minyak *Petitgrain Combava*

Minyak esensial *petitgrain combava* atau minyak esensial daun jeruk purut dihasilkan dari penyulingan atau distilasi (umumnya distilasi uap langsung) daun *Citrus hystrix* DC. Tanaman *Citrus hystrix* DC merupakan tanaman asli Indonesia yang banyak tumbuh di Indonesia, Malaysia, Thailand dan Madagascara (Akma, 2007).

Minyak *petitgrain combava* berwujud cairan bening berwarna kuning pucat hingga kuning kehijauan (McMahon, 2009); dan termasuk dalam golongan *top notes* dengan karakteristik aroma *citrus* yang kuat, *sweet* dan *balsamic*, yang bersifat meningkatkan *mood*, menyegarkan dan juga menenangkan (Akma, 2007). Konstituen utama minyak ini di antaranya adalah *citronellal* (sekitar 80%), *citronellol* (10%), *nerol* dan *farnesol* (Akma, 2007; Singh dan Singh, 2002; Sato, *et.al.*, 1990).

Selain berguna sebagai pewangi ataupun parfum (INCI Directory, 2009), minyak *petitgrain* memiliki sifat larvasidal (Susilowati, 2009), antiradang, antiseptik (Akma, 2007), antibakterial, antifungal (Yunus, 2009), namun tidak bersifat anti-*Malassezia* (Lee, *et.al.*, 2010).

Berbeda dengan minyak jeruk-jerukan lain, minyak *petitgrain combava* mempunyai potensi fototoksik yang sangat minimal, karena kandungan *furocoumarin* (psoralen) dalam minyak *petitgrain combava* sangat rendah. Menurut IFRA, penggunaan minyak *petitgrain combava* sebagai pewangi kosmetik perlu dibatasi (tidak lebih dari 1%), mengingat minyak ini juga dapat mengakibatkan sensitisasi pada orang-orang dengan hipersensitivitas (Luebke, 2011).

Minyak *petitgrain combava* dapat bercampur baik dengan minyak basil, minyak kenanga, minyak *ylang-ylang*, minyak jeruk, minyak lemon, minyak sereh, minyak lavender, minyak *rosemary*, minyak kayuputih, minyak *frankincense* dan minyak *palmarosa* (McMahon, 2009)

### 2.6.11.2 Minyak Lavender

Minyak esensial lavender diperoleh dari penyulingan atau distilasi (umumnya distilasi uap langsung) bunga yang berasal dari genus *Lavandula*, terutama species *Lavandula angustifolia* Mill. Tanaman *Lavandula angustifolia* Mill merupakan tanaman asli daerah Mediterania dari Eropa Selatan dan banyak diproduksi di Perancis (Wildwood, 2001). Sekarang tanaman ini sudah bisa dibudidayakan dan juga diproduksi minyaknya di Indonesia.

Minyak lavender merupakan salah satu minyak esensial yang paling terkenal, paling banyak diteliti dan paling banyak dimanfaatkan. Minyak ini berwujud cairan bening dengan warna bervariasi antara tidak berwarna hingga kuning pucat, termasuk dalam kelompok *balancing oil* dengan karakteristik aroma *floral* dan *sweet* yang bersifat meningkatkan *mood*, menyegarkan dan juga menenangkan dan termasuk dalam golongan antara *middle notes* – *top notes* (McGuinness, 2003; Wildwood, 2001). Konstituen utama minyak ini di antaranya adalah *linalool*, *linalyl acetate*, *1,8-cineole*,  $\beta$ -*ocimene* (cis- dan trans-), *terpinen-4-ol*, dan *camphor* (Cavanagh dan Wilkinson, 2002)

Selain berguna sebagai pewangi, minyak lavender terbukti memiliki sifat antidepresan, sedatif, insektisidal, pestisidal, vermifugal, analgetik, antispasmodik, hipotensif, antioksidan, antiseptik, antibakterial, antifungal (Lis-Balchin, 2006; McGuinness, 2003; Cavanagh dan Wilkinson, 2002; Wildwood, 2001), namun tidak bersifat anti-*Malassezia* (Lee, *et.al.*, 2010).

Melalui uji klinis, minyak lavender terbukti dapat meningkatkan pertumbuhan rambut secara signifikan pada 70% subjek penelitian yang mengaplikasikan minyak lavender pada kulit kepalanya dengan frekuensi 3 kali perminggu. Sementara kelompok kontrol yang memakai minyak *almond* tidak menunjukkan peningkatan pertumbuhan rambut (Hopkins, 2011). Hal ini diperkuat dengan hasil uji klinis lain yang menyimpulkan bahwa campuran minyak *rosemary*, minyak *cedarwood*, minyak *thyme* dan minyak lavender yang diaplikasikan pada kulit kepala penderita alopecia areata mampu meningkatkan

pertumbuhan rambut secara signifikan dibandingkan kelompok kontrol (Cavanagh dan Wilkinson, 2002).

Minyak lavender tidak berpotensi sebagai iritan maupun *sensitizer*, karena itu dapat digunakan sebagai pewangi hingga konsentrasi 16% (Dweck, 2009; Wildwood, 2001). Minyak lavender aman dipakai oleh bayi, anak-anak serta wanita hamil dan menyusui. Namun tetap diperlukan kehati-hatian mengingat tetap ada sedikit kemungkinan terjadinya sensitisasi pada orang-orang dengan hipersensitivitas (Lis-Balchin, 2006).

Minyak lavender dapat bercampur baik dengan minyak jeruk, minyak *petitgrain*, minyak *bergamot*, minyak *geranium*, minyak *clary sage*, minyak kenanga, minyak *ylang-ylang* dan lain-lain (McGuinness, 2003; Wildwood, 2001).

### 2.6.11.3 Minyak Kenanga

Minyak esensial kenanga diperoleh dari penyulingan atau distilasi (umumnya distilasi uap langsung) bunga *Cananga odorata forma macrophylla* yang merupakan tanaman asli Indonesia. Minyak kenanga berasal dari spesies yang sama dengan minyak *ylang-ylang*, namun beda variabilitas (minyak *ylang-ylang* didapatkan dari bunga *Cananga odorata forma genuina* yang merupakan tanaman asli Filipina dan banyak ditanam di pulau Comoro). Minyak kenanga harganya lebih murah dibandingkan minyak *ylang-ylang*, karena kualitas minyak kenanga lebih rendah dibandingkan minyak *ylang-ylang* (Manner dan Elevitch, 2006; Yusuf dan Sinohin, 1999).

Minyak kenanga berwujud cairan bening berwarna kuning hingga kuning kehijauan; dengan karakteristik aroma *floral*, *sweet* dan sedikit *woody* yang bersifat menenangkan dan juga *stimulating* dan termasuk golongan antara *base notes* – *medium notes*. Konstituen utama minyak ini di antaranya adalah *beta-caryophyllene*, *alpha-humulene*, (E,E)-*farnesene*, *gamma-cadinene*, *delta-*

*cadinene, benzyl benzoate, linalool* dan *geranyl acetate* (Yusuf dan Sinohin, 1999).

Selain sebagai pewangi, secara empiris minyak kenanga dikenal bersifat afrodisiak, sedatif, antidepresan, antiseptik, anti-seborea, menghaluskan kulit dan melembutkan rambut (Falsetto, 2008). Penelitian yang dilakukan oleh Zain (2009) menyimpulkan bahwa minyak kenanga memiliki sifat sebagai antioksidan, antibakteri dan antijamur. Namun minyak kenanga tidak dapat menghambat pertumbuhan *Malassezia* (Lee, *et.al.*, 2010).

Minyak kenanga tidak bersifat toksik, namun perlu digunakan secara hati-hati karena dapat menimbulkan sensitisasi pada orang-orang dengan hipersensitivitas (Lawless, 1995). Pemakaian minyak kenanga sebagai parfum pada produk shampoo tidak melebihi konsentrasi 5% (Dweck, 2009; IFRA, 2009).



Minyak kenanga dapat bercampur baik dengan minyak *bergamot*, minyak melati, minyak lavender, minyak lemon, minyak nilam, minyak mawar, minyak *rosewood*, minyak cendana dan minyak *vetiver* (Yusuf dan Sinohin, 1999).

## 2.7 Mikroemulsi

Mikroemulsi atau *microemulsion* merupakan suatu sistem dispersi yang dikembangkan dari sediaan emulsi (makroemulsi). Bila dibandingkan dengan emulsi, banyak karakteristik dari mikroemulsi yang membuat mikroemulsi ini menarik untuk digunakan sebagai salah satu sistem penghantaran obat (*drug delivery system*), baik untuk sediaan topikal, intradermal, pulmonal, okular, intramuskular dan oral (Jufri, *et.al.*, 2004).

Keuntungan mikroemulsi di antaranya adalah kestabilan dalam jangka waktu lama secara termodinamika, dihasilkan sediaan yang jernih dan transparan, dapat disterilkan secara filtrasi, biaya pembuatan murah, daya larut tinggi serta kemampuan berpenetrasi yang baik. Karakteristik tersebut penting sebagai alternatif dalam formulasi suatu sediaan dengan zat aktif yang tidak atau sukar larut dalam pembawanya (Gozali, *et.al.*, 2009; Jufri, *et.al.*, 2004).

**Tabel 2.5.** Perbedaan mikroemulsi dan emulsi (makroemulsi)

Emulsions (Macroemulsions)	Microemulsions
 <p data-bbox="517 703 667 719">FIG. 3: EMULSIONS</p>	 <p data-bbox="1019 703 1225 719">FIG. 4: MICROEMULSIONS</p>
<p data-bbox="317 734 863 779">Emulsions consist of roughly spherical droplets of one phase dispersed into the other.</p> <p data-bbox="317 813 549 835">Droplet diameter: 1 – 20 <math>\mu</math>m.</p> <p data-bbox="317 857 863 925">Most emulsions are opaque (white) because bulk of their droplets is greater than wavelength of light and most oils have higher refractive indices than water.</p> <p data-bbox="317 958 863 1003">Ordinary emulsion droplets, however small exist as individual entities until coalescence or ostwald ripening occurs.</p> <p data-bbox="317 1048 863 1115">They may remain stable for long periods of time, will ultimately undergo phase separation on standing to attain a minimum in free energy. They are kinetically stable thermodynamically unstable.</p> <p data-bbox="317 1160 469 1182">They are lyophobic.</p> <p data-bbox="317 1216 671 1238">Require intense agitation for their formation.</p>	<p data-bbox="885 734 1358 801">They constantly evolve between various structures ranging from droplet like swollen micelles to bi-continuous structure.</p> <p data-bbox="885 813 979 835">10 – 100 nm</p> <p data-bbox="885 857 1358 925">Microemulsions are transparent or translucent as their droplet diameter are less than <math>\frac{1}{4}</math> of the wavelength of light, they scatter little light.</p> <p data-bbox="885 958 1358 1025">Microemulsion droplet may disappear within a fraction of a second whilst another droplet forms spontaneously elsewhere in the system.</p> <p data-bbox="885 1048 1358 1137">More thermodynamically stable than macroemulsions and can have essentially infinite lifetime assuming no change in composition, temperature and pressure, and do not tend to separate.</p> <p data-bbox="885 1160 1358 1205">They are on the borderline between lyophobic and lipophilic colloids.</p> <p data-bbox="885 1216 1283 1238">Generally obtained by gentle mixing of ingredients.</p>

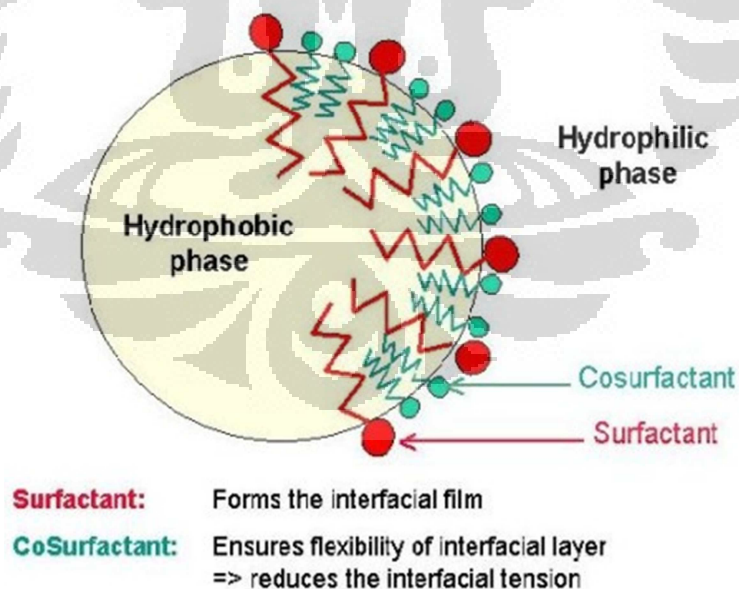
[Sumber: Madhav dan Gupta, 2011]

Komposisi suatu mikroemulsi setidaknya terdiri atas surfaktan tunggal (surfaktan non-ionik atau anionik) atau campuran surfaktan, fase minyak, dan fase air. Seringkali ditambahkan ko-surfaktan ke dalam sistem, sehingga komposisi mikroemulsi terdiri atas 4 komponen, yaitu surfaktan, ko-surfaktan, fase minyak dan fase air (Khalil, *et.al.*, 2012; Puranajoti, *et.al.*, 2002). Selain membantu kerja surfaktan, ko-surfaktan memiliki peran sebagai ko-solven (Khalil, *et.al.*, 2012).

Molekul ko-surfaktan dalam volume kecil mampu menghasilkan film antar-muka yang lebih koheren dan juga mengurangi tegangan antar-muka (Khalil, *et.al.*, 2012), sehingga kombinasi surfaktan dan ko-surfaktan dalam sistem akan menghasilkan tegangan antar-muka yang sangat rendah. Oleh karena

itu mikroemulsi bersifat stabil secara termodinamika dan dapat terbentuk secara spontan (Puranajoti, *et.al.*, 2002).

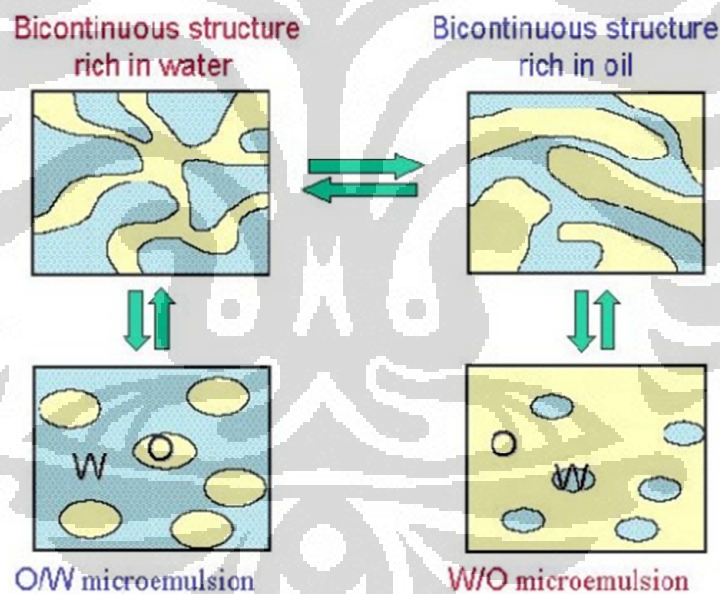
Banyak kepustakaan yang menyebutkan bahwa ukuran atau diameter droplet rata-rata dari suatu mikroemulsi sebesar 1-100 nm (Puranajoti, *et.al.*, 2002) atau sebesar 0,4-100 nm (Takahashi, *et.al.*, 1999) atau 5-100 nm (Pakpayat, *et.al.*, 2009) ataupun 10-100 nm (Sarkhejiya, *et.al.*, 2011). Ada juga yang menyatakan bahwa diameter droplet mikroemulsi berada di antara kisaran 1-140 nm (Magdum, *et.al.*, 2009) atau kisaran 10-140 nm (Karasulu, 2008). Di luar itu, ada beberapa kepustakaan yang menyatakan bahwa diameter droplet mikroemulsi berkisar antara 10-200 nm (Sajal, *et.al.*, 2011) atau antara 20-200 nm (Talegaonkar, 2008) atau 50-200 nm (Quek, *et.al.*, 2007). Namun pada intinya, suatu mikroemulsi akan menghasilkan droplet dengan diameter kurang dari 100 nm (Tian, *et.al.*, 2009) atau kurang dari 200 nm (Chudasama, *et.al.*, 2011), atau disebut juga dengan istilah “nano-sized droplet” atau “nanodroplet” (Badmapriya dan Rajalakshmi, 2010).



[Sumber: Patel, 2007]

**Gambar 2.20.** Struktur mikroemulsi

Terdapat 3 (tiga) jenis mikroemulsi, yakni minyak dalam air atau *water-in-oil* (w/o), minyak dalam air atau *oil-in-water* (o/w) dan *bicontinuous* (transisi dari mikroemulsi w/o atau o/w dengan mengubah volume minyak dan air) (Khalil, *et.al.*, 2012; Patel, 2007). Surfaktan yang memiliki nilai HLB (*Hydrophilic Lipophilic Balance*) sebesar 3-6 akan cenderung membentuk mikroemulsi w/o, dan surfaktan yang memiliki nilai HLB sebesar 8-10 akan cenderung membentuk mikroemulsi o/w (Majuru dan Oyewumi, 2009). Sedangkan Savko (2010) menyimpulkan bahwa surfaktan dengan nilai HLB  $>10$  akan membentuk mikroemulsi o/w dan surfaktan dengan nilai HLB  $<10$  akan membentuk mikroemulsi w/o.



[Sumber: Patel, 2007]

**Gambar 2.21.** Struktur mikroemulsi o/w, w/o dan *bicontinuous*

## 2.8 Stabilitas Mikroemulsi

Stabilitas didefinisikan sebagai kemampuan suatu produk untuk bertahan dalam spesifikasi yang diterapkan sepanjang periode penyimpanan dan



penggunaan untuk menjamin identitas, kekuatan, kualitas dan kemurnian produk (Djajadisastra, 2004).

Banyak faktor yang mempengaruhi stabilitas sediaan farmasi, di antaranya stabilitas bahan aktif, interaksi antara bahan aktif dengan bahan tambahan, proses pembuatan bentuk sediaan, kemasan, cara pengemasan dan kondisi lingkungan yang dialami selama pengiriman, penyimpanan, penanganan dan jarak waktu antara pembuatan dan penggunaan. Faktor lingkungan seperti temperatur, radiasi cahaya dan udara (khususnya oksigen, karbon dioksida, uap air) juga mempengaruhi stabilitas. Demikian pula faktor formulasi seperti ukuran partikel, pH, sifat dari air dan sifat pelarutnya dapat mempengaruhi stabilitas (Deviarny, 2012).

Sediaan kosmetik dikatakan stabil jika selama periode waktu penyimpanan dan penggunaan, sifat dan karakteristiknya masih sama dengan yang dimilikinya pada saat dibuat (Djajadisastra, 2004). Observasi yang diamati untuk melihat kestabilan sediaan mencakup perubahan kimia (perubahan warna, warna menjadi pudar/ gelap, perubahan bau, terbentuknya gas, terbentuknya kristal dan sebagainya); perubahan fisika (terjadi pemisahan fase, sedimentasi, pengendapan suspensi atau *caking*, agregasi, pecahnya emulsi (atau mikroemulsi), perubahan konsistensi dan sebagainya) (Mitsui, 1996).

### **2.8.1 Indikator Kerusakan Mikroemulsi**

Pada dasarnya, indikator kerusakan mikroemulsi sama dengan indikator kerusakan emulsi, yakni:

a. *Creaming*

*Creaming* merupakan proses pada mikroemulsi dengan partikel yang kurang rapat cenderung ke atas permukaan sehingga terjadi pemisahan menjadi dua emulsi (atau mikroemulsi) (Djajadisastra, 2004).

b. Flokulasi

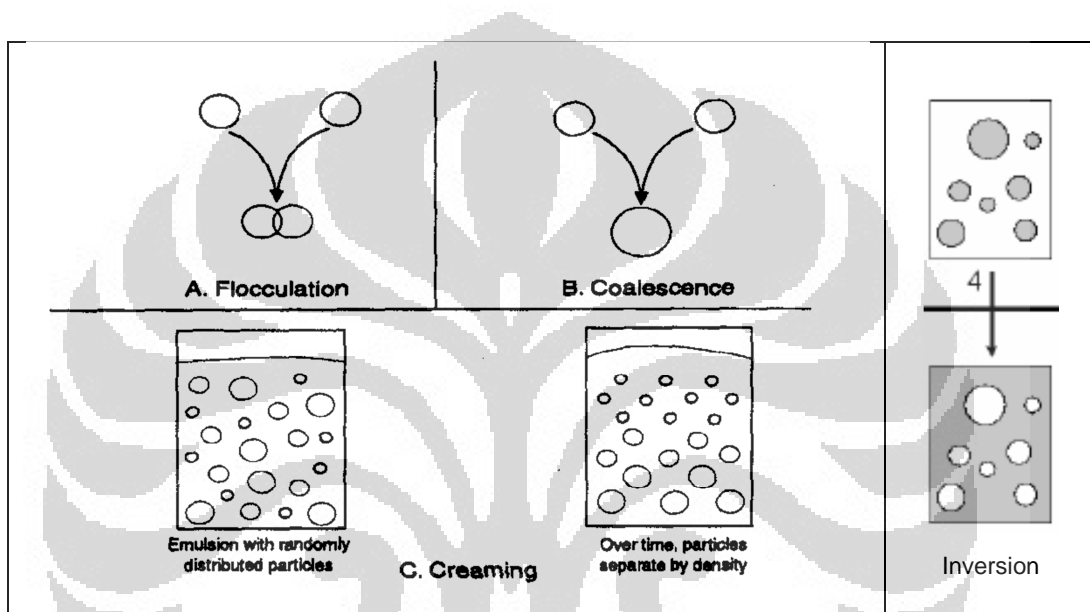
Flokulasi merupakan penggabungan globul yang bergantung pada gaya tolak-menolak elektrostatis (*zeta potential*) (Djajadisastra, 2004).

c. Koalesen atau penggumpalan

Koalesen merupakan proses di mana tetesan dua fase internal mendekat dan berkombinasi membentuk partikel yang lebih besar (Djajadisastra, 2004).

d. Inversi

Inversi merupakan peristiwa di mana fase eksternal menjadi fase internal atau sebaliknya (Djajadisastra, 2004).



[Sumber: SCC, 2006; Király, 2008]

**Gambar 2.22.** Indikator kerusakan emulsi atau mikroemulsi (flokulasi, koalesen, *creaming* dan inversi)

### 2.8.2 Stabilitas Fisik Mikroemulsi

Suatu sediaan emulsi (dan mikroemulsi) dikatakan stabil secara fisik jika tidak ditemukan penggabungan fase internal, tidak adanya *creaming* dan tidak adanya perubahan penampilan, bau, warna dan sifat-sifat fisik lainnya (Mitsui, 1996).

Ketidakstabilan fisik suatu emulsi (dan mikroemulsi) dapat dipengaruhi oleh faktor-faktor yang mempengaruhi kestabilan kimia dari bahan pengemulsi (*emulsifier*), antioksidan, pengawet dan bahan aktif (Djajadisastra, 2004).

Beberapa parameter yang digunakan dalam menguji stabilitas fisik sediaan emulsi (dan mikroemulsi) di antaranya adalah organoleptis, viskositas (sifat alir), ukuran partikel (diameter droplet/ globul) dan pH (Djajadisastra, 2004).

### 2.8.3 Uji Stabilitas Fisik Dipercepat

Stabilitas emulsi dan mikroemulsi dapat dilihat setelah penyimpanan produk selama waktu simpannya (*shelf-life*), namun cara ini membutuhkan waktu yang lama. Sedangkan siklus pengembangan produk kosmetik relatif singkat. Untuk itu perlu dilakukan pengujian stabilitas dipercepat untuk memperkirakan stabilitas jangka panjang. Uji stabilitas dipercepat dimaksudkan untuk memprediksikan seberapa jauh produk akan tahan terhadap tekanan dan temperatur ekstrem (CTFA, 2004)

Uji stabilitas dipercepat digunakan untuk mengetahui kestabilan suatu sediaan kosmetik dalam waktu yang lebih singkat (3 bulan untuk menggambarkan kestabilan selama 1 tahun) dengan cara menyimpan sampel pada kondisi yang dirancang untuk mempercepat perubahan yang biasanya terjadi pada kondisi normal (Djajadisastra, 2004). Jenis pengujian yang dilakukan pada uji stabilitas dipercepat antara lain:

#### a. Suhu yang dinaikan

Menurut persamaan Arrhenius, setiap kenaikan suhu  $10^{\circ}\text{C}$  akan mempercepat reaksi 2 sampai 3 kalinya, tetapi cara ini agak terbatas karena pada kenyataannya suhu yang jauh di atas normal akan menyebabkan perubahan yang tidak pernah terjadi pada suhu normal (Djajadisastra, 2004).

b. Kelembaban yang dinaikkan

Uji ini biasa digunakan pada kemasan produk. Jika terjadi perubahan pada produk dalam kemasan karena pengaruh kelembaban, maka hal ini menandakan bahwa kemasannya tidak memberikan perlindungan yang cukup terhadap atmosfer. Uji dilakukan dengan cara menyimpan sediaan pada kondisi yang ekstrem di dalam suatu lemari uji yang disebut *climatic chamber*. Sediaan dalam kemasan aslinya dipaparkan pada suhu  $40 \pm 2^\circ\text{C}$  dengan kelembaban  $75 \pm 5\%$  selama 3 bulan atau 6 bulan jika bahan aktif kurang stabil atau untuk produk yang masih terbatas datanya (Djajadisastra, 2004).

c. *Cycling test*

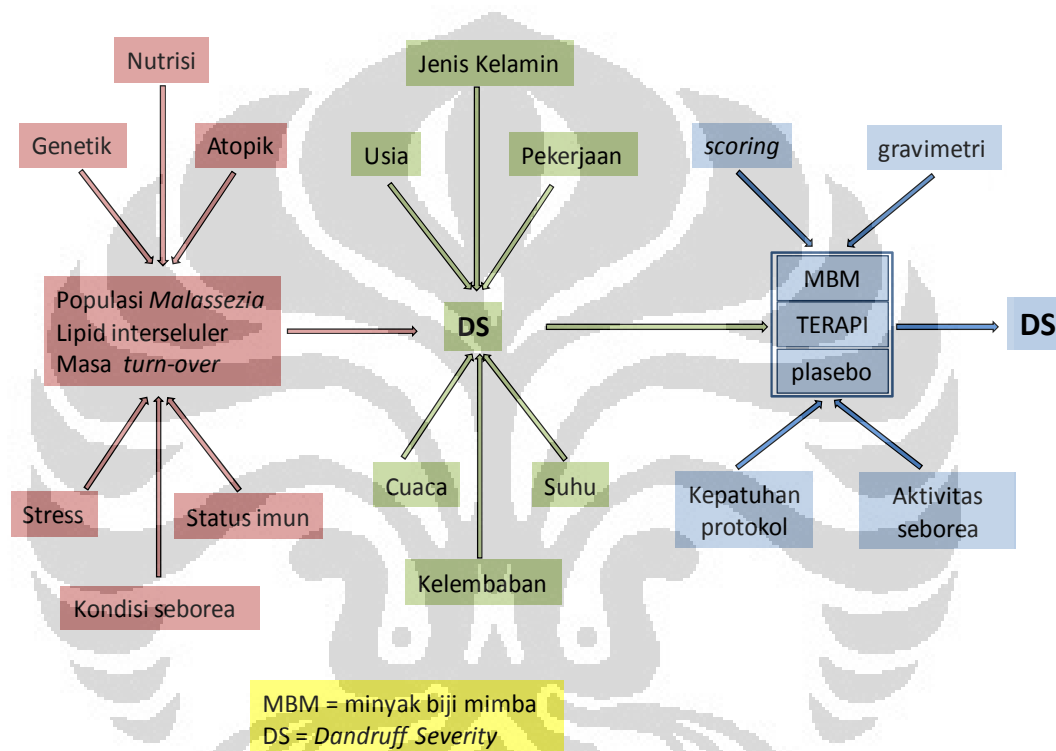
Uji digunakan sebagai simulasi terjadinya perubahan suhu setiap tahun bahkan setiap hari. Maka, uji ini dilakukan pada suhu dan kelembaban pada interval waktu tertentu, sehingga produk dalam kemasan akan mengalami stres yang lebih bervariasi daripada stres statis. *Cycling test* dilakukan dengan cara menyimpan sampel pada suhu  $4^\circ\text{C}$  selama 24 jam, lalu dipindahkan ke dalam oven yang bersuhu  $40 \pm 2^\circ\text{C}$  selama 24 jam (satu siklus). Uji dilakukan sebanyak 6 siklus, kemudian diamati ada atau tidaknya pemisahan fase (Djajadisastra, 2004).

d. Uji mekanik

Uji ini dilakukan untuk mengetahui apakah terjadi pemisahan fase dari emulsi (atau mikroemulsi). Sampel disentrifugasi pada kecepatan 3750 rpm

selama 5 jam atau 5000-10000 rpm selama 30 menit. Perlakuan tersebut sama besarnya dengan pengaruh gaya gravitasi terhadap penyimpanan sediaan selama setahun (Djajadisastra, 2004).

## 2.9 Kerangka Konsep Penelitian Uji Manfaat Klinis



**Gambar 2.23.** Kerangka konsep penelitian uji manfaat klinis shampoo minyak biji mimba

## BAB 3

### METODE PENELITIAN

#### 3.1 Penelitian Formulasi dan Uji Stabilitas Fisik Shampoo Mikroemulsi Minyak Biji Mimba

##### 3.1.1 Lokasi dan Waktu

Formulasi dan uji stabilitas fisik shampoo mikroemulsi minyak biji mimba dilakukan di Laboratorium Farmasetika Departemen Farmasi FMIPA UI mulai bulan Desember 2011 hingga Mei 2012.

##### 3.1.2 Alat

Alat yang digunakan: pH-meter tipe 510 (Eutech Instrument, Singapura), viskometer Brookfield *synrho-electric* tipe HAT (Brookfield Engineering Laboratories, Inc., Amerika Serikat), sentrifugator (Kubota 5100, Jepang), oven (Mettler, Jerman), timbangan analitik tipe 210-LC (ADAM, Amerika Serikat), *overhead stirrer* tipe RW 11 *basic "Lab egg" transparent* (IKA Werke, Jerman), alat-alat gelas, batang pengaduk, lumpang dan alu serta PSA atau *particle size analyzer* tipe Delsa Nano C (Beckman Coulter, Amerika Serikat).

##### 3.1.3 Bahan

Bahan-bahan yang digunakan: air bebas ion (Brataco), *sodium laureth sulfate* (BASF), *cocamidopropyl betaine* (BASF), *coco-glucoside* (BASF), *guar hydroxypropyltrimonium chloride* (BASF), gliserin (Sumi Asih), *PEG-7 glyceryl cocoate* (BASF), *PEG-40 hydrogenated castor oil* (BASF), *cocamide DEA* (BASF), *acrylates copolymer* (Lubrizol), vitamin E (Harum Kimia), minyak esensial *petitgrain combava* (Lansida), minyak esensial lavender (Lansida), minyak esensial kenanga (Lansida) dan minyak biji mimba (Balittro).

### 3.1.4 Formulasi Shampoo Mikroemulsi Minyak Biji Mimba

#### 3.1.4.1 Percobaan Pendahuluan

Percobaan pendahuluan dilakukan untuk menentukan komposisi bahan yang sesuai agar dihasilkan sediaan shampoo mikroemulsi yang paling stabil, jernih dan secara fisik sesuai dengan persyaratan shampoo secara umum (cukup kental namun tetap mudah dituang).

Pada percobaan pendahuluan ini dirancang 12 (dua belas) formulasi shampoo mikroemulsi minyak biji mimba 5%, yaitu formula F<sub>1</sub> hingga F<sub>12</sub>, dengan cara pembuatan yang sama melalui proses dingin atau *cold process* (proses tanpa pemanasan). Proses dingin dipilih karena proses dingin lebih efisien (hemat energi dan biaya) dibandingkan proses panas atau *hot process*.

Pada formula F<sub>1</sub> hingga F<sub>5</sub>, dipakai 1 jenis surfaktan (*sodium laureth sulfate*) dan 3 jenis ko-surfaktan (*cocamidopropyl betaine*, *coco-glucoside*, *PEG-7 glyceryl cocoate*), dalam variasi kadar total surfaktan dan ko-surfaktan yang semakin meningkat. Sedangkan pada formula F<sub>6</sub> hingga F<sub>12</sub>, dipakai 1 jenis surfaktan yang sama (*sodium laureth sulfate*) dan 4 jenis ko-surfaktan (*cocamidopropyl betaine*, *coco-glucoside*, *PEG-7 glyceryl cocoate*, *PEG-40 hydrogenated castor oil*), dalam variasi kadar total surfaktan dan ko-surfaktan yang semakin meningkat, sehingga formula F<sub>12</sub> merupakan formula dengan kadar total surfaktan dan ko-surfaktan yang paling tinggi.

Evaluasi terhadap kedua belas formula (F<sub>1</sub> sampai F<sub>12</sub>) dilakukan setelah penyimpanan 2 (dua) minggu pada suhu kamar, suhu 40°C dan suhu 4°C. Formula yang paling baik (cukup kental dan mudah dituang), stabil dan jernih dipilih sebagai sediaan shampoo uji pada percobaan utama.

Pada percobaan pendahuluan juga dilakukan pembuatan atau peracikan *essential oil blend* yang terdiri atas campuran minyak *petitgrain combava* sebagai *top note*, minyak lavender sebagai *middle note* dan minyak kenanga sebagai *base note* dalam perbandingan tertentu. Kemudian ditentukan kadar *essential oil blend*

yang akan dipakai pada formula F<sub>1</sub> sampai F<sub>12</sub>, sehingga pemakaian *essential oil blend* dalam kadar yang ditentukan mampu menyamarkan atau menutupi bau minyak biji mimba pada semua formula.

Selain itu, pada percobaan pendahuluan ditentukan kadar *guar hydroxypropyltrimonium chloride* (GHPTC) sebagai konsioner, kadar gliserin sebagai pendispersi GHPTC, kadar *cocamide DEA* sebagai pengental, kadar *acrylates copolymer* sebagai *rheology modifier* dan kadar vitamin E sebagai antioksidan serta kadar air bebas ion pada semua formula. Sementara kadar bahan aktif berupa minyak biji mimba telah ditetapkan sejak awal berdasarkan hasil uji *in vitro* sebelumnya (Suswardana, *et.al.*, 2006; Siswati *et.al.*, 2005), yaitu sebesar 5% pada semua formula (F<sub>1</sub> sampai F<sub>12</sub>).

#### **3.1.4.2 Percobaan Utama**

Berdasarkan hasil percobaan pendahuluan, pada 1 (satu) formula yang terpilih, dilakukan percobaan utama dengan membuat sediaan shampoo mikroemulsi minyak biji mimba 5% yang kemudian diuji stabilitas fisik dan manfaatnya pada ketombe derajat ringan-sedang. Selain dibuat sediaan shampoo minyak biji mimba (shampoo uji), dibuat sediaan shampoo plasebo (shampoo kontrol) tanpa bahan aktif minyak biji mimba, guna kepentingan uji manfaat pada ketombe derajat ringan-sedang

Cara pembuatan shampoo plasebo sama dengan cara pembuatan shampoo minyak biji mimba (MBM). Bahan eksipien yang digunakan dalam pembuatan shampoo plasebo juga sama dengan bahan eksipien yang digunakan dalam pembuatan shampoo MBM, namun dengan sedikit penyesuaian prosentase bahan eksipien, agar shampoo plasebo tidak dapat dibedakan dengan shampoo MBM secara organoleptik.



### 3.1.5 Pembuatan Shampoo Mikroemulsi

Cara membuat shampoo mikroemulsi adalah sebagai berikut:

- a. *Guar hydroxypropyltrimonium chloride* didispersikan ke dalam gliserin dengan memakai lumpang dan alu, kemudian dimasukkan ke dalam *beaker glass* yang berisi air sambil diaduk dengan *overhead stirrer* dengan kecepatan kira-kira 250 rpm selama 10 menit.
- b. *Sodium laureth sulfate* dimasukkan perlahan-lahan ke dalam fase air (a) sambil diaduk dengan *overhead stirrer* dengan kecepatan kira-kira 500 rpm selama 30 menit.
- c. *Cocamidopropyl betaine* dimasukkan perlahan-lahan ke dalam fase air (b) sambil diaduk dengan *overhead stirrer* dengan kecepatan kira-kira 500 rpm selama 15 menit.
- d. *Coco-glucoside* dimasukkan perlahan-lahan ke dalam fase air (c) sambil diaduk dengan *overhead stirrer* dengan kecepatan kira-kira 500 rpm selama 15 menit.
- e. Pada wadah terpisah, minyak biji mimba dicampur dengan *essential oil blend*, vitamin E, *PEG-7 glyceryl cocoate* (dan *PEG-40 hydrogenated castor oil*), lalu diaduk dengan batang pengaduk dengan kecepatan sedang selama 5 menit.
- f. Fase minyak (e) dimasukkan sedikit demi sedikit ke dalam fase air (d) sambil diaduk dengan *overhead stirrer* dengan kecepatan kira-kira 750 rpm selama 30 menit hingga homogen.
- g. *Cocamide DEA* dimasukkan ke dalam sistem (f) sambil diaduk dengan *overhead stirrer* dengan kecepatan kira-kira 750 rpm selama 5 menit.
- h. *Acrylates copolymer* dimasukkan perlahan-lahan ke dalam sistem (g) sambil terus diaduk dengan *overhead stirrer* dengan kecepatan kira-kira 750 rpm selama 10 menit sampai homogen, kemudian didiamkan selama 24 jam hingga dihasilkan shampoo tanpa busa yang berwarna kuning muda transparan.

### 3.1.6 Evaluasi Fisik Sediaan

#### 3.1.6.1 Pengamatan Organoleptis

Sediaan shampoo mikroemulsi diamati ada atau tidaknya pemisahan fase, perubahan warna dan bau.

#### 3.1.6.2 Pengukuran pH

pH shampoo mikroemulsi diukur dengan pH-meter, mula-mula elektrodanya dikalibrasi dengan larutan dapar standar pH 4 (dapar kalium biftalat) dan pH 7 (dapar fosfat ekimodal). Kemudian elektroda dicuci dengan aquadest, lalu dicelupkan ke dalam sediaan dan nilai pH dicatat. Pengukuran dilakukan pada suhu kamar.

#### 3.1.6.3 Penentuan Viskositas dan Sifat Alir

Viskositas shampoo mikroemulsi minyak biji mimba diukur dengan viskometer Brookfield, di mana nomor spindel yang sesuai dipasang pada alat, kemudian dicelupkan sampai tanda batas yang ditentukan ke dalam *beaker glass* yang berisi shampoo mikroemulsi. Kecepatan putaran alat diatur mulai dari 2, 4, 10 dan 20 rpm, lalu dibalik dari 20, 10, 4 dan 2 rpm. Pembacaan skala dilakukan dengan mengamati jarum merah pada posisi stabil di tiap kecepatan. Sifat alir (*rheology*) diperoleh dengan membuat kurva *shearing stress* (tekanan geser) dibandingkan *rate of shear* (kecepatan geser).

#### 3.1.6.4 Pengukuran Diameter Globul Rata-Rata

Diameter droplet atau globul rata-rata dari shampoo mikroemulsi minyak biji mimba diukur dengan menggunakan *particle size analyzer* (PSA) dalam satuan nanometer (nm) milik PT Nanotech Indonesia di Puspiptek Serpong.

### **3.1.7 Uji Stabilitas Fisik Shampoo Mikroemulsi Minyak Biji Mimba**

#### **3.1.7.1 Uji Stabilitas pada Suhu $4\pm 2^{\circ}\text{C}$ , Suhu Kamar dan Suhu $40\pm 2^{\circ}\text{C}$**

Pengujian stabilitas fisik shampoo mikroemulsi minyak biji mimba dilakukan pada suhu penyimpanan  $4\pm 2^{\circ}\text{C}$ , suhu kamar dan suhu  $40\pm 2^{\circ}\text{C}$ . Tujuan dilakukan uji stabilitas fisik adalah mengetahui apakah terjadi perubahan fisik pada sediaan yang disimpan selama 12 minggu pada suhu yang berbeda-beda (Ansel, 1989). Parameter kestabilan yang diukur adalah homogenitas, warna, bau dan pH tiap 2 minggu selama 12 minggu. Sementara parameter viskositas diperiksa pada minggu ke-0 dan minggu ke-12 dan hanya diukur pada sediaan shampoo yang disimpan pada suhu kamar.

#### **3.1.7.2 *Cycling Test***

Sampel shampoo mikroemulsi minyak biji mimba disimpan pada suhu  $4\pm 2^{\circ}\text{C}$  selama 24 jam, lalu dipindahkan ke dalam oven yang bersuhu  $40\pm 2^{\circ}\text{C}$  selama 24 jam (satu siklus). Uji dilakukan sebanyak 6 siklus, kemudian diamati ada atau tidaknya pemisahan fase.

#### **3.1.7.3 Uji Sentrifugasi atau Uji Mekanik**

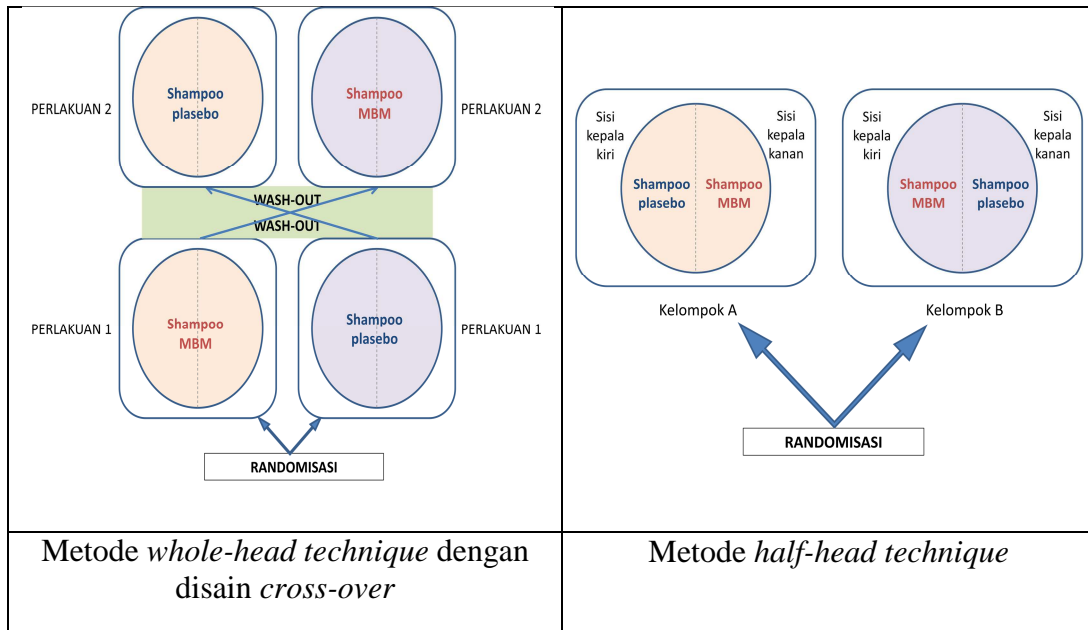
Sampel shampoo mikroemulsi minyak biji mimba dimasukkan ke dalam tabung reaksi, kemudian dimasukan ke dalam sentrifugator pada kecepatan 3700 rpm selama 5 jam, kemudian diamati apakah terjadi pemisahan fase atau tidak. Perlakuan tersebut sama dengan perlakuan gaya gravitasi selama satu tahun.

## 3.2 Penelitian Uji Manfaat Shampoo Mikroemulsi Minyak Biji Mimba

### 3.2.1 Rancangan Penelitian

Rancangan penelitian ini adalah uji klinis acak terkendali buta/ samar ganda (*double blind randomized controlled clinical trial* atau *double mask randomized controlled clinical trial*), dengan metode modifikasi *half-head technique* (Futterer, 1981) dengan DSS (*Dandruff Severity Score*) (Piérard-Franchimont *et.al.*, 2002). Masing-masing subjek menerima 2 (dua) perlakuan yang berbeda pada tiap sisi kepalanya (sisi kiri dan kanan kepala) secara acak. Satu sisi kepala akan menerima perlakuan shampoo minyak biji mimba (MBM) dan sisi kepala lainnya menerima perlakuan berupa shampoo plasebo. Disain ini memungkinkan dilakukannya perbandingan langsung antara 2 shampoo yang berbeda pada subjek yang sama dan pada waktu yang bersamaan (Lodén dan Wessman, 2000; Futterer, 1981), sehingga akan mempersingkat waktu penelitian dan meminimalkan kemungkinan terjadinya *drop-out*.

Randomisasi dilakukan untuk mengelompokkan subjek ke dalam 2 (dua) kelompok yang seimbang (*simple random allocation*), yakni kelompok A dan kelompok B, dalam hal ini masing-masing kepala subjek yang tergabung dalam kelompok A akan mendapatkan 2 perlakuan berupa shampoo minyak biji mimba (MBM) pada sisi kepala kanan dan shampoo plasebo pada sisi kepala kiri, sedangkan masing-masing kepala subjek yang tergabung dalam kelompok B akan mendapatkan 2 perlakuan berupa shampoo MBM pada sisi kepala kiri dan shampoo plasebo pada sisi kepala kanan. Adanya pembagian 2 kelompok subjek secara acak dengan metode *half-head technique* ini akan menyerupai metode *whole-head technique* dengan disain menyilang (*cross-over*), sehingga diharapkan mampu mengendalikan variabel-variabel yang tidak diukur dalam penelitian namun dapat mempengaruhi DSS, seperti variabel genetik, nutrisi, keadaan atopik, keadaan stress, kondisi seborea, status imun, cuaca, suhu dan kelembaban.



**Gambar 3.1.** Perbandingan metode *whole-head* dengan *half-head technique*

Sebelum mendapatkan suatu perlakuan selama 2 minggu, subjek akan menjalani tahap persiapan (masa *run-in* atau *wash-out*) selama 1 minggu dengan menggunakan shampoo netral (shampoo bayi).

*Blinding/ masking* juga dilakukan terhadap pemeriksa (pengukur DSS dan berat skuama) dan subjek penelitian (buta/ samar ganda), dalam hal ini pemeriksa dan subjek tidak mengetahui jenis shampoo yang diberikan (kemasan, bau, warna). Cara melakukan *blinding* pada 2 jenis shampoo yang dipakai adalah dengan menyamakan bau dan warna di antara 2 jenis shampoo dan menempatkannya dalam kemasan botol plastik yang serupa yang berwarna putih agak opak (Gambar 3.2). Dengan demikian jika terdapat perbedaan hasil terapi, perbedaan tersebut semata-mata disebabkan oleh karena perbedaan perlakuan dan bukan karena perbedaan karakteristik subjek ataupun ‘efek placebo’ dari bahan bahan yang ada di dalam shampoo.



**Gambar 3.2.** Foto cara *blinding* 2 jenis shampoo

### 3.2.2 Lokasi dan Waktu

Penelitian dilakukan di praktek pribadi dr.Inggrid Tania, Jakarta dan mulai dilaksanakan pada minggu ke-3 bulan Februari 2012 hingga minggu ke-2 Mei 2012.

### 3.2.3 Populasi Penelitian

Populasi pada penelitian ini merupakan populasi terjangkau, yaitu pasien/ penderita ketombe pria/ wanita yang berobat di praktek pribadi dr.Inggrid Tania pada bulan Februari hingga Mei 2012.

### 3.2.3 Sampel Penelitian

Sampel adalah bagian dari populasi yang dipilih dengan cara tertentu hingga dianggap dapat mewakili populasinya (Sastroasmoro, 2011). Penggunaan sampel dilakukan karena memiliki beberapa keuntungan, antara lain biaya penelitian lebih murah, pelaksanaan penelitian lebih mudah, hasil penelitian lebih cepat didapat, pemeriksaan lebih akurat, mewakili populasi dan data lebih spesifik pada kelompok yang homogen (Sastroasmoro, 2011).

Sampel yang dikehendaki pada penelitian ini adalah pasien/ penderita ketombe pria/ wanita yang akan diteliti langsung dan memenuhi kriteria inklusi

dan eksklusi. Pemilihan atau seleksi sampel dilakukan dengan cara *consecutive sampling*, yaitu setiap pasien yang memenuhi kriteria penelitian dimasukkan dalam penelitian sampai kurun waktu tertentu sehingga jumlah pasien yang diperlukan terpenuhi (Sastroasmoro, 2011).

Subjek penelitian adalah bagian dari sampel penelitian yang benar ikut serta dalam penelitian ini (Sastroasmoro, 2011). Rekrutmen subjek dilakukan dengan memberikan pengumuman tentang adanya penelitian ini di praktek pribadi dr.Inggrid Tania, klinik MER-C Cakung dan Salon Grace.

Subjek penelitian akan dibagi menjadi 2 (dua) kelompok, yaitu kelompok terapi dengan shampoo minyak biji mimba (MBM) dan kelompok kontrol dengan shampoo plasebo.

### **3.2.3.1 Kriteria Inklusi dan Eksklusi**

Penentuan kriteria inklusi dan eksklusi pada penelitian ini ditujukan untuk mengendalikan bias pengukuran yang dapat terjadi saat penelitian akibat variabel-variabel perancu seperti usia subjek, aktivitas seborea dan kepatuhan terhadap protokol penelitian.

Kriteria inklusi: (1) pria/wanita berusia 18-40 tahun, (2) menderita ketombe dalam 6 bulan terakhir, (3) memiliki pekerjaan jenis *indoor*, (4) bersedia mengikuti semua protokol penelitian yang disyaratkan dan (5) bersedia menandatangani *informed consent*.

Kriteria eksklusi: (1) wanita hamil atau menyusui, (2) menderita psoriasis atau dermatitis seboroik dengan inflamasi akut pada kulit kepala, (3) menderita tinea kapitis atau pedikulosis kapitis, (4) menderita infeksi bakteri pada kulit kepala yang tampak sebagai suatu keadaan *oozing* dan/ atau pembentukan krusta, (5) sedang mendapat terapi antimikotik oral/ topikal dalam waktu 4 minggu sebelum mulai penelitian, (6) sedang mendapat terapi topikal atau manipulasi kimia pada kulit kepala dan rambut seperti memakai tonik penyubur rambut, mencat rambut, meluruskan rambut dan lain-lain, (7) mempunyai riwayat

hipersensitivitas/ alergi terhadap komponen-komponen dalam shampoo dan (8) menderita penyakit malnutrisi, menderita penyakit yang menurunkan sistem imunitas atau penyakit kronik lainnya seperti diabetes melitus, HIV/ AIDS dan gagal ginjal kronik.

### 3.2.3.2 Besar sampel

Perhitungan perkiraan besar sampel pada penelitian ini didasarkan pada perbedaan rerata dua populasi yang berpasangan (satu subjek yang sama mendapat 2 perlakuan secara paralel), dengan *dandruff severity score* (DSS) sebagai *primary outcome*. Jumlah kelompok “plasebo” ( $n_1$ ) dan kelompok “MBM” ( $n_2$ ) adalah sama dengan rumus:

$$n_1 = n_2 = \left[ \frac{(Z\alpha + Z\beta)S_d}{d} \right]^2$$

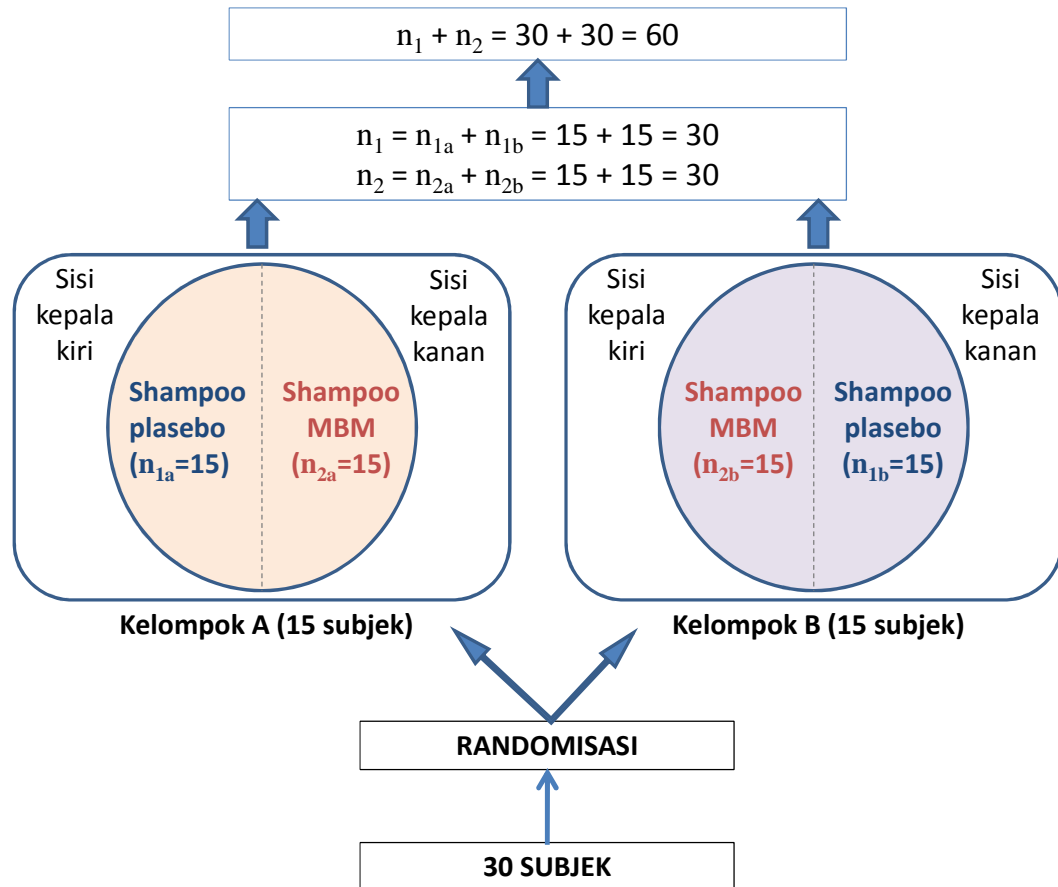
Pada penelitian ini kesalahan tipe I (nilai  $\alpha$ ) ditetapkan 0,05, sehingga  $Z\alpha = 1,645$ . Kesalahan tipe II (nilai  $\beta$ ) ditetapkan 0,20, sehingga *power* penelitian 0,80 dan nilai  $Z\beta = 0,842$ . Selisih rerata DSS kedua kelompok ( $d$ ) yang dianggap bermakna pada penelitian shampoo dengan bahan aktif yang dibandingkan dengan plasebo adalah 3,6 (Suswardana dan Radiono, 2004) dan simpang baku dari rerata selisih DSS ( $S_d$ ) diperkirakan 2 kali selisih rerata DSS kedua kelompok atau sebesar  $2d$ . Maka besar sampel minimal yang diperlukan untuk setiap kelompok adalah:

$$n_1 = n_2 = \left[ \frac{(1,645 + 0,842) \times 7,2}{3,6} \right]^2$$

$$n_1 = n_2 = 24,740676 \text{ (dibulatkan menjadi 25)}$$

Bila ditambah dengan perkiraan kasus *drop out* sebesar 20%, maka  $n_1 = n_2 = 30$  subjek, dengan masing-masing subjek menerima 2 perlakuan sekaligus pada 2 sisi kepala kanan dan kiri, sehingga  $n_1 + n_2 = 60$  atau 30 pasang, yang secara sederhana digambarkan pada Gambar 3.3 berikut ini.





**Gambar 3.3.** Metode *half-head technique* dengan 30 subjek yang menghasilkan sampel sebanyak 30 pasang

### 3.2.4 Alat dan Bahan

- Lampu periksa
- Sisir
- Kartu kontrol
- Lembar pemeriksaan
- Set alat tulis
- wash basin*
- klip rambut

- h. handuk
- i. karton hitam
- j. plastik klip
- k. timbangan analitik
- l. kamera
- m. Shampoo: Shampoo netral (shampoo bayi), shampoo minyak biji mimba (shampoo uji), dan shampoo plasebo (shampoo kontrol).

### 3.2.5 Cara Kerja

Tahap penelitian yang pertama adalah periode *run in* atau *wash-out* (masa persiapan penelitian) selama 1 minggu. Pada periode tersebut, subjek diminta datang 2 kali dalam seminggu untuk dicuci rambutnya oleh penata rambut profesional pada *wash basin* dengan menggunakan shampoo netral (shampoo bayi). Cara mencuci rambut diseragamkan, yaitu dengan menggunakan 10 ml shampoo ke seluruh bagian kulit kepala secara merata pada rambut yang panjangnya tidak melebihi bahu atau 20 ml shampoo pada rambut yang panjangnya melebihi bahu. Setiap kali selesai mencuci rambut subjek, penata rambut diminta untuk mencatat waktu dan tanggal pencucian di kartu kontrol harian. Subjek tidak diperkenankan mencuci rambutnya sendiri pada tahap persiapan.

Pada akhir tahap persiapan, setelah subjek bebas shampoo selama 72 jam, dilakukan penilaian *dandruff severity score* (DSS) oleh pemeriksa pada setiap sisi kepala kanan dan kiri dari setiap subjek. Untuk dapat melanjutkan ke tahap penelitian berikutnya, subjek harus memiliki besar skor DSS pada 1 sisi kepalanya antara 6-21 dan total skor DSS seluruh sisi kepala antara 12-42 (ketombe derajat ringan-sedang) (Piérard-Franchimont, *et.al.*, 2002). Kemudian subjek dirandomisasi (*simple random allocation*) dengan menggunakan tabel random untuk dibagi menjadi 2 kelompok yang seimbang; yaitu kelompok A yang akan

mendapatkan perlakuan selama 2 minggu berupa shampoo minyak biji mimba (MBM) pada sisi kepala kanan dan shampoo plasebo pada sisi kepala kiri dan kelompok B yang akan mendapatkan perlakuan selama 2 minggu berupa shampoo MBM pada sisi kepala kiri dan shampoo plasebo pada sisi kepala kanan.

Sebelum pemberian perlakuan shampoo, terlebih dahulu dilakukan pengukuran gravimetri, yaitu penimbangan skuama dengan memakai timbangan analitik yang mempunyai ketelitian 0,0001 g (Wilhelm, 2000), sehingga didapatkan berat skuama sebelum intervensi/ perlakuan. Skuama yang akan ditimbang didapatkan dari kulit kepala dan rambut penderita ketombe yang disisir 20 kali ke arah depan pada seluruh kepala (Dermatest, 2011), atau 10 kali ke arah depan pada masing-masing sisi kepala kanan atau kiri.

Setelah skuama ditimbang, tahap perlakuan dimulai dengan mencuci rambut subjek pada *wash basin* oleh penata rambut profesional dengan metode *half-head technique*. Caranya dengan membagi 2 rambut sesuai garis tengah kepala (*midline*), kemudian rambut yang sudah dibagi 2 tersebut difiksasi pada sisi kepala kanan dan kiri dengan klip. Kepala subjek ditempatkan di atas *wash basin* dalam posisi miring sehingga sisi kepala yang akan dikeramas berada di bawah. Lalu shampoo sebanyak 5 ml diaplikasikan secara merata pada 1 sisi kepala untuk rambut yang panjangnya tidak melebihi bahu atau 10 ml untuk rambut yang panjangnya melebihi bahu. Shampoo dibiarkan selama 5 menit dulu di kulit kepala sebelum dibilas secara hati-hati dengan air bersih (Piérard-Franchimont, *et.al.*, 2003). Kemudian sisa-sisa air bilasan pada rambut dilap dengan handuk bersih hingga terserap. Prosedur yang sama diulang pada sisi kepala lainnya dengan shampoo yang berbeda. Sisa-sisa air bilasan pada rambut di sisi kepala yang lain dilap dengan handuk bersih yang baru hingga terserap, setelah itu rambut dikeringkan secara alami. Setiap kali selesai mencuci rambut subjek, penata rambut diminta untuk mencatat waktu dan tanggal pencucian di kartu kontrol harian. Subjek tidak diperkenankan mencuci rambutnya sendiri pada tahap perlakuan. Selama tahap perlakuan (setiap kali subjek datang), dilakukan pencatatan semua keluhan berupa efek yang tidak diinginkan yang mungkin timbul dan dirasakan oleh subjek.

Pada akhir minggu ke-2 tahap perlakuan, setelah subjek bebas shampoo selama 72 jam, dilakukan penilaian DSS pada masing-masing sisi kepala kanan dan kiri dari tiap subjek dan setelah diperoleh DSS pada akhir tahap perlakuan, dilakukan penimbangan skuama seperti tahap awal. Kemudian berat skuama setelah perlakuan dibandingkan dengan berat skuama sebelum perlakuan.

Hasil yang didapat pada akhir masa perlakuan dicatat dan dianalisis menggunakan uji statistik berupa uji t berpasangan atau *paired t test* untuk data sebelum dan sesudah perlakuan pada masing-masing kelompok. Sedangkan perbandingan hasil perlakuan di antara 2 kelompok juga dianalisis dengan uji t berpasangan, karena data dari 2 kelompok bisa diperoleh dari 1 subjek yang sama, sehingga memenuhi syarat uji t berpasangan.

### 3.2.6 Variabel Pengukuran

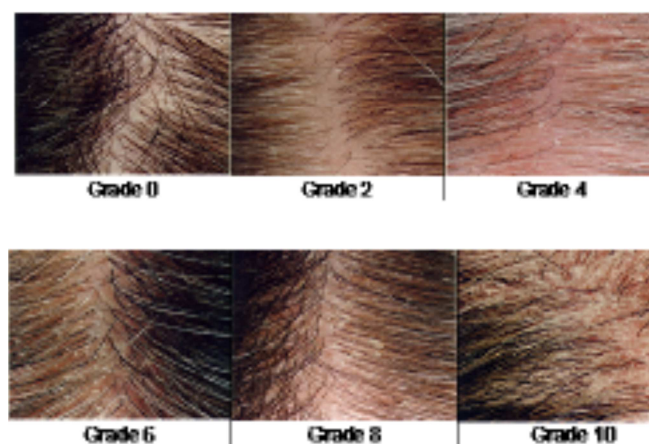
Variabel bebas pada penelitian ini adalah shampoo plasebo dan shampoo minyak biji mimba. Variabel tergantung pada penelitian ini adalah *dandruff severity score* (DSS), berat skuama, rerata penurunan skor DSS dan rerata penurunan berat skuama yang diukur dalam skala numerik.

Pengukuran variabel tergantung dilakukan pada saat pengambilan data awal (di akhir masa persiapan) dan pada akhir minggu ke-2 masa perlakuan.

### 3.2.7 Definisi Operasional

- a. Masa persiapan (*run-in* atau *wash-out period*) adalah masa selama 1 minggu sebelum dilakukan perlakuan pada subjek. Pada masa ini hanya digunakan shampoo netral (shampoo bayi) dengan frekuensi 2 kali seminggu.
- b. Masa perlakuan adalah masa di mana subjek mendapatkan perlakuan berupa pemakaian shampoo minyak biji mimba (MBM) dan shampoo plasebo selama 2 minggu. Teknik pemberian shampoo dilakukan dengan metode *half-head technique*, dengan frekuensi 2 kali seminggu.

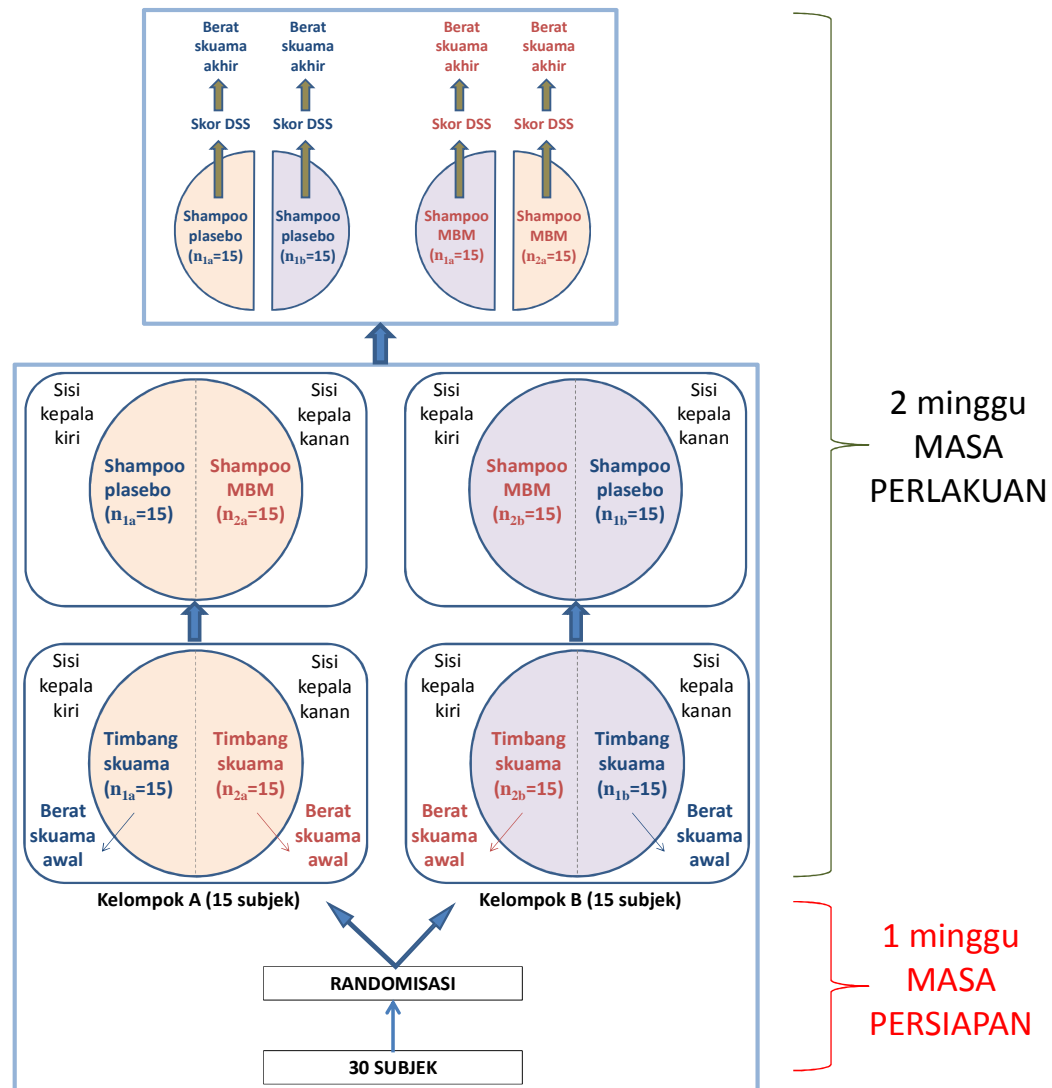
- c. Metode *half-head technique* (Futterer, 1981) adalah metode aplikasi shampoo dan pemeriksaan yang membagi kepala pada garis tengah kepala (*midline*) menjadi 2 sisi, yaitu sisi kepala kanan dan kiri.
- d. Ketombe derajat ringan-sedang adalah derajat keparahan ketombe yang dinilai dengan menggunakan metode DSS (*Dandruff Severity Score*) (Piérard-Franchimont, *et.al.*, 2002). Ketombe derajat ringan-sedang memiliki total skor DSS seluruh kepala sebesar 12-42.
- e. Metode DSS adalah penilaian derajat skuamasi berdasarkan aspek klinis, yaitu: 0 = tidak ada skuama, 1-2 = ringan (skuama seperti bedak tabur), 3-4 = sedang (skuama berupa sisik lepas berukuran kecil sampai medium), 5-6 = nyata (skuama berupa sisik yang lebar tipis menempel tak lekat di permukaan kulit kepala), 7-8 = berat (skuama berupa sisik yang besar lekat di permukaan kulit kepala), 9-10 = sangat berat (skuama berupa sisik tebal dan lebar, putih/kekuningan, lengket dan menempel kuat di kulit kepala). Luas area yang terlibat dinilai dengan membagi seluruh kulit kepala menjadi enam sektor, yaitu fronto-parietal kanan dan kiri, temporal kanan dan kiri serta oksipital kanan dan kiri. Skor total DSS seluruh kepala didapatkan dengan menjumlahkan derajat skuamasi masing-masing sektor.



[Sumber: Schwartz dan Krigbaum, 2005)

**Gambar 3.4.** Derajat skuamasi

- f. Modifikasi metode *half-head technique* dengan DSS adalah penilaian derajat skuamasi secara klinis pada masing-masing sisi kepala kanan dan kiri; dengan membagi kepala kanan menjadi tiga sektor (fronto-parietal, temporal dan oksipital kanan), serta kepala kiri menjadi tiga sektor (fronto-parietal, temporal dan oksipital kiri). Hasil penilaian derajat skuamasi pada tiga sektor kepala kanan dijumlahkan, sehingga didapatkan DSS sisi kepala kanan. Hasil penilaian derajat skuamasi pada tiga sektor kepala kiri dijumlahkan, sehingga didapatkan skor DSS sisi kepala kiri.
- g. Metode gravimetri adalah metode penilaian skuamasi dengan cara menimbang berat skuama sebelum perlakuan dan sesudah perlakuan dengan memakai timbangan analitik yang mempunyai ketelitian 0,0001 g, kemudian dibandingkan berat skuama sebelum perlakuan dengan sesudah perlakuan (Wilhelm, 2000). Berdasarkan AMA (*American Medical Association*) *Test Protocol*, skuama yang akan ditimbang dikumpulkan dari kulit kepala dan rambut penderita ketombe yang disisir 20 kali ke arah depan (Dermatest, 2011).



**Gambar 3.5.** Skema penelitian uji manfaat

### 3.2.8. Analisis Data

Analisis data penelitian dilakukan dengan menggunakan uji statistik SPSS versi 18 yang sesuai untuk data hasil penelitian kedua kelompok penelitian (shampoo minyak biji mimba dan shampoo plasebo). Perbedaan hasil berbagai pengukuran antara kelompok terapi/ uji dengan kelompok kontrol, diuji dengan tingkat kemaknaan  $p < 0,05$  (*confidence interval/ CI = 95%*).

Pengukuran objektif meliputi pengukuran DSS dan berat skuama (gravimetri). Hasil yang didapat berupa data numerik berskala rasio. Apabila distribusi data normal, maka analisis statistik yang digunakan berupa uji

parametrik. Analisis data terhadap perbedaan rerata antara kelompok kontrol dengan kelompok terapi pada akhir masa persiapan dan pada akhir minggu ke-2 masa perlakuan dianalisis dengan uji t berpasangan atau *paired t-test*. Data objektif berupa perbedaan rerata sebelum dan sesudah perlakuan pada masing-masing kelompok perlakuan juga diuji dengan uji t berpasangan.

Bila distribusi data yang dihasilkan tidak normal, maka perlu dilakukan transformasi data sesuai monogram Altman tahun 1991 dengan logaritme atau cara lain sebelum dapat dilakukan uji hipotesis. Cara yang lain adalah mengubah variabel kontinyu menjadi variabel ordinal atau nominal, sehingga dapat dilakukan analisis non-parametrik (Tumbelaka, *et.al.*, 2011), yaitu uji *Wilcoxon signed rank sum* untuk data perbedaan rerata antara kelompok kontrol dengan kelompok uji dan untuk data perbedaan rerata sebelum dan sesudah perlakuan.



## BAB 4

### HASIL DAN PEMBAHASAN

#### 4.1 Formulasi dan Pembuatan Sediaan Shampoo Mikroemulsi

##### 4.1.1 Percobaan Pendahuluan

Pada percobaan pendahuluan telah dirancang 12 (dua belas) formulasi shampoo mikroemulsi minyak biji mimba, yaitu formula F<sub>1</sub> sampai F<sub>12</sub> dengan cara pembuatan yang sama, namun dengan variasi kadar total surfaktan dan ko-surfaktan yang semakin meningkat. Kedua belas formula dievaluasi setelah 2 minggu penyimpanan pada suhu 4°C, suhu kamar dan suhu 40°C. Formula yang paling baik (cukup kental dan mudah dituang), stabil dan jernih akan diuji stabilitas fisik dan manfaatnya pada ketombe derajat ringan-sedang.

Pada semua formula (F<sub>1</sub> sampai F<sub>12</sub>), *sodium laureth sulfate* (surfaktan anionik), *cocamidopropyl betaine* (surfaktan amfoterik) dan *coco-glucoside* (surfaktan non-ionik) dipilih sebagai surfaktan, karena kombinasi surfaktan anionik, amfoterik dan non-ionik biasa dipakai pada formulasi shampoo (Arif, 2007). *Sodium laureth sulfate* berperan sebagai surfaktan primer yang memiliki daya pembersihan dan pembusaan yang sangat baik, *cocamidopropyl betaine* berperan sebagai surfaktan sekunder yang meningkatkan pembusaan dan kekentalan serta mengurangi efek iritasi dari *sodium laureth sulfate* (Scali-Snipes, 1999). *Coco-glucoside* juga berperan sebagai surfaktan sekunder yang menambah kemampuan pembersihan dan emulsifikasi (Trüeb, 2007).

Pada percobaan pendahuluan, ditetapkan bahwa kadar beberapa bahan excipien yang kurang berpengaruh dalam proses emulsifikasi adalah sama pada semua formula (F<sub>1</sub> sampai F<sub>12</sub>), yakni kadar *guar hydroxypropyltrimonium chloride* (GHPTC) sebagai kondisioner sebesar 0,2%, kadar gliserin sebagai pendispersi GHPTC sebesar 2%, kadar *cocamide DEA* sebagai pengental sebesar 2%, kadar *acrylates copolymer* sebagai *rheology modifier* sebesar 4% dan kadar vitamin E sebagai antioksidan sebesar 0,1%. Sedangkan kadar bahan aktif berupa

minyak biji mimba telah ditetapkan sejak awal berdasarkan hasil uji *in vitro* sebelumnya (Suswardana, *et.al.*, 2006; Siswati *et.al.*, 2005), yaitu sebesar 5% pada semua formula (F<sub>1</sub> sampai F<sub>12</sub>).

Minyak biji mimba (MBM) memiliki bau kuat yang tidak enak seperti bau bawang putih yang tengik, yang seringkali tidak bisa ditolerir oleh pengguna (Bradtke, 2007). Bau khas dari MBM tersebut sangat sulit disamarkan dengan pemberian parfum sintetis. Pemakaian minyak esensial dapat menyamarkan bau MBM (Bradtke, 2007; Lanz, 2003). Namun pada kenyataannya, pemakaian minyak esensial secara tunggal kurang mampu menutupi bau MBM. Oleh karena itu perlu dirancang atau diracik suatu campuran minyak esensial atau *essential oil blend* yang terdiri atas campuran 3 (tiga) minyak esensial yang masing-masing berfungsi sebagai *top note*, *middle note* dan *base note*, sehingga dapat dihasilkan aroma/ wangi yang bertahan lama dan kuat menyamarkan/ menutupi bau MBM.

Dalam peracikan *essential oil blend*, minyak *petitgrain combava* dipilih sebagai komponen *top note*, minyak lavender dipilih sebagai komponen *middle note* atau komponen utama dan minyak kenanga dipilih sebagai komponen *base note*, dengan perbandingan 1:2:1. Ketiga minyak ini dipilih berdasarkan penelusuran kepustakaan yang menyimpulkan bahwa ketiga minyak esensial ini dapat bercampur dengan baik dan sinergi dari ketiga minyak ini mampu menyamarkan/ menutupi bau minyak biji mimba secara optimal sekaligus memberikan aroma yang menyenangkan atau berkhasiat sebagai aromaterapi yang berefek menyegarkan, *stimulating* atau meningkatkan *mood* dan juga menenangkan (Bradtke, 2007; Bell, 2003; Lanz, 2003; McGuinness, 2003; Wildwood, 2001).

Pada percobaan pendahuluan ini, ditetapkan bahwa kadar *essential oil blend* sebesar 2,5% mampu menyamarkan/ menutupi bau minyak biji mimba secara optimal. Sedangkan kadar *essential oil blend* yang kurang dari 2,5% ternyata kurang mampu menyamarkan/ menutupi bau minyak biji mimba.

Minyak biji mimba merupakan bahan yang sangat hidrofobik, sehingga sulit teremulsi. Adanya *essential oil blend* sebanyak 2,5% dalam formulasi juga

semakin menyulitkan proses emulsifikasi, karena minyak esensial sendiri juga bersifat hidrofobik. Jika minyak biji mimba dibuat menjadi emulsi biasa, akan terjadi pemisahan fase dalam waktu beberapa jam. Oleh karena itu diperlukan suatu metode alternatif untuk menginkorporasikan minyak biji mimba ke dalam sediaan, sehingga dihasilkan sediaan yang stabil. Salah satu caranya adalah dengan teknologi mikroemulsi (Palmar, *et.al.*, 2002).

Komposisi suatu mikroemulsi setidaknya terdiri atas surfaktan tunggal (surfaktan nonionik atau anionik) atau campuran surfaktan, fase minyak dan fase air. Seringkali ditambahkan ko-surfaktan ke dalam sistem mikroemulsi, sehingga komposisi mikroemulsi terdiri atas 4 komponen, yaitu surfaktan, ko-surfaktan, fase minyak dan fase air (Khalil, *et.al.*, 2012; Puranajoti, *et.al.*, 2002). Selain membantu kerja surfaktan, ko-surfaktan memiliki peran sebagai ko-solven (Khalil, *et.al.*, 2012).

Pada semua formula (F<sub>1</sub> sampai F<sub>12</sub>) digunakan 4 komponen mikroemulsi, yakni fase air, fase minyak, *sodium laureth sulfate* sebagai surfaktan serta *cocamidopropyl betaine* dan *coco-glucoside* sebagai ko-surfaktan. Pada semua formula (F<sub>1</sub> sampai F<sub>12</sub>) juga ditambahkan ko-surfaktan lain, yaitu *PEG-7 glyceryl cocoate* yang mempunyai fungsi utama sebagai *solubilizer*. Pada formula F<sub>6</sub> hingga F<sub>12</sub> ditambahkan ko-surfaktan lain, yaitu *PEG-40 hydrogenated castor oil* yang juga mempunyai fungsi utama sebagai *solubilizer*. *PEG-40 hydrogenated castor oil* merupakan *solubilizer* dengan efektivitas yang sangat tinggi (Naughton, 2001). Pemakaian *solubilizer* dimaksudkan agar minyak biji mimba dan *essential oil blend* yang bersifat tidak larut dalam air menjadi mudah diinkorporasikan ke dalam sediaan.

Pada dasarnya *solubilizer* merupakan suatu surfaktan, umumnya berupa surfaktan nonionik yang bersifat tidak toksik (Marchaban, 2005), dengan persyaratan umum: (a) surfaktan itu sendiri harus dapat didispersikan ke dalam air agar dihasilkan suatu 'larutan' yang jernih, (b) minyak yang akan diinkorporasikan harus bisa larut dalam surfaktan, (c) biasanya dibutuhkan rasio surfaktan berbanding minyak yang tinggi (Whittam, *et.al.*, 1979).

Tabel 4.1. Formulasi pada percobaan pendahuluan

Bahan (Nama INCI)	F1 (%)	F2 (%)	F3 (%)	F4 (%)	F5 (%)	F6 (%)	F7 (%)	F8 (%)	F9 (%)	F10 (%)	F11 (%)	F12 (%)
<i>Water</i> (deionized water)	61,4	60,4	59,4	58,4	57,6	52,6	50,0	49,0	48,0	49,0	48,2	45,8
<i>Surfactant</i> hydroxypropyltrimonium chloride	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
<i>Emollient</i> cerin	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
<i>Surfactant</i> laureth sulfate	12,8	12,8	12,8	12,8	13,6	13,6	13,6	13,6	13,6	13,6	14,4	14,4
<i>Surfactant</i> amipropyl betaine	3,0	3,0	3,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	5,0	5,0	5,0
<i>Surfactant</i> o-glycoside	4,0	4,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	6,0	6,0	6,0	6,0
<i>Essential oil</i> in seed oil	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
<i>Essential oil</i> blend	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
<i>Essential oil</i> in E	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
<i>Emollient</i> G-7 glyceryl cocoate	3,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
<i>Emollient</i> G-40 hydrogenated castor oil	-	-	-	-	-	5	7,6	7,6	7,6	7,6	7,6	10
<i>Emollient</i> amide DEA	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
<i>Emollient</i> vlates copolymer	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0

keterangan: penulisan bahan yang dicetak tebal menunjukkan bahan-bahan yang mengalami penyesuaian atau perubahan konsentrasi

Pada awalnya, formula F<sub>1</sub> sampai F<sub>7</sub> menghasilkan sediaan shampoo mikroemulsi yang berwarna kuning muda transparan, jernih dan homogen, cukup kental dan mudah dituang. Sedangkan formula F<sub>8</sub> sampai F<sub>12</sub> menghasilkan sediaan shampoo mikroemulsi yang berwarna kuning muda translusen dan homogen, tetapi sulit dituang karena sangat kental.

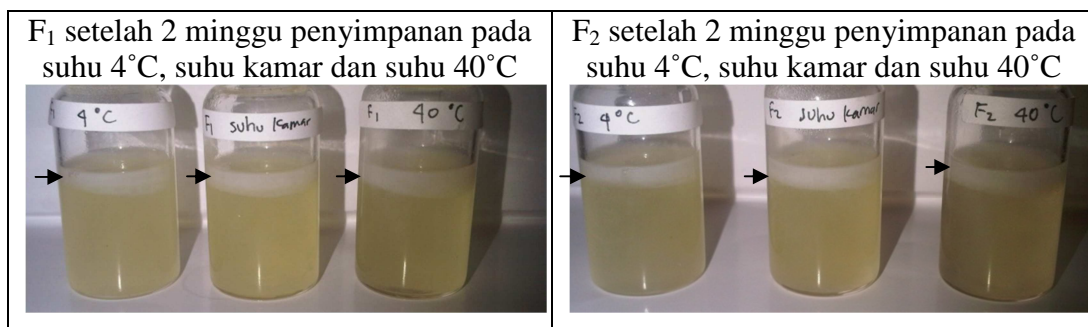
Setelah 2 minggu penyimpanan pada suhu 4°C, suhu kamar dan suhu 40°C, pada formula F<sub>1</sub> sampai F<sub>5</sub> terjadi pemisahan fase minyak dan fase air (*creaming*) pada semua suhu penyimpanan. Ketidakstabilan formula F<sub>1</sub> sampai F<sub>5</sub> kemungkinan besar disebabkan oleh kurangnya kadar surfaktan dan ko-surfaktan yang dipakai. Kadar surfaktan dan ko-surfaktan paling rendah terdapat pada formula F<sub>1</sub>. Kadar setiap surfaktan atau ko-surfaktan berangsur-angsur dinaikkan pada formula berikutnya. Namun pada formula F<sub>1</sub> sampai F<sub>5</sub>, masih tetap terjadi pemisahan fase minyak dan air (*creaming*) pada semua suhu penyimpanan.

Pada formula F<sub>6</sub>, setelah 2 minggu penyimpanan pada suhu 4°C, suhu kamar dan suhu 40°C, terjadi *creaming* pada sediaan yang disimpan pada suhu 4°C; sedangkan pada suhu kamar dan suhu 40°C, sediaan tetap jernih dan homogen. Suhu dingin (4°C) dapat lebih merusak suatu emulsi (dan mikroemulsi) dibandingkan suhu hangat, karena kelarutan emulgator dalam fase minyak maupun dalam fase air lebih sensitif terhadap pendinginan daripada terhadap pemanasan sedang (Martin, *et.al.*, 1993). Pada formula F<sub>6</sub> telah ditambahkan ko-surfaktan lain yaitu *PEG-40 hydrogenated castor oil* sebesar 5% yang dapat meningkatkan solubilitas bahan-bahan fase minyak. Namun ternyata kadar sebesar 5% tersebut masih kurang mampu menstabilkan sediaan shampoo mikroemulsi. Oleh karena itu, dengan penambahan *PEG-40 hydrogenated castor oil* dalam konsentrasi yang lebih besar dari 5% pada formula, diharapkan dapat dihasilkan sediaan shampoo mikroemulsi yang lebih stabil pada semua suhu penyimpanan.

Formula yang tetap stabil setelah 2 minggu penyimpanan pada suhu 4°C, suhu kamar dan suhu 40°C adalah formula F<sub>7</sub> sampai F<sub>12</sub>. Namun karena formula F<sub>8</sub> sampai F<sub>12</sub> sulit dituang karena sangat kental, maka formula F<sub>8</sub> sampai F<sub>12</sub> tidak akan dipilih sebagai formula uji pada percobaan utama dikarenakan penampilan fisiknya yang tidak memenuhi persyaratan umum suatu shampoo (sangat kental

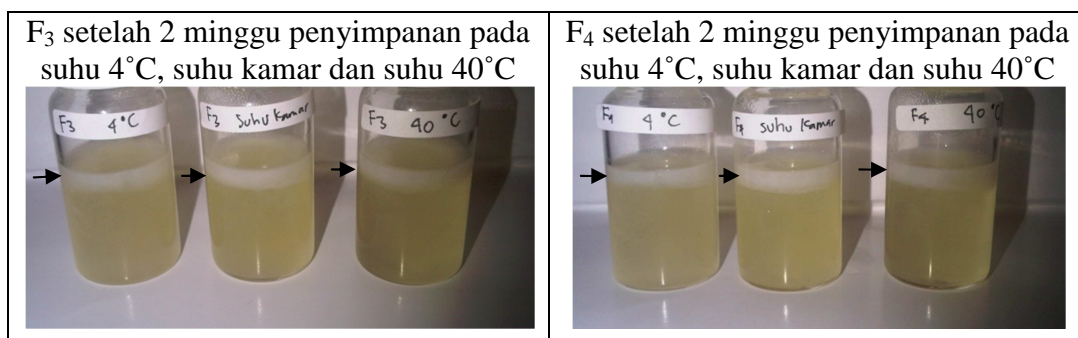
dan sulit dituang). Oleh karena itu, formula yang dipilih sebagai formula uji pada percobaan utama adalah formula F<sub>7</sub>.

Pada formula F<sub>7</sub> telah ditambahkan PEG-40 *hydrogenated castor oil* dalam konsentrasi 7,6% (perbandingan 1:1 dengan kadar total fase minyak). Sediaan yang dihasilkan dari formula F<sub>7</sub> tetap berwarna kuning muda transparan, jernih dan homogen setelah 2 minggu penyimpanan pada suhu 4°C, suhu kamar dan suhu 40°C, sehingga pada percobaan utama dibuat sediaan shampoo mikroemulsi minyak biji mimba berdasarkan formula F<sub>7</sub>, yang selanjutnya diuji stabilitas fisik selama 12 minggu penyimpanan dan manfaatnya pada ketombe derajat ringan-sedang.



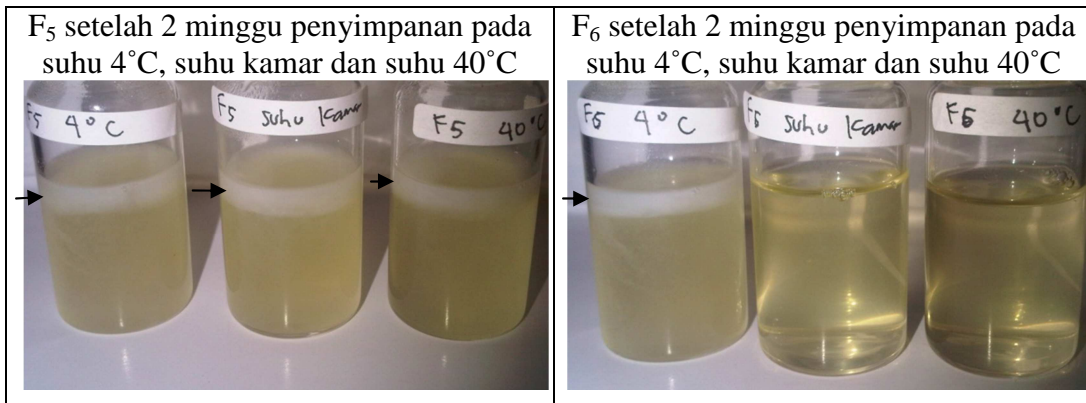
**Gambar 4.1.** Sediaan F<sub>1</sub> dan F<sub>2</sub>

Keterangan: tanda → menunjukkan *creaming*



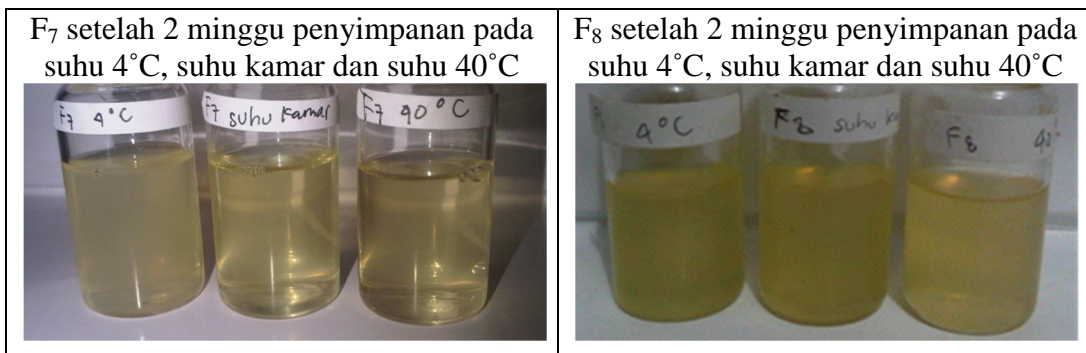
**Gambar 4.2.** Sediaan F<sub>3</sub> dan F<sub>4</sub>

Keterangan: tanda → menunjukkan *creaming*

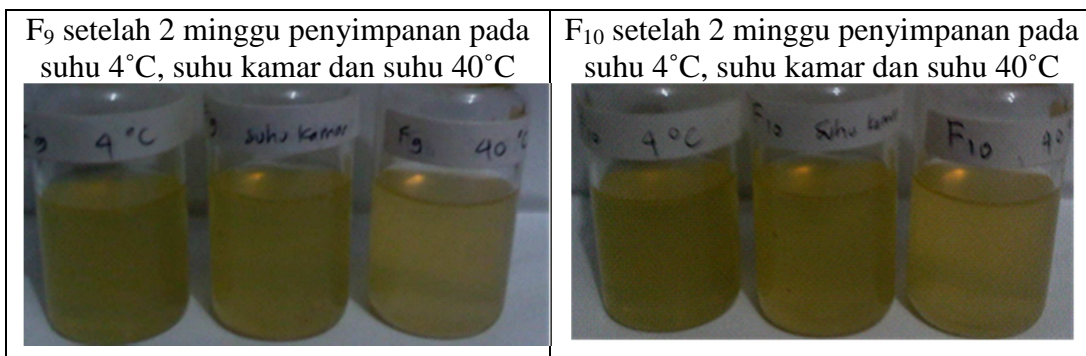


**Gambar 4.3.** Sediaan F<sub>5</sub> dan F<sub>6</sub>

Keterangan: tanda → menunjukkan *creaming*

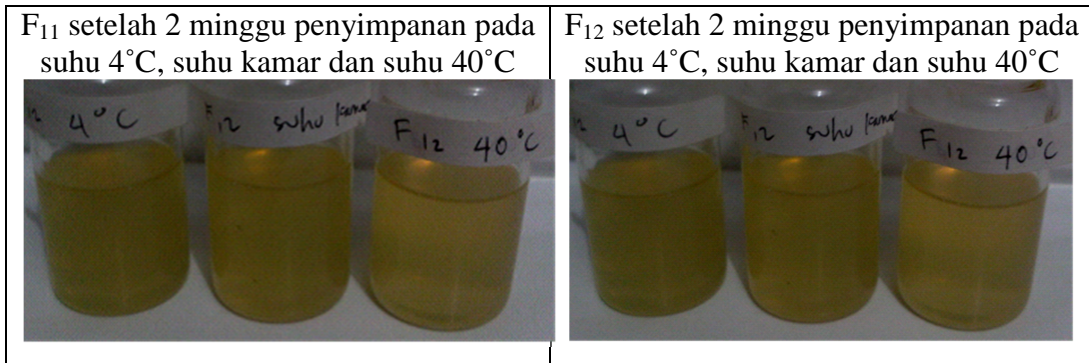


**Gambar 4.4.** Sediaan F<sub>7</sub> dan F<sub>8</sub>



**Gambar 4.5.** Sediaan F<sub>9</sub> dan F<sub>10</sub>





**Gambar 4.6.** Sediaan F<sub>11</sub> dan F<sub>12</sub>

#### 4.1.2 Percobaan Utama

Pada percobaan utama, berdasarkan formula F<sub>7</sub>, telah dihasilkan sediaan shampoo mikroemulsi minyak biji mimba (MBM) yang berwarna kuning muda jernih, transparan dan homogen, dengan bau yang harum/ wangi yang dihasilkan dari aroma *essential oil blend*. Shampoo MBM (shampoo uji) ini akan diuji stabilitas fisik selama penyimpanan 12 minggu dan manfaatnya pada ketombe derajat ringan-sedang.

Selain dihasilkan shampoo MBM (shampoo uji), dihasilkan pula shampoo plasebo (shampoo kontrol) tanpa bahan aktif MBM, guna kepentingan uji manfaat. Formula shampoo plasebo (F<sub>0</sub>) hampir sama dengan formula shampoo MBM (F<sub>7</sub>), namun dengan sedikit penyesuaian komposisi beberapa bahan eksipien, sebagaimana tertera pada Tabel 4.2, sehingga dihasilkan shampoo plasebo yang tidak bisa dibedakan dengan shampoo MBM secara organoleptik.



**Tabel 4.2.** Formulasi shampoo pada percobaan utama beserta fungsi utama masing-masing bahan

<b>Bahan (Nama INCI)</b>	<b>F<sub>7</sub> (%)</b>	<b>F<sub>0</sub> (%)</b>	<b>Fungsi Utama</b>
<i>Aqua (deionized water)</i>	50,0	59,0	Diluen
<i>Guar hydroxypropyltrimonium chloride</i>	0,2	0,2	Kondisioner
<i>Glycerin</i>	2,0	2,0	pendispersi <i>guar</i>
<i>Sodium laureth sulfate</i>	13,6	13,6	surfaktan anionik
<i>Cocamidopropyl betaine</i>	4,0	4,0	ko-surfaktan amfoterik
<i>Coco glucoside</i>	5,0	5,0	ko-surfaktan non-ionik
<i>Neem seed oil</i>	5,0	-	bahan aktif
<i>Essential oil blend</i>	2,5	1,5	parfum/ aromaterapi
<i>Vitamin E</i>	0,1	0,1	Anti-oksidan
<i>PEG-7 glyceryl cocoate</i>	4,0	4,0	ko-surfaktan non-ionik, <i>solubilizer, o/w emulsifier</i>
<i>PEG-40 hydrogenated castor oil</i>	7,6	1,6	ko-surfaktan non-ionik, <i>solubilizer, o/w emulsifier</i>
<i>Cocamide DEA</i>	2,0	3,0	Pengental
<i>Acrylates copolymer</i>	4,0	6,0	<i>rheology modifier</i>

Berdasarkan hasil percobaan pendahuluan, dapat disimpulkan bahwa formula F<sub>7</sub> adalah formula shampoo mikroemulsi yang paling stabil, transparan, jernih dan homogen, cukup kental, namun tetap mudah dituang, dibandingkan 11 formula lainnya. Pada formula F<sub>7</sub> terkandung kadar total surfaktan dan ko-surfaktan yang lebih banyak dibandingkan formula F<sub>1</sub> sampai F<sub>6</sub>, tetapi lebih sedikit dibandingkan formula F<sub>8</sub> sampai F<sub>12</sub>. Rasio kadar total surfaktan dan ko-surfaktan berbanding kadar total fase minyak pada formula F<sub>7</sub> sebesar 34,2% : 7,6% (atau 4,5 : 1) dan rasio surfaktan berbanding ko-surfaktan sebesar 13,6% : 20,6% (atau kira-kira 1 : 1,5), sebagaimana tertera pada Tabel 4.3.

**Tabel 4.3.** Kadar surfaktan, ko-surfaktan dan fase minyak

Surfaktan	Kadar surfaktan	ko-surfaktan	Kadar ko-surfaktan	Fase minyak	Kadar fase minyak
<i>sodium laureth sulfate</i>	13,6%	<i>cocamidopropyl betaine</i>	4%	<i>neem seed oil</i>	5%
		<i>coco-glucoside</i>	5%	<i>essential oil blend</i>	2,5%
		<i>PEG-7 glyceryl cocoate</i>	4%	<i>Vitamin E</i>	0,1%
		<i>PEG-40 hydrogenated castor oil</i>	7,6%		
<b>Total surfaktan</b>	<b>13,6%</b>	<b>Total ko-surfaktan</b>	<b>20,6%</b>		
<b>Kadar total surfaktan dan ko-surfaktan = 34,2%</b>				<b>Kadar total fase minyak</b>	<b>7,6%</b>

## 4.2 Evaluasi Fisik Sediaan

### 4.2.1 Pengamatan Organoleptik

Sediaan shampoo mikroemulsi minyak biji mimba pada minggu ke-0 berwarna kuning muda transparan, jernih, homogen dan berbau harum/ wangi khas aroma *essential oil blend*.



**Gambar 4.7.** Sediaan shampoo mikroemulsi pada minggu ke-0

### 4.2.2 Pengukuran pH

Pada minggu ke-0, pH sediaan shampoo mikroemulsi minyak biji mimba sebesar 6,14. Nilai pH tersebut sesuai dengan pH fisiologis “mantel asam kulit”

yang berkisar di antara 4,5 hingga 6,5 (Tranggono dan Latifah, 2007). pH rata-rata kulit kepala dan rambut adalah sebesar 5 (*Hair Cosmetology*, 2012). Sedangkan menurut Ansari (2009), pH kulit kepala bervariasi di antara 4,0 hingga 5,8. Suatu sediaan shampoo disarankan memiliki pH yang netral atau sedikit lebih basa dibandingkan pH kulit kepala. Dengan kata lain, sebaiknya pH shampoo berada di antara 5 hingga 7 (*Hair Cosmetology*, 2012). Kisaran pH shampoo yang demikian, memungkinkan shampoo dapat membersihkan rambut dan kulit kepala dari berbagai kotoran secara optimal tanpa menyebabkan kekeringan pada kulit kepala dan rambut.

#### 4.2.3 Penentuan Viskositas dan Sifat Alir

Viskositas sediaan shampoo mikroemulsi minyak biji mimba pada minggu ke-0 sebesar 750 cps (spindel nomor 3, kecepatan 4 rpm menaik) dan sebesar 625 cps (spindel nomor 3, kecepatan 4 rpm menurun), sebagaimana ditampilkan pada Tabel 4.4. Pada Tabel 4.4 juga terlihat bahwa viskositas berkurang dengan meningkatnya kecepatan geser.

Sediaan shampoo mikroemulsi ini memiliki viskositas yang relatif lebih tinggi daripada sediaan mikroemulsi lain non-shampoo. Hal ini disebabkan banyaknya konsentrasi surfaktan yang biasa digunakan pada sediaan shampoo. Semakin banyak konsentrasi surfaktan, maka viskositasnya akan semakin besar (semakin kental). Elektrolit dari surfaktan anionik (*sodium laureth sulfate*) akan menurunkan konsentrasi misel kritis atau *critical micelle concentration* (CMC) dari surfaktan non-ionik. Dengan CMC yang menurun, agregat atau misel yang terbentuk menjadi semakin bertambah banyak, tidak simetris dan saling berikatan yang menyebabkan viskositas sediaan menjadi meningkat (Jufri, *et.al.*, 2004).

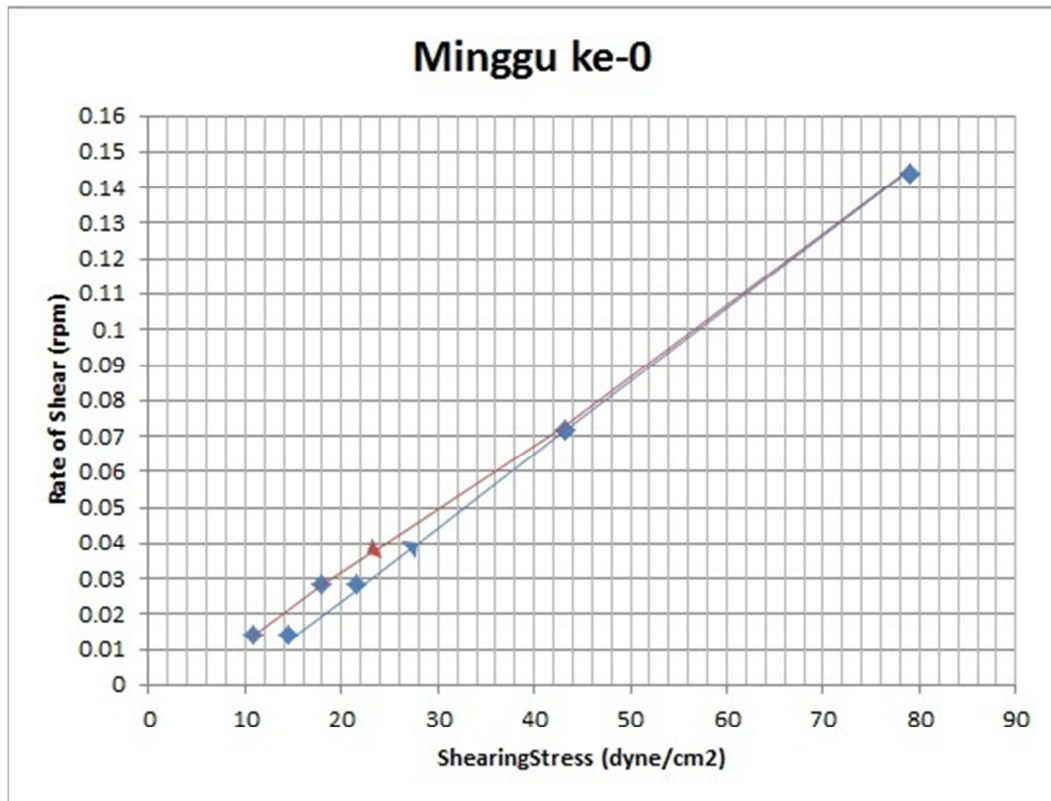
Jika dibandingkan dengan sediaan shampoo non-mikroemulsi, sediaan shampoo mikroemulsi minyak biji mimba mempunyai viskositas yang relatif lebih rendah. Hal ini disebabkan adanya komponen *solubilizer* pada shampoo mikroemulsi yang mengakibatkan terjadinya solubilisasi, sehingga sediaan shampoo mikroemulsi menjadi lebih encer.

Penentuan sifat alir dari sediaan shampoo mikroemulsi dilakukan dengan memplotkan *rate of shear* atau kecepatan geser dengan *shearing stress* atau tekanan geser (Gambar 4.8). Pada Gambar 4.8 terlihat bahwa shampoo mikroemulsi minyak biji mimba memiliki sifat alir pseudoplastik tiksotropik yang mendekati sifat alir cairan Newton. Hal ini dikarenakan sediaan mikroemulsi mengandung ukuran partikel yang kecil seperti suatu larutan tunggal (Jufri, *et.al.*, 2004). Selain itu, adanya proses solubilisasi yang berlangsung pada sediaan shampoo mikroemulsi ini juga mengakibatkan terbentuknya cairan seperti larutan tunggal.

Pada Gambar 4.8 terlihat sifat alir tiksotropik, di mana kurva menurun berada di sebelah kiri kurva menaik. Gejala ini umumnya dijumpai pada zat yang mempunyai aliran plastik dan pseudoplastik. Hal ini disebabkan oleh terjadinya perubahan struktur yang tidak kembali ke keadaan semula dengan segera apabila tekanan dikurangi. Pada keadaan diam, sistem menyerupai “gel”, namun bila diberi tekanan geser, sistem seperti “gel” akan berubah menjadi “sol”. Dengan kata lain, sediaan dengan sifat alir tiksotropik akan mempunyai konsistensi tinggi dalam wadah, namun dapat dituang dan tersebar dengan mudah (Martin, *et.al.*, 1993).

**Tabel 4.4.** Hasil perhitungan viskositas shampoo mikroemulsi minyak biji mimba pada minggu ke-0 pada suhu kamar

Spindel	Kecepatan (rpm)	Dial reading (dr)	Faktor koreksi (f)	Viskositas $\eta = dr \times f$ (cps)	<i>Shearing stress</i> $F/A = dr \times 7,187$ (dyne/cm <sup>2</sup> )	<i>Rate of shear</i> $dv/dr = F/A \times 1/\eta$ (rpm)
3	2	2	500	1000	14,3740	0,014374
	4	3	250	750	21,5610	0,028748
	10	6	100	600	43,1220	0,071870
	20	11	50	550	79,0570	0,143740
	20	11	50	550	79,0570	0,143740
	10	6	100	600	43,1220	0,071870
	4	2,5	250	625	17,9675	0,028748
	2	1,5	500	750	10,7805	0,014374



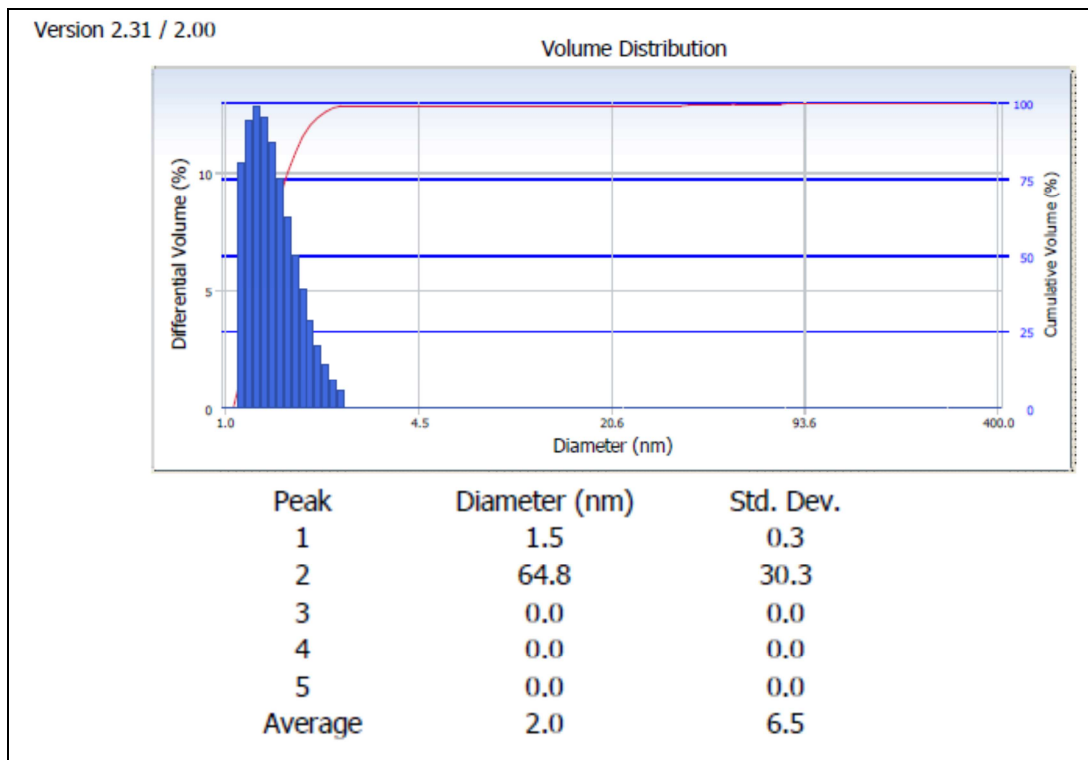
**Gambar 4.8.** Grafik viskositas dan sifat alir shampoo mikroemulsi pada minggu ke-0 pada suhu kamar

Keterangan: tanda panah biru: kurva menaik, tanda panah merah: kurva menurun.

#### 4.2.4 Pengukuran Diameter Globul Rata-Rata

Diameter globul atau droplet rata-rata sediaan shampoo mikroemulsi minyak biji mimba pada minggu ke-0 sebesar 2 nm. Pengukuran diameter globul dilakukan dengan menggunakan alat PSA (*particle size analyzer*) milik PT Nanotech Indonesia. Hasil pengukuran ini membuktikan bahwa sediaan shampoo mikroemulsi memiliki globul-globul berukuran nanometrik.

Pengukuran diameter globul shampoo mikroemulsi minyak biji mimba dilakukan berdasarkan *volume distribution*. Pada sediaan emulsi atau mikroemulsi, umumnya dipakai metode *volume-based distribution* untuk mengukur diameter globul rata-rata (Nazir, *et.al.*, 2011).



**Gambar 4.9.** Grafik pengukuran diameter globul rata-rata berdasarkan *volume distribution* dengan diameter globul rata-rata sebesar 2 nm

### 4.3 Uji Stabilitas Fisik Shampoo Mikroemulsi Minyak Biji Mimba

#### 4.3.1 Uji Stabilitas pada Suhu $4\pm 2^{\circ}\text{C}$ , Suhu Kamar dan Suhu $40\pm 2^{\circ}\text{C}$

Pada minggu ke-0, melalui pengamatan organoleptik, sediaan shampoo mikroemulsi berwarna kuning muda transparan, jernih, homogen, tak tampak pemisahan fase dan berbau harum khas aroma *essential oil blend*. Begitu pula pada pengamatan minggu ke-2 hingga minggu ke-12, sediaan shampoo mikroemulsi tidak mengalami perubahan organoleptik.

Warna sediaan shampoo mikroemulsi yang disimpan pada suhu dingin ( $4\pm 2^{\circ}\text{C}$ ) sedikit mengalami perubahan menjadi kuning muda keruh atau berkabut putih seperti susu, namun akan kembali berwarna kuning muda jernih saat sediaan didiamkan pada suhu kamar. Kemungkinan hal ini disebabkan adanya kecenderungan larutan untuk menyusut dan komponen minyak dalam sediaan mengalami sedikit pembekuan pada suhu dingin, sehingga partikel-partikel

cenderung bergabung membentuk struktur ikatan antar-partikel yang lebih rapat dan teratur yang mengakibatkan warna sediaan menjadi putih susu dan kekentalannya bertambah (Gozali, *et.al.*, 2009; Jufri, *et.al.*, 2004).

Pada suhu kamar ( $28\pm 2^{\circ}\text{C}$ ) dan suhu hangat ( $40\pm 2^{\circ}\text{C}$ ) selama 12 minggu penyimpanan, sediaan shampoo mikroemulsi tidak mengalami perubahan organoleptik. Sediaan tetap berwarna kuning muda transparan, jernih, homogen dan berbau harum khas aroma *essential oil blend*.

Hasil pengukuran pH menunjukkan bahwa pH sediaan shampoo mikroemulsi cenderung tidak banyak berubah selama 12 minggu pada semua suhu penyimpanan yang berkisar di antara 6,03 hingga 6,16, walaupun terjadi sedikit peningkatan dan penurunan pH (perubahan sebesar 0,13 unit) selama kurun waktu tersebut. Perubahan pH sebesar 0,13 unit umumnya tidak menurunkan stabilitas. Penurunan stabilitas biasanya terjadi jika ada perubahan pH sebesar 1 unit atau lebih (Hunt, 2002).

Semua nilai pH shampoo mikroemulsi minyak biji mimba yang diperoleh dari hasil pengukuran selama 12 minggu ini sesuai dengan kriteria pH shampoo yang baik (*Hair Cosmetology*, 2012) dan sesuai pH fisiologis “mantel asam kulit” (Tranggono dan Latifah, 2007), sehingga shampoo mikroemulsi minyak biji mimba ini akan mampu membersihkan kulit kepala dan rambut secara optimal dan tidak berpotensi menimbulkan iritasi maupun kekeringan pada kulit kepala dan rambut.

Berdasarkan hasil perhitungan yang ditampilkan pada Tabel 4.5, 4.6 dan 4.7, pH rata-rata sediaan shampoo mikroemulsi yang disimpan pada suhu dingin ( $4\pm 2^{\circ}\text{C}$ ) adalah 6,12, sedangkan pada suhu kamar ( $28\pm 2^{\circ}\text{C}$ ) dan suhu hangat ( $40\pm 2^{\circ}\text{C}$ ) masing-masing sebesar 6,13.

**Tabel 4.5.** Hasil pengamatan organoleptik dan pengukuran pH sediaan shampoo mikroemulsi pada suhu  $4\pm 2^{\circ}\text{C}$  selama 12 minggu

Minggu ke-	Pengamatan/ Pengukuran				Mean pH $\pm$ SD
	Warna	Bau	Homogenitas	pH	
0	Kuning muda transparan	Harum khas <i>essential oil blend</i>	Homogen	6,14	
2	Kuning muda keruh	Harum khas <i>essential oil blend</i>	Homogen	6,03	
4	Kuning muda keruh	Harum khas <i>essential oil blend</i>	Homogen	6,13	
6	Kuning muda keruh	Harum khas <i>essential oil blend</i>	Homogen	6,12	6,12 $\pm$ 0,04
8	Kuning muda keruh	Harum khas <i>essential oil blend</i>	Homogen	6,15	
10	Kuning muda keruh	Harum khas <i>essential oil blend</i>	Homogen	6,14	
12	Kuning muda keruh	Harum khas <i>essential oil blend</i>	Homogen	6,14	

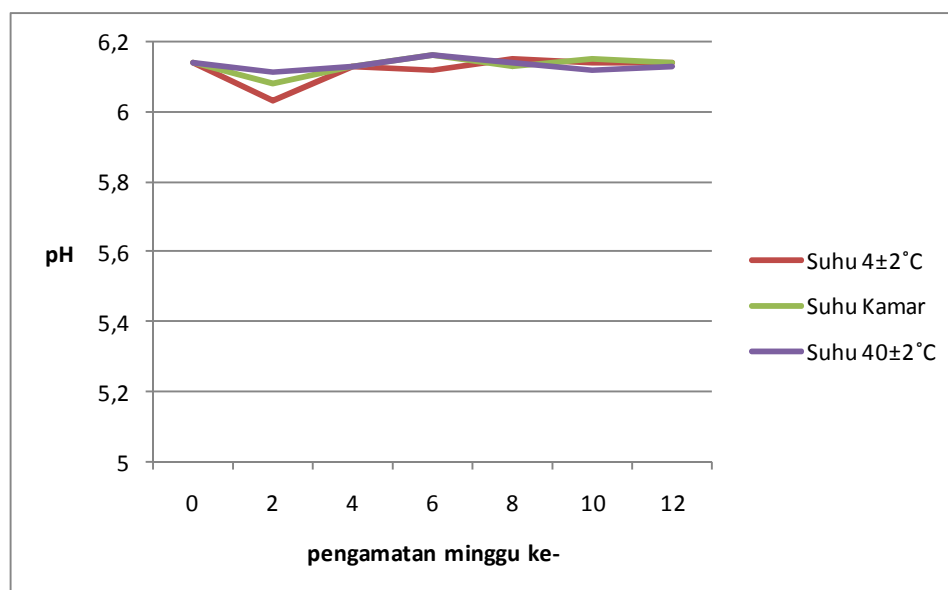
**Tabel 4.6.** Hasil pengamatan organoleptik dan pengukuran pH sediaan shampoo mikroemulsi pada suhu kamar selama 12 minggu

Minggu ke-	Pengamatan/ Pengukuran				Mean pH $\pm$ SD
	Warna	Bau	Homogenitas	pH	
0	Kuning muda transparan	Harum khas <i>essential oil blend</i>	Homogen	6,14	
2	Kuning muda transparan	Harum khas <i>essential oil blend</i>	Homogen	6,08	
4	Kuning muda transparan	Harum khas <i>essential oil blend</i>	Homogen	6,13	
6	Kuning muda transparan	Harum khas <i>essential oil blend</i>	Homogen	6,16	6,13 $\pm$ 0,02
8	Kuning muda transparan	Harum khas <i>essential oil blend</i>	Homogen	6,13	
10	Kuning muda transparan	Harum khas <i>essential oil blend</i>	Homogen	6,15	
12	Kuning muda transparan	Harum khas <i>essential oil blend</i>	Homogen	6,14	



**Tabel 4.7.** Hasil pengamatan organoleptik dan pengukuran pH sediaan shampoo mikroemulsi pada suhu  $40\pm 2^{\circ}\text{C}$  selama 12 minggu

Minggu ke-	Pengamatan/ Pengukuran				Mean pH $\pm$ SD
	Warna	Bau	Homogenitas	pH	
0	Kuning muda transparan	Harum khas <i>essential oil blend</i>	Homogen	6,14	
2	Kuning muda transparan	Harum khas <i>essential oil blend</i>	Homogen	6,11	
4	Kuning muda transparan	Harum khas <i>essential oil blend</i>	Homogen	6,13	
6	Kuning muda transparan	Harum khas <i>essential oil blend</i>	Homogen	6,16	6,13 $\pm$ 0,02
8	Kuning muda transparan	Harum khas <i>essential oil blend</i>	Homogen	6,14	
10	Kuning muda transparan	Harum khas <i>essential oil blend</i>	Homogen	6,12	
12	Kuning muda transparan	Harum khas <i>essential oil blend</i>	Homogen	6,13	



**Gambar 4.10.** Grafik hubungan pH dengan waktu penyimpanan pada suhu  $4\pm 2^{\circ}\text{C}$ , suhu kamar dan suhu  $40\pm 2^{\circ}\text{C}$

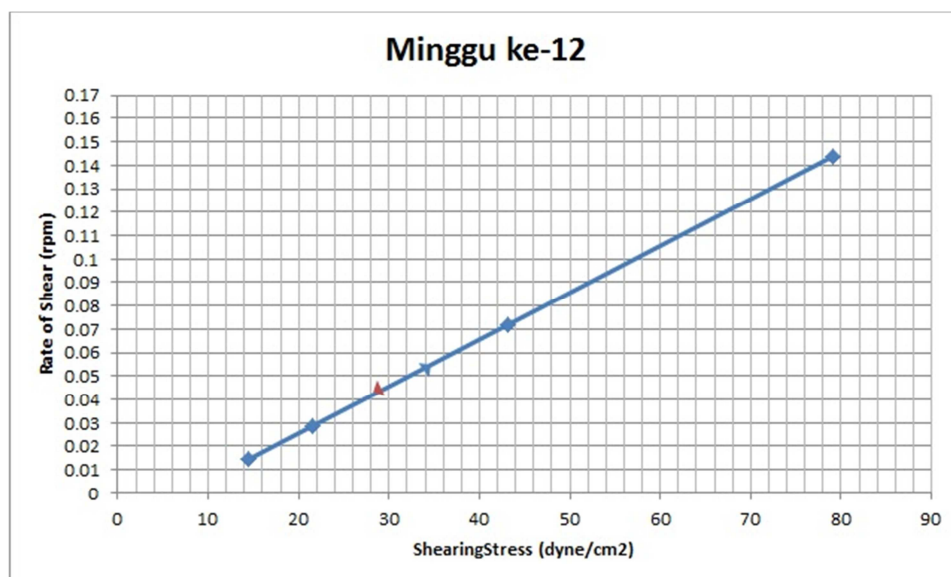
Sediaan shampoo mikroemulsi pada minggu ke-12 pada suhu kamar menunjukkan sedikit perubahan viskositas dan sifat alirnya, sebagaimana ditampilkan pada Tabel 4.8 dan Gambar 4.11.

Viskositas shampoo mikroemulsi pada minggu ke-12 sedikit meningkat dibandingkan viskositas shampoo mikroemulsi pada minggu ke-0, di mana viskositasnya pada minggu ke-12 sebesar 750 cps (spindel nomor 3, kecepatan 4 rpm menaik) dan sebesar 750 cps (spindel nomor 3, kecepatan 4 rpm menurun). Sebelumnya viskositas pada minggu ke-0 sebesar 750 cps (spindel nomor 3, kecepatan 4 rpm menaik) dan sebesar 625 cps (spindel nomor 3, kecepatan 4 rpm menurun). Peningkatan viskositas ini kemungkinan besar disebabkan adanya penguapan selama masa penyimpanan. Selain itu, wadah yang digunakan juga dapat mempengaruhi viskositas selama masa penyimpanan. Wadah berupa botol plastik yang tidak kedap udara bersifat permeabel terhadap kelembaban (Gozali, *et.al.*, 2009).

Penentuan sifat alir dari sediaan shampoo mikroemulsi pada minggu ke-12 dilakukan dengan memplotkan *rate of shear* atau kecepatan geser dengan *shearing stress* atau tekanan geser (Gambar 4.11). Pada Gambar 4.11 terlihat bahwa sifat alir sediaan shampoo mikroemulsi pada minggu ke-12 adalah pseudoplastik yang mendekati sifat alir cairan Newton. Sifat alir tersebut masih sama dengan sifat alirnya pada minggu ke-0. Namun terdapat sedikit perubahan pada minggu ke-12, yaitu tidak terlihat sifat alir tiksotropik, di mana kurva menurun tepat berhimpit dengan kurva menaik, sehingga disebut sebagai tiksotropi negatif atau antitiksotropik. Hal ini disebabkan oleh tercapainya keseimbangan konsistensi sediaan seiring berjalannya waktu penyimpanan. (Martin, *et.al.*, 1993).

**Tabel 4.8.** Hasil perhitungan viskositas shampoo mikroemulsi minyak biji mimba pada minggu ke-12 pada suhu kamar

Spindel	Kecepatan (rpm)	Dial reading (dr)	Faktor koreksi (f)	Viskositas $\eta = dr \times f$ (cps)	Shearing stress $F/A = dr \times 7,187$ (dyne/cm <sup>2</sup> )	Rate of shear $dv/dr = F/A \times 1/\eta$ (rpm)
3	2	2	500	1000	14,3740	0,014374
	4	3	250	750	21,5610	0,028748
	10	6	100	600	43,1220	0,071870
	20	11	50	550	79,0570	0,143740
	20	11	50	550	79,0570	0,143740
	10	6	100	600	43,1220	0,071870
	4	3	250	750	21,5610	0,028748
	2	2	500	1000	14,3740	0,014374



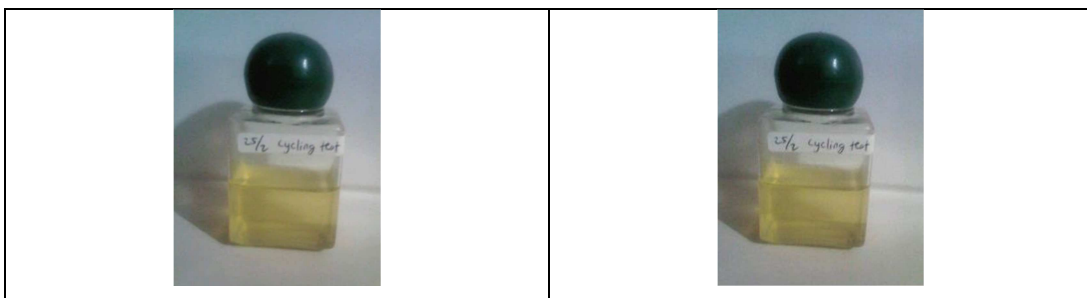
**Gambar 4.11.** Grafik viskositas dan sifat alir shampoo mikroemulsi pada minggu ke-12 pada suhu kamar

#### 4.3.2 Cycling Test

*Cycling test* merupakan salah satu cara untuk menguji kestabilan suatu emulsi (dan mikroemulsi) (Djajadisastra, 2004). Dalam setiap siklus, uji diawali dengan menyimpan sediaan shampoo mikroemulsi pada suhu dingin ( $4 \pm 2^\circ\text{C}$ ) selama 24 jam, lalu sediaan dipindahkan dan disimpan pada suhu hangat ( $40 \pm 2^\circ\text{C}$ )

selama 24 jam pula. Warna sediaan shampoo mikroemulsi yang disimpan pada suhu dingin selama 24 jam sedikit mengalami perubahan menjadi kuning muda agak keruh atau berkabut putih seperti susu, namun akan kembali berwarna kuning muda transparan dan jernih saat sediaan disimpan pada suhu hangat selama 24 jam (perubahan yang bersifat reversibel). Kemungkinan hal ini disebabkan adanya kecenderungan larutan untuk menyusut dan komponen minyak dalam sediaan mengalami sedikit pembekuan pada suhu dingin, sehingga partikel-partikel cenderung bergabung membentuk struktur ikatan antar-partikel yang lebih rapat dan teratur yang mengakibatkan warna sediaan menjadi putih susu dan kekentalannya bertambah (Gozali, *et.al.*, 2009; Jufri, *et.al.*, 2004).

Setelah melalui 6 siklus atau total 12 hari berturut-turut, sediaan shampoo mikroemulsi minyak biji mimba tetap berwarna kuning muda transparan, jernih, homogen dan tak tampak pemisahan fase.



**Gambar 4.12.** Foto sediaan shampoo mikroemulsi sebelum dan sesudah *cycling test*

#### 4.3.3 Uji Sentrifugasi atau Uji Mekanik

Uji sentrifugasi atau uji mekanik juga merupakan salah satu cara untuk menguji kestabilan suatu emulsi (dan mikroemulsi). Efek dari sediaan yang disentrifugasi dengan kecepatan 3700 rpm selama 5 jam ekivalen dengan efek gravitasi selama 1 tahun (Djajadisastra, 2004).

Gambar 4.13 menunjukkan bahwa setelah disentrifugasi dengan kecepatan 3700 rpm selama 5 jam, sediaan shampoo mikroemulsi tetap berwarna kuning

muda transparan, jernih, homogen dan tidak terjadi pemisahan fase, sehingga dapat disimpulkan bahwa shampoo mikroemulsi minyak biji mimba stabil secara fisik selama 1 tahun.



**Gambar 4.13.** Foto sediaan shampoo mikroemulsi sebelum dan sesudah uji sentrifugasi

#### 4.4 Uji Manfaat Shampoo Mikroemulsi Minyak Biji Mimba

Penelitian telah mendapatkan persetujuan etik dari Komite Etik Penelitian Kesehatan FK-UI/ RSCM pada tanggal 22 Desember 2012 dan telah dilakukan selama 3 bulan mulai minggu ke-3 Februari 2012 hingga minggu ke-2 Mei 2012. Pada penelitian ini berhasil terkumpul 31 penderita ketombe derajat ringan-sedang yang memenuhi kriteria inklusi, sehingga diperoleh 31 subjek penelitian.

##### 4.4.1 Karakteristik Subjek Penelitian

Subjek penelitian terdiri atas 31 penderita ketombe derajat ringan-sedang laki-laki atau perempuan berusia antara 18 – 40 tahun yang karakteristiknya ditampilkan pada Tabel 4.9.

**Tabel 4.9.** Karakteristik data subjek penelitian

Variabel	Deskripsi
Usia (tahun)	29,8 $\pm$ 8,1
Jenis kelamin	
Laki-laki	8 (25,8)
Perempuan	25 (74,2)

Berdasarkan Tabel 4.9 di atas, rerata usia subjek penelitian adalah 29,8  $\pm$ 8,1 tahun, di mana usia tersebut berada dalam rentang usia dewasa produktif dengan aktivitas kelenjar sebacea yang terbilang tinggi, sehingga rentan terhadap ketombe (Cardin, 1998; Rook dan Dowber, 1991; Leyden, *et.al.*, 1982). Kenyataan ini sesuai dengan penelitian epidemiologi yang menyatakan bahwa puncak insidensi ketombe terjadi pada usia 20 tahun (Prawito, 2001) dan juga banyak dijumpai pada usia 30-40 tahun (Wasitaatmadja, 2002).

Pada penelitian ini, subjek perempuan (74,2%) lebih banyak daripada subjek laki-laki (25,8%). Kenyataan ini bertentangan dengan kepustakaan dan penelitian epidemiologi yang menyatakan bahwa insidensi ketombe lebih sering terjadi pada laki-laki, dengan perbandingan penderita laki-laki dengan penderita perempuan sekitar 60 : 40 atau dapat juga berimbang dengan perbandingan 50 : 50 (Ranganathan dan Mukhopadhyay, 2010; Wasitaatmadja, 2002; Plewig dan Jansen, 1999).

Lebih sedikitnya subjek laki-laki dibandingkan subjek perempuan disebabkan sebagian besar pasien laki-laki menolak diikutsertakan pada penelitian. Kemungkinan perempuan lebih memperhatikan penampilan dan estetika rambut daripada laki-laki, sehingga lebih banyak perempuan yang berusaha mencari pengobatan terhadap ketombenya dan berminat mengikuti penelitian (Harlisa, 2003).

Selain alasan di atas, rekrutmen subjek dan pelaksanaan penelitian sebagian besar dilaksanakan di Salon dengan penata rambut perempuan, sehingga pasien laki-laki merasa malu untuk ikut serta dalam penelitian dan hanya bersedia mendapatkan pengobatan di klinik atau praktek dokter.

Sedikitnya subjek laki-laki pada penelitian ini sangat bertolak belakang dengan jumlah subjek laki-laki pada penelitian/ uji klinis perbandingan shampoo ekstrak daun mimba dengan shampoo ketokonazol yang dilakukan oleh Suswardana dan Radiono (2004) di RS dr.Sardjito Yogyakarta, di mana pada penelitian tersebut seluruh subjek (26 subjek) adalah laki-laki yang berusia di atas 18 tahun.

Sebaliknya, uji klinis perbandingan shampoo pirokton olamin dengan shampoo plasebo oleh Rofe dan Fincham (1980) yang pelaksanaannya di Salon rekanan Hans Schwarzkopf GmbH Hamburg Jerman, mengikutsertakan 7 subjek laki-laki dan 25 subjek perempuan. Penelitian berikutnya berupa uji klinis shampoo pirokton olamin dengan shampoo kompetitor oleh Rofe dan Fincham (1981) yang pelaksanaannya di Salon yang sama, mengikutsertakan 4 subjek laki-laki dan 11 subjek perempuan. Demikian pula dengan uji klinis perbandingan shampoo pirokton olamin dengan shampoo berbahan aktif DTPD/ MgSO<sub>4</sub> (ditiobis-piridin dioksida/ magnesium sulfat) oleh Fincham dan Hedgecock (1984) yang pelaksanaannya di Salon rekanan Hoechst AG Frankfurt Jerman, mengikutsertakan subjek laki-laki yang lebih sedikit daripada subjek perempuan, yaitu 4 subjek laki-laki dan 12 subjek perempuan. Hal-hal ini memberi kesan bahwa subjek laki-laki cenderung mencari pengobatan ke fasilitas pelayanan kesehatan formal dibandingkan ke pusat-pusat perawatan kecantikan/ estetika seperti Salon.

#### **4.4.2 Data *Dandruff Severity Score* (DSS) Awal dan Berat Skuama Awal**

Sebelum diberikan perlakuan atau intervensi, penelitian dimulai dengan periode *run-in* atau *wash-out* selama 1 minggu, di mana seluruh subjek menjalani masa persiapan penelitian berupa pemakaian shampoo netral (shampoo bayi) dengan frekuensi 2 kali perminggu. Hal ini sesuai dengan protokol penelitian/ uji klinis pendahuluan pada ketombe bahwa masa *run-in* atau *wash-out* minimal dilakukan selama 1 minggu dengan frekuensi pemakaian shampoo netral 2 kali perminggu (Loden dan Wessman, 2000) dan masa perlakuan minimal dilakukan

selama 2 minggu dengan frekuensi pemakaian shampoo uji 2 kali perminggu. Data *baseline* dapat diperoleh setelah masa *run-in* selama 1 minggu dan penilaian manfaat dan efektivitas shampoo antiketombe pada ketombe derajat ringan – sedang dapat dilakukan setelah masa perlakuan selama 2 minggu (Suwardana dan Radiono, 2004).

Setelah selesai periode *run-in*, dilakukan penilaian DSS (*dandruff severity score*) pada 3 sektor sisi kepala kiri (skor fronto-parietal kiri ditambah skor temporal kiri ditambah skor oksipital kiri) dan 3 sektor sisi kepala kanan (skor fronto-parietal kanan ditambah skor temporal kanan ditambah skor oksipital kanan), untuk menetapkan *baseline* data DSS awal. Setelah itu dilakukan penimbangan skuama sisi kepala kiri dan sisi kepala kanan untuk menetapkan *baseline* data berat skuama awal.

**Tabel 4.10.** Rekapitulasi data DSS awal dan berat skuama awal kelompok A

Nomor subjek	Jenis kelamin (L/P)	Usia (tahun)	DSS awal		Berat skuama awal (g)	
			Kepala kiri (pra-plasebo)	Kepala kanan (pra-MBM)	Kepala Kiri (pra-plasebo)	Kepala Kanan (pra-MBM)
2	P	34	16	17	0,0640	0,0689
4	P	34	14	13	0,0585	0,0531
5	P	19	6	6	0,0215	0,0234
10	L	18	17	16	0,0711	0,0678
11	L	40	18	18	0,0757	0,0759
12	P	18	14	14	0,0574	0,0562
13	P	18	9	9	0,0341	0,0334
16	L	40	15	15	0,0637	0,0628
17	P	32	12	13	0,0450	0,0531
19	P	39	7	7	0,0273	0,0260
22	L	33	18	18	0,0754	0,0738
24	P	35	15	17	0,0616	0,0719
25	P	36	16	17	0,0672	0,0709
26	L	34	15	16	0,0614	0,0677
31	P	37	14	13	0,0574	0,0549



**Tabel 4.11.** Rekapitulasi data DSS awal dan berat skuama awal kelompok B

Nomor subjek	Jenis kelamin (L/P)	Usia (tahun)	DSS awal		Berat skuama awal (g)	
			Kepala kiri (pra-MBM)	Kepala kanan (pra-plasebo)	Kepala kiri (pra-MBM)	Kepala kanan (pra-plasebo)
1	P	40	16	16	0,0679	0,0648
3	P	37	12	11	0,0470	0,0416
6	P	18	9	9	0,0333	0,0358
7	P	24	21	20	0,0843	0,0802
8	P	40	10	9	0,0368	0,0351
9	P	23	16	17	0,0653	0,0714
14	P	35	11	11	0,0419	0,0400
15	P	35	13	13	0,0527	0,0554
18	L	36	21	20	0,0851	0,0810
20	P	21	6	6	0,0203	0,0229
21	P	19	6	6	0,0211	0,0202
23	P	26	11	10	0,0409	0,0361
27	P	30	11	10	0,0435	0,0386
28	P	18	21	20	0,0871	0,0819
29	L	29	9	9	0,0353	0,0322
30	L	25	8	8	0,0299	0,0314

Pada Tabel 4.10 dan Tabel 4.11 (sebelum dilakukan uji statistik) terlihat bahwa pada setiap subjek dalam kelompok A maupun kelompok B, DSS awal sisi kepala kiri/ kanan yang akan mendapatkan perlakuan shampoo plasebo hampir sama dengan DSS awal sisi kanan/ kiri kepala yang akan mendapatkan perlakuan shampoo MBM. Demikian pula halnya dengan berat skuama awal. Berat skuama awal pada sisi kepala kiri/ kanan yang akan mendapatkan perlakuan shampoo plasebo hanya berbeda sedikit dengan berat skuama awal pada sisi kepala kanan/ kiri yang akan mendapatkan perlakuan shampoo MBM. Hal ini sesuai dengan kepustakaan yang menyatakan bahwa lokasi kelainan ketombe pada kepala umumnya simetris dan bilateral (Wasitaatmadja, 1997).

Pada Tabel 4.10 dan Tabel 4.11 juga terkesan bahwa DSS awal berkorelasi positif dengan berat skuama awal. Subjek yang memiliki DSS rendah, juga memiliki bobot skuama yang ringan, begitu pula sebaliknya. Karena pengukuran DSS pada dasarnya merupakan penilaian klinis terhadap derajat skuamasi (Piérard-Franchimont, *et.al.*, 2002). Semakin berat derajat skuamasi, maka akan

semakin berat bobot skuamanya, sehingga data berat skuama menjadi data objektif yang mendukung data klinis DSS.

**Tabel 4.12.** *Baseline* data rerata DSS awal dan rerata berat skuama awal kelompok Plasebo dan kelompok MBM

	Plasebo	MBM	p	Perbedaan	CI 95%
<b>DSS awal</b>	12,94 ±4,36	13,23 ±4,50	0,037	-0,29 ±0,74	(-0,56) – (-0,02)
<b>berat skuama awal</b>	0,052 ±0,019	0,053 ±0,020	0,065	-0,001 ±0,004	(-0,00282) – (-0,00009)

Uji t berpasangan

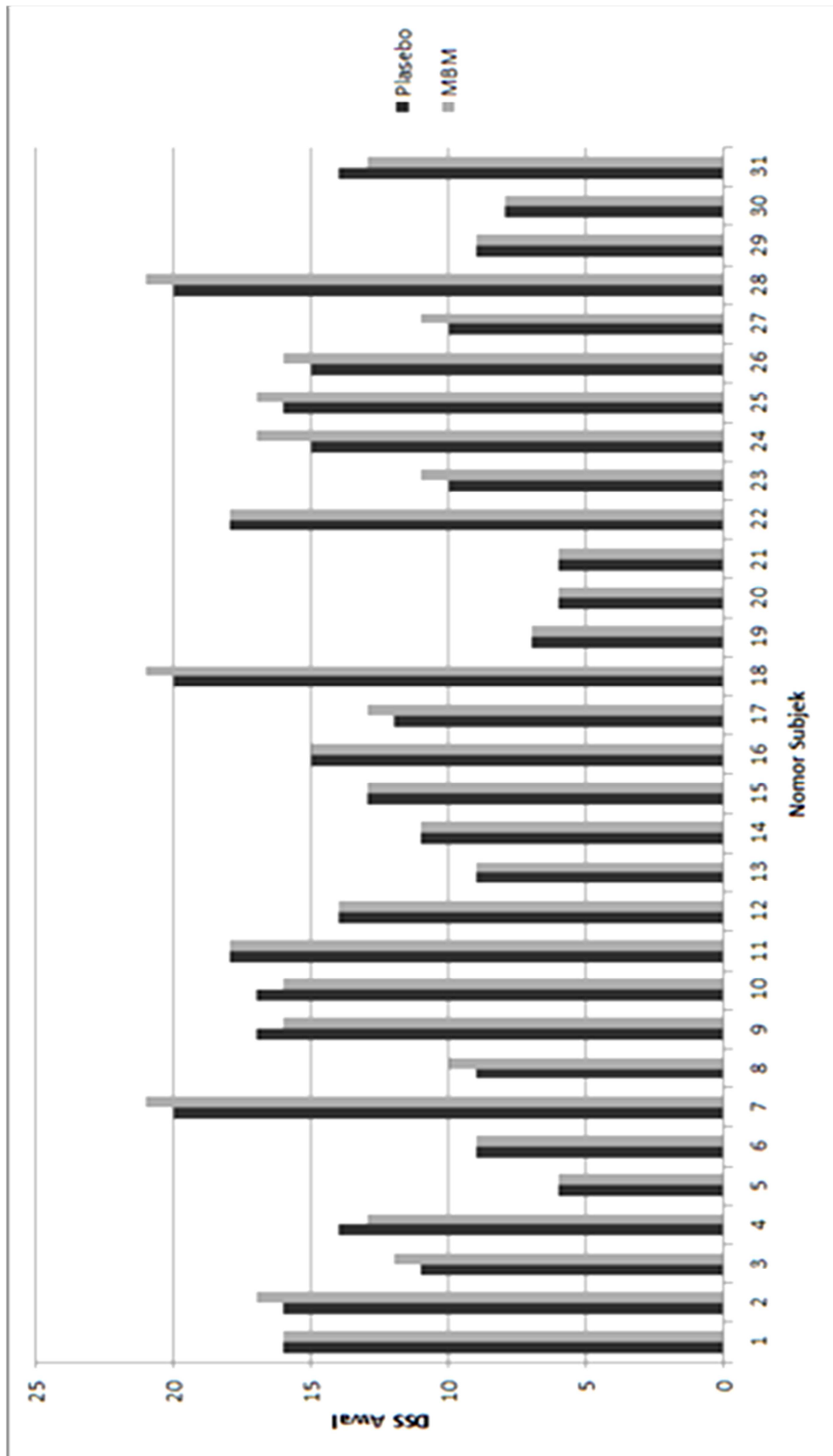
Berdasarkan Tabel 4.12, rerata DSS awal pada sisi kepala yang akan mendapat perlakuan shampoo plasebo sebesar 12,94 ±4,36; rerata DSS awal pada sisi kepala yang akan mendapat perlakuan shampoo MBM sebesar 13,23 ±4,50; rerata berat skuama awal pada sisi kepala yang akan mendapat perlakuan shampoo plasebo sebesar 0,052 ±0,019 dan rerata berat skuama awal pada sisi kepala yang akan mendapat perlakuan shampoo MBM sebesar 0,053 ±0,020. *Baseline* data rerata tersebut menunjukkan bahwa kondisi awal (rerata DSS awal dan berat skuama awal) dari kedua kelompok plasebo dan MBM dapat dikatakan hampir sama atau tidak berbeda secara klinis.

Hasil uji t berpasangan terhadap data DSS awal menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan bermakna di antara DSS awal kelompok plasebo dengan DSS awal kelompok MBM ( $p=0,037$ ). Hasil uji ini sesuai dengan penilaian klinis yang menyimpulkan bahwa tidak ada perbedaan penting di antara data DSS awal kelompok plasebo dengan DSS awal kelompok MBM.

Hasil uji t berpasangan terhadap data berat skuama awal menunjukkan bahwa berat skuama awal kelompok plasebo berbeda bermakna dengan berat skuama awal kelompok MBM ( $p=0,065$ ). Perbedaan yang bermakna secara statistik belum tentu bermakna secara klinis. Pada uji klinis, kemaknaan klinis lebih penting daripada kemaknaan statistik (Tumbelaka, *et.al.*, 2011). Walaupun terdapat perbedaan yang bermakna secara statistik pada data berat skuama awal,

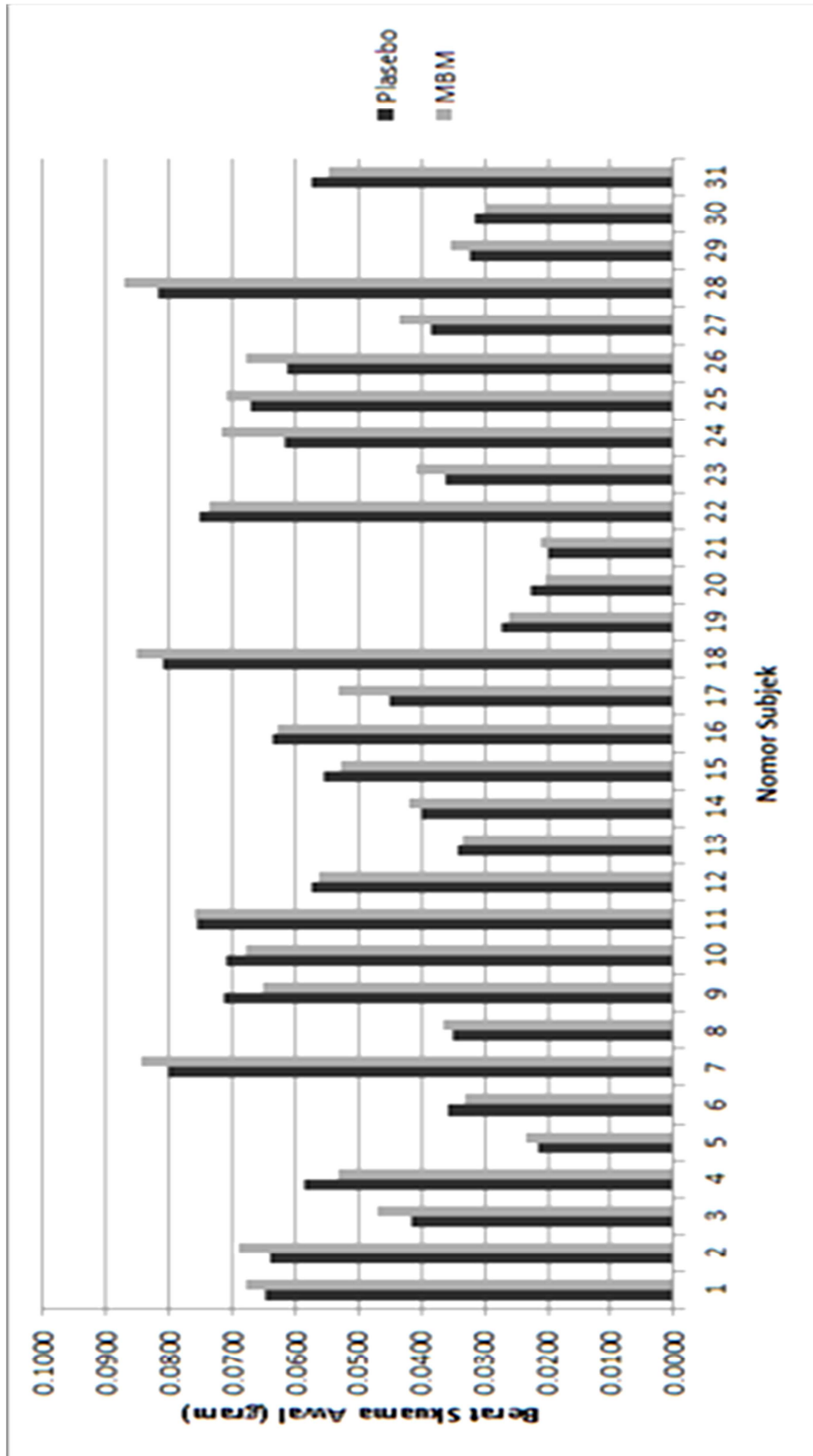
namun perbedaan tersebut tidak bermakna secara klinis atau perbedaan yang dianggap tidak penting.

Perbandingan yang lebih jelas pada setiap subjek antara DSS awal sisi kepala yang akan mendapat perlakuan shampoo plasebo dengan DSS awal sisi kepala yang akan mendapat perlakuan shampoo MBM dapat dilihat pada Gambar 4.14. Sedangkan perbedaan yang lebih jelas antara berat skuama awal sisi kepala yang akan mendapat perlakuan shampoo plasebo dengan berat skuama awal sisi kepala yang akan mendapat perlakuan shampoo MBM pada setiap subjek dapat dilihat pada Gambar 4.15.



**Gambar 4.14.** Grafik DSS awal Placebo dan MBM per-subjek

Keterangan: DSS awal Placebo tidak berbeda bermakna dengan DSS awal MBM



**Gambar 4.15.** Grafik berat skuama awal Placebo dan MBM per-subjek  
 Keterangan: berat skuama awal Placebo tidak berbeda bermakna dengan berat skuama awal MBM

#### **4.4.3 Perbandingan *Dandruff Severity Score* (DSS) Akhir, Berat Skuama Akhir, Perubahan DSS, Perubahan Berat Skuama pada Kelompok Plasebo dan Kelompok Minyak Biji Mimba (MBM)**

Setelah masa perlakuan selama 2 (dua) minggu, pada masing-masing sisi kepala setiap subjek, dilakukan penilaian DSS (*dandruff severity score*) untuk menetapkan data DSS akhir dan penimbangan skuama untuk menetapkan data berat skuama akhir, dan kemudian dibandingkan dengan DSS awal dan berat skuama awal.

Rekapitulasi data DSS awal, DSS akhir, berat skuama awal dan berat skuama akhir pada kelompok A dan B (sebelum dilakukan uji statistik) ditampilkan pada Tabel 4.13 dan Tabel 4.14 di bawah ini.

**Tabel 4.13.** Rekapitulasi data DSS awal, DSS akhir, berat skuama awal dan berat skuama akhir kelompok A

Nomor subjek	Jenis kelamin (L/P)	Usia (tahun)	DSS awal			DSS akhir			Berat skuama awal (gram)			Berat skuama akhir (gram)		
			Kepala kiri (pra-plasebo)	Kepala kanan (pra-MBM)	Kepala kiri (pasca-plasebo)	Kepala kanan (pasca-MBM)	Kepala kiri (pra-plasebo)	Kepala kanan (pra-MBM)	Kepala kiri (pasca-plasebo)	Kepala kanan (pasca-MBM)	Kepala kiri (pra-plasebo)	Kepala kanan (pra-MBM)	Kepala kiri (pasca-plasebo)	Kepala kanan (pasca-MBM)
2	P	34	16	17	14	8	0,0640	0,0689	0,0579	0,0292				
4	P	34	14	13	13	5	0,0585	0,0531	0,0549	0,0186				
5	P	19	6	6	6	2	0,0215	0,0234	0,0201	0,0042				
10	L	18	17	16	16	14	0,0711	0,0678	0,0648	0,0566				
11	L	40	18	18	17	8	0,0757	0,0759	0,0703	0,0312				
12	P	18	14	14	13	6	0,0574	0,0562	0,0546	0,0208				
13	P	18	9	9	8	3	0,0341	0,0334	0,0319	0,0081				
16	L	40	15	15	15	7	0,0637	0,0628	0,0639	0,0246				
17	P	32	12	13	12	5	0,0450	0,0531	0,0442	0,0179				
19	P	39	7	7	6	4	0,0273	0,0260	0,0211	0,0128				
22	L	33	18	18	17	8	0,0754	0,0738	0,0693	0,0307				
24	P	35	15	17	14	7	0,0616	0,0719	0,0570	0,0255				
25	P	36	16	17	16	7	0,0672	0,0709	0,0641	0,0268				
26	L	34	15	16	14	7	0,0614	0,0677	0,0562	0,0270				
31	P	37	14	13	12	6	0,0574	0,0549	0,0447	0,0222				

**Tabel 4.14.** Rekapitulasi data DSS awal, DSS akhir, berat skuama awal dan berat skuama akhir kelompok B

Nomor subjek	Jenis kelamin (L/P)	Usia (tahun)	DSS awal		DSS akhir		Berat skuama awal (gram)		Berat skuama akhir (gram)	
			Kepala kiri (pra-MBM)	Kepala kanan (pra-plasebo)	Kepala kiri (pasca-MBM)	Kepala kanan (pasca-plasebo)	Kepala kiri (pra-MBM)	Kepala kanan (pra-plasebo)	Kepala kiri (pasca-MBM)	Kepala kanan (pasca-plasebo)
1	P	40	16	16	7	15	0,0679	0,0648	0,0263	0,0634
3	P	37	12	11	5	12	0,0470	0,0416	0,0167	0,0469
6	P	18	9	9	2	9	0,0333	0,0358	0,0044	0,0321
7	P	24	21	20	11	18	0,0843	0,0802	0,0421	0,0736
8	P	40	10	9	4	8	0,0368	0,0351	0,0130	0,0309
9	P	23	16	17	6	16	0,0653	0,0714	0,0211	0,0647
14	P	35	11	11	4	10	0,0419	0,0400	0,0128	0,0366
15	P	35	13	13	4	12	0,0527	0,0554	0,0134	0,0475
18	L	36	21	20	11	18	0,0851	0,0810	0,0436	0,0757
20	P	21	6	6	2	5	0,0203	0,0229	0,0051	0,0187
21	P	19	6	6	3	6	0,0211	0,0202	0,0088	0,0200
23	P	26	11	10	5	9	0,0409	0,0361	0,0198	0,0326
27	P	30	11	10	6	10	0,0435	0,0386	0,0217	0,0386
28	P	18	21	20	9	19	0,0871	0,0819	0,0354	0,0768
29	L	29	9	9	5	8	0,0353	0,0322	0,0190	0,0316
30	L	25	8	8	4	8	0,0299	0,0314	0,0139	0,0308



Pada analisis data setelah selesai masa perlakuan, rerata DSS akhir kelompok Plasebo dibandingkan dengan rerata DSS akhir kelompok minyak biji mimba (MBM). Rerata berat skuama akhir kelompok Plasebo juga dibandingkan dengan rerata berat skuama akhir kelompok MBM. Analisis terhadap data ini dilakukan dengan uji t berpasangan (*paired t test*), karena data yang diperoleh merupakan data yang berpasangan (satu subjek yang sama mendapat 2 perlakuan pada saat yang bersamaan) dan distribusi atau sebaran datanya normal.

Berdasarkan data DSS awal dan akhir, dapat dihitung perubahan atau perbedaan rerata DSS pada masing-masing kelompok perlakuan. Demikian pula halnya dengan data berat skuama awal dan akhir, dapat dihitung perubahan atau perbedaan rerata berat skuama pada masing-masing kelompok perlakuan. Analisis terhadap data objektif berupa perbedaan rerata DSS dan berat skuama sebelum dan sesudah perlakuan pada masing-masing kelompok perlakuan dilakukan dengan uji t berpasangan (*paired t test*), karena distribusi atau sebaran datanya normal.

**Tabel 4.15.** Perbandingan DSS akhir, berat skuama akhir, perubahan DSS, perubahan berat skuama Plasebo dan MBM

	Plasebo	MBM	p	Perbedaan	CI 95%
<b>DSS akhir</b>	12,13 ±4,07	5,97 ±2,77	<0,001	6,16 ±2,33	5,31-7,01
<b>Perubahan DSS</b>	0,8 ±0,7	7,3 ±2,6	<0,001	6,45 ±2,50	5,53-7,37
<b>Berat skuama akhir</b>	0,048 ±0,018	0,022 ±0,012	<0,001	0,027 ±0,011	0,023- 0,030
<b>Perubahan skuama</b>	0,003 ±0,003	0,032 ±0,012	<0,001	0,028 ±0,011	0,024- 0,032

Uji t berpasangan

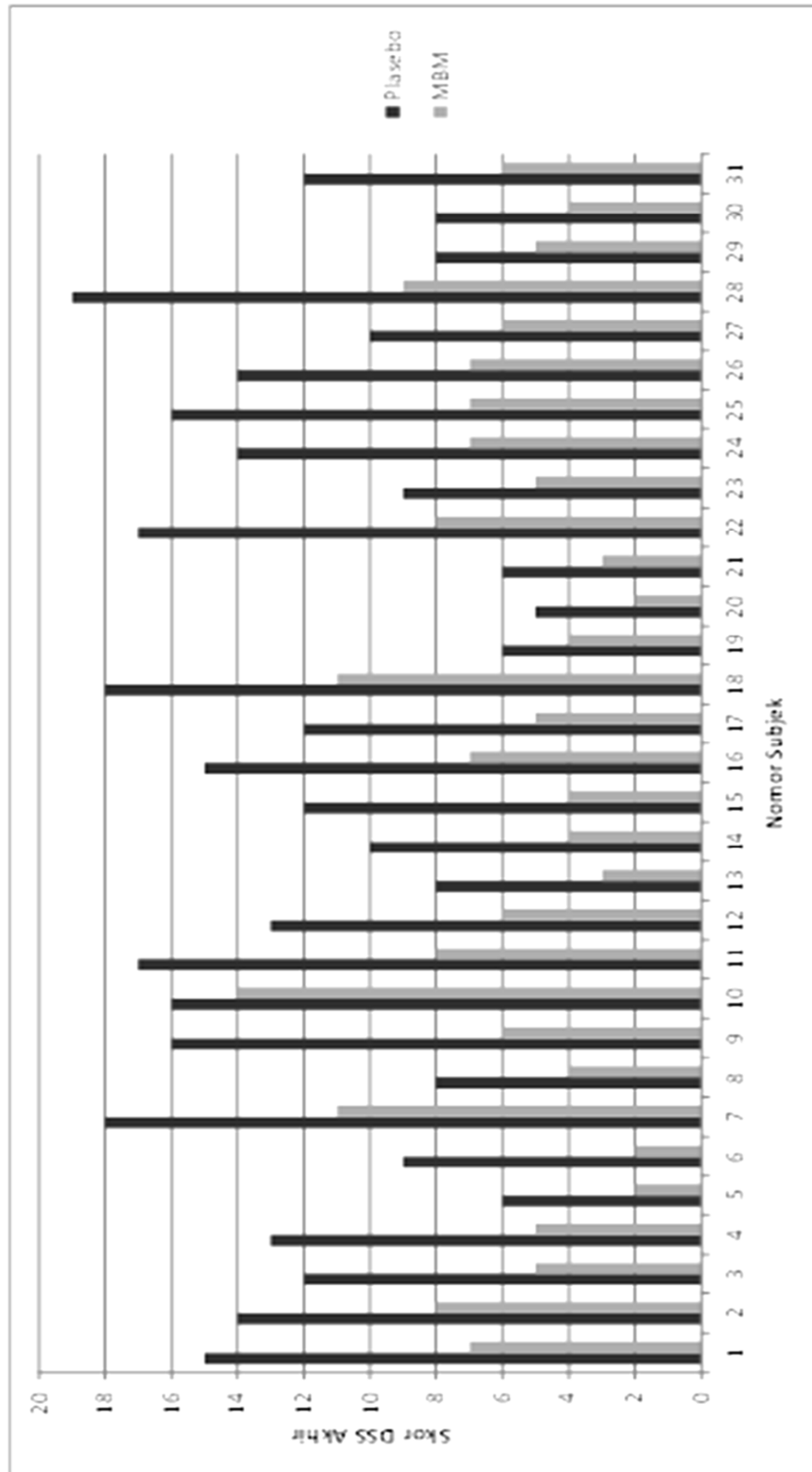
Pada Tabel 4.15 terlihat bahwa rerata DSS akhir kelompok plasebo sebesar 12,13 ±4,07. Sedangkan rerata DSS akhir kelompok MBM sebesar 5,97 ±2,77. Perbedaan atau selisih antara rerata DSS akhir kelompok plasebo dengan rerata DSS akhir kelompok MBM adalah sebesar 6,16 ±2,33. Dengan uji t berpasangan,

terdapat perbedaan yang bermakna antara rerata DSS akhir kelompok Plasebo dengan rerata DSS akhir kelompok MBM ( $p < 0,001$ ).

Selain parameter DSS akhir, ada parameter berat skuama akhir kelompok Plasebo yang perlu dibandingkan dengan berat skuama akhir kelompok MBM. Rerata berat skuama akhir kelompok Plasebo sebesar  $0,048 \pm 0,018$ . Sedangkan rerata berat skuama akhir kelompok MBM sebesar  $0,022 \pm 0,012$ . Perbedaan atau selisih antara rerata berat skuama akhir kelompok Plasebo dengan rerata berat skuama akhir kelompok MBM adalah sebesar  $0,027 \pm 0,011$ . Dengan uji t berpasangan, terdapat perbedaan yang bermakna antara rerata berat skuama akhir kelompok Plasebo dengan rerata berat skuama akhir kelompok MBM ( $p < 0,001$ ).

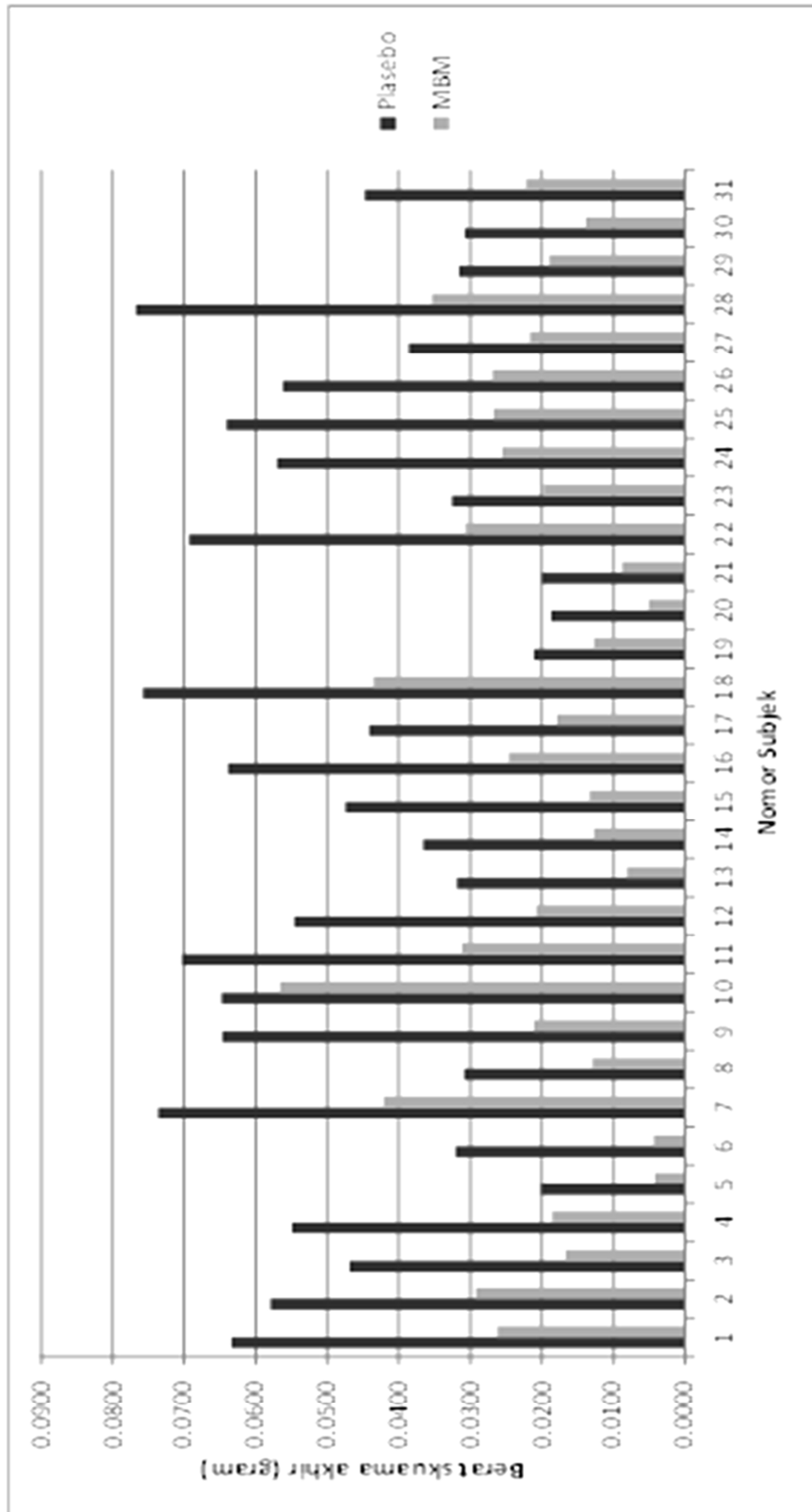
Perubahan DSS kelompok Plasebo sebesar  $0,8 \pm 0,7$ , sedangkan perubahan DSS kelompok MBM sebesar  $7,3 \pm 2,6$ . Dengan uji t berpasangan, terdapat perbedaan yang bermakna antara perubahan DSS kelompok Plasebo dengan perubahan DSS kelompok MBM ( $p < 0,001$ ). Dengan kata lain, ada penurunan skor DSS yang signifikan pada kelompok MBM. Sebaliknya, penurunan DSS pada kelompok Plasebo tidak signifikan.

Dalam hal perubahan berat skuama, didapatkan perubahan berat skuama sebesar  $0,003 \pm 0,003$  gram pada kelompok Plasebo dan pada kelompok MBM sebesar  $0,032 \pm 0,012$  gram. Dengan uji t berpasangan, terdapat perbedaan yang bermakna antara perubahan berat skuama kelompok Plasebo dengan perubahan berat skuama kelompok MBM ( $p < 0,001$ ). Dengan kata lain, ada penurunan berat skuama yang signifikan pada kelompok MBM. Sebaliknya, penurunan berat skuama pada kelompok Plasebo tidak signifikan.

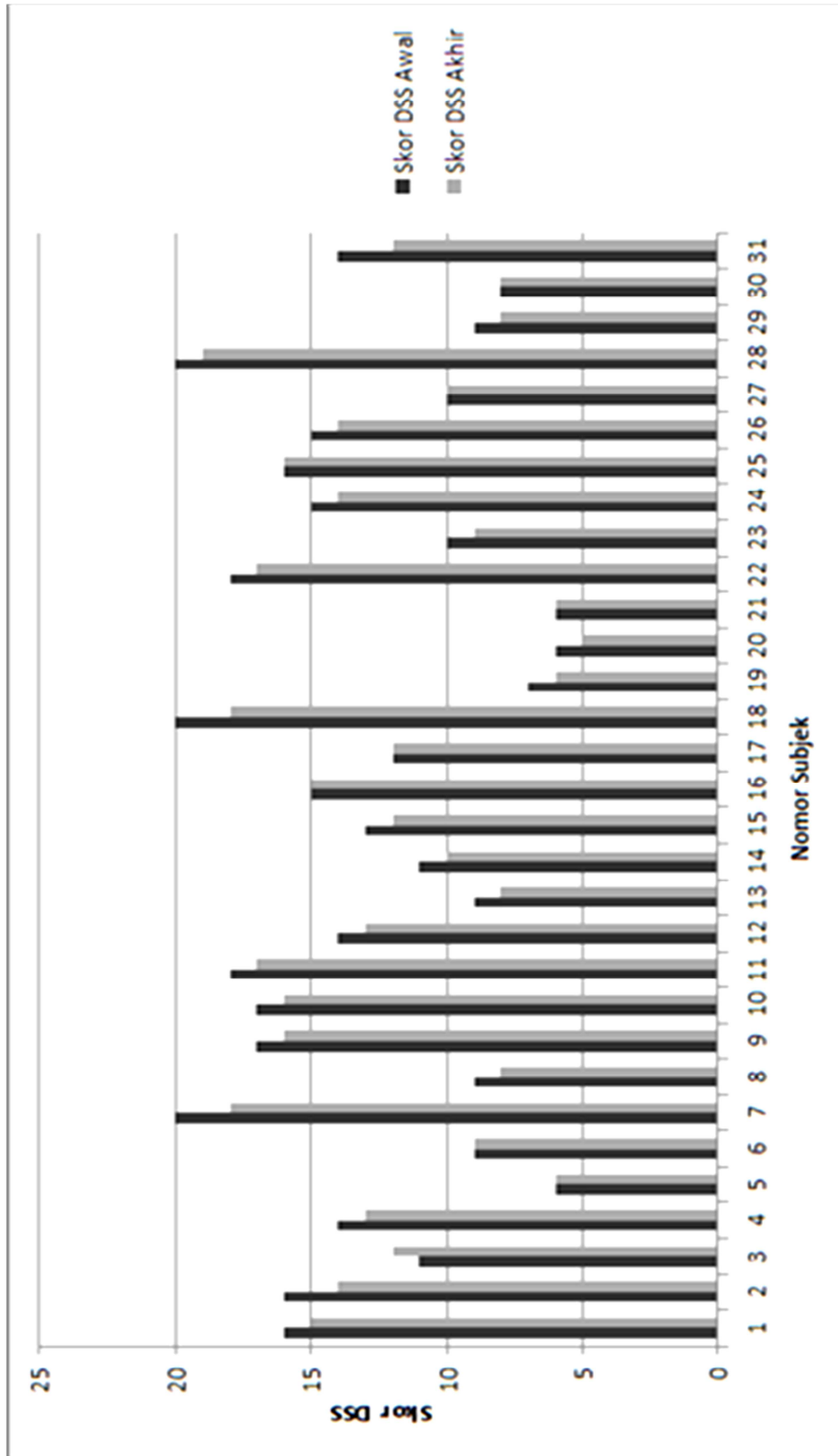


**Gambar 4.16.** Grafik DSS akhir kelompok Plasebo dan MBM

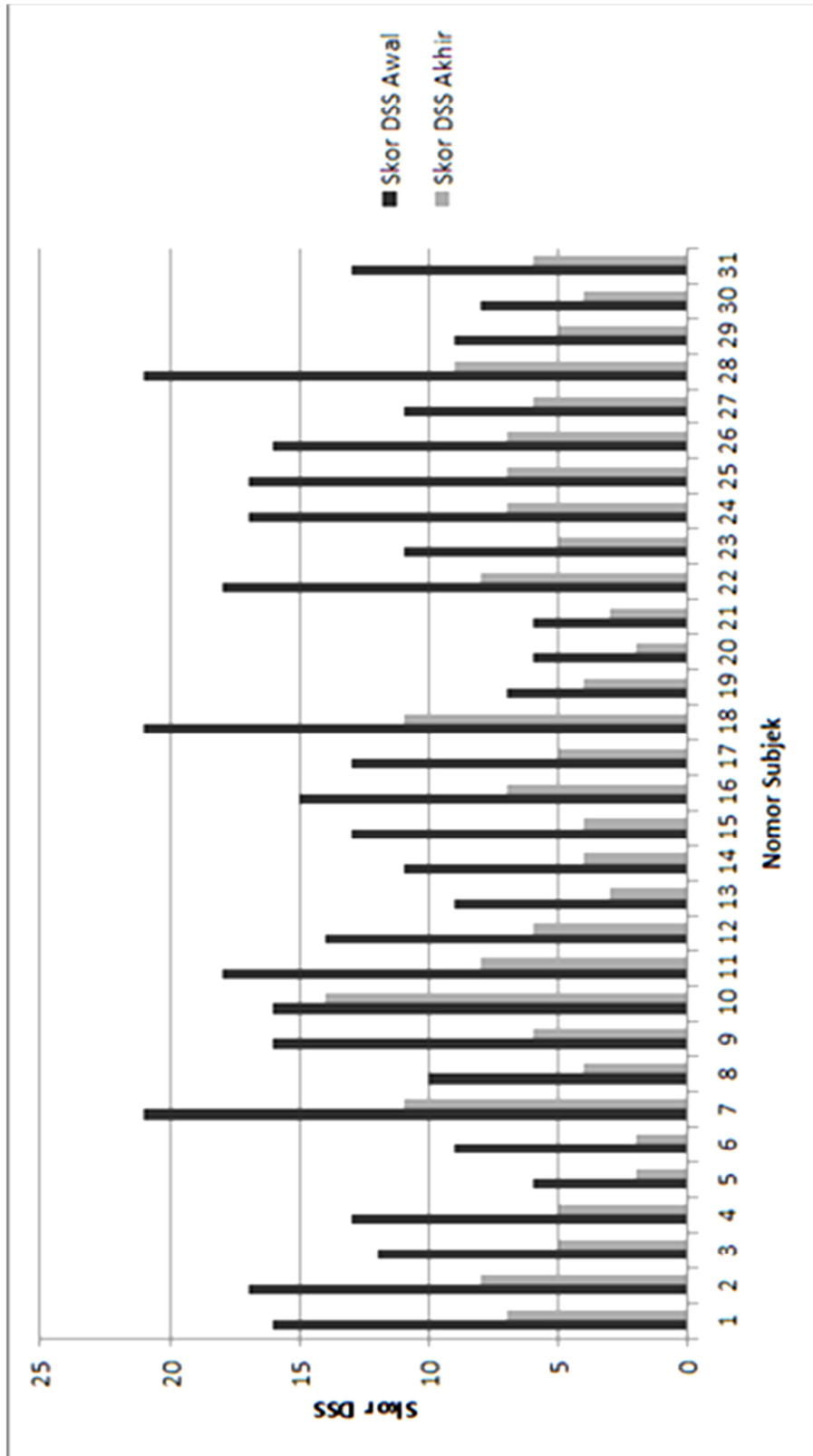
Keterangan: terdapat perbedaan bermakna antara DSS akhir Plasebo dengan DSS akhir MBM, kecuali pada subjek nomor 10



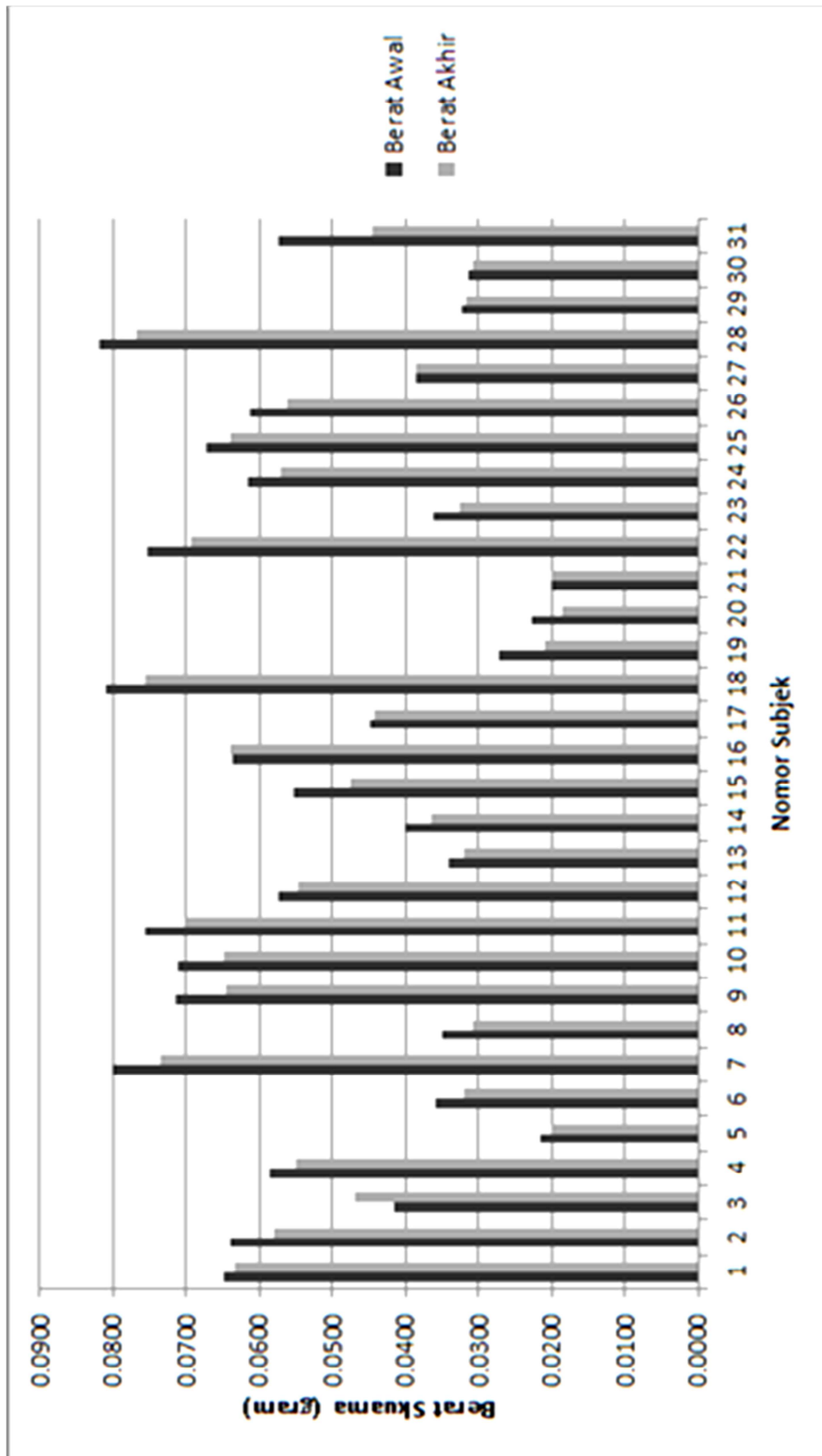
**Gambar 4.17.** Grafik berat skuama akhir kelompok Plasebo dan MBM  
 Keterangan: terdapat perbedaan bermakna antara berat skuama akhir Plasebo dengan berat skuama akhir MBM, kecuali pada subjek nomor 10



**Gambar 4.18.** Grafik DSS awal dan akhir kelompok Plasebo  
 Keterangan: tidak terdapat perbedaan bermakna antara DSS awal dengan DSS akhir setelah perlakuan Plasebo

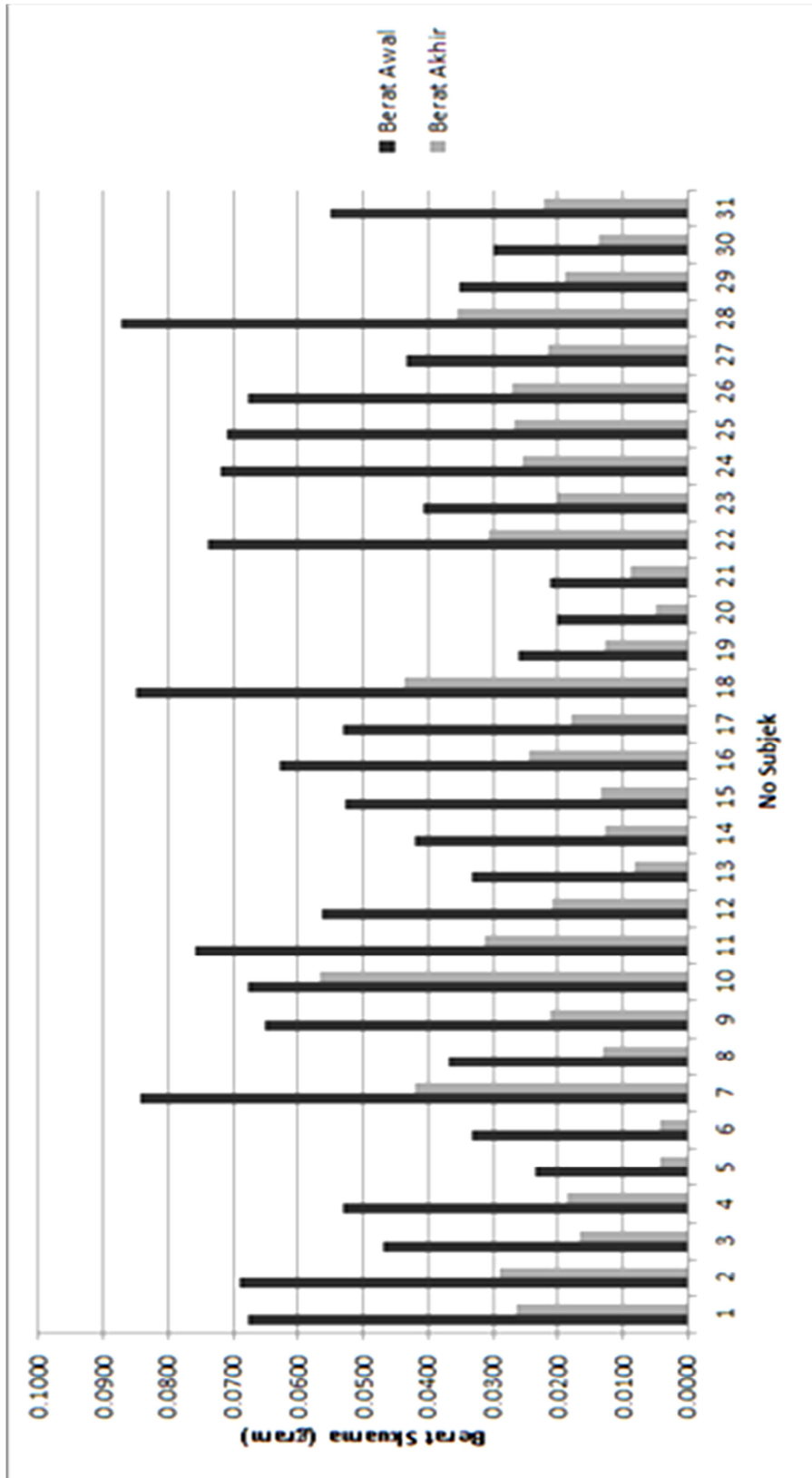


**Gambar 4.19.** Grafik DSS awal dan akhir kelompok MBM  
 Keterangan: terdapat perbedaan bermakna antara DSS awal dengan DSS akhir setelah perlakuan MBM, kecuali pada subjek nomor 10



**Gambar 4.20.** Grafik berat skuama awal dan akhir kelompok Plasebo

Keterangan: tidak terdapat perbedaan bermakna antara berat skuama awal dengan berat skuama akhir setelah perlakuan Plasebo



**Gambar 4.21.** Grafik berat skuama awal dan akhir kelompok MBM

Keterangan: terdapat perbedaan bermakna antara berat skuama awal dengan berat skuama akhir setelah perlakuan MBM, kecuali pada subjek nomor 10



Jika melihat grafik data akhir pada setiap subjek secara lebih jelas dan terperinci, ditunjukkan bahwa DSS akhir dan berat skuama akhir pada sisi kepala yang mendapat perlakuan shampoo plasebo jauh lebih tinggi daripada DSS akhir dan berat skuama akhir pada sisi kepala yang mendapat perlakuan shampoo MBM (Gambar 4.16 dan Gambar 4.17). Namun terdapat pengecualian pada subjek nomor 10. Pada subjek nomor 10, DSS akhir dan berat skuama akhir sisi kepala yang mendapat perlakuan shampoo plasebo hampir sama dengan DSS akhir dan berat skuama akhir sisi kepala yang mendapat perlakuan shampoo MBM. Hal ini kemungkinan besar dikarenakan subjek nomor 10 kurang berespon terhadap pengobatan MBM selama 2 minggu.

Bila melihat grafik data perbandingan DSS akhir dengan DSS awal masing-masing subjek secara lebih terperinci pada kelompok Plasebo dan kelompok MBM (Gambar 4.18 dan Gambar 4.19) dan perbandingan berat skuama akhir dengan berat skuama awal masing-masing subjek secara lebih terperinci pada kelompok Plasebo dan kelompok MBM (Gambar 4.20 dan gambar 4.21), ditunjukkan bahwa ada perbedaan yang lebih besar di antara DSS awal dengan DSS akhir pada setiap subjek yang mendapat perlakuan shampoo MBM dibandingkan pada setiap subjek yang mendapat perlakuan shampoo plasebo. Demikian pula perbandingan berat skuama akhir dengan berat skuama awal, yaitu terdapat perbedaan yang lebih besar di antara berat skuama awal dengan berat skuama akhir pada setiap subjek yang mendapat perlakuan shampoo MBM dibandingkan pada setiap subjek yang mendapat perlakuan shampoo plasebo. Pengecualian terjadi pada subjek nomor 10 (laki-laki berusia 18 tahun), di mana tidak ada perbedaan yang berarti antara DSS awal sebelum perlakuan dengan DSS akhir setelah perlakuan dan tidak ada perbedaan yang berarti antara berat skuama awal sebelum perlakuan dengan berat skuama akhir setelah perlakuan shampoo MBM.



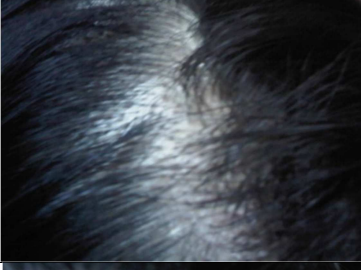

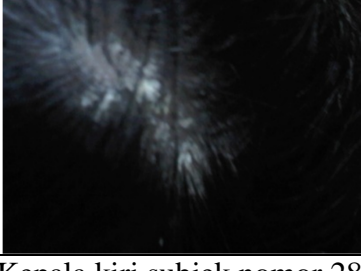

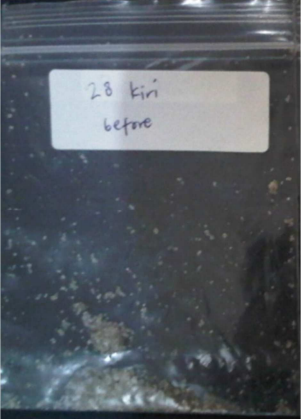
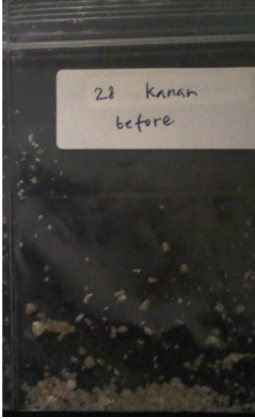
Kenyataan yang terjadi pada subjek nomor 10 (laki-laki berusia 18 tahun) berbeda dengan kenyataan yang terjadi pada subjek nomor 6, 12, 13 dan 28 (perempuan berusia 18 tahun). Hal ini memberi kesan bahwa pada penelitian ini, subjek perempuan berusia 18 tahun lebih berespon terhadap pengobatan selama 2

minggu dibandingkan subjek laki-laki pada usia yang sama. Namun sampai saat ini, belum ada hasil penelitian maupun kepustakaan yang menyimpulkan bahwa perempuan lebih responsif terhadap pengobatan ketombe dibandingkan laki-laki.

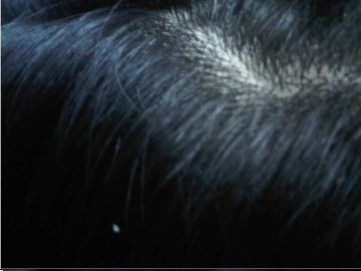

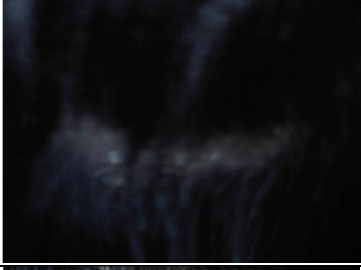
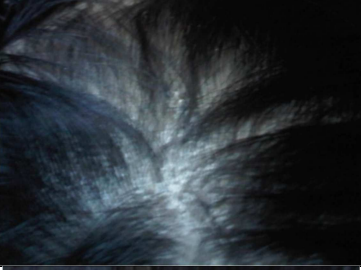
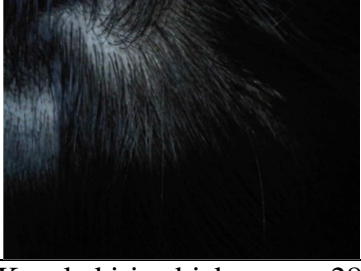


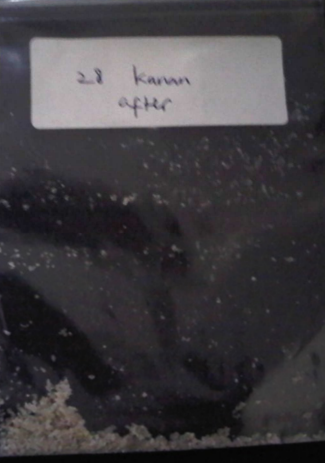
Menurut *The National Skin Centre of India* (2012), kegagalan pengobatan shampoo antiketombe dapat disebabkan oleh faktor-faktor sebagai berikut: (1) pengobatan dengan shampoo antiketombe yang frekuensi pemakaiannya tidak teratur, (2) durasi pengobatan yang terlalu singkat, (3) waktu kontak dengan kulit kepala yang terlalu singkat dan (4) fluktuasi alami dari ketombe itu sendiri (ada perubahan derajat keparahan ketombe, misalnya ketombe derajat sedang memburuk menjadi ketombe derajat berat). Pada subjek nomor 10, diduga kuat bahwa secara individual faktor penyebab kegagalan pengobatan selama 2 minggu adalah faktor durasi pengobatan yang terlalu singkat. Untuk mendapatkan hasil pengobatan dengan shampoo antiketombe yang memuaskan atau signifikan, seringkali dibutuhkan durasi pengobatan selama 4 minggu dengan frekuensi 2 kali perminggu (Piérard-Franchimont, *et.al.*, 2002).

Selain faktor usia dan jenis kelamin, perlu diteliti juga faktor-faktor lain yang bisa menyebabkan subjek nomor 10 kurang berespon terhadap pengobatan, misalnya faktor diet/ nutrisi, faktor stres psikologis dan lain-lain. Menurut Mayhead (2012) dan *The Natural Therapy Pages Australia* (2008), faktor diet seperti konsumsi susu sapi dan keju, konsumsi makanan berminyak atau lemak jenuh, makanan dengan kadar gula tinggi, makanan pedas dan *junk food* serta faktor stres psikologis seperti ansietas dapat mengurangi keberhasilan pengobatan ketombe. Sebaliknya, konsumsi makanan yang kaya vitamin B dan C, makanan kaya serat dan mineral zink, zat besi dan asam folat serta makanan yang mengandung asam lemak esensial (misalnya asam lemak omega 6 terutama *gamma linolenic acid* atau GLA dan asam lemak omega 3 terutama *alpha linolenic acid* atau ALA) akan membantu keberhasilan pengobatan ketombe.

Secara keseluruhan, terdapat 30 dari 31 subjek penelitian yang menunjukkan keberhasilan pengobatan shampoo MBM selama 2 minggu yang sangat signifikan. Berikut ini ditampilkan foto kulit kepala dan skuama salah satu subjek sebelum dan sesudah perlakuan (Gambar 4.22 dan Gambar 4.23).

	skor 8		skor 8
	skor 8		skor 7
	skor 5		skor 5
Kepala kiri subjek nomor 28 sebelum perlakuan	DSS= 21	Kepala kanan subjek nomor 28 sebelum perlakuan	DSS= 20
	0,0871 g		0,0819 g

**Gambar 4.22.** Foto kulit kepala dan skuama subjek nomor 28 sebelum perlakuan

	skor 3		skor 7
	skor 4		skor 7
	skor 2		sko 5
Kepala kiri subjek nomor 28 sesudah perlakuan MBM	DSS= 9	Kepala kanan subjek nomor 28 sesudah perlakuan plasebo	DSS= 19
	0,0354 g		0,0768 g

**Gambar 4.23.** Foto kulit kepala dan skuama subjek nomor 28 sesudah perlakuan

Dengan membandingkan Gambar 4.22 dan Gambar 4.23, terlihat bahwa pada subjek nomor 28 terdapat penurunan DSS dan penurunan berat skuama yang sangat signifikan setelah perlakuan shampoo MBM pada sisi kepala kirinya. Sedangkan pada sisi kepala kanannya terdapat penurunan DSS dan penurunan berat skuama yang tidak signifikan setelah perlakuan shampoo plasebo.

#### 4.4.4 Manfaat atau Efikasi dan Efektivitas Shampoo Minyak Biji Mimba

Berdasarkan uji statistik dan analisis data, dapat disimpulkan bahwa pemberian shampoo minyak biji mimba (MBM) selama 2 minggu dengan frekuensi 2 kali perminggu dapat menurunkan *dandruff severity score* (DSS) dan berat skuama secara bermakna dibandingkan plasebo ( $p < 0,001$ ).

Perbedaan besarnya penurunan DSS dan berat skuama antara sebelum perlakuan dengan sesudah perlakuan merupakan parameter utama untuk menilai manfaat atau efikasi shampoo antiketombe. Pada penelitian ini, terdapat penurunan DSS dan berat skuama yang bermakna pada kelompok shampoo uji atau shampoo MBM ( $p < 0,001$ ). Sedangkan pada kelompok kontrol atau shampoo plasebo, terdapat penurunan DSS dan berat skuama yang sangat kecil.

Parameter perbedaan efektivitas antara shampoo plasebo dan shampoo MBM dapat dilihat dari hasil uji perbedaan besarnya penurunan DSS dan berat skuama di antara kelompok Plasebo dengan kelompok MBM. Hasil penelitian menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna di antara shampoo MBM dan shampoo plasebo dalam hal penurunan DSS dan berat skuama ( $p < 0,001$ ). Pada kelompok shampoo MBM terjadi penurunan DSS sebesar 55,7% dan penurunan berat skuama sebesar 60,8%. Sedangkan pada kelompok shampoo plasebo, penurunan DSS hanya sebesar 6,2% dan penurunan berat skuama hanya sebesar 7,2%.

Hasil penelitian ini mendukung hasil penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa secara *in vitro* MBM mempunyai kemampuan antimikotik (termasuk anti-*Malassezia*) yang sangat baik (Suswardana, *et.al.*, 2006; Siswati, *et.al.*, 2005; Vietmeyer, 1992). Penelitian-penelitian lain juga mengungkapkan bahwa bahan-bahan aktif yang terkandung dalam minyak biji mimba memiliki efek anti-inflamasi, antihistamin, antibakteri, sitostatik dan imunoregulator. Efek-efek ini diduga bekerja secara sinergis dengan efek antimikotik (SPIC-*Science Foundation*, 2004; Agrawal, 2002; Biswas, *et.al.*, 2002; Duke, 2001; Selvester, 1999; Conrick, 1996; Vietmeyer, 1992), sehingga menghasilkan perbaikan klinis

pada ketombe (Suswardana, *et.al.*, 2006). Efek antimikotik oleh minyak biji mimba lebih poten dibandingkan efek antimikotik oleh senyawa tunggalnya (Ketkar dan Ketkar, 1999; Govindachari, *et.al.*, 1997).

Pada penelitian ini juga dicari apakah ada efek samping selama 2 minggu masa perlakuan, misalnya ditemukannya tanda-tanda iritasi (rasa panas, rasa terbakar atau rasa perih, eritema pada kulit kepala), tanda-tanda alergi (rasa yang bertambah gatal dan kering pada kulit kepala) atau rasa yang lebih berminyak pada kulit kepala. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pada pemakaian shampoo MBM (maupun shampoo plasebo), tidak dijumpai efek samping. Hasil ini sejalan dengan hasil penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa MBM terbukti tidak bersifat toksik serta tidak menimbulkan iritasi dan sensitisasi (Suswardana, *et.al.*, 2006; Siswati, *et.al.*, 2005; Viemeyer, 1992). Oleh karena itu, dapat disimpulkan bahwa shampoo MBM terbilang aman dan dapat ditoleransi dengan baik.

Selama 2 minggu masa perlakuan, seluruh subjek penelitian juga menyatakan kepuasan terhadap performansi shampoo MBM maupun shampoo plasebo secara keseluruhan, yang meliputi kepuasan terhadap daya bersih, busa dan wangi shampoo serta pemenuhan aspek estetika lainnya.

Berdasarkan hasil-hasil di atas, dapat disimpulkan bahwa shampoo MBM bersifat aman, bermanfaat dan efektif pada ketombe derajat ringan-sedang, dengan efektivitas yang berbeda bermakna dengan plasebo selama masa pengobatan 2 minggu. Waktu penelitian yang singkat menyebabkan tidak dapat diamatinya kekambuhan sesudah terapi dihentikan. Untuk itu, perlu dilakukan penelitian lanjutan dengan masa pengamatan pasca-perlakuan (misalnya 2-4 minggu) (Piérard-Franchimont, *et.al.*, 2002; Piérard-Franchimont, *et.al.*, 2000).

Sampai saat ini, shampoo ketokonazol 2% merupakan obat pilihan dan baku emas pada pengobatan ketombe. Berbagai penelitian menunjukkan bahwa shampoo ketokonazol 2% memiliki efek anti-*Malassezia* yang paling kuat dibandingkan agen lainnya (Hammer, *et.al.*, 2000; Haustein dan Nenoff, 1999; Van Gerven dan Odds, 1995; Van Cutsem, *et. al.*, 1990). Kesimpulan tersebut semakin diperkuat oleh penelitian Piérard-Franchimont, *et.al.* (2002) yang

menunjukkan bahwa efektivitas shampoo ketokonazol 2% secara signifikan lebih superior dibandingkan shampoo zink pirition (ZPt) dalam mengobati ketombe derajat berat. Namun ada penelitian lain yang menyatakan bahwa ZPt maupun pirokton olamin lebih efektif, lebih ekonomis dan waktu pengobatannya lebih singkat dibandingkan ketokonazol (Adamski dan Deja, 2006). Penelitian Lee, *et.al.* (2003) menyimpulkan bahwa efektivitas shampoo siklopiroksolamin 1,5% sebanding dengan shampoo ketokonazol 2% pada ketombe derajat ringan-sedang. Penelitian Danby, *et.al.* (1994) menunjukkan bahwa efektivitas shampoo selenium sulfida 2,5% setara dengan shampoo ketokonazol 2% pada ketombe derajat sedang-berat. Tetapi secara keseluruhan, lebih banyak penelitian yang menunjukkan bahwa shampoo ketokonazol 2% merupakan antiketombe yang paling kuat dan lebih dapat ditoleransi dengan baik, sehingga shampoo ketokonazol 2% tetap menjadi *drug of choice* pada pengobatan ketombe.

Shampoo ketokonazol 2% dianggap lebih superior dibandingkan shampoo ketokonazol 1%. Dugaan tersebut didasarkan atas penelitian Piérard-Franchimont, *et.al.* (2001) di Belgia yang menunjukkan bahwa setelah 2 minggu dan 4 minggu masa perlakuan, ketokonazol 2% secara signifikan lebih superior dibandingkan ketokonazol 1% pada ketombe derajat berat. Namun uji klinis yang dilakukan oleh Suhermiyati (2002) di RS dr.Kariadi Semarang Jawa Tengah berhasil menyimpulkan bahwa efektivitas shampoo ketokonazol 1% tidak berbeda bermakna dengan ketokonazol 2% pada semua derajat ketombe.

Shampoo MBM 5% berpotensi untuk disejajarkan dengan shampoo ketokonazol 1% atau mungkin shampoo MBM 5% memiliki efektivitas yang lebih tinggi dibandingkan shampoo ketokonazol 1%. Hal ini didasarkan atas hasil penelitian Suswardana dan Radiono (2004) yang menyimpulkan bahwa shampoo ekstrak daun mimba 2% terbukti efektif dan aman dengan efektivitas yang tidak berbeda bermakna dengan shampoo ketokonazol 1%. Jika penelitian ini dihubungkan dengan penelitian-penelitian lain yang menyatakan bahwa biji dan MBM memiliki kandungan triterpenoid (yang bersifat antimikotik, anti-inflamasi, antihistamin, sitostatik, antibakteri) yang paling tinggi (ATGA, 2001; Conrick, 1996; Vietmeyer, 1992), maka secara tidak langsung dapat diduga bahwa

shampoo MBM semestinya memiliki aktivitas antiketombe yang lebih tinggi daripada shampoo ekstrak daun mimba.

Aktivitas antiketombe shampoo MBM 5% tentunya tidak bisa secara langsung dibandingkan dengan aktivitas antiketombe shampoo ekstrak daun mimba 2%. Pada penelitian ini, penentuan kadar MBM sebesar 5% didasarkan atas hasil uji *in vitro* sebelumnya yang dilakukan oleh Siswati, *et.al.* (2005) terhadap MBM yang diperoleh dari sumber yang sama, yaitu dari daerah Bogor. Sedangkan pada penelitian Suswardana dan Radiono (2004), penentuan kadar ekstrak daun mimba sebesar 2% hanya didasarkan atas data empiris dari India.

Perlu diingat bahwa tinggi atau rendahnya aktivitas antiketombe tidak hanya ditentukan oleh kandungan triterpenoid, melainkan juga kandungan quercetin maupun senyawa-senyawa flavonoid lain yang bersifat anti-inflamasi dan antihistamin. Hingga saat ini telah diketahui bahwa kandungan triterpenoid dalam biji mimba lebih besar daripada dalam daun mimba. Namun belum diketahui apakah kandungan flavonoid yang lebih besar berada dalam biji atau daun mimba. Selain itu, telah diketahui juga bahwa kandungan bahan aktif dalam setiap bagian tanaman mimba dipengaruhi oleh faktor-faktor lingkungan tempat tumbuhnya atau daerah sumber tanamannya. Pada penelitian ini, MBM bersumber dari tanaman mimba yang ditanam di daerah Bogor. Sedangkan pada penelitian Suswardana dan Radiono (2004), ekstrak daun mimba bersumber dari tanaman mimba yang ditanam di daerah Yogyakarta. Sampai sekarang ini belum diketahui perbandingan antara besarnya kandungan bahan aktif dalam tanaman mimba yang ditanam di daerah Bogor dengan yang ditanam di daerah Yogyakarta.

Berdasarkan paparan berbagai hasil uji klinis, secara tidak langsung dapat diduga bahwa efektivitas shampoo MBM 5% semestinya setara atau mungkin lebih tinggi daripada shampoo ekstrak daun mimba 2%, ketokonazol 1% maupun ketokonazol 2%. Efektivitas shampoo MBM juga dapat diduga lebih superior daripada shampoo ZPt, pirokton olamin, siklopiroksolamin dan selenium sulfida. Oleh karena itu, pada waktu yang akan datang perlu dilakukan uji klinis yang membandingkan efektivitas shampoo MBM dengan shampoo-shampoo tersebut.



## **BAB V**

### **KESIMPULAN DAN SARAN**

#### **5.1 Kesimpulan**

- a. Hasil penelitian formulasi menunjukkan bahwa formula shampoo mikroemulsi minyak biji mimba 5% yang paling baik, stabil dan jernih adalah formula F<sub>7</sub>, dengan rasio surfaktan berbanding ko-surfaktan sebesar 13,6% : 20,6% (atau kira-kira 1 : 1,5) dan rasio kadar total surfaktan dan ko-surfaktan berbanding kadar total fase minyak sebesar 34,2% : 7,6% (atau 4,5 : 1).
- b. Hasil uji stabilitas fisik selama 12 minggu terhadap formula shampoo mikroemulsi yang dipilih (F<sub>7</sub>) menunjukkan bahwa shampoo mikroemulsi tersebut stabil pada semua suhu penyimpanan, yaitu pada suhu dingin ( $4\pm 2^{\circ}\text{C}$ ), suhu kamar ( $28\pm 2^{\circ}\text{C}$ ) dan suhu hangat ( $40\pm 2^{\circ}\text{C}$ ).
- c. Hasil uji manfaat klinis shampoo mikroemulsi minyak biji mimba 5% pada ketombe derajat ringan-sedang menunjukkan bahwa shampoo tersebut bermanfaat pada ketombe derajat ringan-sedang dengan aplikasi sebanyak 2 kali seminggu selama 2 minggu, dengan efektivitas yang berbeda bermakna ( $p < 0,001$ ) dibandingkan shampoo plasebo (kontrol).

#### **5.2 Saran**

- a. Perlu dilakukan penelitian formulasi lebih lanjut dengan variasi rancangan formula yang lebih banyak dan cara pembuatan yang lebih tepat, agar dihasilkan formula shampoo mikroemulsi minyak biji mimba yang lebih sempurna.
- b. Perlu dilakukan uji stabilitas fisik yang lebih lama jangka waktunya, misalnya uji stabilitas fisik jangka panjang selama 1 tahun dan uji stabilitas fisik dipercepat selama 6 bulan sesuai standar atau pedoman WHO dan ICH Q1A.

- c. Perlu dilakukan uji stabilitas kimia dan mikrobiologi, untuk memastikan ketahanan zat bioaktif terhadap dekomposisi dan degradasi akibat hidrolisis, oksidasi dan fotolisis serta memastikan tidak adanya cemaran mikroba.
- d. Pada uji manfaat klinis, perlu dilakukan penelitian lanjutan dengan masa pengamatan pasca-perlakuan (misalnya 2-4 minggu) untuk mengamati kekambuhan sesudah terapi dihentikan.

## DAFTAR ACUAN

- Adamski, Z., Deja, M. (2006). The treatment of dandruff of the scalp. *Aesthetic Dermatology*, 2, 49-56.
- Agrawal, D.P. (2002). *Medicinal Properties of Neem: New Findings*. July 31, 2011. <http://www.infinityfoundation.com/mandala/>.
- Akma, N. (2007). *Aromatherapy Formulation from The Organic Volatiles of The Leaves of Citrus hystrix*. Theses. Skudai: UTM - Universiti Teknologi Malaysia.
- Alelsto, J. (2010). *The Role of Deionized Water in Bulk in Various Industrial Processes*. July 31, 2011. <http://ezinearticles.com/>.
- Alvarez-Núñez, F.A., Medina, C. (2009). Glycerin. In Rowe, R.C., Sheskey, P.J. dan Quinn, M.E. (Eds.). *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (6<sup>th</sup> ed.). Grayslake: Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, p.283-286.
- Ansari, S.A. (2009). Skin pH and skin flora. In Barel, A.O., Paye, M., Maibach, H.I. (Eds.). *Handbook of Cosmetic Science and Technology*. (3<sup>rd</sup> ed.). New York: Informa Healthcare, p.221-232.
- Ansel, C.H. (2008). *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi* (Farida Ibrahim, Penerjemah). Edisi IV. Jakarta: UI Press, p.379-390.
- Arif, S. (2007). *Technical Bulletin Hair Shampoos – The Science and Art of Formulation*. Cincinnati: Pilot Chemical Company.
- Arora, P. Nanda, A., Karan, M. (2011, March-April). Shampoo based on synthetic ingredients vis-à-vis shampoo based on herbal ingredients: a review. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, Volume 7, Issue 1, Article-007, 41-46.
- Arrese, J.E., Pierard-Franchimont, C., De Donker, P., Hermans, A. (1996). Effect of Ketoconazole-medicated shampoo on squamometry and *Malassezia ovalis* load in Pityriasis capitis. *Cutis*, 58, 235-237.
- Ashbee, H.R., Evans, E.G.V. (2002). Immunology of diseases associated with *Malassezia* species. *Clinical Microbiology Reviews*, 15(1), 21-57.
- ATGA - Australian Therapeutic Goods Administration. (2001). *Evaluation of Cold-Pressed Oil from The Seed Kernels of Azadirachta indica (A.Juss), Meliaceae (Neem), for Use in Listable Therapeutic Goods*. Australia Office of Complimentary Medicines Therapeutic Goods Administration.

- Badmapriya, D., Rajalakshmi, A.N. (2010). Formulation and evaluation of atropine microemulsion as ocular drug delivery. *International Journal Of Pharmacy dan Technology*, 2(4), 924-931.
- BASF. (2011). *Safety Data Sheet –Cetiol® HE*.
- BASF. (2011). *Safety Data Sheet – Cosmedia® Guar C 261*.
- BASF. (2011). *Safety Data Sheet – Dehyton® KE ID*.
- BASF. (2011). *Safety Data Sheet – Eumulgin® hre 40*.
- BASF. (2011). *Safety Data Sheet – Plantacare® 818 UP*.
- BASF. (2011). *Safety Data Sheet – Texapon® N 70*.
- BASF. (2006). *Technical Information – Cremophor® Grades*.
- Begoun, P. (2008). *Vitamin E*. October 13, 2011. <http://www.cosmeticscop.com/bulletin/>.
- Bell, A.R. (2003). *How Do I Make An Essential Oil Blend?*. July 31, 2011. <http://www.wisegeek.com/how-do-i-make-an-essential-oil-blend.htm>.
- Biswas, K., Chattopadhyay, I., Banerjee, R.K., Bandyopadhyay, U. (2002, June 10). Biological activities and medicinal properties of neem (*Azadirachta indica*). *Current Science*, 82(11), 1336-1345.
- Bombeli, T. (2011). *How to Make Hair Shampoos*. July 27, 2011. <http://www.makingcosmetics.com>.
- Bradtke, B. (2007). *What is Neem Oil?*. July 27, 2011. <http://www.discoverneem.com/what-is-neem-oil.html>.
- Bramono, K. Pitiriasis sika / Ketombe. (2002). In Wasitaatmadja, S.M., *et.al.* (Eds). *Kesehatan dan Keindahan Rambut*. Jakarta: Kelompok Studi Dermatologi Kosmetik Indonesia, p.21-25.
- Brigade Proteksi Tanaman Situbondo. (2008). *Mimba (Azadirachta indica A.Juss)*. Situbondo: BPT.
- Burfield, T. (2000). *Safety of Essential Oils: An Overview of Toxicology and Safety Testing*. July 27, 2011. <http://www.users.globalnet.co.uk/>.
- Cardin, C.W. (1998). Isolated dandruff. In Baran, R., Maibach, H.I. (Eds). *Textbook of Cosmetic Dermatology*. (2<sup>nd</sup> ed.). London: Martin Dunitz; p.193-200.
- Cavanagh, H.M.A., Wilkinson, J.M. (2002). Biological activities of lavender essential oil. *Phytother Res*, 16, 301–308.

- Chemblink. (2012). *Sodium Lauryl Ether Sulfate*. July 31, 2011. <http://www.chemblink.com/>.
- Chemicaland21. (2012). *Cocamide Diethanolamine*. July 31, 2011. <http://www.chemicaland21.com/>.
- ChemNet. (2012). *Coco Glucoside*. July 31, 2011. <http://www.chemnet.com/>.
- Chen, S.C., Yeung, J., Chren, M. (2002). Scalpdex, a quality of life instrument for scalp dermatitis. *Arch Dermatol*, 138, 803-807.
- Chudasama, A., Patel, V., Nivsarkar, M., Vasu, K., Shishoo, C. (2011). Investigation of microemulsion system for transdermal delivery of itraconazole. *J Adv Pharm Technol Res*, 2(1), 30-38.
- CIR - The Cosmetic Ingredient Review Expert Panel. (1996). Amended Final Report on the Safety Assessment of Cocamide DEA. *International Journal of Toxicology*, 15( 6), 527-542.
- Cognis. (2009). *Product Data Sheet – Comperlan® KD T*.
- Cognis. (2012). *Give It Back: Lipid Layer Enhancer Concept*. July 31, 2011. <http://www.cognis.com/>.
- Cognis (2004). *Product Data Sheet – Plantacare® 818 UP*.
- Conrick, J. (1996). *Neem: The Ultimate Herb*. Florida: The Neem Association Winter Park.
- CTFA – Cosmetic, Toiletries, and Perfume Association. (2004). *COLIPA Guidelines on Stability Testing of Cosmetic Products*.
- Damayanti, R.U., Kurniaty, R. (2009, December). *Morfologi Tanaman Hutan Jenis Mimba*. Bogor: Balai Penelitian Teknologi Perbenihan Tanaman Hutan Litbang Dephut RI, Vol.13, No.2(3), 1-7.
- Danby, F.W., Maddin, W.S., Margesson, L.J., Rosenthal, D. (1993, December). A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ketoconazole 2% shampoo versus selenium sulfide 2.5% shampoo in the treatment of moderate to severe dandruff. *J Am Acad Dermatol*, 29(6), 1008-1012.
- Dawber, R.P.R. (1994). Isolated dandruff. In Baran, R., Maibach, H.I. (Eds.). *Textbook of Cosmetic Dermatology*. (1<sup>st</sup> ed.). London: Martin Dunitz, P.133-137.
- Dermatest. (2011). *AMA Test Protocol – Antidandruff Study*. October 13, 2011. <http://www.dermatest.com.au/>.
- Deviarny, C. (2012). *Uji Stabilitas Kimia Natrium Askorbil Fosfat dalam Mikroemulsi dan Analisisnya dengan HPLC*. May 1, 2012.

<http://pasca.unand.ac.id/id/unduh/bahan-kuliah/artikel-program-master-s2-2/uji-stabilitas-kimia-natrium-askorbil-fosfat/>.

- Djajadisastra, J. (2004). *Cosmetic Stability*. Departemen Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Indonesia. Depok: Seminar Setengah Hari HIKI.
- Dobos, K. (2011). *Antioxidants in Cosmetic Formulations*. <http://chemistscorner.com/>.
- Draelos, Z.D. (Ed.). (1995). Hair shampoo. In *Cosmetics in Dermatology*. (2<sup>nd</sup> ed.). New York: Churchill Livingstone, p.115-118.
- Duke. (2001). *Dr. Duke's Constituent and Ethnobotanical Data Bases*. Maryland: US Department of Agriculture-Agriculture Research Service. July 27, 2011. <http://www.ars-grin.gov/>.
- Dweck, A.C. (2009). The toxicity of essential oil reviewed (part 1). *Personal Care Magazine*, 2(3), 65-72.
- Erin, P. (2009). *PEG-40 Hydrogenated Castor Oil*. October 13, 2011. <http://truthinaging.com/>.
- EWG Cosmetics Database. (2012). *Coco Glucoside*. July 27, 2011. <http://www.ewg.org/>.
- EWG Cosmetics Database. (2012). *PEG-7 Glyceryl Ccoate*. July 27, 2011. <http://www.ewg.org/>.
- Falsetto, S. (2008). *The Aromatic Properties and Use of Cananga Oil in Aromatherapy*. July 27, 2011. <http://sharonfalsetto.suite101.com/>.
- Fevola, M.J. (2011, August). Ingredient profile—glycerin. *Cosmetics dan Toiletries Magazine*, 548–550.
- Fevola, M.J. (2012, January). Ingredient profile—guar hydroxypropyltrimonium chloride. *Cosmetics dan Toiletries Magazine*, 16-20.
- Fincham, J., Hedgcock, J. (1984, June 27). *0,75% Piroctone Olamine Shampoo vs. 1,0% DTPD/ MgSO<sub>4</sub> Shampoo Comparative Trial of Antidandruff Efficacy Using The Half-Head Technique*. LSR Report No. 84/HAG093/336. Suffolk: Life Science Research.
- Fluhr, J.W., Gloor, M., Lehmann, L., Lazzarini, S., Distanto, F., dan Berardesca, E. (1999). Glycerol accelerates recovery of barrier function in vivo. *Acta Derm Venereol*, 79(6), 418–421.
- Futterer, E. (1981, November). Evaluation of efficacy of antidandruff agents. *J Soc Cosmet Chem*, 32, 327-338.

- Govindachari, T.R., Suresh, G., Gopalakrisnan, G., Banumathy, B., Masilamani, S. (1997). Identification of antifungal compounds from the seed Oil of *Azadirachta indica*. *Phytoparasitica*, 26 (2), 1-8.
- Gozali, D., Rusmiati, D., Utama, P. (2009). Formulasi dan uji stabilitas mikroemulsi ketokonazol sebagai antijamur *Candida albicans* dan *Tricophyton mentagrophytes*. *Farmaka*, 7(2), 54-67.
- Grimalt, R. (2007). A practical guide to scalp disorders. *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings*, 12, 10-14.
- Guidechem. (2011). *Guar Hydroxypropyltrimonium Chloride*. July 27, 2011. <http://www.guidechem.com/>.
- Gujarat Chemicals. (2011). *Ethylene Oxide Derivatives*. October 13, 2011. [http://www.emulsifiers.in/ethylene\\_oxide\\_derivatives1.htm](http://www.emulsifiers.in/ethylene_oxide_derivatives1.htm).
- Hair Cosmetology. (2012). *Acidity and Alkalinity of Hair*. February 28, 2012. <http://haircosmetology.com/>.
- Hale, E. (1988, May). Brushing off dandruff and other flaky afflictions. *FDA Consumer*.
- Hale, M., Hunter, A. (2001). *Safety Data Sheet - Distilled/ Deionised/ Demineralised/ Ultrapure Water*. July 27, 2011. <http://www.image2output.com>.
- Hammer, K.A., Carson, C.F., Riley, T.V. (2000). In vitro activities of Ketoconazole, Econazole, Miconazole and *Melaleuca alternifolia* (tea tree oil) against *Malassezia Species*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 44 (2), 467-469.
- Handoko, R.P. (2002). Penatalaksanaan ketombe. In Wasitaatmadja, S.M., *et.al.* (Eds.). *Kesehatan dan Keindahan Rambut*. Jakarta: Kelompok Studi Dermatologi Kosmetik Indonesia, p.26-29.
- Harding, C.R., Moore, A.E., Rogers, J.S., Meldrum, H., Scott, A.E., McGloone, F.P. (2002). Dandruff: a condition characterized by decreased levels of intracellular lipids in scalp stratum corneum and impaired barrier function. *Arch Dermatol Res*, 221-230.
- Harlisa. P. (2003). *Uji Banding Efektivitas Sampo Kombinasi Politar 1% dan Seng Pirition 1% dengan Sampo Ketokonazol 2% pada Penderita Seboreik Kapitis*. Laporan Penelitian. Semarang: Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.
- Haustein, U.F., Nenoff, P. (1999). Antidandruff. In Elsner, P., Merk, H.F., Maibach, H.I. (Eds.). *Cosmetics - Controlled Efficacy Studies and Regulation*. New York: Springer, p.33-37.

- Hellpap, C., Dreyer, M. (1995). The smallholder's homemade products. In Schumutterer, H. (Ed.). *The Neem Tree*. Weinheim: VCH, p.367-374.
- Heng, M.C.Y., Henderson, L., Barker, D.C., Haberfelde, G. (1990). Correlation of *Pityrosporum ovale* density with clinical severity of seborrheic dermatitis as assessed by a simplified technique. *J Am Acad Dermatol*, 23, 82-86.
- Hickman, J.G. (2008). Dandruff and seborrheic dermatitis: Use of medicated shampoos. In McMichael, A.J., Hordinsky, M.K. (Eds.). *Hair and Scalp Diseases: Medical, Surgical and Cosmetic Treatments*. New York: Informa Healthcare, p.73-85.
- Hopkins, S. (2011). *Oils for Hair Growth and Scalp Problems*. July 31, 2011. <http://www.home-remedies-for-you.com/articles/301/>.
- Hsieh, C.W., Tu, M.E., Wu, Y.H. (2010). Allergic contact dermatitis induced by zinc pyrithione in shampoo: a case report. *Dermatologica Sinica*, 28, 163–166.
- Hunt, D.G. (2002). Stability considerations in dispensing practice. *Pharmacoepial Forum*, 28(1), 112.
- Ibarra, F. (2012, April). A modern, multifunctional anti-dandruff agent. *Personal Care Magazine*, 111-113.
- IFRA – International Fragrance Association. (2012). *How We Use Fragrances*. July 31, 2011. [http://www.ifraorg.org/en-us/how\\_use\\_fragrances\\_2](http://www.ifraorg.org/en-us/how_use_fragrances_2).
- IFRA - International Fragrance Association. (2009). *IFRA Standard: Ylang-ylang, Cananga odorata Extracts*. (43<sup>rd</sup> amendment).
- INCI Directory. (2009). *Acrylates Copolymer*. July 31, 2011. <http://www.specialchem4cosmetics.com/>.
- INCI Directory. (2009). *Citrus Hystrix Leaf Oil*. July 31, 2011. <http://www.specialchem4cosmetics.com/>.
- INCI Directory. (2009). *Cocamide DEA*. July 31, 2011. <http://www.specialchem4cosmetics.com/>.
- INCI Directory. (2009). *Cocamidopropyl Betaine*. July 31, 2011. <http://www.specialchem4cosmetics.com/>.
- INCI Directory. (2009). *Coco Glucoside*. July 31, 2011. <http://www.specialchem4cosmetics.com/>.
- INCI Directory. (2009). *Guar Hydroxypropyltrimonium Chloride*. July 31, 2011. <http://www.specialchem4cosmetics.com/>.



- INCI Directory. (2009). *PEG-7 Glyceryl Cocoate*. July 27, 2011. <http://www.specialchem4cosmetics.com/>.
- INCI Directory. (2011). *PEG-40 Hydrogenated Castor Oil*. October 13, 2011. <http://www.specialchem4cosmetics.com/>.
- INCI Directory. (2010). *Sodium Laureth Sulfate*. July 27, 2011. <http://www.specialchem4cosmetics.com/>.
- Jones, J.B. (2010). Seborrhoeic dermatitis. In Burns, T., *et.al.* (Eds.). *Rook's Dermatology*. (8<sup>th</sup> ed.). West Sussex: Wiley-Blackwell, p.23.29 - 23.34.
- Jufri, M., Binu, A., Rahmawati, J. (2004). Formulasi gameksan dalam bentuk mikroemulsi. *Majalah Ilmu Kefarmasian*, 1(3), 160-174.
- Karasulu, H.Y. (2008). Microemulsions as novel drug carriers: The formation, stability, applications and toxicity. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 5(1), 119-135.
- Kardinan A, Dhalimi A. (2003). Mimba (*Azadirachta indica* A.Juss) tanaman multi manfaat. In Rosman, S., *et.al.* (Eds.). *Perkembangan Teknologi Tanaman Rempah dan Obat*. Vol.XV, No.1. Bogor: Pusat Penelitian dan Pengembangan Perkebunan.
- Ketkar, A.Y., Ketkar, C.M. (1999). Various uses of neem products. In Norten, E., Putz, J., Straw, D., Werner, K. (Eds.). *Neem: India's Miraculous Healing Plant*. New Delhi: PP Press, p.20-60.
- Khalil, E., Al-Sotari, S.T., Taha, M.O. (2012). Formulation and characterization of IPM/water/nonionic-ionic surfactant microemulsions. *J Chem Chem Eng*, 6, 187-198.
- Király, Z. (2008). *Colloid Chemistry – Lecture 13: Emulsions*. October 28, 2011. <http://koll1.chem.u-szeged.hu/colloids/>.
- Kretz, A. (2001). Vitamins in cosmetics. *Éfolyam*, 50(3), 94-96.
- Kumar, P.S., Mishra, D., Ghosh, G., Panda, C.S. (2010). Biological action and medicinal properties of various constituent of *Azadirachta indica* (Meliaceae): An overview. *Annals of Biological Research*, 1(3), 24-34.
- Lanz, C.K. (2003). *What is Organic Neem?*. July 31, 2011. <http://www.wisegeek.com/what-is-organic-neem.htm>.
- Lautenschläger, H. (2005). Water and water – just not the same things: water qualities. *Kosmetische Praxis*, 4, 8-10.
- Lawless, J. (1995). *The Illustrated Encyclopedia of Essential Oils*. Rockport: Element Books, p.103-104.

- Lee, J.H., Lee, H.S., Eun, H.C., Cho, K.H. (2003). Successful treatment of dandruff with 1,5% ciclopirox olamine shampoo in Korea. *Journal of Dermatological Treatment*, 14, 212-215.
- Lee, J.H., Lee, J.S. (2010). Chemical composition and antifungal activity of plant essential oils against *Malassezia furfur*. *Kor J Microbiol Biotechnol*, 38( 3), 315–321.
- Leyden, J.J., McGinley, K.J., Kligman, A.M. Dandruff: Pathogenesis and treatment. (1982). In Frost, P., Horwitz, S.N. (Eds.). *Principles of Cosmetics for the Dermatologist*. St. Louis: The CV Mosby, p.167-171.
- Lis-Balchin, M. (2006). *Aromatherapy Science: A Guide for Healthcare Professionals*. London: Pharmaceutical Press, p.219-226.
- Lodén, C., Wessman, M. (2000). The antidandruff efficacy of a shampoo containing piroctone olamine and salicylic acid in comparison to that of a zinc pyrithione shampoo. *International Journal of Cosmetic Science*, 22, 285-289.
- Lookchem. (2008). 25133-97-5 Acrylates Copolymer. July 31, 2011. <http://www.lookchem.com/cas-251/25133-97-5.html>.
- Lubrizol. (2011). *Material Safety Data Sheet - Carbopol® Aqua SF-1 Polymer*.
- Lubrizol. (2007). *Technical Data Sheet - Carbopol® Aqua SF-1 Polymer*.
- Luebke, W. (2011). *Petitgrain Combava Oil*. July 31, 2011. <http://www.perflavory.com/docs/>.
- Madhav, S., Gupta, D. (2011). A review on microemulsion based system. *IJPSR*, 2(8), 1888-1899.
- Magdum, C.S., Naikwade, N.S., Shah, R.R. (2009). Preparation and evaluation of Fluconazole topical microemulsion. *Journal of Pharmacy Research*, 2(3), 557-562.
- Majuru, S. dan Oyewumi, MO. (2009) Nanotechnology in drug development and life cycle management. In De Villiers, M.M., Aramwit, P., Kwon, G.S. (Eds.). *Biotechnology: Pharmaceutical aspects, Volume 10 - Nanotechnology in drug delivery*. New York: Springer, p.597-617.
- Manner, H.I., Elevitch, C.R. (2006). *Cananga odorata* (ylang-ylang), ver. 2.1. In Elevitch, C.R. (Ed.). *Species profiles for Pacific Island agroforestry*. Hōlualoa: Permanent Agriculture Resources (PAR), p.1-11.
- Marchaban. (2005). Kemampuan solubilisasi surfaktan karena perbedaan panjang rantai lipofil dan hidrofil. *Majalah Farmasi Indonesia*, 16(2), 105-109.

- Martin, A., Swarbrick, J., Cammarata, A. (2008). *Farmasi Fisik – Dasar-dasar Farmasi Fisik dalam Ilmu Farmasetik*. (Joshita Djajadisastra, Penerjemah). Edisi III. Jakarta: UI Press, p.1077-1123.
- Mayhead, J. (2012). *Disorders of The Scalp*. May 21, 2012. [http://www.hairandscalpexpert.com/Scaling\\_scalp\\_conditions.htm](http://www.hairandscalpexpert.com/Scaling_scalp_conditions.htm).
- McGinley, K.J., Leyden, J.J., Marples, R.R. (1975). Qualitative microbiology of the scalp in non-dandruff, dandruff and seborrheic dermatitis. *J Invest Dermatol*, 64, 401-405.
- McGuinness, H. (2003). *Aromatherapy – Therapy basics*. (2<sup>nd</sup> ed.). London: Hodder Arnold, p.37-85.
- McMahon, C. (2009). *Olfactory Properties of Combava/ Kaffir Lime Petitgrain (Citrus hystrix)/ Indonesia-Organic*. July 31, 2011. <http://www.whitelotusblog.com/2009/05/>.
- Mitsui, T. (Ed.). (1996). *New Cosmetic Science*. Amsterdam: Elsevier, p.191-198.
- Mottram, F.J., Lees, C.E. (2000). Hair shampoos. In Butler, Hilda (Ed.). *Poucher's Perfumes, Cosmetics And Soaps*. (10<sup>th</sup> ed.). Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, p.289-306.
- Mukhopadhyay, A.K. (2007). *Antioxidants – Natural and Synthetic*. Kiel: Amani International Publishers, p.13-27.
- Naughton, F.C. (2001). Castor oil. In Kroschwitz, J.I., Seidel, Arza. (Eds.). *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology*. (4<sup>th</sup> ed.). Michigan: Wiley Interscience, p.1-17.
- Nazir, H., Piping, L., Wang, L., Lian, G., Zhu, S., Ma, G. (2011). Uniform-sized silicone oil microemulsions: Preparation, investigation of stability and deposition on hair surface. *Journal of Colloid and Interface Science*, 364, 56–64.
- NCBI - National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine. (2005). *Cocamidopropyl Betaine - Compound Summary*. July 31, 2011. <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>.
- NCBI - National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine. (2004). *Glycerol - Compound Summary*. July 31, 2011. <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>.
- NCBI - National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine. (2008). *Sodium Laureth Sulfate - Compound Summary*. July 31, 2011. <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>.

- NCBI - National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine. (2005). *Vitamin E- Compound Summary*. July 31, 2011. <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>.
- NCBI - National Center for Biotechnology Information), U.S. National Library of Medicine. (2004). *Water - Compound Summary*. July 31, 2011. <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>.
- NIH - National Institute of Health), U.S. National Library of Medicine. (2011). *Guar Hydroxypropyltrimonium Chloride*. July 27, 2011. <http://hpd.nlm.nih.gov/>.
- Orwa, C., Mutua, A., Kindt, R., Jamnadass, R., Simons, A. (2009). *Azadirachta indica*. Agroforestry Database 4.0. 2009. July 27, 2011. <http://www.worldagroforestry.org>.
- Pakpayat, N., Nielloud, F., Fortuné, R., Tourne-Peteilh, C., Villarreal, A., Grillo, I., Bataille, B. (2009). Formulation of ascorbic acid microemulsions with alkyl polyglycosides. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 72, 444-452.
- Palmar, B.S., Varshney, M., Shah, D.O. (2002). *Neem Oil Microemulsion without Co-Surfactants or Alcohols and A Process to Form The Same*. US Patent, No. 20020091164.
- Patel, M.R. (2007). *Microemulsions : As Novel Drug Delivery Vehicle*. October 28, 2011. <http://www.pharmainfo.net/reviews/microemulsions-novel-drug-delivery-vehicle>.
- Pickart, L. (2012). *Skin Biology*. <http://reverseskinaging.com/>.
- Pierard-Franchimont, C., Arrese, J.E., Durupt, G., Clauwenbergh, G., Ries, G., Pierard, G.E. (1998). Correlation between *Malassezia* spp. load and dandruff severity. *Journal de Mycologie Medicale*, 8 (2), 83-86.
- Pierard-Franchimont, C., Goffin, V., Decroix, J., Pierard, G.E. (2002). A multicenter randomized trial of ketokonazole 2% and zinc pyrithione 1% shampoos in severe dandruff and seborrheic dermatitis. *Skin Pharmacol Appl Skin Physio*, 15, 434-441.
- Piérard-Franchimont, C., Piérard, G.E., Arrese, J.E., De Doncker, P. (2001). Effect of ketoconazole 1% and 2% shampoos on severe dandruff and seborrheic dermatitis: clinical, squamometric and mycological assessments. *Dermatology*, 202(2), 171-176.
- Piérard-Franchimont, C., Piérard, G.E., Vroome, V., Lin, G.C., Appa, Y. (2000). Comparative anti-dandruff efficacy between a Tar and a non-Tar shampoo. *Dermatology*, 200(2), 181-184.

- Piérard-Franchimont, C., Uhoda, E., Loussouarn, G., Saint-Léger, D., Piérard, G.E. (2003). Effect of residence time on the efficacy of antidandruff shampoos. *International Journal of Cosmetic Science*, 25(6), 267-271.
- Piérard-Franchimont, C., Xhauflaire-Uhoda, E., Piérard, G.E. (2006). Revisiting dandruff. *International Journal of Cosmetic Science*, 28, 311–318.
- Plewig, G., Jansen, T. Seborrheic dermatitis. (1999). In Freedberg, I.M., Eisen, A.Z., Wolff, K., *et al.* (Eds.). *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. (5<sup>th</sup> ed.). Vol.1, New York: McGraw Hill, p.219-224.
- Pohan, S.S., Erlan, J.S. (1989). Faktor-faktor penyebab ketombe. In Sugito, T., Dwikarya, M., Amzafi, P., Dwihastuti, P., Wasitaatmadja, S.M. (Eds.). *Ketombe dan Penangulangannya*. Jakarta: Tira Pustaka, p. 9-16.
- Prawito. (2001). Cosmeceuticals anti ketombe. In Wasitaatmadja, S.M., Rata, I.G.K. (Eds.). *Cosmeceuticals*. Jakarta: Semiloka, p.22-26.
- Procter & Gamble. (2005). *Surfactants*. July 31, 2011. <http://www.scienceinthebox.com/>.
- Puranajoti, P., Patil, R.T., Sheth, P.D., Bommareddy, G., Dondeti, P., Egbaria, K. (2002). Design and development of topical microemulsion for poorly water-soluble antifungal agents. *The Journal of Applied Research*, 2(1). October 28, 2011. <http://jrnlappliedresearch.com/articles/Vol2Iss1/puranajoti.htm>.
- Quek, S.Y., Chok, N.K., Wen, J.Y., Chen, X.D. (2007). *Beta-Carotene Microemulsion: Preparation, Characterisation and Stability*. 5<sup>th</sup> Euro Fed Lipid Congress and 24<sup>th</sup> Nordic Lipid Symposium. Gothenburg: European Federation for the Science and Technology of Lipids (Euro Fed Lipid).
- Ranganathan, S., Mukhopadhyay, T. (2010, April-June). Dandruff: The most commercially exploited skin disease. *Indian J Dermatol*. 55(2), 130–134.
- Reiman, P. Fighting the flakes. (2003, August). *Dermatology Times*. Vol.24, No.8.
- Rieger, M.M. (Ed.). (2000). Surfactants. In *Harry's Cosmeticology* (8<sup>th</sup> ed.). New York: Chemical Publishing, p.187-210.
- Rofe, P.C., Fincham, J. (1981). *Piroctone Olamine Shampoo Vs. A Competitor Shampoo: Antidandruff Activity Using The Half-Head Technique*. LSR Report No. 81/SCH002/024. Suffolk: Life Science Research.
- Rofe, P.C., Fincham, J. (1980). *Piroctone Olamine Shampoo Vs. An Inactive Shampoo: Antidandruff Activity Using The Half-Head Technique*. LSR Report No. 80/SCH001/134. Suffolk: Life Science Research.

- Rook, A., Dowber, R. (Eds.). (1991). Diseases of the scalp. In *Diseases of The Hair and Scalp*. (2<sup>nd</sup> ed). Oxford: Blackwell Scientific Publications, p.494-527.
- Rostiwati, T. (2009). *Mimba (Azadirachta indica A.juss)*. Flyer. Bogor: Asia Pacific Forest Genetic Resources Programme. July 27, 2011. <http://www.forplan.or.id>.
- Sajal, K.J., Roopa, K., Venkatesh, D.P., Geethalakshami. A. (2011). Formulation, development dan characterization of microemulsion drug delivery systems containing antiulcer drug. *Int J Drug Dev dan Res*, 3 (4), 336-343.
- Salager, J.L. (2002). *Surfactants – Types and Uses*. (Version No.2). Merida: FIRP, p.2-47.
- Sarkhejiya, N.A., Nakum, M.A., Patel, V.P., Atara, S., Desai, T.R. (2011). Emerging trend of microemulsion in formulation and research. *International Bulletin of Drug Research*, 1(1), 54-83.
- Sastroasmoro, S. (2011). Pemilihan subyek penelitian. In Sastroasmoro, S., Ismael, S. (Eds.). *Dasar-dasar Metodologi Penelitian Klinis*. (edisi ke-4). Jakarta: Sagung Seto, p.88-103.
- Sato, A., Asano, K., Sato, T. (1990). The chemical composition of *Citrus hystrix* DC (Swangi). *Journal of Essential Oil Research*, 2(4), 179-183.
- Savko, N. (2010). *The Role of Inverse Nonionic Microemulsion in The Synthesis of SiO<sub>2</sub> Nanoparticles*. Ph.D. Theses. Trieste: Università Degli Studi Di Trieste.
- Scali-Snipes, M.T. (Ed.). (1999). Treatment of hair and scalp. In *Milady's Standard Textbook of Professional Barber-Styling* (Revised ed.). New York: Thomson Learning, p.155-190.
- SCC - Society of Cosmetic Chemists. (2006). *Emulsion Chemistry for Cosmetic Chemists*. SCC Class Emulsions.
- Schechtman, R.C., Midley, G., Hay, R.J. (1995). HIV disease and *Malassezia* yeasts: a quantitative study of patients presenting with seborrhoeic dermatitis. *Br J Dermatol*, 133, 694-698.
- Schumutterer, H. (Ed.). (1995). The tree and its characteristics. In *The Neem Tree*. Weinheim: VCH, p.1-34.
- Schwartz, J.R., Krigbaum, H.L. (2005). An improved efficacy PTZ dandruff/seborrheic dermatitis shampoo. *J. Invest Dermatol Symp Proc*, 10, 198-200.
- Seah, M. *Clearing The Hair*. (2011, April 23). Singapore - Weekend Today.

- Selvester, J. M. (1999). *Neem "The Village Pharmacy"*. July 27, 2011. <http://www.netowne.com/alt-healing/ayurveda>.
- Shuster, S. (1984). The aetiology of dandruff and the mode of action of therapeutic agents. *Br J Dermatol*, 111, 235-242.
- Singh, G., Singh, O.P. (2002). Chemistry of essential oils of citrus species. *Natural Product Radiance*, 1(5), 8-21.
- Simunovich, B. (2010). *Skin Care Ingredients*. July 31, 2011. <http://www.simuolive.co.nz/skin-care/ingredients>.
- Sinclair, R.D. (2000). *Pityriasis Capitis*. Australian Hair and Wool Research Society.
- Siswati, A.S., TSE Aminah, S., Suswardana. (2005). Daya hambat minyak *Azadirachta indica* terhadap pertumbuhan *Malassezia* sp. secara *in vitro*. *Berkala Kesehatan Klinik*, 9(2), 110-115.
- SPIC-Science Foundation. (2004). *Natural Products Isolated; Neem Constituents*. July 27, 2011. <http://www.SPICScience.org>.
- Spitzer, V. (2007). *Vitamin Basics - The Facts about Vitamins in Nutrition*. (3<sup>rd</sup> ed.). Waldkirch: DSM, p.27-32.
- Stedman, T.L. (2006). Dandruff. In Pugh, M.B., et. al. (Eds.). *Stedman's Medical Dictionary*. (28<sup>th</sup> ed.). Baltimore: Lippincott Williams dan Wilkins, p.356.
- Suhermiyati, I. (2002). *Uji Banding Efektivitas Sampo Ketokonazol 2% dengan Sampo Ketokonazol 1% pada Penderita Ketombe*. Laporan Penelitian. Semarang: Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.
- Sukrasno, Tim Lentera. (2003). *Mimba Tanaman Obat Multi Fungsi*. Jakarta: Agro Media Pustaka, p.1-47.
- Susilowati, D., Rahayu, M.P., Prastiwi, R. (2009). Efek penolak serangga (*insect repellent*) dan larvasida ekstrak daun jeruk purut (*Citrus hystrix* D.C.) terhadap *Aedes aegypti*. *Biomedika*, 2(1), 31-39.
- Suswardana, Dwiprahasto, I., Radiono, S. (2006). Potensi sampo minyak mimba 5% untuk terapi ketombe derajat sedang. *Sains Kesehatan* 19(1), 87-97.
- Suswardana, Radiono, S. (2004). Uji klinis sampo ekstrak daun *Azadirachta indica* 2% dengan ketokonazol 1% untuk terapi ketombe derajat ringan sedang. *MDVI*, 31(1), 17-22.
- Suthipinitharm, P. (1999). Scalp problem: a holistic approach to management. *Skin Forum*, 2, 1-3.

- Takahashi, M., Matsushita, H. (1999). *Microemulsion Preparation Containing slightly Absorbable Substance*. US Patent, No. 5948825.
- Talegaonkar, S., Azeem, A., Ahmad, F.J., Khar, R.K., Pathan, S.A., Khan, Z.I. (2008). Microemulsions: A novel approach to enhanced drug delivery. *Recent Patents on Drug Delivery dan Formulation*, 2, 238-257.
- Tano, E. (1999). *Teknik Membuat Kosmetik dan Tip Kecantikan*. Jakarta: Rineka Cipta, p.1-184.
- The National Skin Centre of India (2012). *Dandruff*. May 20, 2012. <http://www.thenationalskincentre.com/>.
- The Natural Therapy Pages Australia. (2008, Nov 18). *Dandruff or Psoriasis in The Hair*. May 20, 2012. <http://www.naturaltherapypages.com.au/article/>.
- The Personal Care Products Council. (2012). *Cocamide DEA*. July 31, 2011. <http://www.cosmeticsinfo.org/>.
- The Personal Care Products Council. (2012). *PEG-40 Hydrogenated Castor Oil*. October 13, 2011. <http://www.cosmeticsinfo.org/>.
- Thermo Fisher Scientific Inc. (2012). *PEG (Polyethylene Glycol) Reagents*. October 13, 2011. <http://www.piercenet.com/>.
- Tian, Q.P., Li, P., Xie, K.C (2009). Investigation of microemulsion system for transdermal drug delivery of Amphotericin B *Chem Res Chinese Universities*, 25(1), 86-94.
- Trüeb, RM. (2007). Shampoos: ingredients, efficacy and adverse effects. *JDDG*, 5, 356-365.
- Tumbelaka, A.R., Riono, P., Sastroasmoro, S., Wirjodiarjo, M., Pudjiastuti, P., Firman, K. (2011). Pemilihan uji hipotesis. In Sastroasmoro, S., Ismael, S. (Eds.). *Dasar-dasar Metodologi Penelitian Klinis*. (edisi ke-4). Jakarta: Sagung Seto, p.324-347.
- USDA – United States Department of Agriculture, NRCS – Natural Resources Conservation Service. (2011). *The Plants Database – Plants Profile: Azadirachta indica A. Juss*. July 31, 2011. <http://plants.usda.gov>.
- Van Cutsem, J., Van Gerven, F., Fransen, J., Schrooten, P., Janssen, P.A.J. (1990). The in vitro anti fungal activity of Ketoconazole, Zinc-Pyrithione and Selenium Sulfide against *Pityrosporum* and their efficacy as shampoo in the treatment of experimental *Pityrosporum* in guinea pigs. *J Am Acad Dermatol*, 22, 993-998.
- Van Gerven, F., Odds, F.C. (1995). The anti-*Malassezia furfur* activity in vitro in experimental dermatitis of six Imidazole antifungal agents: Bifonazole,



- Clotrimazole, Flutrimazole, Ketoconazole, Miconazole and Sertaconazole. *Mycoses*, 38(9-10), 389-393.
- Vietmeyer, N.D. (Ed.). (1992). *Neem : A tree for solving global problems. In Report of An Ad Hoc Panel of the Board on Science and Technology for International Development*. Washington, DC.: US National Research Council National Academy Press.
- Wallick, D. (2009). Polyethylene glycol. In Rowe, R.C., Sheskey, P.J. dan Quinn, M.E. (Eds.). *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (6<sup>th</sup> ed.). Grayslake: Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, p.517-522.
- Warner, R.R., Schwartz, J.R., Ying Boissy, B.S., Dawson Jr., T.L. (2001, December). Dandruff has an altered stratum corneum ultrastructure that is improved with zinc pyrithione shampoo. *J Am Acad Dermatol*, 897-903.
- Wasitaatmadja, S.M. (1989). Gambaran klinis ketombe. In Sugito, T., Dwikarya, M., Amzafi, P., Dwihastuti, P., Wasitaatmadja, S.M. (Eds.). *Ketombe dan Penangulangannya*. Jakarta: Tira Pustaka, p.3-5.
- Wasitaatmadja, S.M. (Ed.). (1997). Ketombe. In *Penuntun Ilmu Kosmetik Medik*. Jakarta: UI Press, p.209-212.
- Wasitaatmadja, S.M. (Ed.). (2002). Kosmeseutikal anti ketombe. In *Kesehatan dan Keindahan Rambut - Ketombe dan Rias Rambut*. Jakarta: Kelompok Studi Dermatologi Kosmetik Indonesia, p.53-57.
- Wasitaatmadja, S.M. (2001). Pengantar cosmeceuticals. In Wasitaatmadja, S.M., Rata, I.G.K. *Cosmeceuticals*. Jakarta: Semiloka; p.1-11.
- Waters, E. (2011). *The Good, The Bad and The Nasty: Acrylates Copolymer*. Jan 31, 2012. <http://www.sophyto.com/>.
- Waters, E. (2012). *The Good, The Bad and The Nasty: Cocamide DEA*. Jan 31, 2012. <http://www.sophyto.com/>.
- Waters, E. (2012). *The Good, The Bad and The Nasty: Coco-Glucoside*. Jan 31, 2012. <http://www.sophyto.com/>.
- Whittam, J.H., Gerbacia, W.E., Hennic, L. (1979). Microemulsion: A new technology for the cosmetic industry. *Cosmetic Technology*, 35-42.
- Wildwood, C. *The Bloomsbury Encyclopedia of Aromatherapy*. (2001). Rochester: Grange Books.
- Wilhelm, K.P. (2000). *Clinical Study to Evaluate The Anti-Dandruff Efficacy of Shampoo*. Report. Frankfurt: Proderm Institut für Angewandte Dermatologische Forschung.

- Yunus, M.M. (2009). *Comparison of % Composition of Essential Oil from Peels and Leaves of Kaffir Lime (Citrus hystrix) Using Hydrodistillation and Solvent (Ethyl Acetate) Extraction*. The Final Year Project Report. Shah Alam: Universiti Teknologi MARA Malaysia.
- Yusuf, U.K., Sinohin, V.O. (1999). *Cananga odorata (Lamk) Hook.f. dan Thomson*. In Oyen, L.P.A., Nguyen Xuan Dung. (Eds.). *Plant Resources of South-East Asia. No. 19: Essential-Oils Plants*. Bogor: Prosea Foundation, p.277-279.
- Zain, N. (2009). *Volatile Compound and Biological Activities of Extracts of Cananga odorata and Its Petal-Derived Callus*. Theses. Serdang: Universiti Putra Malaysia.
- Zocchi, G. (2009). *Skin feel agents*. In Barel, A.O., Paye, M. dan Maibach, H.I. (Eds.). *Handbook of Cosmetic Science and Technology* (3<sup>th</sup> ed.). New York: Informa Healthcare, p.357-370.

## Lampiran 1. Surat keterangan lulus kaji etik penelitian



# UNIVERSITAS INDONESIA FAKULTAS KEDOKTERAN

Jalan Salemba Raya No. 6, Jakarta Pusat

Pos Box 1358 Jakarta 10430

Kampus Salemba Telp. 31930371, 31930373, 3922977, 3927360, 3912477, 3153236, Fax. : 31930372, 3157288, e-mail : office@fk.ui.ac.id

Nomor : 621/PT02.FK/ETIK/2011

Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia dalam upaya melindungi hak asasi dan kesejahteraan subyek penelitian kedokteran, telah mengkaji dengan teliti protokol berjudul:

*The Ethics Committee of the Faculty of Medicine, University of Indonesia, with regards of the Protection of human rights and welfare in medical research, has carefully reviewed the research protocol entitled:*

**“Uji Manfaat Shampoo Minyak Mimba Dalam Pengobatan Ketombe Derajat Ringan-Sedang”.**

**Peneliti Utama** : dr. Ingrid Tania  
*Principal Investigator*

**Nama Institusi** : FMIPA Universitas Indonesia  
*Name of the Institution*

dan telah menyetujui protokol tersebut di atas.  
*And approved the above-mentioned protocol.*



\*Ethical approval berlaku satu tahun dari tanggal persetujuan

\*\*Peneliti berkewajiban

1. Menjaga kerahasiaan identitas subyek penelitian
2. Memberitahukan status penelitian apabila
  - a. Setelah masa berlakunya keterangan lolos kaji etik, penelitian masih belum selesai, dalam hal ini *ethical clearance* harus diperpanjang
  - b. Penelitian berhenti di tengah jalan
3. Melaporkan kejadian serius yang tidak diinginkan (*serious adverse events*)
4. Peneliti tidak boleh melakukan tindakan apapun pada subyek sebelum penelitian lolos kaji etik dan *informed consent*

**Lampiran 2. Certificate of analysis: coco glucoside**



Cognis GmbH  
Rheinpromenade 1, 40769 Monheim am Rhein

PT Cognis Indonesia  
Attn: ELLINE SUTANTO  
Jl. Raya Jakarta Bogor KM 31.2  
16953 CIMANGGIS - DEPOK  
INDONESIEN

**Certificate of Analysis**  
(acc. to EN 10204)

<b>SHIP-TO:</b>	PT Cognis Indonesia	<b>SHIP-TO NO:</b>	6707
<b>DELIVERY NOTE:</b>	81782877/900002	<b>CUSTOMER ORDER:</b>	ESO 30-04/10/2009
<b>DELIVERY DATE:</b>	09.11.2009	<b>DATE OF ORDER:</b>	30.10.2009
<b>ORDER NUMBER:</b>	861563/30	<b>DATE OF ISSUE:</b>	05.11.2009
<b>MEANS OF SHIPPING:</b>	Airtransport		

**Material Description:** PLANTACARE 818 UP 1000ML  
**Material-No:** 573228  
**Batch No:** CE92260052

Characteristic / Method	Unit	Value	Lower tolerance	Upper tolerance
PRODUCTION DATE		14.08.2009		
RECERTIFICATION DATE		14.08.2011		
APPEARANCE 93000601 (by 2.2)		PASS		PASS
ODOR 93000701 (by 2.2)		PASS		PASS
ACTIVE MATTER 96000301 (by 2.2)	%	51,7	51,0	53,0
WATER CONTENT, KARL FISCHER DGF H-III 3A (92) (by 2.2)	%	48,3	47,0	49,0

Gesellschaft mit beschränkter Haftung  
Sitz: Monheim  
Handelsregister:  
Düsseldorf HRB 42343

Geschäftsführer:  
Dr. Antonio Trius  
Paul Allen  
Stéphane Baseden  
Dr. Hans-Helmut Heymann

Vorsitzender des Aufsichtsrats:  
Dr. Michael Schülenburg

Deutsche Bank AG, Düsseldorf  
Konto 227 247400 (BLZ 300 700 10)  
IBAN DE05 3007 0010 0227 2474 00  
SWIFT DEUTDE33XXX

Commerzbank AG, Düsseldorf



PAGE 2 / 2

**Material-No:** 573228  
**Batch No:** CE92260052

**SHIP-TO NO:** 6707  
**DELIVERY NOTE:** 81782877/900002  
**ORDER NUMBER:** 861563/30  
**CUSTOMER ORDER:** ESO 30-04/10/200

Characteristic / Method	Unit	Value	Lower tolerance	Upper tolerance
VISCOSITY HOEPLER;20°C DIN 53015 (by 2.2)	mPa*s	2650	2500	6000
PH;20%;IPA 15% QP1507.1 (by 2.2)		11,8	11,5	12,5
FATTY ALCOHOLS, TOTAL 96011701 (by 2.1)	%	Certified	0,00	1,00
SULFATED ASH DAB 10, V.3.3.3 (by 2.1)	%	Certified	0,00	3,00

Released by: Andreas Pullem

The above data represent the results of our quality assessment.

They do not free the purchaser from his own quality check nor do they confirm that the product has certain properties or is suitable for a specific application.

This document has been generated electronically and therefore has no hand written signature.

Gesellschaft mit beschränkter Haftung  
 Sitz: Monheim  
 Handelsregister:  
 Düsseldorf HRB 42343

Geschäftsführer :  
 Dr. Antonio Trius  
 Paul Allen  
 Stéphane Baseden  
 Dr. Hans-Helmut Heymann

Vorsitzender des Aufsichtsrats :  
 Dr. Michael Schulenburg

Deutsche Bank AG, Düsseldorf  
 Konto 227 247400 (BLZ 300 700 10)  
 IBAN DE05 3007 0010 0227 2474 00  
 SWIFT DEUTDE33XXX  
 Commerzbank AG, Düsseldorf

### Lampiran 3. Certificate of analysis: sodium laureth sulfate



Body of Certificate

Please note that the certificates of analysis are also conveniently available online and around the clock at [www.worldaccount.basf.com](http://www.worldaccount.basf.com)

2011-11-29  
Quality Control  
Firman  
0218711096  
Reg. 20111107101717  
Page 1 of 1

#### Final inspection data

Texapon® N 70	Material	50248313
1000KG Steel/Plastics IBC	Lot	0007979487

PARAMETER	RESULTS	STANDARD
Appearance	Pass	Flowable paste, transparent to yellowish
Fatty Alcohol Ether Sulfate (MW 382; % DIN ISO 2271 mod	68.8	68.0 - 73.0
pH-Value (3%); - ISO 4316	8.5	7.0 - 9.0
Sodium Sulphate; % Method 940022-01	0.6	Max. 1.0
Sodium Chloride; % Method 930106-01	0.05	Max. 0.1
Dioxane Content; ppm GC. WQC 5-0024	25.2	Max. 30
Color APHA (20%); - ASTM D 1209	22	Max. 25
Unsulphated Substance; % HPLC	2.5	Max. 3.5
Manufacturing Date : 28.10.2011		
Expiry Date : 27.10.2012		

The aforementioned data shall constitute the agreed contractual quality of the product at the time of passing of risk. The data are controlled at regular intervals as part of our quality assurance program. Neither these data nor the properties of product specimens shall imply any legally binding guarantee of certain properties or of fitness for a specific purpose. No liability of ours can be derived therefrom.

This is a computer-generated document. No signature is required.

#### Lampiran 4. Certificate of analysis: cocamidopropyl betaine



### CERTIFICATE OF ANALYSIS

**Product** : DEHYTON KE ID  
**Batch No.** : G311154713  
**Manufacturing Date** : 27.04.2011  
**Recertification Date** : 27.04.2012

PARAMETER	UNIT	METHOD	ANALYSIS	SPECIFICATION
Appearance	-	-	Conform to Standard	Conform to Standard
Appearance 25°C	-	Visual	Pass	Clear to slightly turbid light yellow liquid
Assay as CAPB (MW 360)	%	Calculation	30.7	29.0 - 31.0
pH-Value (pure)	-	ISO 4316	5.2	4.5 - 5.5
Water Content	%	ISO 4317	63.6	63.0 - 64.0
Sodium Chloride	%	Cognis Method 930106-01	5.7	5.5 - 6.0
Color APHA (pure)	-	ASTM D 1209	40	Max.200
MCA	ppm	Cognis methode no.970155-01	55.0	Max.90
DCA	ppm	Cognis methode no.970155-01	45.7	Max.120
Specific Gravity (20°C)	g/ml	GCI D-2	1.048	1.045 - 1.065
Total Colony count	cfu/gram	HIPCo	< 10	< 100
Yeasts and molds	CFU/gram	HIPCo	< 10	<10

The above data represent the results of our quality assessment. They do not free the purchaser from his own quality check nor they confirm that the product has certain properties or is suitable for specific application.

Title : SHEQ-Assurance Manager

\*This document has been produced electronically and bears no signature

QC 0112-1 Rev.07

**Lampiran 5. Certificate of analysis: guar hidroxypropyltrimonium chloride**



Cognis GmbH  
Rheinpromenade 1, 40789 Monheim am Rhein

PT Cognis Indonesia  
Attn: ELLINE SUTANTO  
Jl. Raya Jakarta Bogor KM 31.2  
16953 CIMANGGIS - DEPOK  
INDONESIEN

**Certificate of Analysis**  
(acc. to EN 10204)

<b>SHIP-TO:</b>	PT Cognis Indonesia	<b>SHIP-TO NO:</b>	6707
<b>DELIVERY NOTE:</b>	82272028/900003	<b>CUSTOMER ORDER:</b>	ESO 09/05/2011
<b>DELIVERY DATE:</b>	23.05.2011	<b>DATE OF ORDER:</b>	09.05.2011
<b>ORDER NUMBER:</b>	1070302/30	<b>DATE OF ISSUE:</b>	20.05.2011
<b>MEANS OF SHIPPING:</b>	Airtransport		

**Material Description:** COSMEDIA GUAR C 261 500ML  
**Material-No:** 573805  
**Batch No:** CR01900002

Characteristic / Method	Unit	Value	Lower tolerance	Upper tolerance
PRODUCTION DATE		09.07.2010		
RECERTIFICATION DATE		09.07.2011		
APPEARANCE 93000601 (by 3.1)		PASS		PASS
ODOR 93000701 (by 3.1)		PASS		PASS
WATER CONTENT, KARL FISCHER ISO 760 (by 3.1)	%	2,5		7,0

Cognis GmbH  
Sitz: Monheim  
Handelsregister:  
Düsseldorf HRB 42343

Geschäftsführer:  
Michael Heinz  
Dr. Ulrich Boettger  
Dr. Hans-Helmut Heymann  
Dr. Marco Panlchi

Vorsitzender des Aufsichtsrats:  
Dr. John Feldmann

Deutsche Bank AG, Düsseldorf  
Konto 227 247400 (BLZ 300 700 10)  
IBAN DE05 3007 0010 0227 2474 00  
SWIFT DEUTDE33XXX

Commerzbank AG, Düsseldorf





PAGE 2 / 2

**Material-No:** 573805  
**Batch No:** CR01900002

**SHIP-TO NO:** 6707  
**DELIVERY NOTE:** 82272028/900003  
**ORDER NUMBER:** 1070302/30  
**CUSTOMER ORDER:** ESO 09/05/2011

Characteristic / Method	Unit	Value	Lower tolerance	Upper tolerance
CHLORIDE DGF H-III 9 (92) MOD. (by 3.1)	%	4,9	0,0	6,0
ASH DGF C-III 10 (97) (by 3.1)	%	5,6	5,6	6,7
ACTIVE MATTER 102401 (by 3.1)	%	97,5	93,0	
PH;1% DGF H-III 1 (by 3.1)		7,1	6,0	7,5

Released by: Uwe Linss

The above data represent the results of our quality assessment.

They do not free the purchaser from his own quality check nor do they confirm that the product has certain properties or is suitable for a specific application.

This document has been generated electronically and therefore has no hand written signature.

Cognis GmbH  
 Sitz: Monheim  
 Handelsregister:  
 Düsseldorf HRB 42343

Geschäftsführer :  
 Michael Heinz  
 Dr. Ulrich Boettger  
 Dr. Hans-Helmut Heymann  
 Dr. Marco Panichi

Vorsitzender des Aufsichtsrats :  
 Dr. John Feldmann

Deutsche Bank AG, Düsseldorf  
 Konto 227 247400 (BLZ 300 700 10)  
 IBAN DE05 3007 0010 0227 2474 00  
 SWIFT DEUTDE33XXX

Commerzbank AG, Düsseldorf

**Lampiran 6. Certificate of analysis: PEG-7 glyceryl cocoate**



Cognis GmbH  
Rheinpromenade 1, 40789 Monheim am Rhein

PT Cognis Indonesia  
Attn: ELLINE SUTANTO  
Jl. Raya Jakarta Bogor KM 31.2  
16953 CIMANGGIS - DEPOK  
INDONESIEN

**Certificate of Analysis**  
(acc. to EN 10204)

<b>SHIP-TO:</b>	PT Cognis Indonesia	<b>SHIP-TO NO:</b>	6707
<b>DELIVERY NOTE:</b>	81900122/900001	<b>CUSTOMER ORDER:</b>	ESO 16/02/2010
<b>DELIVERY DATE:</b>	18.03.2010	<b>DATE OF ORDER:</b>	16.02.2010
<b>ORDER NUMBER:</b>	901761/50	<b>DATE OF ISSUE:</b>	13.03.2010
<b>MEANS OF SHIPPING:</b>	Airtransport		

<b>Material Description:</b>	CETIOL HE	1000ML
<b>Material-No:</b>	573745	
<b>Batch No:</b>	CE00500045	

Characteristic / Method	Unit	Value	Lower tolerance	Upper tolerance
PRODUCTION DATE		02.03.2010		
RECERTIFICATION DATE		02.03.2011		
APPEARANCE 93000601 (by 3.1)		CLEAR YELLOW LIQUID	CLEAR YELLOW LIQUID	
ODOR 93000701 (by 3.1)		PASS	PASS	
ACID VALUE MG KOH/G ISO 660 (by 3.1)		0,70	0,00	5,00

Cognis GmbH  
Sitz: Monheim  
Handelsregister:  
Düsseldorf HRB 42343

Geschäftsführer:  
Dr. Antonio Trius  
Paul Allen  
Stephane Basedon  
Dr. Hans-Helmut Heymann  
Dr. Marco Panichi

Vorsitzender des Aufsichtsrats:  
Dr. Michael Schulenburg

Deutsche Bank AG, Düsseldorf  
Konto 227 247400 (BLZ 300 700 10)  
IBAN DE05 3007 0010 0227 2474 00  
SWIFT DEUTDE33XXX

Commerzbank AG, Düsseldorf



PAGE 2 / 2

**Material-No:** 573745  
**Batch No:** CE00500045

**SHIP-TO NO:** 6707  
**DELIVERY NOTE:** 81900122/900001  
**ORDER NUMBER:** 901761/50  
**CUSTOMER ORDER:** ESO 16/02/2010

Characteristic / Method	Unit	Value	Lower tolerance	Upper tolerance
SAPONIFICATION VALUE MG KOH/G ISO 3657 (by 3.1)		90,9	90,0	100,0
IODINE VALUE WIJS G I/100G ISO 3961 (by 3.1)		2,6	0,0	5,0
HYDROXYL VALUE MG KOH/G ISO 4326 (by 3.1)		185,3	175,0	195,0
CLOUD POINT ISO 3015 (by 3.1)	°C	0	-10	0
PEROXIDE VALUE MEQ O2/KG ISO 3980 (by 2.1)		Certified		
PH;5% ISO 4316 (by 2.1)		Certified		
ETHYLENE OXIDE, FREE 92001401 (by 2.1)		Certified		

Released by: Guenter Schroeter

The above data represent the results of our quality assessment.

They do not free the purchaser from his own quality check nor do they confirm that the product has certain properties or is suitable for a specific application.

This document has been generated electronically and therefore has no hand written signature.

Cognis GmbH  
 Sitz: Monheim  
 Handelsregister:  
 Düsseldorf HRB 42343

Geschäftsführer:  
 Dr. Antonio Trius  
 Paul Allen  
 Stéphane Baseden  
 Dr. Hans-Helmut Heymann  
 Dr. Marco Panichi

Vorsitzender des Aufsichtsrats:  
 Dr. Michael Schulenburg

Deutsche Bank AG, Düsseldorf  
 Konto 227 247400 (BLZ 300 700 10)  
 IBAN DE05 3007 0010 0227 2474 00  
 SWIFT DEUTDE33XXX

Commerzbank AG, Düsseldorf

## Lampiran 7. Certificate of analysis: cocamide DEA



### Certificate of Analysis

BASF (Thailand) Ltd.

Please note that the certificates of analysis are also conveniently available online and around the clock at [www.worldaccount.basf.com](http://www.worldaccount.basf.com)

Fax No 0002187103090218724777

P.T. BASF Care Chemicals Indonesia

CIMANGGIS, DEPOK

16553 JAKARTA

Indonesia

2011-10-26  
Quality Control  
JIRACHAI.SINPRASERT@BASF.COM  
+66 3845 6100  
Certificate No 833  
Page 1 of 3

#### Certificate of Analysis according to DIN 55350-18-4.2.2

Comperlan® KD T

120KG Plastics Drums  
Purchase Order/Customer Product#  
4900107553  
50211322

Material 50211322  
Order 1327651615 000010  
Delivery 6200014035 000010  
Lot Z312386242  
Lot/Qty 5520.000 KG  
Total 13800.000 KG  
Transport 0000000000194555189

Characteristic Method	Unit	Value	Lower Limit	Upper Limit
Appearance Visual		Conforms to standard		
Free amine (as DEA) Method no.981-01	%	4.8	-	5.8
Free fatty acid (MW 239) ISO 668-1996	%	< 0.1	-	1.8
Ester content Method no.520004-01	%	4.6	-	6.8
Water content ISO 4317-1991	%	< 0.1	-	0.5
pH (1% solution) ISO 4316-1977		10.4	9.8	11.0
Amide content (100-%free fatty acid) d-free Calculation		98.6	98.0	-
Color (APHA) ISO 6271-1997		32	-	150

The above results are means of individual test values determined on samples taken during production of the lot.

Released by UBOL Panyakert

Production date : 29.08.2011  
Released date : 26.10.2011  
Best Before date : 28.08.2012

The aforementioned data shall constitute the agreed contractual quality of the product at the time of passing of risk. The data are controlled at regular intervals as part of our quality assurance program. Neither these data nor the properties of product specimens shall imply any legally binding guarantee of certain properties or of fitness for a specific purpose. No liability of ours can be derived therefrom.

This is a computer-generated document. No signature is required.

Lampiran 8. Certificate of analysis: PEG-40 hydrogenated castor oil



Cognis GmbH  
Rheinpromenade 1, 40789 Monheim am Rhein

PT Cognis Indonesia  
Jl. Raya Jakarta Bogor KM 31.2  
16953 CIMANGGIS - DEPOK  
INDONESIA

**Certificate of Analysis**  
(acc. to EN 10204)

<b>SHIP-TO:</b>	PT Cognis Indonesia	<b>SHIP-TO NO:</b>	6707
<b>DELIVERY NOTE:</b>	82083084/900003	<b>CUSTOMER ORDER:</b>	7022022454
<b>DELIVERY DATE:</b>	22.11.2010	<b>DATE OF ORDER:</b>	16.09.2010
<b>ORDER NUMBER:</b>	984595/40	<b>DATE OF ISSUE:</b>	05.10.2010
<b>MEANS OF SHIPPING:</b>	Sea transport		
<b>LICENSE PLATE:</b>	BM HW510 KL1602504		
<b>Material Description:</b>	EUMULGIN HRE 40		
<b>Material-No:</b>	839045		
<b>Cust. Material:</b>	000000000000839045		
<b>Batch No:</b>	CE02340006		

Characteristic / Method	Unit	Value	Lower tolerance	Upper tolerance
PRODUCTION DATE		22.08.2010		
RECERTIFICATION DATE		21.08.2012		
APPEARANCE 93000601 (by 3.1)		PASS		PASS
ODOR 93000701 (by 3.1)		PASS		PASS
HYDROXYL VALUE MG KOH/G DGF C-V 17A,B (by 3.1)		68,9	60,0	75,0
SAPONIFICATION VALUE MG KOH/G DGF C-V 3 (by 3.1)		54,6	50,0	60,0

Cognis GmbH  
Sitz: Monheim  
Handelsregister:  
Düsseldorf HRB 42343

Geschäftsführer:  
Dr. Antono Trus  
Paul Allan  
Stéphane Baseden  
Dr. Hans-Helmut Heymann  
Dr. Marco Panichi

Vorsitzender des Aufsichtsrats  
Dr. Michael Schulenburg

Deutsche Bank AG, Düsseldorf  
Konto 227 247400 (BLZ 300 700 10)  
IBAN DE05 3007 0010 0227 2474 00  
SWIFT DEUT0EDXXX

Commerzbank AG, Düsseldorf



PAGE 2 / 2

**Material-No:** 839045  
**Batch No:** CE02340006

**SHIP-TO NO:** 6707  
**DELIVERY NOTE:** 82083084/900003  
**ORDER NUMBER:** 984595/40  
**CUSTOMER ORDER:** 7022022454

Characteristic / Method	Unit	Value	Lower tolerance	Upper tolerance
WATER CONTENT, KARL FISCHER DGF C-III 13A (by 3.1)	%	0,09		1,00
CLOUD POINT EN 1890-99 (by 3.1)	°C	77,5	76,0	82,0
PH;10% DGF H-III 1 (by 3.1)		6,9	6,0	7,0
ACID VALUE MG KOH/G DGF C-V 2 (by 2.1)		Certified		1,00
DENSITY,70°C DIN 51757 V4 (by 2.1)	g/cm3	Certified	1,0220	1,0280
IODINE VALUE HANUS G I/100G DGF C-V 1A (53) (by 2.1)		Certified		2,0
ETHYLENE OXIDE TEGEWA 88 (by 2.1)	ppm	Certified		1,0

Released by: Adam Kostka

The above data represent the results of our quality assessment.

They do not free the purchaser from his own quality check nor do they confirm that the product has certain properties or is suitable for a specific application.

This document has been generated electronically and therefore has no hand written signature.


Cognis GmbH  
 Site: Monheim  
 Handelsregister:  
 Düsseldorf HRB 42343


Geschäftsführer:  
 Dr. Antonio Trius  
 Paul Alier  
 Stéphane Basesden  
 Dr. Hans-Je mut Heymann  
 Dr. Marco Panichi

Vorsitzender des Aufsichtsrats:  
 Dr. Michael Schulenburg

Deutsche Bank AG, Düsseldorf  
 Konto 227 247400 (BLZ 300 700 10)  
 IBAN DE05 3007 0010 0277 2474 00  
 SWIFT DEUTDE33XXX  
 Commerzbank AG, Düsseldorf


## Lampiran 9. Certificate of Analysis: Acrylates copolymer

 RTE 130 AND PORCUPINE RD PEDRICKTOWN NJ 08067 USA  Phone No./No. de Téléphone: 856-351-2100  LZ Sales Order No./No. LZ Commande Client: 4501495895  Cust. PO No./No. Cde. Achat:  Delivery No./No. de Livraison: 81809436  Ex-Plant Date/Date d'Expédition: July 28, 2011  Delivery Point/Lieu de Livraison: NEW MILFORD Transportation ID/ID de Véhicule:  Compartment/Seals/Plombs:	<b>CERTIFICATE OF ANALYSIS</b> <b>CERTIFICAT D'ANALYSE</b>			
	Date: July 28, 2011	Page: 1 of 2		
	Certificate Recipient/Certificat à l'Attention de LUBRIZOL ADVANCED MATERIALS INC C/O CHEM MARKETING-NEW MILFORD 200 PICKETT DISTRICT RD NEW MILFORD CT 06776 USA			
	Material/Produit: CARBOPOL® AQUA SF-1 POLYMER, DRUM Qty/Qté: 1.0 DRS Batch No./No. Lot MM: 0101053938 Mfg. Date: June 28, 2011 Recommended Retest: March 24, 2012 Country of Origin: US			
	Ship-to/Client Livré: LUBRIZOL ADVANCED MATERIALS INC C/O CHEM MARKETING-NEW MILFORD 200 PICKETT DISTRICT RD NEW MILFORD CT 06776 USA			
<b>Characteristics/Caractéristiques</b>	<b>Product Specifications/Spécifications Produit</b>			
	<b>Minimum</b>	<b>Typical</b> <b>Typique</b>	<b>Maximum</b>	<b>Result</b> <b>Résultat</b>
SOLIDS	%	28.5	31.5	30.50
PH	NON	2.2	3.8	2.6
BROOKFIELD VIS @ 25 C, MIN TS	cP	2	25	7
SALT VISCOSITY BROOKFIELD @ 25 C	cP	400	1200	806
BROOKFIELD VIS, 1.0% MUCILAGE @ 25 C	cP	2500	6000	5210
TURBIDITY, NTU	NTU		50	23
Residual Acrylate, Certified <1 PPM				
Total Plate Count, Certified <10 cfu/gm				
Pathogens Isolated, Certified = 0				
Total Plate Count and Pathogens Isolated are certified by Lubrizol Advanced Materials, Inc. that each batch/lot meets requirements for the characteristics based on historical product data. Because these characteristics are tested on a skip-lot test frequency (Once/20 lots), results are not reported on the Certificate of Analysis.				
		We guarantee that the above analytical results are in conformity with the agreed upon specifications. Nous garantissons que les résultats d'analyses mentionnés ci-dessus sont conformes aux spécifications agréées.  Approved by: LUBRIZOL QUALITY ASSURANCE		

 RTE 130 AND PORCUPINE RD PEDRICKTOWN NJ 08067 USA Phone No./No. de Téléphone: 856-351-2100 LZ Sales Order No./No. LZ Commande Client: 4501495895 Cust. PO No./No. Cde. Achat: Delivery No./No. de Livraison: 81809436 Ex-Plant Date/Date d'Expédition: July 28, 2011 Characteristics/Caractéristiques	<b>CERTIFICATE OF ANALYSIS</b> <b>CERTIFICAT D'ANALYSE</b>			
	Date: July 28, 2011		Page: 2 of 2	
	Material/Produit: CARBOPOL® AQUA SF-1 POLYMER, DRUM			
	Batch No./No. Lot MM: 0101053938			
	<b>Product Specifications/Spécifications Produit</b>			
	Minimum		Typical Typique	Maximum
We guarantee that the above analytical results are in conformity with the agreed upon specifications. Nous garantissons que les résultats d'analyses mentionnés ci-dessus sont conformes aux spécifications agréées. Approved by: LUBRIZOL QUALITY ASSURANCE				



## Lampiran 10. Certificate of analysis: gliserin



# PT SUMI ASIH

OLEOCHEMICALS INDUSTRY

### CERTIFICATE OF ANALYSIS

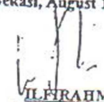
ORDER FOR			
D O. NUMBER	: 1408		
PRODUCT	: GLYCERINE		
T Y P E	: 3 0 2 5		
QUANTITY	: 2,500 Kgs		
LOT. NUMBER	: 501180		
MANUFACTURING DATE	: AUGUST, 2010		
EXPIRY DATE	: AUGUST, 2012		

Items	Specification	Results
- Appearance	Liquid	Liquid
- Glycerol Content	99.5 Min	99.73
- Specific Gravity at 25/25	1.2606 Min	1.2613
- Alkalinity / Acidity, Eq. NaOH	0.0013 Max	0.0007
- Fatty Acid & Ester, ml of 0.5 N NaOH	i Max	0.35
- Chloride	10 Max	0.35
- Chlorinated Compounds	30 Max	Less than 30
- Arsenic	1.5 Max	Less than 1.5
- Heavy Metals	5 Max	Less than 5.0
- Water Content	0.5 Max	0.17
- Colour in APHA	10 Max	6.0

\* Test Method in AOCS and USP

Bekasi, August 16, 2010



**H. FRAHMI**  
Quality Assurance.

**Lampiran 11. Certificate of analysis: minyak petitgrain combava (kaffir lime leaf oil)**



**CERTIFICATE OF ANALYSIS**

Product Name : Kaffir Lime Leaf Oil  
 Botanical Name : *Citrus hirtus* L.  
 Plant Part Used : Leaves  
 Batch Number : 61/LHT/VII/11  
 Date Issue : July 11, 2011

Characteristic	Result
Appearance	Pale greenish yellow clear liquid
Odor Type	Citrus
Specific Gravity	0.8501 g/cm <sup>3</sup> at 20 °C
Optical Rotation	Cannot be quantified or observed.
Refractive Index	1.4459 at 20 °C
Storage Temperature	Ambient 10°C - 32°C

Director,

  
 LANSIDA  
 Herbal Technology  
 Anif Usman

Jl. Karanglo, Bumen KG III/S19 Yogyakarta 55173  
 Telp. 0274-6668808 Fax. 0274-451358 e-mail : lansida@yahoo.com

**Lampiran 12. Certificate of analysis: minyak lavender**



**CERTIFICATE OF ANALYSIS**

Product Name : Lavender Essential Oil  
 Botanical Name : *Lavender angustifolia* Mill  
 Plant Part Used : Flowers  
 Extraction method : Steam Distillation  
 Batch Number : 928/LHT  
 Date : August 29, 2011

Characteristic	Result
Odor	Lavender Herbal Floral
Specific gravity (25°C)	0.8869
Refractive index (25°C)	1.4599
Optical rotation	-9.19
Solubility in Etanol	Soluble
Safety	None Tested

Technical division,



Apriyani Susilowati, S.Si.

Jl. Karanglo, Bumen KG III/519 Yogyakarta 55173  
 Telp. 0274-6668808 Fax. 0274-451358 e-mail : lansida@yahoo.com


**Lampiran 13. Certificate of analysis: minyak kenanga**



**CERTIFICATE OF ANALYSIS**

Product Name : Cananga Essential Oil  
 Plant Part Used : Flowers  
 Extraction method : Steam Distillation  
 Batch Number : 1016/LHT  
 Date : November 29, 2011

Characteristic	Result
Color	Yellow
Specific gravity (25°C)	0,95672
Refractive index (25°C)	1,4581
Optical rotation	-24,8
Solubility in Etanol 95%	1 : 0,5 clear
Ester number	2,90
Fatty oil	Negative

Technical division,  
  
 Apriyani Susilowati, S.Si.

## Lampiran 14. Certificate of analysis: minyak biji mimba



Kementerian Pertanian  
Badan Penelitian dan Pengembangan Pertanian  
Balai Penelitian Tanaman Rempah dan Obat  
Laboratorium Balai Penelitian Tanaman Rempah dan Obat  
Jalan Tentara Pelajar No. 3 Kampus Penelitian Pertanian Cimanggu, Bogor 16111  
Telepon : (0251) 8321879 Faximile : (0251) 8327010 E-mail : [balitro@telkom.net](mailto:balitro@telkom.net)

### SERTIFIKAT PENGUJIAN CERTIFICATE OF ANALYSIS

DF 5.10.1.2.

No. Adm . : 301/T/LAB/V/12

Kepada Yth.  
**dr. Ingrid Tania**  
UI Jakarta

Kondisi/Identifikasi Contoh : Minyak agak keruh  
Tanggal Penerimaan : 7 Mei 2012  
Tanggal Pengujian : 9 - 12 Mei 2012

No	Jenis Contoh	Jenis Pengujian/Pemeriksaan	Hasil Pengujian/Pemeriksaan (No. contoh/kode)	Metode Pengujian
1.	Minyak biji mimba	- Berat jenis 25 <sup>o</sup> /25 <sup>o</sup> C	0,9243	
		- Indeks bias 25 <sup>o</sup> C	1,4694	
		- Putaran optik	4 <sup>o</sup> 02'	
		- Warna	Kuning kecoklatan	
		- Bilangan penyabunan	188,82	
		- Bilangan iod	74,16	
		- Azadirachtin	1,7162	

Bogor, 1 Juni 2012

Manajer Teknis  
  
Ma'mun, S.Si

- Laporan hasil uji ini berlaku selama 90 hari sejak diterbitkan. Surat menyurat agar mencantumkan nomor administrasi.  
- Hasil pengujian di atas hanya berdasarkan contoh uji yang bersangkutan. Laporan ini dilarang diperbanyak kecuali atas persetujuan tertulis dari Laboratorium Pengujian Balitro.

Lembar kedua : disimpan oleh Manajer Administrasi