

Mikroemulsi Ekstrak *Polygonum Minus* (Kesum) untuk Luka: Pendekatan Berpotensi dalam Penyembuhan Luka

(Microemulsion of *Polygonum Minus* (Kesum) Extract for Wounds: A Potential Approach in Wound Healing)

Nurul Ain Mohd Anuar¹ & Hanisah Azhari^{1*}

¹Pusat Kajian Teknologi Penyampaian Dadah dan Vaksin, Fakulti Farmasi, Universiti Kebangsaan Malaysia, Jalan Raja Muda Abdul Aziz 50300 Kuala Lumpur, Malaysia

*Pengarang koresponden: hanisahazhari@ukm.edu.my

Abstrak

*Luka adalah gangguan pada struktur sel, fungsi dan anatomi kulit yang normal mengakibatkan kulit pecah dan terbuka, akhirnya menyebabkan kerosakan pada tisu kulit. Walaupun tubuh manusia berupaya untuk memulihkan integriti kulit selepas kecederaan, terdapat banyak faktor yang boleh menghalang proses penyembuhan luka menyebabkan bantuan perubatan diperlukan. Sejumlah besar individu telah terjejas disebabkan oleh luka pada setiap tahun yang membebaskan pesakit dan kemudahan penjagaan kesihatan. Tambahan pula, masalah rintangan bakteria terhadap ubat-ubatan yang meningkat juga menjadi suatu kebimbangan yang merisaukan kerana ini akan mengurangkan lagi bilangan antibiotik yang berkesan untuk digunakan pada jangkitan luka. Tujuan kajian ini adalah untuk menyemak penggunaan ekstrak *Polygonum minus* untuk penyembuhan luka menggunakan mikroemulsi yang diperbuat daripada menggunakan Kaedah Homogenisasi Tekanan Tinggi. *Polygonum minus* mempunyai ciri-ciri yang sesuai untuk digunakan pada luka seperti anti-radang, antioksidan, antimikrob dan antikulat yang akan mempercepatkan proses penyembuhan luka. Sistem penghantaran dadah yang dipilih dalam semakan kajian ini adalah mikroemulsi, yang bertujuan untuk mengurangkan risiko rintangan bakteria dan kesan sampingan kepada pesakit. Penggunaan ubat secara topikal juga akan meningkatkan kepatuhan pesakit kepada ubat kerana ini akan memudahkan pesakit untuk meletakkan ubat pada bahagian luka. Ciri-ciri fizikokimia, ujian kestabilan dan keberkesanan juga perlu dilakukan untuk memastikan formulasi akhir memenuhi kriteria dan selamat digunakan untuk luka dan menentukan sama ada formulasi ini mempunyai potensi dalam rawatan penyembuhan luka.*

Kata kunci: Mikroemulsi; *Polygonum minus*; Kesum; Luka

Abstract

*Wounds are disruptions in the normal structure, function, and anatomy of the skin, resulting in the skin breaking and opening, ultimately causing damage to the skin tissue. Although the human body attempts to restore skin integrity after injury, there are many factors that can hinder the wound healing process, necessitating medical assistance. A significant number of individuals are affected by wounds each year, burdening patients and healthcare facilities. Additionally, the increasing problem of bacterial resistance to drugs is also a concern as it will further reduce the number of effective antibiotics available for use in wound infections. The aim of this study is to review the use of *Polygonum minus* extract for wound healing using a microemulsion made from the High-Pressure Homogenization Method. *Polygonum minus* possesses suitable characteristics for use in wounds such as anti-inflammatory, antioxidant, antimicrobial, and antifungal properties that will accelerate the wound healing process. The drug delivery system chosen in this study review is a microemulsion, aimed at reducing the risk of bacterial resistance and side effects on patients. Topical drug use will also improve patient compliance with the medication as it will facilitate the application of the drug to the wound area. Physicochemical properties, stability testing, and effectiveness will also need to be performed to ensure that the final formulation meets safety criteria and is safe for wound use, determining whether this formulation has potential in wound healing treatment.*

Keywords: Microemulsion; *Polygonum minus*; Kesum; Wounds

PENGENALAN

Luka kronik telah menjadi penyumbang kepada pelbagai masalah kesihatan, termasuk kematian, terutamanya dalam kalangan pesakit diabetes. Data menunjukkan bahawa kira-kira 6.5 juta pesakit terjejas oleh luka kronik pada setiap tahun, mengakibatkan beban ekonomi yang besar dalam penjagaan dan rawatan luka (Nethi et al. 2019). Amerika Syarikat mengalami lebih 2.8 juta rintangan antibiotik pada setiap tahun, yang membawa kepada kira-kira 35,000 kematian. Peningkatan kes rintangan antibakteria memberi kesan buruk kepada pelbagai aspek perubatan moden (Van Duin et al. 2020).

Pelbagai formulasi dan biomaterial berasaskan nano perak yang diluluskan oleh FDA (Pentadbiran Makanan dan Ubat Amerika Syarikat) telah digunakan secara konvensional untuk merawat luka kronik. Namun begitu, ketoksikan yang dikaitkan dengan kaedah konvensional ini, bersama-sama dengan peningkatan kes luka kronik, telah menekankan kepentingan membangunkan rawatan alternatif yang menggalakkan penyembuhan luka secara berkesan (Nethi et al. 2019). Pendekatan utama terhadap rintangan pelbagai ubat adalah dengan menggunakan antibiotik secara rasional, terutamanya antibiotik yang telah digunakan sejak 50 tahun yang lalu, bersama-sama dengan teknik yang dapat meningkatkan aktiviti antibiotik tersebut (Lima et al. 2019).

Luka merujuk kepada gangguan pada struktur sel, fungsi dan anatomi kulit yang normal mengakibatkan kulit pecah dan terbuka, akhirnya menyebabkan kerosakan pada tisu (Sunmugam et al. 2021). Penyembuhan luka adalah proses yang kompleks dan dinamik untuk menggantikan struktur sel dan lapisan tisu yang rosak dan hilang, yang terdiri daripada empat fasa iaitu hemostasis, keradangan, proliferasi, dan pembentukan semula (Ivanova et al. 2018). Kulit mempunyai sifat penjanaan semula yang sangat baik membolehkan luka atau kecederaan sembuh secara semula jadi. Walau bagaimanapun, terdapat banyak faktor yang boleh mengganggu fasa ini menyebabkan luka tidak dapat sembuh dengan segera, menimbulkan ancaman kesihatan yang merbahaya kepada pesakit (Saghazadeh et al. 2018).

Sistem penghantaran ubat adalah penting untuk lapisan luka vaskular lemah yang boleh menghalang penghantaran ubat secara berkesan kepada tisu penyembuh apabila ubat diberikan secara sistemik dan merentasi halangan luka kronik tanpa rasa sakit, serta menghantar ubat kepada tisu yang berada di bawah luka. Selain itu, sistem penghantaran ubat juga boleh mengangkut bahan aktif dalam kuantiti yang betul dan menghantarnya di bahagian yang

diperlukan, menyebabkan kesan sampingan ubat dapat dikurangkan, separuh jangka hayat komponen biologi yang lebih baik, dan sifat dinamik persekitaran luka yang juga akan mengurangkan risiko rintangan pelbagai ubat (Saghazadeh et al. 2018).

Mikroemulsi ialah salah satu sistem penghantaran ubat yang merupakan sistem cecair yang jernih, isotropik optik dan stabil secara termodinamik yang terdiri daripada air, minyak, surfaktan dan dipertingkatkan oleh penggunaan kosurfaktan (Benbow et al. 2019). Mikroemulsi menawarkan pembentukan secara spontan melalui pencampuran komponen-komponen tanpa memerlukan keadaan geseran tinggi seperti emulsi biasa atau makroemulsi yang umumnya memerlukan keadaan geseran yang tinggi. Mikroemulsi mempunyai pelbagai kelebihan yang dapat meningkatkan penyerapan ubat secara langsung ke dalam luka (Benigni et al. 2018). Pendekatan setempat ini membolehkan rawatan yang tertumpu dan mengurangkan kesan sampingan sistemik.

Polygonum minus (*P. minus*) termasuk dalam keluarga Polygonaceae dan berasal dari Asia Tenggara, termasuk Malaysia, Vietnam, Indonesia, dan Thailand. Ia adalah tumbuhan menjalar yang tumbuh dalam semak kecil, purata ketinggian satu meter di tanah pamah, dan sesuai berada di persekitaran lembap. Ia mempunyai daun yang panjang, berbentuk tombak dan nipis, silinder, dan berwarna hijau muda hingga ke merah pudar (Hamid et al. 2020). Ekstrak *P. minus* mengandungi fitokonstituen termasuk flavonoid dan komponen fenolik yang menyumbang kepada sifat antioksidan dan anti-radang kepada tumbuhan ini seperti asid galik, rutin, asid kumarik dan kuersetin (Chia et al. 2020).

Oleh itu, pengkapsulan ekstrak *P. minus* ke dalam mikroemulsi merupakan suatu keperluan untuk mempercepatkan proses penyembuhan luka serta mengurangkan risiko rintangan pelbagai ubat. Mikroemulsi juga akan digunakan secara topikal, yang merupakan cara yang lebih diterima oleh pesakit kerana cara ini kurang menyakitkan dan meningkatkan toleransi pesakit terhadap rawatan. Hal ini akan mengoptimumkan manfaat mikroemulsi ekstrak *P. minus* kepada pesakit yang memerlukan dan meningkatkan kualiti hidup mereka.

Luka

Luka boleh dikelaskan kepada dua kategori iaitu luka akut dan luka kronik. Luka akut merujuk kepada kecederaan yang disebabkan oleh, sama ada trauma atau peristiwa pembedahan, yang menjalani proses penyembuhan yang normal (Saghazadeh et al. 2018). Pencegahan jangkitan patogen adalah penting kerana

jangkitan patogen akan memburukkan lagi luka dan menyebabkan luka menjadi kronik. Tanda-tanda luka akut termasuk pendarahan normal, kemerahan, bengkak dan bernanah di tempat luka bergantung kepada individu. Luka akut mengandungi kepekatan matriks metaloprotein (MMPs) yang tinggi, yang akan membantu dalam proses penyembuhan. Selain itu, luka akut juga mengandungi bilangan neutrofil dan makrofaj yang tinggi yang penting untuk pemecahan dan penyingkiran mikrob untuk mengelakkan kolonisasi mikrob (Gwarzo et al. 2022).

Manakala, luka kronik ialah sejenis luka yang tidak melalui proses penyembuhan normal kerana pertindihan fasa keradangan, proliferasi dan pembentukan semula (Gwarzo et al. 2022). Ciri-ciri keadaan ini termasuklah tahap aktiviti mitosis yang rendah, peningkatan tahap sitokin dan proteas radang, pengurangan aktiviti faktor pertumbuhan, dan kehadiran fibroblas yang menghampiri penuaan (Barroso et al. 2020).

Penyembuhan luka yang tidak normal boleh mengakibatkan sama ada, penurunan pemulihan tisu yang akan menyebabkan kegagalan proses penyembuhan luka atau peningkatan pemulihan tisu yang menyebabkan parut (Saghazadeh et al. 2018).

Peringkat keradangan dalam luka kronik adalah berterusan untuk tempoh yang lama tanpa sebarang penyembuhan yang progresif. Terdapat beberapa faktor yang terlibat iaitu peredaran darah yang tidak mencukupi dan neuropati, meningkatkan risiko jangkitan, keradangan yang berpanjangan, dan lain-lain. Aktiviti protease yang tidak terkawal dengan gangguan lapisan epitelium juga berlaku pada luka kronik, yang memudahkan kolonisasi bakteria (Gwarzo et al. 2022). Keradangan kronik yang berlaku pada luka kronik adalah disebabkan kolonisasi bakteria (Simões et al. 2018). Luka kronik mempunyai koloni bakteria yang lebih tinggi berbanding luka akut yang menyebabkan pelbagai jenis jangkitan (Gwarzo et al. 2022).

Selain itu, perbezaan dalam komposisi membran sel antara bakteria gram-positif dan gram-negatif menunjukkan kepentingan dalam memilih antibiotik atau ubat yang sesuai untuk merawat luka kerana bakteria gram-positif mempunyai struktur peptidoglikan yang lebih tebal daripada dinding sel yang lebih kompleks bagi bakteria gram-negatif (Gwarzo et al. 2022). Penggunaan antibiotik sebagai rawatan pencegahan awal berkesan mencegah jangkitan namun, penggunaan antibiotik yang berlebihan juga akan memberi kesan negatif kepada proses penyembuhan dan menyumbang kepada pertambahan rintangan antibiotik (Saghazadeh et al. 2018).

Fisiologi Penyembuhan Luka Kulit

Proses penyembuhan luka kulit adalah proses kompleks yang melibatkan mekanisme migrasi dan proliferasi sel yang saling berkaitan dan bertindih, penghasilan matriks ekstraselular, faktor pertumbuhan dan sitokin yang mengawal proses penyembuhan luka. Proses penyembuhan luka yang boleh dibahagikan kepada tiga fasa iaitu fasa keradangan, proliferasi dan pembentukan semula (Gushiken et al. 2021).

Proses penyembuhan luka bermula dengan hemostasis dan megawal kehilangan darah untuk mencegah jangkitan mikrob pada kawasan luka (Gwarzo et al. 2022). Fasa keradangan berlaku dengan segera selepas kecederaan dan berterusan dalam anggaran tiga hari (Saghazadeh et al. 2018). Semasa fasa keradangan, kawasan luka mengalami hemostasis dan keradangan akut disebabkan oleh penyebaran sitokin, faktor pertumbuhan dan migrasi leukosit ke tempat luka (Gushiken et al. 2021).

Ciri-ciri fasa keradangan termasuk kehadiran sel peradang yang tinggi, khususnya neutrofil dan dikawal oleh makrofaj. Peranan makrofaj dalam fasa ini adalah untuk membuang sisa-sisa dan patogen untuk memudahkan tindakan faktor pertumbuhan seperti fibroblas dan sitokin (Gwarzo et al. 2022). Leukosit melepaskan granul yang mengandungi enzim, histamin, dan sebagainya yang merupakan mediator yang menyebabkan keradangan pada luka (Saghazadeh et al. 2018).

Kemudian, fasa proliferasi bermula dengan pembinaan semula luka yang bermula kira-kira dua hingga tiga hari selepas kecederaan dan berterusan sehingga luka tertutup (Saghazadeh et al. 2018). Semasa fasa proliferasi, migrasi dan proliferasi keratinosit, fibroblas, sel endotelium, dan leukosit dalam luka meningkat. Selain itu, pengeluaran komponen matriks ekstraselular, angiogenesis dan mekanisme re-epitelisasi turut meningkat (Gushiken et al. 2021).

Fasa terakhir ialah fasa pembentukan semula, yang bermula beberapa minggu selepas kecederaan dan boleh berlanjutan sehingga lebih daripada setahun (Saghazadeh et al. 2018). Pengubahsuaian matriks ekstraselular dengan penggantian kolagen III untuk kolagen I berlaku dalam fasa pembentukan semula. Aktiviti MMP yang meningkat menyebabkan pemecahan dan penyusunan semula matriks (Gushiken et al. 2021). Hal ini menunjukkan bahawa tisu baru yang dihasilkan dapat meningkatkan ketegangan dan mengurangkan bekalan darah ke kawasan luka. Luka yang sembuh secara optimum akan mengalami kerosakan tisu yang minimum dan perfusi tisu yang mencukupi, membolehkan pemulihan struktur dan fungsi kawasan luka yang lengkap (Gwarzo et al. 2022).

Masalah Berkaitan Proses Penyembuhan Luka

Luka kronik yang tidak sembuh, parut yang berlebihan dan peningkatan rintangan antibiotik merupakan masalah klinikal yang serius dan menjejaskan kira-kira dua puluh juta orang di seluruh dunia, telah meningkatkan usaha untuk mengkaji rawatan yang lebih berkesan (Barroso et al. 2020; Kucharzewski et al. 2019; Thapa et al. 2020). Warga tua dan peningkatan masalah gaya hidup seperti obesiti dan diabetes boleh meningkatkan lagi jumlah yang terkesan (Kucharzewski et al. 2019).

Jangkitan dapat dielakkan oleh individu yang sihat dengan mengaktifkan sistem imun untuk menghapuskan patogen, namun peningkatan kes penyembuhan luka yang tertangguh adalah disebabkan oleh faktor-faktor tertentu, seperti sistem imun yang lemah, jangkitan luka yang membawa kepada degradasi tisu granulasi dan komponen matriks ekstraselular yang penting, akan menjejaskan proses penyembuhan luka yang normal (Barroso et al. 2020; Simões et al. 2018). Diabetes, penyakit vena atau arteri, dan jangkitan luka adalah penyakit utama yang mempunyai kesan negatif terhadap proses penyembuhan luka mengakibatkan luka menjadi kronik. (Thapa et al. 2020).

Jangkitan luka berlaku apabila bakteria patogen membiak dalam kulit yang rosak. Kepekatan bakteria patogen yang lebih tinggi dalam luka kronik adalah disebabkan oleh penyakit lain yang dihadapi oleh pesakit (Gwarzo et al. 2022). Penyakit lain seperti malnutrisi, stres, dan sindrom metabolik mendedahkan pesakit terhadap luka kronik yang tidak sembuh (Sen 2019).

Luka juga mempunyai tahap MMP yang tinggi menyebabkan peningkatan degradasi dalam komponen matriks ekstraselular yang mengakibatkan migrasi sel terhalang, terutamanya dalam luka kronik (Barroso et al. 2020; Simões et al. 2018). Degradasi matriks ekstraselular adalah disebabkan oleh respons fibroblas yang tidak mencukupi terhadap faktor pertumbuhan menyebabkan perkembangan tisu granulasi yang rosak (Barroso et al. 2020). Patogen oportunist, seperti bakteria gram-positif *Staphylococcus aureus* atau bakteria gram-negatif *Pseudomonas aeruginosa*, boleh menyerang kawasan luka dan membentuk biofilem, yang terdiri daripada sel-sel bakteria yang statik dan sukar ditembusi oleh antibiotik atau imun badan (Thapa et al. 2020).

Kewujudan biofilem (mono- atau polimikrob) akan menyukarkan lagi proses penyembuhan luka kerana biofilem menghasilkan protease yang akan menghalang migrasi keratinosit dan re-epitelisasi luka (Barroso et al. 2020). Selain itu, toksin yang dihasilkan oleh mikrob mengumpulkan sel-sel imun, mengakibatkan tindak balas keradangan yang berterusan dan merosakkan tisu. Hal ini

akan menyebabkan komplikasi yang teruk seperti osteomielitis, abses, selulitis, atau kehilangan anggota badan (Thapa et al. 2020).

P. minus sebagai alternatif penyembuhan luka

Sejak beberapa dekad yang lalu, terdapat peningkatan dalam rintangan bakteria terhadap ubat-ubatan, namun kadar penemuan ubat telah menurun secara konsisten menyebabkan pencarian antibakteria yang baru dan berkesan telah menjadi tumpuan penting. Kajian tumbuh-tumbuhan dilihat sebagai satu pendekatan yang berpotensi untuk menemui agen antimikrob yang baru kerana murah dan mudah didapati. Tambahan pula, ekstrak atau sebatian yang diperoleh daripada tumbuh-tumbuhan sering menunjukkan spektrum aktiviti yang luas terhadap patogen dengan kesan sampingan yang minimum dan mengawal tindak balas imun dalam manusia (Gorlenko et al. 2020).

Oleh itu, penyelesaian yang dicadangkan untuk masalah yang berkaitan dengan proses penyembuhan luka adalah dengan menggunakan ekstrak *P. minus*. *P. minus* juga dirujuk sebagai *Persicaria tenella* atau *Persicaria minus* ialah herba tempatan Malaysia, yang terkenal sebagai kesum (Chia et al. 2020; Haris et al. 2014). *P. minus* ialah tumbuhan aromatik yang kerap digunakan sebagai bahan perisa dalam masakan (Hamid et al. 2020). Selain daripada penggunaan dalam sektor makanan, *P. minus* juga digunakan sebagai ubat herba (Ahmad et al. 2018). Ekstrak *P. minus* telah lama digunakan dalam ubat tradisional untuk melegakan masalah pencernaan, syampu anti-keleumumur, dan sebagai tonik selepas bersalin (Ahmad et al. 2018; Hussin et al. 2019; Yahya et al. 2017).

Di kawasan tanah pamah, tumbuhan ini secara puratanya mencapai ketinggian 1.0 m, manakala di kawasan berbukit, ia boleh tumbuh sehingga 1.5 meter. Daunnya nipis dan panjang kira-kira 5-7 cm dan 0.5-2 cm lebar. Tumbuhan ini mempunyai daun hijau tua yang beraroma dan tersusun berselang-seli di sepanjang batang. Seperti yang ditunjukkan dalam Rajah 1, batangnya berbentuk silinder, hijau, dan sedikit kemerah-merahan, dengan jurang pendek antara nodus yang mudah berakar (Christopher et al. 2015). Tumbuhan ini biasanya ditemui di kawasan lembap berhampiran parit, tasik, dan tebing sungai (Narasimhulu et al. 2014).



Rajah 1 Pokok *P. minus*

P. minus mempunyai sifat antimikrob, antiradang dan sitotoksik terhadap sel HeLa (sel dari kanser serviks) (Ahmad et al. 2018; Hussin et al. 2019). Banyak kajian telah membuktikan potensi farmakologi *P. minus* dalam kedua-dua model ujian in vitro dan in vivo yang menunjukkan pelbagai kelebihan termasuk aktiviti sitoprotektif, antibakteria, antiradang, antikulat, antiulser, antivirus dan antioksidan (Vikram et al. 2014).

Komponen Fitokimia dalam *P. Minus*

Sebanyak 77 metabolit telah dikesan dalam *P. minus* dengan menggunakan kromatografi gas-spektrometri jisim (GCMS) yang terutamanya terdiri daripada aldehyd alifatik, asid organik, monoterpen, termasuk sebatian seskuiterpen yang menyumbang kepada aroma dan rasa herba. Pelbagai kajian telah menunjukkan kehadiran sebatian fenolik dan metabolit sekunder, khususnya flavonoid dalam *P. minus* (Hussin et al. 2019).

Fitokonstituen utama yang dikesan dalam *P. minus* ialah fenol, yang dikira sebagai jumlah sebatian fenolik menggunakan ujian Folin-Ciocalteu (Hamid et al. 2020; Zainuren et al. 2019). Sebatian fenolik yang dikesan dalam *P. minus* secara khususnya ialah asid fenolik (seperti asid kumarik dan asid galik), flavonoid (termasuk apigetrin, astragalin, hyperoside, miquelianin, isokuersetin, kuersetin, dan kuersitrin), saponin, minyak pati (terdiri daripada monoterpena dan seskuiterpena),

sebatian alifatik dan asid organik (Gorlenko et al. 2020; Hamid et al. 2020; Vikram et al. 2014). Tumbuhan menghasilkan sebatian fenolik sebagai mekanisme pertahanan terhadap tekanan, untuk membantu dalam pertumbuhan dan perkembangan, serta menyediakan kekuatan sokongan kepada struktur manakala flavonoid mempunyai peranan penting dalam bidang farmakologi kerana sifat antioksidan dan anti-radang yang akan melindungi kulit (Zainuren et al. 2019).

Daun *P. minus* mengandungi sebatian aktif yang boleh digunakan sebagai agen antimikrob (Lestari et al. 2020). Daun *P. minus* kaya dengan sebatian fenolik termasuk asid galik, rutin, asid kourinarik dan kuersetin yang mempunyai antioksidan yang kuat, mengurangkan keradangan, mencegah pembentukan saluran darah, menghalang pembentukan vesikel, antikulat, dan antimikrob (Chia et al. 2020). Sebatian utama daun juga termasuk dodekanal (43.47%), dekanal (16.263%) dan 1-dekanol (12.68%). Dekanal dan dodekanal merupakan sebatian derivatif aldehid yang berkesan untuk meningkatkan rasa dan aroma daun (Lestari et al. 2020).

Cadangan Kelebihan Ekstrak *P. Minus* dalam Proses Penyembuhan Luka

Ekstrak akueus dan metanol daun *P. minus* telah menunjukkan kesan farmakologi yang bermanfaat, seperti sifat antioksidan dan penghalang enzim asetilkolinesterase (Hamid et al. 2020). *P. minus* dianggap sebagai sumber antioksidan semula jadi kerana kandungan polifenol yang tinggi yang mempunyai sifat antioksidan, antiradang dan antikarsinogenik (Gorlenko et al. 2020; Hamid et al. 2020; Vikram et al. 2014).

P. minus menunjukkan kandungan fenolik dan aktiviti antioksidan yang tertinggi berbanding *Zingiber officinale* (halia) dan *Curcuma longa* (kunyit), malah campuran ekstrak tumbuh-tumbuhan ini tidak mempunyai kesan sinergistik (Maizura et al. 2011). Ekstrak *P. minus* juga menunjukkan aktiviti antioksidan yang paling tinggi jika dibandingkan dengan herba popular lain seperti *Cosmos caudatus* (ulam raja), *Oenanthе javanica* (pokok selom), *Centella asiatica* (pegaga), *Murraya koenigii* (daun kari) dan adalah setanding dengan antioksidan sintetik butilhidroksitoluena (BHT) (Hussin et al. 2019; Yahya et al. 2017).

Selain daripada itu, *P. minus* juga mempunyai sifat antibakteria, antivirus, dan antikulat. Ekstrak etanol dan metanol *P. minus* menunjukkan aktiviti yang baik terhadap *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* dan *Escherichia coli* manakala ekstrak akueus *P. minus* hanya menunjukkan aktiviti terhadap *Escherichia*

coli (Vikram et al. 2014). Ekstrak n-heksana yang diperoleh daripada daun *P. minus* menunjukkan aktiviti antibakteria terhadap *Staphylococcus aureus* yang rintang kepada metisilin (Hamid et al. 2020). Ekstrak etanol *P. minus* juga telah menunjukkan kesan antivirus yang kuat terhadap virus *herpes simplex* jenis 1 dan kesan sederhana terhadap virus stomatitis vesikular. Ekstrak metanol *P. minus* juga telah dilaporkan mempunyai aktiviti antikulat terhadap *Colletotrichum capsici* menjadikannya rawatan topikal yang berpotensi untuk jangkitan kulat pada kulit. Ekstrak *P. minus* adalah selamat digunakan walaupun pada dos yang tinggi, tanpa menyebabkan sebarang ketoksikan akut (Vikram et al. 2014).

Penggunaan Ubat secara Topikal

Rawatan topikal melibatkan penggunaan pelbagai jenis ubat yang diformulasikan pada kulit, termasuk krim, gel, emulsi, salap, pes, suspensi, losyen, buih dan semburan. Kulit merupakan organ terbesar manusia yang berfungsi sebagai penghalang fizikal utama antara badan dan persekitaran luaran. Fungsi utama kulit termasuk melindungi tubuh daripada bahan berbahaya, mengawal suhu badan, dan mengekalkan keseimbangan air dan elektrolit dalam badan (Gushiken et al. 2021). Selain itu, kulit juga penting dalam imun badan, persepsi deria, pengawalan kehilangan cecair, dan hemostasis secara keseluruhan (Lopez-Ojeda et al. 2021).

Secara asasnya, struktur kulit terbahagi kepada tiga lapisan iaitu epidermis, dermis, dan hipodermis. Epidermis, iaitu lapisan kulit yang paling luar, bertindak sebagai penghalang yang melindungi dan memberi warna kulit. Dermis, yang terletak di bawah epidermis, terdiri daripada lapisan kolagen yang tebal dan elastik, gentian saraf, saluran darah, kelenjar peluh dan folikel rambut. Hipodermis, iaitu tisu subkutaneus yang lebih dalam, terdiri daripada lapisan lemak kulit yang mengandungi saluran darah, saraf, limfa, dan tisu penghubung longgar yang dipenuhi dengan sel lemak (Lopez-Ojeda et al. 2021).

Kelebihan Penghantaran Ubat secara Topikal

Penggunaan kaedah topikal dalam rawatan luka adalah lebih baik kerana kaedah ini membolehkan ubat bertindak secara langsung pada kawasan luka dan setempat tanpa melibatkan laluan sistemik (Varrica et al. 2021). Perkara ini dapat mengelakkan kesan sampingan yang serius kepada pesakit, mengelakkan metabolisme laluan pertama dan menggalakkan penghantaran ubat secara terkawal yang akan meningkatkan keberkesanan ubat (Leppert et al. 2018; Varrica et al. 2021). Walaupun beberapa

jangkitan luka boleh sembuh tanpa menggunakan rawatan antimikrob, namun terdapat sejumlah besar luka, terutamanya dalam kalangan pesakit dengan sistem imun yang lemah, boleh menjejaskan tisu yang lebih dalam dan berpotensi menyebabkan jangkitan sistemik (Lipsky et al. 2009).

Penggunaan agen topikal secara preventif juga boleh menghalang atau menghapuskan kolonisasi patogen berbahaya dalam luka (Cambiaso-Daniel et al. 2018). Tambahan pula, ubat digunakan secara terus pada kulit yang terjejas, membolehkan pesakit menggunakan ubat dengan sendiri, yang meningkatkan pematuan pesakit terhadap ubat terutamanya dalam kalangan kanak-kanak dan warga tua (Varrica et al. 2021). Penyediaan topikal yang mengandungi bahan terapeutik boleh berfungsi sebagai alternatif kepada pembalut luka untuk mempercepatkan proses penyembuhan, mengurangkan reaksi keradangan dan mengurangkan kejadian jangkitan bakteria yang biasa berlaku pada luka yang teruk (Gwarzo et al. 2022). Ini bermakna penggunaan terapi antibiotik topikal boleh mengurangkan dos berkesan yang diperlukan untuk menghapuskan patogen sekali gus meminimumkan kesan sistemik ubat tersebut (Saghazadeh et al. 2018). Oleh itu, penemuan formulasi yang terdiri daripada bahan aktif adalah suatu keperluan untuk menggalakkan keadaan yang ideal untuk proses penyembuhan luka yang berkesan (Gwarzo et al. 2022).

Mikroemulsi sebagai Formulasi Penghantaran Ubat secara Topikal

Sistem penghantaran secara konvensional telah digunakan untuk menghantar pelbagai ubat pada kulit secara topikal. Walau bagaimanapun, sistem ini tidak begitu berkesan dalam penghantaran struktur molekul yang besar dan bahan yang sangat lipofilik disebabkan oleh struktur kulit yang kompleks (Gwarzo et al. 2022). Kemajuan dalam bidang farmaseutik dan mikroteknologi telah membolehkan para penyelidik untuk mencipta sistem penghantaran ubat yang boleh mengawal penghantaran ubat pada kawasan luka, tisu target atau sel penyembuhan. Sistem penghantaran ubat yang optimum sepatutnya dapat membebaskan agen antibakteria, faktor pertumbuhan, sitokin, dan molekul-molekul kecil yang lain secara sistematik, spesifik dan terkawal untuk memastikan luka menjalani proses penyembuhan yang diperlukan (Saghazadeh et al. 2018).

Penggunaan mikroemulsi dalam teknologi farmaseutikal telah muncul sebagai kaedah yang baru dan berpotensi untuk menghantar ubat (Alves et al. 2020). Mikroemulsi ialah sistem cecair yang jernih, isotropik optik dan stabil secara

termodinamik yang terdiri daripada air, minyak, surfaktan dan dipertingkatkan oleh penggunaan kosurfaktan (Froelich et al. 2021). Mikroemulsi terbentuk apabila ketegangan permukaan antara air dan minyak berkurangan dengan ketara, menghasilkan lapisan permukaan yang sangat fleksibel dan cecair. Keadaan ini memerlukan pemilihan komponen yang teliti dan tepat, nisbah yang bersesuaian dan penambahan kosurfaktan yang meningkatkan fleksibiliti di antara permukaan air dan minyak (Benbow et al. 2019). Alkohol termasuk etanol, isopropanol, dan propilena glikol biasanya digunakan sebagai kosurfaktan dalam formulasi farmaseutikal (Froelich et al. 2021).

Konstituen fasa minyak dan agen penetrasi lain yang digunakan dalam sistem mikroemulsi dapat meningkatkan penyerapan ubat. Konstituen ini boleh meresap ke dalam permukaan kulit dan membolehkan penyerapan ubat dengan meningkatkan penetrasi ubat ke dalam kulit atau dengan mengganggu struktur lapisan lemak pada kulit yang paling luar, iaitu stratum korneum. Ini akan meningkatkan bioavailabiliti ubat dalam stratum korneum (Benbow et al. 2019). Selain itu, ciri utama surfaktan yang terpilih untuk penggunaan topikal juga termasuk risiko kerengsaan pada kulit yang minimum (Alves et al. 2020).

Mikroemulsi berkongsi beberapa persamaan dengan nanoemulsi, walaupun sistem asas yang berbeza dari segi termodinamik (Froelich et al. 2021). Mikroemulsi menawarkan pembentukan secara spontan melalui pencampuran komponen-komponen tanpa memerlukan keadaan geseran tinggi seperti emulsi biasa atau makroemulsi yang umumnya memerlukan keadaan geseran yang tinggi (Benbow et al. 2019). Penghasilan mikroemulsi memudahkan proses peningkatan skala dan menjimatkan kos kerana input tenaga yang tinggi dan peralatan yang canggih adalah tidak diperlukan (Das et al. 2020).

Kelebihan Mikroemulsi

Mikroemulsi digunakan sebagai pengangkut ubat kerana mampu untuk melindungi ubat yang mudah terurai, mengawal penghantaran ubat, meningkatkan bioavailabiliti ubat yang kurang larut dengan baik melalui laluan sistemik dan topikal, meningkatkan penyerapan ubat kerana tegangan permukaan yang sangat rendah dan saiz yang kecil serta mengurangkan ketoksikan ubat (Alves et al. 2020; Benbow et al. 2019; Lawrence et al. 2012).

Mikroemulsi juga mempunyai fasa minyak dalaman yang melarutkan ubat yang sangat hidrofobik dan mencapai kadar pengkapsulan yang tinggi, sifat anti-agregasi dan stabil yang penting untuk penghantaran ubat (Alves et al. 2020; Benigni et al. 2018). Mikroemulsi menggunakan eksipien

yang telah diluluskan untuk pelbagai bentuk farmaseutikal konvensional akan mengurangkan risiko alergi, toksisiti, dan masalah bioakumulasi. Hal ini penting untuk memastikan keselamatan dan memudahkan ujian klinikal (Alves et al. 2020).

Mikroemulsi juga mempunyai jangka hayat yang lebih panjang kerana mikroemulsi adalah emulsi yang stabil secara termodinamik dengan saiz titisan purata kira-kira kurang daripada 1 μm berbanding sistem penghantaran lain seperti nanoemulsi yang tidak stabil secara termodinamik dengan saiz titisan purata kira-kira 1 hingga 100 nm (Das et al. 2020; Souto et al. 2022). Tambahan pula, nanoemulsi hanya stabil secara kinetik menyebabkan keadaan nanoemulsi adalah metastabil dan cenderung untuk mengalami ketidakstabilan, kerana kestabilan termodinamik mikroemulsi memastikan mikroemulsi mencapai tenaga bebas yang minimum dan tidak mempunyai kecenderungan untuk berubah menjadi fasa yang berasingan (Froelich et al. 2021). Berbeza dengan mikroemulsi, nanoemulsi memerlukan jumlah tenaga yang lebih tinggi untuk dihasilkan bagi mengatasi tenaga bebas yang diperlukan, memecahkan fasa minyak dan meningkatkan luas permukaan antara dua fasa. Proses ini membolehkan serakan fasa dalam nanoemulsi untuk menjadi titisan yang nipis dan seragam (Souto et al. 2022).

Jenis Mikroemulsi

Mikroemulsi biasanya dikelaskan kepada tiga jenis bergantung kepada komposisi kuantitatif sistem, iaitu air-dalam-minyak (W/O), minyak-dalam-air (O/W) dan sistem dwisambungan (Das et al. 2020). Sistem W/O ialah di mana fasa air tersebar dalam fasa minyak yang berterusan, sistem O/W ialah di mana minyak sebagai fasa tersebar dan air sebagai fasa berterusan, dan sistem dwisambungan ialah di mana air dan minyak membentuk domain tiga dimensi yang bercampur tanpa membezakan fasa dalaman dan luaran (Froelich et al. 2021).

Sistem W/O dan O/W juga boleh didapati dalam emulsi lain seperti emulsi dan nanoemulsi tetapi sistem dwisambungan biasanya hanya terdapat dalam mikroemulsi (Froelich et al. 2021). Sistem W/O dan O/W terbentuk apabila jumlah minyak dan air yang lebih tinggi digunakan secara respektif manakala sistem dwisambungan terbentuk apabila jumlah air dan minyak yang digunakan adalah sama (Froelich et al. 2021; Lawrence et al. 2012). Terdapat juga klasifikasi alternatif bagi mikroemulsi yang dicadangkan oleh Winsor, yang terdiri daripada empat jenis mikroemulsi (Froelich et al. 2021).

Sistem O/W dan W/O masing-masing dikelaskan sebagai Winsor I dan II, mikroemulsi dwisambung fasa pertengahan yang wujud bersama

kedua-dua fasa minyak dan air dikelaskan sebagai Winsor III manakala satu fasa tunggal mikroemulsi dikelaskan sebagai Winsor IV (Froelich et al. 2021; Mahboob et al. 2022). Winsor IV terbentuk melalui peningkatan kandungan surfaktan dan ia tidak wujud bersama fasa- fasa lain (Froelich et al. 2021).

Jenis mikroemulsi bergantung kepada sifat surfaktan, yang terdiri daripada kumpulan kepala hidrofilik dan kumpulan ekor lipofilik (Benbow et al. 2019). Kecenderungan yang berbeza antara air dan minyak dalam pembengkakan kumpulan kepala hidrofilik dan kumpulan ekor lipofilik secara respektif boleh diukur dengan kawasan kumpulan yang penting untuk mengganggu keseimbangan hidrofilik-lipofilik surfaktan (HLB) dalam sistem, yang menunjukkan keterlarutan air dan minyak bagi pengemulsi (Benbow et al. 2019; Mahboob et al. 2022). Mikroemulsi boleh berubah dari fasa O/W kepada fasa dwisambungan kepada fasa W/O apabila kepekatan garam meningkat (Mahboob et al. 2022). Sistem W/O boleh dibentuk dengan menggunakan surfaktan berkepekatan tinggi atau menggunakan surfaktan bersama garam yang akan mengurangkan tahap pemisahan kumpulan polar. Sistem O/W boleh dibentuk dengan mencairkan mikroemulsi dengan air yang akan meningkatkan pemisahan kumpulan polar (Benbow et al. 2019).

Selain itu, suhu juga penting dalam menentukan jenis mikroemulsi kerana suhu boleh menyebabkan pemisahan balas ion surfaktan dalam surfaktan ionik meningkat (Benbow et al. 2019). Peningkatan suhu menyebabkan perubahan mikroemulsi dari fasa O/W kepada fasa dwisambungan kepada fasa W/O (Mahboob et al. 2022). Sistem O/W terbentuk pada suhu rendah kerana sistem ini menjadi hidrofilik manakala sistem W/O terbentuk pada suhu yang lebih tinggi kerana sistem ini bersifat lipofilik dan pada suhu sederhana, sistem dwisambungan terbentuk kerana mikroemulsi terdiri daripada dengan fasa air dan minyak yang berlebihan (Benbow et al. 2019).

Formulasi Penyediaan Mikroemulsi Ekstrak *P. minus*

Mikroemulsi jenis O/W dicadangkan sebagai mikroemulsi yang sesuai bagi membawa *P. Minus* kerana jenis mikroemulsi ini boleh terbentuk secara spontan dengan melarutkan molekul minyak dengan campuran surfaktan dan kosurfaktan. Memandangkan fasa berterusan adalah air, formulasinya kurang berminyak dan boleh dibersihkan dengan mudah dari kawasan yang digunakan (Hung et al. 2021). Oleh itu, mikroemulsi O/W dicadangkan sebagai penghantar dadah untuk meningkatkan kestabilan *P. minus*.

Kaedah homogenisasi tekanan tinggi dicadangkan sebagai metod yang sesuai bagi menghasilkan mikroemulsi ekstrak *P. minus*. Dalam kaedah ini, emulsi kasar akan mengalami

tekanan tinggi apabila melalui pembukaan injap penghomogenan, menyebabkan pemecahan titisan dan mengurangkan saiz titisan. Kaedah ini adalah antara salah satu kaedah yang lebih baik daripada kaedah biasa yang lain kerana mampu untuk mencapai taburan titisan monomodal, menyebarkan formulasi dengan kepekatan lipid yang tinggi, tiada pelarut organik, dan berpotensi untuk meningkatkan skala dalam aplikasi industri (Garavand et al. 2021).

Semasa penyediaan mikroemulsi, pemeriksaan keterlarutan fitokonstituen dalam minyak, air atau sistem surfaktan adalah penting. Oleh itu, kajian keterlarutan akan dijalankan untuk menentukan komponen yang sesuai dalam sistem mikroemulsi. Campuran minyak, surfaktan dan kosurfaktan akan diperoleh dan keterlarutan ekstrak

P. minus akan diperiksa dengan cara menggoncangkan kelalang. Ekstrak *P. minus* yang selebihnya akan ditambah ke dalam campuran minyak dan surfaktan. Kemudian, campuran akan digoncangkan pada suhu 37°C selama 48 jam untuk melarutkan komponen dan menganalisis campuran dengan menggunakan spektrofotometer UV untuk menentukan kuantiti fitokonstituen (Bhalke et al. 2020).

Semasa pembangunan formulasi, nisbah yang sesuai antara surfaktan dan kosurfaktan akan ditentukan (Zulkifli et al. 2020). Surfaktan dan kosurfaktan akan dicampur dalam pelbagai kombinasi nisbah berat yang dilabelkan sebagai S1(3:1), S2(2:1), S3(1:1), S4(1:2), dan S5(1:3). Kemudian, fasa minyak ditambah ke dalam setiap campuran dalam nisbah berbeza iaitu 0:100, 5:95, 10:90, 20:80, 30:70, 40:60, 50:50, 60:40, 70:30, 80:20, 90:10, dan 100:0 dalam botol bertutup dan dikacau pada suhu bilik sehingga mendapat larutan yang jernih. Campuran tersebut kemudiannya akan diperiksa secara visual untuk ketelusan, keterserakan dan kemudahan auto-emulsi (Khames 2019).

Formulasi mikroemulsi yang disediakan dengan menggunakan minyak biji anggur sebagai fasa minyak, Tween 60 sebagai surfaktan dan propilena glikol sebagai kosurfaktan merupakan kombinasi yang sesuai. Minyak biji anggur adalah minyak yang sangat biokompatibel dan mampu menghidrat dan memulihkan keseimbangan kulit, meredakan keradangan menjadikan formulasi akhir sesuai untuk proses penyembuhan luka secara topikal (Scomoroscenco et al. 2020). Tween 60 adalah pilihan surfaktan kerana sifatnya yang tidak toksik dan tidak merengsakan kulit dan struktur molekul yang mengandungi komponen hidrofobik, seperti kumpulan stearat dengan rantai karbon yang lebih panjang, membolehkan Tween 60 larut dengan lebih mudah ke dalam bahan bukan polar, sekali gus meningkatkan keterlarutan formulasi (Beri et al. 2022; Naz et al. 2020). Propilena glikol dipilih kerana dapat meningkatkan penetrasi bahan aktif

ke dalam kulit dan selamat untuk digunakan dalam formulasi farmaseutikal (Szumala et al. 2022).

Formulasi mikroemulsi yang mengandungi ekstrak *P. minus* boleh disediakan melalui kaedah emulsi spontan. Fasa minyak, surfaktan, dan kosurfaktan perlu dicampur dengan baik dengan mengacau campuran pada suhu bilik. Air suling akan ditambah secara beransur-ansur ke dalam campuran dan dikacau selama 1-2 minit sehingga campuran sebati, yang dikenali sebagai mikroemulsi kosong. Ekstrak *P. minus* akan dilarutkan dalam mikroemulsi kosong dengan menggoncangnya selama 12 jam. Pastikan tiada pemendakan yang diperhatikan dalam formulasi akhir yang mengandungi ubat. Campuran yang terhasil akan melalui penghomogen bertekanan tinggi (Hung et al. 2021).

Pencirian Fikikokimia Mikroemulsi *P. minus*

Pada peringkat molekul, mikroemulsi ialah sistem seimbang yang dikaitkan dengan entropi dan interaksi permukaan yang saling berlawanan. Pencirian mikroemulsi yang mencukupi adalah penting untuk mengoptimalkan formulasi dan model ramalan. Hal ini disebabkan oleh peningkatan bilangan titisan yang tersebar dalam sistem mengakibatkan peningkatan entropi, kawasan permukaan dan tenaga permukaan. Perubahan kecil dalam komposisi kimia atau keadaan boleh mengganggu keseimbangan ini mengakibatkan perubahan yang ketara dalam tingkah laku sistem (Karunaratne et al. 2017).

Pencirian mikroemulsi biasanya bermula dengan penjelasan tingkah laku fasa yang secara amnya melibatkan pencampuran minyak, air, dan surfaktan dalam pelbagai nisbah molar dan memantau fasa yang terhasil. Pengukuran kekonduksian elektrik ialah metod mudah yang boleh digunakan untuk menentukan sama ada minyak atau air atau kedua-dua fasa adalah berterusan (Karunaratne et al. 2017). Kekonduksian elektrik ialah teknik yang sangat berharga, mudah, cepat dan berkesan untuk mendapatkan maklumat tentang penyambungan fasa akueus, kerana lazimnya hanya sistem dominan air yang menunjukkan kekonduksian tinggi (Gradzielski et al. 2021). Bagi mikroemulsi O/W, kekonduksian elektrik kekal stabil sehingga kepekatan titisan minyak meningkat, dan peningkatan laluan konduktif tak terhingga menghasilkan peningkatan ketara dalam kekonduksian elektrik yang diukur (Karunaratne et al. 2017).

Selain itu, saiz titisan fasa tersebar dalam mikroemulsi juga penting kerana ia mempengaruhi tingkah laku fizikal dan fungsi. Penyebaran cahaya dinamik (DLS) ialah teknik yang biasa digunakan untuk mencirikan kedua-dua saiz dan bentuk anisotropi zarah (Karunaratne et al. 2017). DLS sensitif terhadap interaksi antara titisan, yang

menjadi jelas pada kepekatan yang lebih tinggi dan juga boleh berlaku pada kepekatan yang lebih rendah untuk titisan bercas apabila terhad (Gradzielski et al. 2021). DLS melibatkan fluktuasi keamatan cahaya laser yang tersebar dengan gerakan titisan Brownian dalam medium. Autokorelasi keamatan cahaya yang tersebar kepada model-model partikel dalam media membolehkan sifat penting seperti taburan saiz titisan, dan bentuk anisotropi dapat ditentukan (Karunaratne et al. 2017).

Ciri-ciri reologi mikroemulsi memainkan peranan penting dalam mempengaruhi kebolehan memproses, kinetik, dan kestabilan dalam keadaan yang berbeza. Secara umumnya, mikroemulsi mempunyai kelikatan yang rendah, tetapi kemudian didapati bahawa perubahan dalam kelikatan adalah berkaitan dengan perubahan struktur dalam mikroemulsi (Gradzielski et al. 2021). Reologi mikroemulsi adalah berbeza bergantung pada komposisi fasanya. Contohnya, mikroemulsi O/W dan W/O menunjukkan tingkah laku Newton dalam julat geseran yang luas manakala fasa mikroemulsi dwisambungan mengalami pemecahan apabila terdapat daya geseran yang sederhana, menghasilkan kesan penipisan (Karunaratne et al. 2017).

Ujian Kestabilan dan Keberkesanan Mikroemulsi *P. minus*

Perubahan penampilan formulasi secara fizikal, takat lebur, kejernihan, dan warna formulasi mikroemulsi perlu diuji bagi menyiasat kestabilan fizikal formulasi dalam jangka masa yang panjang. Formulasi akhir akan melalui sentrifugasi paksa pada 3500 rpm selama beberapa minit dan sebarang pemisahan fasa akan diperhatikan (Hung et al. 2021; Yadav et al. 2018).

Untuk mengkaji kesan haba terhadap mikroemulsi, formulasi boleh disimpan pada keadaan suhu penyimpanan yang berbeza iaitu 4°C, 25°C dan 40°C dan 50°C dalam inkubator selama 3 bulan (Parveen et al. 2019; Xu et al. 2020). Formulasi juga diuji untuk ujian beku-cair dengan membekukan formulasi pada -5°C selama 24 jam, kemudian disimpan pada suhu bilik untuk 24 jam berikutnya dan kitaran ini akan diulang selama tiga kali (Hung et al. 2021; Xu et al. 2020). Kemudian sebarang pemisahan fasa, keretakan dan krim penggubalan diperhatikan secara fizikal bagi menentukan kestabilan mikroemulsi (Xu et al. 2020).

Selain itu, ujian Kepekatan Perencatan Minimum (MIC) juga dapat digunakan untuk menilai kestabilan antimikrob mikroemulsi ekstrak *P. minus*. MIC ialah kepekatan terendah bahan antibakteria dalam mg/L atau µg/mL, yang sepenuhnya menghalang pertumbuhan jelas strain bakteria tertentu dalam keadaan *in vitro* yang

dikawal ketat. Pemilihan jenis bakteria juga adalah penting dalam ujian ini, di mana jenis bakteria *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli* adalah yang paling kerap digunakan. Salah satu kaedah untuk ujian MIC ialah kaedah pencairan (Kowalska-Krochmal et al. 2021).

Penentuan MIC menggunakan kaedah pencairan memerlukan formulasi yang disediakan dalam bahan yang memerlukan larutan awal untuk mendapatkan larutan stok kemudian dicairkan lagi untuk mencapai kepekatan permulaan yang sesuai bagi ujian. Larutan yang akan digunakan perlu mempunyai pencairan berganda, kemudian diedarkan ke dalam telaga plat mikrotiter yang sesuai dan digunakan untuk menentukan MIC (Kowalska-Krochmal et al. 2021). Dengan cara ini, pemeriksaan awal tentang kestabilan mikrob dapat dinilai.

Adalah penting untuk menjalankan ujian pencirian kestabilan dan keberkesanan mikroemulsi *P. Minus* supaya potensi formulasi ini dapat difahami dengan lebih mendalam. Ia juga dapat memberi maklumat awal mengenai penggunaan formulasi ini dan potensi pengkomersialan.

KESIMPULAN

Kebiasaannya, tubuh manusia mempunyai keupayaan untuk memulihkan integriti kulit setelah mengalami kecederaan yang menghasilkan parut yang minimum melalui proses yang kompleks dan interaktif. Walau bagaimanapun, proses penyembuhan luka boleh dihalang oleh pelbagai faktor, termasuk kedua-dua faktor tempatan, seperti jangkitan luka, saiz luka, kedalaman, ketegangan, dan tekanan, dan faktor sistemik, termasuk umur, jantina, stres, penyakit-penyakit lain, ubat-ubatan, alkoholisme, merokok, sistem imun yang lemah, dan diet pemakanan (Liu et al. 2018). Faktor-faktor ini menyebabkan intervensi perubatan yang betul adalah penting dalam proses penyembuhan luka.

Usaha penyelidikan yang meluas kepada penyembuhan luka adalah penting kerana produk, peranti, dan teknik sedia ada yang tidak mencukupi dalam mencapai pemulihan yang berkesan dan mengekalkan fungsi kulit yang optimum (Barroso et al. 2020). Situasi ini bertambah buruk disebabkan oleh ketidakpatuhan pesakit terhadap dos ubat yang lengkap atau penggunaan antibiotik yang berlebihan (Eloff 2019). Oleh itu, terdapat keperluan untuk membangunkan ubat baru secara topikal yang perlu diformulasikan bersama sistem penghantaran untuk mempercepatkan proses penyembuhan luka.

Sepanjang sejarah, manusia telah menggunakan pelbagai tumbuhan dan derivatifnya untuk tujuan perubatan, termasuk menangani masalah penyakit berjangkit (Gorlenko et al. 2020). Para penyelidik

telah meneroka potensi kaedah yang lebih mesra alam menggunakan sistem mikrob dan sistem tumbuhan untuk membangunkan pendekatan yang kos efektif, mesra alam dan menjimatkan tenaga (Barroso et al. 2020). Tambahan pula, perkembangan pesat bioteknologi moden memberi peluang untuk memperoleh sebatian bioaktif menggunakan kaedah yang mampan alam sekitar dengan toksisiti yang minimum (Gorlenko et al. 2020).

Pelbagai kajian telah menunjukkan bahawa *P. minus* mempunyai ciri-ciri baik yang boleh digunakan dalam rawatan penyembuhan luka termasuk antioksidan, anti-radang, antimikrob, antivirus dan antikulat. *P. minus* didapati mempunyai sifat antibakteria terhadap *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, dan *Staphylococcus aureus*, seperti yang dilaporkan dalam banyak kajian (Hassan et al. 2015). Formulasi penyembuhan luka secara umumnya menggunakan bahan semula jadi yang kaya dengan flavonoid, alkaloid, dan saponin, yang juga banyak terdapat dalam *P. minus*. Kesan gabungan sebatian-sebatian ini berpotensi membantu dalam proses penyembuhan luka dan menggalakkan regenerasi kulit (Gwarzo et al. 2022). Oleh itu, kajian ini mencadangkan ekstrak *P. minus* adalah bermanfaat dalam proses penyembuhan luka.

Formulasi akhir ekstrak *P. minus* perlu menggunakan sistem penghantaran ubat untuk meningkatkan keberkesanan terapeutik pada luka. Penggunaan mikroemulsi adalah pilihan yang sesuai kerana mikroemulsi telah terbukti boleh mengawal penghantaran ubat di kawasan luka, tisu sasaran atau sel penyembuhan, yang akan mengurangkan risiko rintangan mikrob dan kesan sampingan sistemik pada pesakit.

RUJUKAN

- Ahmad, R., Sahidin, I., Taher, M., Low, C., Noor, N. M., Sillapachaiyaporn, C., Chuchawankul, S., Sarachana, T., Tencomnao, T. & Iskandar, F. 2018. Polygonumins A, a newly isolated compound from the stem of *Polygonum minus* Huds with potential medicinal activities. *Scientific Reports* 8(1): 4202.
- Alves, L. P., Da Silva Oliveira, K., Da Paixão Santos, J. A., Da Silva Leite, J. M., Rocha, B. P., De Lucena Nogueira, P., De Araújo Rêgo, R. I., Oshiro-Junior, J. A. & De Lima Damasceno, B. P. G. 2020. A review on developments and prospects of anti-inflammatory in microemulsions. *Journal of Drug Delivery Science and Technology* 60: 102008.
- Barroso, A., Mestre, H., Ascenso, A., Simões, S. & Reis, C. 2020. Nanomaterials in wound healing: From material sciences to wound healing applications. *Nano Select* 1(5): 443-460.
- Benbow, T. & Campbell, J. 2019. Microemulsions as transdermal drug delivery systems for nonsteroidal anti-inflammatory drugs

- (NSAIDs): a literature review. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 45(12): 1849-1855.
- Benigni, M., Pescina, S., Grimaudo, M. A., Padula, C., Santi, P. & Nicoli, S. 2018. Development of microemulsions of suitable viscosity for cyclosporine skin delivery. *International journal of pharmaceutics* 545(1-2): 197-205.
- Beri, D., Budiman, S., Sudiar, N. Y., Yusra, A., Erianjoni, E., Ganefri, G. & Amran, A. 2022. Fabrication of ballpoint-ink via encapsulating inorganic pigments in microemulsion gels. *RSC advances* 12(38): 24640-24646.
- Bhalke, R., Kulkarni, S., Kendre, P., Pande, V. & Giri, M. 2020. A facile approach to fabrication and characterization of novel herbal microemulsion-based UV shielding cream. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences* 6(1): 1-10.
- Cambiaso-Daniel, J., Boukovalas, S., Bitz, G. H., Branski, L. K., Herndon, D. N. & Culnan, D. M. 2018. Topical antimicrobials in burn care: part I-topical antiseptics. *Annals of plastic surgery*.
- Chia, S. R., Foo, S. P., Hew, Y. S., Loh, Y. J., Devadas, V. V., Chew, K. W. & Show, P. L. 2020. Extraction of phenolic compounds from fresh and wilt kesum plant using liquid biphasic flotation. *Separation and Purification Technology* 242: 116831.
- Christapher, P. V., Parasuraman, S., Christina, J. M. A., Asmawi, M. Z. & Vikneswaran, M. 2015. Review on Polygonum minus. Huds, a commonly used food additive in Southeast Asia. *Pharmacognosy Research* 7(1): 1.
- Das, S., Lee, S. H., Chow, P. S. & Macbeath, C. 2020. Microemulsion composed of combination of skin beneficial oils as vehicle: Development of resveratrol-loaded microemulsion based formulations for skin care applications. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* 194: 111161.
- Eloff, J. N. 2019. Avoiding pitfalls in determining antimicrobial activity of plant extracts and publishing the results. *BMC Complementary and Alternative Medicine* 19(1): 1-8.
- Froelich, A., Osmalek, T., Jadach, B., Puri, V. & Michniak-Kohn, B. 2021. Microemulsion-based media in nose-to-brain drug delivery. *Pharmaceutics* 13(2): 201.
- Garavand, F., Jalai-Jivan, M., Assadpour, E. & Jafari, S. M. 2021. Encapsulation of phenolic compounds within nano/microemulsion systems: A review. *Food Chemistry* 364: 130376.
- Gorlenko, C. L., Kiselev, H. Y., Budanova, E. V., Zamyatnin Jr, A. A. & Ikryannikova, L. N. 2020. Plant secondary metabolites in the battle of drugs and drug-resistant bacteria: new heroes or worse clones of antibiotics?. *Antibiotics* 9(4): 170.
- Gradzielski, M., Duvail, M., De Molina, P. M., Simon, M., Talmon, Y. & Zemb, T. 2021. Using microemulsions: formulation based on knowledge of their mesostructure. *Chemical reviews* 121(10): 5671-5740.
- Gushiken, L. F. S., Beserra, F. P., Bastos, J. K., Jackson, C. J. & Pellizzon, C. H. 2021. Cutaneous wound healing: An update from physiopathology to current therapies. *Life* 11(7): 665.
- Gwarzo, I. D., Mohd Bohari, S. P., Abdul Wahab, R. & Zia, A. 2022. Recent advances and future prospects in topical creams from medicinal plants to expedite wound healing: a review. *Biotechnology & Biotechnological Equipment* 36(1): 82-94.
- Hamid, A. A., Aminuddin, A., Yunus, M. H. M., Murthy, J. K., Hui, C. K. & Ugusman, A. 2020. Antioxidative and anti-inflammatory activities of Polygonum minus: A review of literature. *Reviews in cardiovascular medicine* 21(2): 275-287.
- Haris, H. H. B., Ming, Y., Perin, F., Blanche, C. & Jinapong, N. 2014. Split-face placebo-controlled evaluation of the in vivo anti-ageing efficacy of lineministm cream (Polygonum minus extract) in healthy asian skin type female subjects. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research* 7(3): 7-13.
- Hassan, K. Z., Noor, H. M. & Kader, J. 2015. Antibacterial efficacy of three different extracts of Polygonum minus (Huds.). *International Conference on Waste Management, Ecology and Biological Sciences*. Kuala Lumpur.
- Hung, W.-H., Chen, P.-K., Fang, C.-W., Lin, Y.-C. & Wu, P.-C. 2021. Preparation and evaluation of azelaic acid topical microemulsion formulation: in vitro and in vivo study. *Pharmaceutics* 13(3): 410.
- Hussin, M., Abdul Hamid, A., Abas, F., Ramli, N. S., Jaafar, A. H., Roowi, S., Abdul Majid, N. & Pak Dek, M. S. 2019. NMR-based metabolomics profiling for radical scavenging and anti-aging properties of selected herbs. *Molecules* 24(17): 3208.
- Ivanova, P., Popov, T. & Zlatanova, E. 2018. Wound healing and how diabetes affects it. *Scripta Scientifica Vox Studentium* 2: 134.
- Karunaratne, D. N., Pamunuwa, G. & Ranatunga, U. 2017. Introductory Chapter: Microemulsions. Dlm. (pnyt.). Properties and uses of microemulsions.: *IntechOpen*.
- Khames, A. 2019. Formulation and characterization of eplerenone nanoemulsion liquisols, an oral delivery system with higher release rate and improved bioavailability. *Pharmaceutics* 11(1): 40.
- Kowalska-Krochmal, B. & Dudek-Wicher, R. 2021. The minimum inhibitory concentration of antibiotics: Methods, interpretation, clinical relevance. *Pathogens* 10(2): 165.
- Kucharzewski, M., Rojczyk, E., Wilemska-Kucharzewska, K., Wilk, R., Hudecki, J. & Los, M. J. 2019. Novel trends in application of stem cells in skin wound healing. *European journal of pharmacology* 843: 307-315.
- Lawrence, M. J. & Rees, G. D. 2012. Microemulsion-based media as novel drug delivery systems. *Advanced drug delivery reviews* 64: 175-193.
- Leppert, W., Malec-Milewska, M., Zajaczowska, R. & Wordliczek, J. 2018. Transdermal and topical drug administration in the treatment of pain. *Molecules* 23(3): 681.

- Lestari, R. B., Hartanti, L. & Permadi, E. 2020. Effects of kesum leaf extract supplementation on characteristics of durian seeds starch (Durio Zibethinus)- Chitosan Edible Film. Scientific Study & Research. *Chemistry & Chemical Engineering, Biotechnology, Food Industry* 21(4): 473-482.
- Lima, R., Del Fiol, F. S. & Balcão, V. M. 2019. Prospects for the use of new technologies to combat multidrug-resistant bacteria. *Frontiers in Pharmacology* 10: 692.
- Lipsky, B. A. & Hoey, C. 2009. Topical antimicrobial therapy for treating chronic wounds. *Clinical infectious diseases* 49(10): 1541-1549.
- Liu, H., Wang, C., Li, C., Qin, Y., Wang, Z., Yang, F., Li, Z. & Wang, J. 2018. A functional chitosan-based hydrogel as a wound dressing and drug delivery system in the treatment of wound healing. *RSC advances* 8(14): 7533-7549.
- Lopez-Ojeda, W., Pandey, A., Alhaji, M. & Oakley, A. M. 2021. Anatomy, skin (integument). Dlm. (pnyt.). *StatPearls [Internet]*.: StatPearls Publishing.
- Mahboob, A., Kalam, S., Kamal, M. S., Hussain, S. S. & Solling, T. 2022. EOR Perspective of microemulsions: A review. *Journal of Petroleum Science and Engineering* 208: 109312.
- Maizura, M., Aminah, A. & Wan Aida, W. 2011. Total phenolic content and antioxidant activity of kesum (*Polygonum minus*), ginger (*Zingiber officinale*) and turmeric (*Curcuma longa*) extract. *International Food Research Journal* 18: 2.
- Narasimhulu, G. & Mohamed, J. 2014. Medicinal phytochemical and pharmacological properties of kesum (*Polygonum minus* Linn.): A mini review. *Int J Pharm Pharm Sci* 6(4): 682-688.
- Naz, T., Nazir, S., Rashid, M. A., Akhtar, M. N., Usman, M., Abbas, M. & Abbas, G. 2020. The Study of Stability and Location of Chloramphenicol in Newly Formed Microemulsion Based Ocular Drug Delivery System. *Pharmaceutical Chemistry Journal* 53: 1047-1052.
- Nethi, S. K., Das, S., Patra, C. R. & Mukherjee, S. 2019. Recent advances in inorganic nanomaterials for wound-healing applications. *Biomaterials science* 7(7): 2652-2674.
- Parveen, R., Akhtar, N., Farooq, M. A., Ghayas, S., Bushra, R., Khan, D. H. & Aquib, M. 2019. Preparation of microemulsion containing *Lycopersicon esculentum* extract: In vitro characterization and stability studies. *Pak. J. Pharm. Sci* 32(4): 1821-1827.
- Saghazadeh, S., Rinoldi, C., Schot, M., Kashaf, S. S., Sharifi, F., Jalilian, E., Nuutila, K., Giatsidis, G., Mostafalu, P. & Derakhshandeh, H. 2018. Drug delivery systems and materials for wound healing applications. *Advanced drug delivery reviews* 127: 138-166.
- Scomoroscenco, C., Cinteza, L. O., Teodorescu, M., Gifu, I. C., Ianchis, R., Nistor, C. L., Petcu, C., Ninciuleanu, C., Alexandrescu, E. & Mihaescu, C. 2020. Vegetable oil-based microemulsions with dermato-cosmetic applications. *UPB Sci. Bull. Ser. B* 82: 28-38.
- Sen, C. K. 2019. Human wounds and its burden: an updated compendium of estimates. *Advances in wound care* 8(2): 39-48.
- Simões, D., Miguel, S. P., Ribeiro, M. P., Coutinho, P., Mendonça, A. G. & Correia, I. J. 2018. Recent advances on antimicrobial wound dressing: A review. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 127: 130-141.
- Souto, E. B., Cano, A., Martins-Gomes, C., Coutinho, T. E., Zielińska, A. & Silva, A. M. 2022. Microemulsions and nanoemulsions in skin drug delivery. *Bioengineering* 9(4): 158.
- Sunmugam, T., Azhari, H., Ng, S.-F. & Azmi, F. 2021. Influence of the oil phase on the wound healing activity of sea cucumber Extract-Based cream formulations. *Sains Malaysiana* 50(3): 839-847.
- Szumala, P., Kaplińska, J., Makurat-Kasprolewicz, B. & Mania, S. 2022. Microemulsion Delivery Systems with Low Surfactant Concentrations: Optimization of Structure and Properties by Glycol Cosurfactants. *Molecular Pharmaceutics* 20(1): 232-240.
- Thapa, R. K., Diep, D. B. & Tønnesen, H. H. 2020. Topical antimicrobial peptide formulations for wound healing: Current developments and future prospects. *Acta biomaterialia* 103: 52-67.
- Van Duin, D. & Paterson, D. L. 2020. Multidrug-resistant bacteria in the community: an update. *Infectious Disease Clinics* 34(4): 709-722.
- Varrica, C., Carvalheiro, M., Faria-Silva, C., Eleutério, C., Sandri, G. & Simões, S. 2021. Topical allopurinol-loaded nanostructured lipid carriers: a novel approach for wound healing management. *Bioengineering* 8(12): 192.
- Vikram, P., Chiruvella, K. K., Ripain, I. H. A. & Arifullah, M. 2014. A recent review on phytochemical constituents and medicinal properties of kesum (*Polygonum minus* Huds.). *Asian Pacific journal of tropical biomedicine* 4(6): 430-435.
- Xu, B. & Liu, T. 2020. Travoprost loaded microemulsion soaked contact lenses: improved drug uptake, release kinetics and physical properties. *Journal of Drug Delivery Science and Technology* 57:101792.
- Yadav, V., Jadhav, P., Kanase, K., Bodhe, A. & Dombe, S. 2018. Preparation and evaluation of microemulsion containing antihypertensive drug. *International Journal of Applied Pharmaceutics* 10(5): 138-146.
- Yahya, H. M., Shahar, S., Ismail, S. N. A., Aziz, A. F., Che Din, N. & Abdul Hakim, B. 2017. Mood, cognitive function and quality of life improvements in middle aged women following supplementation with *Polygonum minus* extract. *Sains Malaysiana* 46(2): 245-254.
- Zainuren, N. F., Ibrahim, M. H., Abdullah, C. a. C. & Najihah, T. S. 2019. Growth, carbon assimilation and quality of kesum (*Persicaria minor*) as exposed to zinc oxide

- nanoparticles. *Annual Research & Review in Biology* 1-15.
- Zulkifli, N. N., Mahmood, S. M., Akbari, S., Manap, A. a. A., Kechut, N. I. & Elrais, K. A. 2020. Evaluation of new surfactants for enhanced oil recovery applications in high-temperature reservoirs. *Journal of Petroleum Exploration and Production Technology* 10: 283-296.