

**FORMULASI DAN UJI AKTIVITAS ANTIBAKTERI  
NANOSPRAY EKSTRAK ETANOL DAUN JERUK PURUT  
(*Citrus hystrix* DC) TERHADAP BAKTERI *Staphylococcus  
aureus* PENYEBAB JERAWAT**

**(Skripsi)**

**Oleh**

**SEKAR RAHMASARI RATNA CIPTANINGRUM  
2018031031**



**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS LAMPUNG  
BANDAR LAMPUNG  
2024**

**FORMULASI DAN UJI AKTIVITAS ANTIBAKTERI *NANOSPRAY*  
EKSTRAK ETANOL DAUN JERUK PURUT (*Citrus hystrix* DC)  
TERHADAP BAKTERI *Staphylococcus aureus* PENYEBAB JERAWAT**

**Oleh**

**Sekar Rahmasari Ratna Ciptaningrum**

**Skripsi**

**Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Memperoleh Gelar  
SARJANA FARMASI**

**Pada**

**Program Studi S1 Farmasi  
Fakultas Kedokteran Universitas Lampung**



**PROGRAM STUDI FARMASI  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS LAMPUNG  
BANDAR LAMPUNG  
2024**

Judul Skripsi : FORMULASI DAN UJI AKTIVITAS ANTIBAKTERI NANOSPRAY EKSTRAK ETANOL DAUN JERUK PURUT (*Citrus hystrix* DC) TERHADAP BAKTERI *Staphylococcus aureus* PENYEBAB JERAWAT

Nama Mahasiswa : Sekar Rahmasari Ratna Ciptaningrum

No. Pokok Mahasiswa : 2018031031

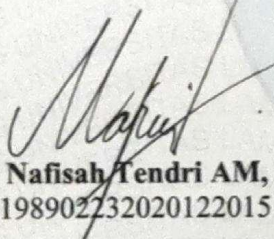
Program Studi : FARMASI

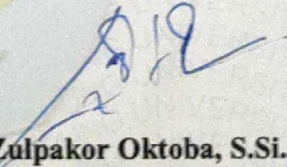
Fakultas : KEDOKTERAN



Pembimbing 1

Pembimbing 2

  
Andi Nafisah Tendri AM, S.Farm., M.Sc.  
NIP. 198902232020122015

  
apt. Zulpakor Oktoba, S.Si., M.Farm.  
NIP. 232111871023101

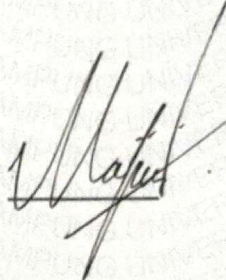
**MENGETAHUI**  
Dekan Fakultas Kedokteran

  
  
Dr. dr. Evi Kurniawaty, M.Sc  
NIP. 197601202003122001

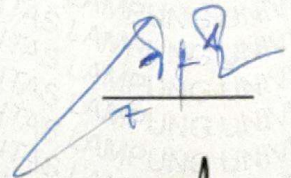
**MENGESAHKAN**

1. Tim Penguji

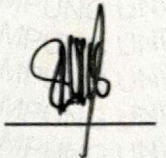
Ketua : **Andi Nafisah Tendri AM, S.Farm., M.Sc.**



Sekretaris : **apt. Zulpakor Oktoba, S.Si., M.Farm.**



Penguji  
Bukan Pembimbing : **apt. Nurmasuri, S.Farm., M.Biomed.Sc. MKM.**



2. Dekan Fakultas Kedokteran



**Dr. dr. Evi Kurniawaty, M.Sc.**  
NIP. 197601202003122001

Tanggal Lulus Ujian Skripsi : **18 Juli 2024**

## LEMBAR PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan dengan sebenarnya, bahwa:

Skripsi dengan judul “**FORMULASI DAN UJI AKTIVITAS ANTIBAKTERI NANOSPRAY EKSTRAK ETANOL DAUN JERUK PURUT (*Citrus hystrix* DC) TERHADAP BAKTERI *Staphylococcus aureus* PENYEBAB JERAWAT**” adalah hasil karya sendiri dan tidak melakukan penjiplakan atau pengutipan atas karya penulis lain dengan cara tidak sesuai tata etika ilmiah yang berlaku dalam masyarakat akademik atau disebut plagiarisme. Hak intelektual atas karya ilmiah ini diserahkan sepenuhnya kepada Universitas Lampung.

Atas pernyataan ini, apabila di kemudian hari ternyata ditemukan adanya ketidakbenaran, saya bersedia menanggung akibat dan sanksi yang diberikan kepada saya.

Bandar Lampung, Juli 2024

Pembuat Pernyataan

A handwritten signature in black ink is written over a rectangular stamp. The stamp contains the text 'UNIVERSITAS LAMPUNG' at the top, a small emblem in the center, and '068-01-16179095' at the bottom. The signature is written in a cursive style.

**Sekar Rahimasari Ratna Ciptaningrum**

**NPM. 2018031031**

## RIWAYAT HIDUP

Sekar Rahmasari Ratna Ciptaningrum lahir di Bandar Lampung pada tanggal 25 Juli 2002. Penulis lahir dari pasangan Bapak Ir. Tjipto Roso Basoeki, MS. (alm.) dan Ibu Sri Nugraha. Penulis merupakan anak bungsu dari tiga bersaudara, yaitu Primanda Ciptarini Hutaminingrum dan Meidiana Ciptasari Ratna Nugraha. Riwayat pendidikan yang ditempuh oleh penulis ialah SD Al-Kautsar Bandar Lampung pada tahun 2008-2014. Penulis melanjutkan pendidikan menengah pertama di SMPN 1 Cicurug Sukabumi Jawa Barat pada tahun 2014-2016 atau hanya selama 2 tahun; lalu pada tahun 2016 penulis memutuskan untuk kembali pindah ke Bandar Lampung dan melanjutkan pendidikan di SMPN 2 Bandar Lampung hingga tahun 2017. Penulis melanjutkan sekolah menengah atas di SMAN 7 Bandar Lampung pada tahun 2017-2020. Pada tahun 2020, penulis diterima sebagai mahasiswa Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.

Penulis menjalani masa kuliah dengan aktif dalam beberapa kegiatan seperti asisten dosen, perlombaan, dan organisasi mahasiswa. Penulis pernah menjadi Juara 1 Lomba *Short Movie* Tingkat Nasional yang diadakan oleh Himpunan Mahasiswa Farmasi Universitas Lampung tahun 2021 dan 2022, Juara Kategori *Silver Medal International Poster Competition* yang diadakan oleh Universitas Brawijaya, dan Peraih Pendanaan Bidang PKM-K pada Program Kreativitas Mahasiswa (PKM) Direktorat Pembelajaran dan Kemahasiswaan RI tahun 2022. Penulis pernah menjadi Asisten Dosen Praktikum Farmasetika, Teknologi Formulasi Sediaan Farmasi, dan Kimia Organik. Penulis aktif dalam kegiatan organisasi kemahasiswaan Badan Eksekutif Mahasiswa (BEM) FK Unila selama dua tahun sebagai *Executive Apprentice* (EA) dan Anggota Dinas Pengembangan

Sumber Daya Manusia (PSDM). Penulis juga mengikuti organisasi Himpunan Mahasiswa Farmasi (Himafarsi) Unila selama 2 tahun sebagai Sekretaris Departemen Pengembangan Sumber Daya Manusia (PSDM) periode 2022-2023 dan Ketua Departemen Pengembangan Sumber Daya Manusia (PSDM) periode 2023-2024. Penulis pernah berorganisasi tingkat universitas, yaitu bergabung sebagai anggota Paduan Suara Mahasiswa (PSM) Unila pada tahun 2020-2021 dengan posisi vokal Alto 2. Pada semester akhir, penulis memutuskan untuk fokus dalam proses penyusunan skripsi dan akademik (Asisten Dosen Praktikum Farmasetika), kemudian melewati proses kelulusan dan mempersiapkan diri untuk studi lanjut profesi apoteker.

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Atas izin Allah SWT.

Dengan rasa syukur dan segenap hati, kupersembahkan karya ini untuk Tjipto's Family tercinta yang selalu memberikan dukungan dan kasih sayang yang begitu berharga. Tidak luput kuucapkan terima kasih kepada seluruh guru, sahabat, kerabat, dan semua orang yang telah menemani perjalananku hingga berada pada titik ini.

*“Janganlah kau bersedih, sesungguhnya Allah bersama dengan kita.”*

*QS. At-Taubah : 40*

*“It’s only through labor and painful effort, by grim energy and resolute courage, that we move on to better things.”*

*Theodore Roosevelt*



## SANWACANA

Puji syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT. yang telah melimpahkan segala rahmat dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Formulasi dan Uji Aktivitas Antibakteri *Nanospray* Ekstrak Etanol Daun Jeruk Purut (*Citrus hystrix* DC) Terhadap Bakteri *Staphylococcus aureus* Penyebab Jerawat”. Dalam menyelesaikan skripsi ini, penulis mendapatkan banyak bimbingan, arahan, bantuan, motivasi, kritik dan saran dari berbagai pihak. Dengan kesempatan ini penulis ingin menyampaikan ucapan rasa terima kasih sebesar-besarnya kepada:

1. Prof. Dr. Ir. Lusmeilia Afriani, D.E.A., I.P.M., selaku Rektor Universitas Lampung;
2. Dr. dr. Evi Kurniawaty, S.Ked., M.Sc., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;
3. dr. Rani Himayani, S.Ked., Sp.M. selaku Kepala Jurusan Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;
4. Ibu Andi Nafisah T.A.M., S.Farm., M.Sc. selaku Pembimbing I yang telah bersedia meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran sehingga dapat memberikan arahan, bimbingan, dukungan, motivasi, dan kepercayaan diri kepada penulis selama proses penelitian hingga penyusunan skripsi serta selama menempuh Pendidikan Farmasi di Universitas Lampung;
5. Bapak apt. Zulpakor Oktoba, S.Si., M.Farm. selaku Pembimbing II yang telah bersedia meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran dalam memberikan bimbingan, arahan, dan saran kepada penulis selama proses penyusunan skripsi dan menempuh Pendidikan Farmasi di Universitas Lampung;

6. Ibu apt. Nurmasuri, S.Farm., M.Biomed.Sc. MKM selaku Pembahas yang telah bersedia meluangkan waktu, tenaga, dan pikirannya dalam memberikan arahan, motivasi, dan saran membangun kepada penulis selama melakukan proses penelitian skripsi dan menempuh Pendidikan Farmasi di Universitas Lampung;
7. dr. Oktafany, S.Ked., M.Pd.Ked. selaku dosen Pembimbing Akademik yang telah memberikan arahan dan bimbingan selama perkuliahan hingga semester akhir;
8. Seluruh dosen, staf, dan civitas akademik Fakultas Kedokteran Universitas Lampung atas bimbingan dan ilmu yang telah diberikan selama penulis menempuh Pendidikan Farmasi di Universitas Lampung;
9. Seluruh staf yang berada di Laboratorium FK Unila, Laboratorium FMIPA Unila, Laboratorium Kesehatan Daerah (Labkesda) Provinsi Lampung, dan Laboratorium Nanosains dan Teknologi ITB, dimana penulis melakukan penelitian, atas arahan dan bimbingannya selama proses penelitian;
10. Seluruh keluarga yang telah memberikan segala dukungan dalam bentuk moril dan materiil yang sangat berharga dalam proses penyusunan skripsi ini. Kepada alm. Ayah, Ibu, Kak Ima, Kak Mei, Kak Alan dan Aqil, terima kasih atas segala dukungan dan bimbingannya di tiap langkah Sekar dalam berproses;
11. Bapak Arifin dan keluarga di Lampung Utara yang telah memberikan arahan, dukungan, bantuan, dan motivasi kepada penulis selama proses penelitian;
12. Grup idola bernama NCT dengan anggota terfavorit bernama Huang Renjun. Terima kasih telah menjadi seseorang yang menemani penulis dikala penyusunan skripsi. Karya dan kepribadiannya yang memotivasi dan menguatkan penulis selama mengemban pendidikan S1 Farmasi;
13. Teman-teman T20MBOSIT yang kebersamai selama masa perkuliahan sejak menjadi mahasiswa baru hingga lulus dengan impiannya masing-masing;
14. Teman-teman Farmasi Angkatan 2020 yang telah melewati suka duka bersama-sama saat mengemban pendidikan S1 Farmasi ini. Terima kasih atas seluruh pengalaman berharga yang telah kita lalui bersama;
15. Tim nano jeruk purut, yaitu Alya dan Muzhaffar yang telah berjuang bersama untuk menjalani seluruh rangkaian penelitian skripsi ini dari awal hingga akhir;

16. Teman-teman MAMDESTY, yaitu Munaliu, Dea, Yani, Ayu, Titin, Ecak, dan Meda. Terima kasih telah menjadi kawan terbaik yang selalu saling kebersamai, memberi dukungan, dan ada di tiap suka-duka sejak di bangku SMA hingga saat ini;
17. Teman Nobar The Moon, yaitu Jessica Natanael, Asyfa Nadya Darazat, Elisabeth Elva Monika, Fariha Ais Aliya, Jazaul Fariha Al Hanif, dan Fadyla Amanda. Terima kasih telah menjadi teman terdekat penulis dan sudah saling mendukung, mengarahkan, dan memotivasi hingga sampai pada tahap ini. Semoga kita dapat terus kebersamai dan menjadi farmasis yang kompeten nantinya;
18. Teman Markren Universe, yaitu Jessica Natanael dan Zahra Nur Sya'diah. Terima kasih telah saling mendukung tiap segala suka dan duka selama masa perkuliahan maupun selama menyalurkan hobi bersama-sama;
19. Teman-teman HIMAFARSI Unila dan terkhusus untuk “#PSDMMarvelous” terima kasih telah kebersamai dan memberi pengalaman berharga bagi penulis selama menjalani proses organisasi;
20. Teman semasa sekolah yaitu Aura, Abi, Fardan, Kania, dan Mutya. Terima kasih telah menjadi teman yang hingga saat ini selalu kebersamai dan memberi dukungan kepada penulis;
21. Semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu yang telah memberikan bantuan, arahan, dan dukungan selama penyusunan skripsi ini;

Penulis menyadari masih banyaknya kekurangan dalam skripsi ini. Penulis berharap agar skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi banyak orang serta menambah pengetahuan dan informasi baru bagi pembaca.

Bandar Lampung, Juli 2024

Penulis



Sekar Rahmasari Ratna Ciptaningrum

## ABSTRACT

### FORMULATION AND TEST OF ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF NANOSPRAY ETHANOL EXTRACT OF KAFFIR LIME LEAF (*Citrus hystrix* DC) AGAINST *Staphylococcus aureus* BACTERIA CAUSING ACNE

By

**Sekar Rahmasari Ratna Ciptaningrum**

**Background:** *Acne vulgaris* or acne is a skin disease caused by infection with *Staphylococcus aureus* bacteria with the number of sufferers increasing every year. Kaffir lime leaves have the potential to be an antibacterial compound. The formulation of the Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) was chosen to improve the solubility and stability of the preparation. The formulation was developed into a nanospray preparation as a cosmetic preparation to improve the drug delivery system with even distribution and practical application.

**Methods:** This study used an experimental method to determine the optimum concentration formulated into SNEDDS and nanospray as an antibacterial *Staphylococcus aureus* and a characteristic test was carried out on SNEDDS and nanospray.

**Result:** The results showed that 10% kaffir lime leaf ethanol extract was optimally delipidized in inhibiting *Staphylococcus aureus* with nanospray inhibition containing SNEDDS of 27,837 mm. the result of the nanoemulsion characteristics in SNEDDS has a particle size of 295,2 nm; the polydispersity index value was 0,338; the size of the spherical globule; zeta potential value -11,13 mV; and 97,484% transmittance percentage. In the physical characteristics of nanospray, the preparation meets the stability after a freeze thaw test.

**Conclusion:** Ethanol extract of kaffir lime leaf with a concentration of 10% delipidized can be formulated into SNEDDS and nanospray with very strong inhibition against *Staphylococcus aureus*; SNEDDS and nanospray meet the criteria of the preparation characteristics.

**Keyword:** antibacterial, kaffir lime leaf, nanospray, SNEDDS, *Staphylococcus aureus*.

## ABSTRAK

### FORMULASI DAN UJI AKTIVITAS ANTIBAKTERI NANOSPRAY EKSTRAK ETANOL DAUN JERUK PURUT (*Citrus hystrix* DC) TERHADAP BAKTERI *Staphylococcus aureus* PENYEBAB JERAWAT

Oleh

Sekar Rahmasari Ratna Ciptaningrum

**Latar Belakang:** *Acne vulgaris* atau jerawat merupakan penyakit kulit yang disebabkan oleh infeksi bakteri *Staphylococcus aureus* dengan jumlah penderitanya meningkat di tiap tahunnya. Daun jeruk purut berpotensi sebagai senyawa antibakteri. Formulasi *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) dipilih untuk meningkatkan kelarutan dan kestabilan sediaan. Formulasi dikembangkan menjadi sediaan *nanospray* sebagai sediaan kosmetika untuk meningkatkan sistem penghantaran obat dengan daya sebar yang merata dan pengaplikasiannya yang praktis.

**Metode:** Penelitian ini menggunakan metode eksperimental untuk mengetahui konsentrasi optimum yang diformulasikan menjadi SNEDDS dan *nanospray* sebagai antibakteri *Staphylococcus aureus* serta dilakukan uji karakteristik pada SNEDDS dan *nanospray*.

**Hasil:** Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun jeruk purut 10% terdelipidasi optimal dalam menghambat *Staphylococcus aureus* dengan daya hambat *nanospray* yang mengandung SNEDDS sebesar 27,837 mm. Hasil dari karakteristik nanoemulsi pada SNEDDS memiliki ukuran partikel sebesar 295,2 nm; nilai indeks polidispersitas 0,338; ukuran globul *sferis*; nilai potensial zeta -11,13 mV; dan persen transmittan 97,484%. Pada karakteristik fisik *nanospray*, sediaan memenuhi stabilitas setelah dilakukan uji *freeze thaw*.

**Kesimpulan:** Ekstrak etanol daun jeruk purut konsentrasi 10% terdelipidasi dapat diformulasikan menjadi SNEDDS dan *nanospray* dengan daya hambat sangat kuat terhadap *Staphylococcus aureus*; SNEDDS dan *nanospray* memenuhi kriteria karakteristik sediaan.

**Kata Kunci:** antibakteri, daun jeruk purut, *nanospray*, SNEDDS, *Staphylococcus aureus*.

## DAFTAR ISI

	<b>Halaman</b>
<b>DAFTAR ISI</b> .....	<b>i</b>
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	<b>v</b>
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	<b>vii</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....	<b>ix</b>
<b>BAB I PENDAHULUAN</b> .....	<b>1</b>
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah.....	4
1.3. Tujuan Penelitian.....	5
1.3.1. Tujuan Umum .....	5
1.3.2. Tujuan Khusus .....	5
1.4. Manfaat Penelitian.....	5
1.4.1. Manfaat bagi Peneliti .....	5
1.4.2. Manfaat bagi Institusi.....	5
1.4.3. Manfaat bagi Masyarakat.....	6
1.5. Batasan Penelitian.....	6
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	<b>7</b>
2.1. Jeruk Purut ( <i>Citrus hystrix</i> DC) .....	7
2.1.1. Morfologi.....	7
2.1.2. Klasifikasi Ilmiah.....	8
2.1.3. Kandungan.....	9
2.1.4. Manfaat.....	12
2.2. Ekstrak Daun Jeruk Purut.....	13
2.2.1. Metode Pembuatan Ekstrak Daun Jeruk Purut .....	13
2.2.2. Evaluasi Ekstrak Daun Jeruk Purut .....	15

2.3. Nanoemulsi .....	16
2.3.1. Pengertian dan Keuntungan Nanoemulsi .....	16
2.3.2. Metode Pembuatan Nanoemulsi .....	17
2.3.3. <i>Nanospray</i> .....	18
2.4. <i>Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS)</i> .....	19
2.4.1. Komponen SNEDDS .....	20
2.4.2. Evaluasi Karakterisasi SNEDDS .....	21
2.4.3. Evaluasi Stabilitas Fisik Sediaan <i>Nanospray</i> .....	22
2.5. <i>Staphylococcus aureus</i> .....	23
2.5.1. Morfologi.....	23
2.5.2. Klasifikasi.....	24
2.5.3. Patogenesis Terhadap <i>Acne Vulgaris</i> (Jerawat).....	24
2.5.4. Pengobatan dan Pencegahan.....	26
2.6. Antibakteri.....	27
2.6.1. Uji Aktivitas Antibakteri .....	28
2.7. Bahan Tambahan .....	31
2.7.1. <i>Virgin Coconut Oil (VCO)</i> .....	31
2.7.2. Polysorbate 80 (Tween 80) .....	31
2.7.3. Polietilen Glikol 400 (PEG 400).....	32
2.7.4. Propilparaben .....	33
2.7.5. Propilen Glikol.....	33
2.7.6. Mentol .....	34
2.7.7. Aquadest.....	35
2.8. Kerangka Teori.....	35
2.9. Kerangka Konsep .....	39
2.10. Hipotesis.....	39
2.10.1. Hipotesis Null (H <sub>0</sub> ) .....	39
2.10.2. Hipotesis Alternatif (H <sub>1</sub> ).....	40
<b>BAB III METODE PENELITIAN .....</b>	<b>41</b>
3.1. Desain Penelitian.....	41
3.2. Tempat dan Waktu Penelitian .....	41
3.2.1. Tempat Penelitian .....	41
3.2.2. Waktu Penelitian.....	42
3.3. Bahan Uji Penelitian .....	42
3.3.1. Daun Jeruk Purut ( <i>Citrus hystrix</i> DC).....	42

3.3.2. Mikroba Uji Penelitian .....	43
3.3.3. Media <i>Nutrient Agar</i> (NA) .....	43
3.3.4. Media <i>Mueller Hinton Agar</i> (MHA) .....	43
3.4. Variabel Penelitian .....	44
3.4.1. Variabel Independen .....	44
3.4.2. Variabel Dependen .....	44
3.5. Definisi Operasional Variabel .....	44
3.6. Alat dan Bahan .....	46
3.6.1. Alat .....	46
3.6.2. Bahan .....	46
3.7. Prosedur .....	47
3.7.1. Ekstraksi Daun Jeruk Purut .....	47
3.7.2. Delipidasi Ekstrak Etanol Daun Jeruk Purut .....	48
3.7.3. Pengujian Penapisan Fitokimia Terhadap Ekstrak Sebelum dan Sesudah Didelipidasi .....	49
3.7.4. Uji Pendahuluan Ekstrak Etanol Daun Jeruk Purut Sebelum dan Sesudah Didelipidasi Terhadap Zona Hambat Pertumbuhan Bakteri <i>Staphylococcus aureus</i> . .....	50
3.7.5. Pembuatan Formula Sediaan SNEDDS dan <i>Nanospray</i> Ekstrak Etanol Daun Jeruk Purut .....	51
3.7.6. Evaluasi Karakterisasi SNEDDS Ekstrak Etanol Daun Jeruk Purut .....	54
3.7.7. Evaluasi Sifat Fisik Sediaan <i>Nanospray</i> Ekstrak Etanol Daun Jeruk Purut .....	56
3.7.8. Uji Aktivitas Antibakteri .....	57
3.8. Analisis Data .....	61
3.9. Etika Penelitian .....	62
<b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....</b>	<b>63</b>
4.1. Hasil .....	63
4.1.1. Etika Penelitian .....	63
4.1.2. Determinasi Tanaman .....	63
4.1.3. Rangkaian Ekstraksi .....	63
4.1.4. Delipidasi Ekstrak Etanol Daun Jeruk Purut .....	64
4.1.5. Identifikasi Ekstrak Etanol Daun Jeruk Purut .....	65
4.1.6. Hasil Uji Pendahuluan Ekstrak Etanol Daun Jeruk Purut Tidak Didelipidasi Maupun Terdelipidasi terhadap Zona Hambat Pertumbuhan Bakteri <i>S. aureus</i> .....	67



4.1.7. Hasil Evaluasi Formula SNEDDS Ekstrak Etanol Daun Jeruk Purut .....	71
4.1.8. Hasil Evaluasi Formula SNEDDS Ekstrak Etanol Daun Jeruk Purut .....	74
4.1.9. Hasil Uji Aktivitas Antibakteri Formula SNEDDS dan <i>Nanospray</i> Ekstrak Etanol Daun Jeruk Purut ....	77
4.2. Pembahasan.....	83
4.2.1. Determinasi Tanaman.....	83
4.2.2. Rangkaian Ekstraksi Daun Jeruk Purut .....	83
4.2.3. Delipidasi Ekstrak Etanol Daun Jeruk Purut .....	87
4.2.4. Identifikasi Ekstrak Etanol Daun Jeruk Purut .....	88
4.2.5. Uji Pendahuluan Ekstrak Etanol Daun Jeruk Purut Tidak Didelipidasi Maupun Terdelipidasi terhadap Zona Hambat Pertumbuhan Bakteri <i>S. aureus</i> .....	94
4.2.6. Evaluasi Formula SNEDDS Ekstrak Etanol Daun Jeruk Purut .....	99
4.2.7. Evaluasi Sifat Fisik Formula <i>Nanospray</i> Ekstrak Etanol Daun Jeruk Purut .....	104
4.2.8. Uji Aktivitas Antibakteri Formula SNEDDS dan <i>Nanospray</i> Ekstrak Etanol Daun Jeruk Purut .....	106
<b>BAB V SIMPULAN DAN SARAN.....</b>	<b>111</b>
5.1. Simpulan.....	111
5.2. Saran .....	112
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>113</b>
<b>LAMPIRAN.....</b>	<b>136</b>

## DAFTAR GAMBAR

<b>Gambar</b>	<b>Halaman</b>
Gambar 1. Buah dan Daun dari Tanaman Jeruk Purut .....	8
Gambar 2. Skema Pembuatan Ekstrak dengan Metode Maserasi.....	14
Gambar 3. Nanoemulsi.....	16
Gambar 4. Mekanisme Nanoemulsi Bernetrasi ke Dalam Kulit.....	17
Gambar 5. Struktur Terbentuknya SNEDDS Setelah Fase Air Terdispersi.....	19
Gambar 6. <i>Staphylococcus aureus</i> , Perbesaran 40x.....	24
Gambar 7. Struktur Kimia Polisorbat 80.....	32
Gambar 8. Struktur Kimia PEG 400. ....	33
Gambar 9. Struktur Propilparaben .....	33
Gambar 10. Struktur Kimia Propilen Glikol .....	34
Gambar 11. Struktur Kimia Mentol .....	34
Gambar 12. Struktur Kimia Aquadest.....	35
Gambar 13. Kerangka Teori.....	38
Gambar 14. Kerangka Konsep .....	39
Gambar 15. Skema Formulasi <i>Nanospray</i> Ekstrak Etanol Daun Jeruk Purut.....	54
Gambar 16. Alur Pengajuan Etika Penelitian.....	62
Gambar 17. Hasil Delipidasi Ekstrak Daun Jeruk Purut.....	65
Gambar 18. Ekstrak Kental.....	66
Gambar 19. Zona Hambat Aktivitas Antibakteri Ekstrak Tidak Didelipidasi.....	68
Gambar 20. Zona Hambat Aktivitas Antibakteri Ekstrak Terdelipidasi.....	69
Gambar 21. Hasil Akhir Sediaan SNEDDS.....	71
Gambar 22. Ukuran Partikel SNEDDS .....	73
Gambar 23. Bentuk Akhir Formula <i>Nanospray</i> Ekstrak Etanol Daun Jeruk Purut...	75

Gambar 24. Uji pH dengan pH-Indicator Strips Pada Uji <i>Freeze Thaw</i> : Sebelum Dilakukan <i>Freeze Thaw</i> , Setelah Perlakuan 3 Siklus, dan Setelah Siklus Terakhir Dilakukan .....	75
Gambar 25. Hasil pH <i>Digital</i> Pada Uji <i>Freeze Thaw</i> : Sebelum Dilakukan <i>Freeze Thaw</i> , Setelah Perlakuan 3 Siklus, dan Setelah Siklus Terakhir Dilakukan.....	76
Gambar 26. Hasil Uji Turbiditas Pada Uji <i>Freeze Thaw</i> : Sebelum Dilakukan <i>Freeze Thaw</i> , Setelah Perlakuan 3 Siklus, dan Setelah Siklus Terakhir Dilakukan. ....	76
Gambar 27. Zona Hambat Aktivitas Antibakteri Basis Sediaan.....	79
Gambar 28. Zona Hambat Aktivitas Antibakteri Sediaan SNEDDS dan <i>Nanospray</i> .....	80
Gambar 29. Visualisasi Kelarutan Ekstrak. ....	89

## DAFTAR TABEL

<b>Tabel</b>	<b>Halaman</b>
Tabel 1. Klasifikasi Ilmiah Tanaman Jeruk Purut ( <i>Citrus hystrix</i> DC).....	8
Tabel 2. Klasifikasi <i>Staphylococcus aureus</i> .....	24
Tabel 3. Algoritma Manajemen Terapi <i>Acne Vulgaris</i> . ....	26
Tabel 4. Definisi Operasional Variabel.....	44
Tabel 5. Formula Nanoemulsi.....	51
Tabel 6. Formula <i>Footspray</i> Ekstrak Daun Jeruk Purut.....	52
Tabel 7. Formula <i>Face Mist</i> Ekstrak Etanol Kulit Apel Hijau ( <i>Pyrus malus</i> L.)..	52
Tabel 8. Formula <i>Nanospray</i> Ekstrak Etanol Daun Jeruk Purut.....	52
Tabel 9. Hubungan Hasil Diameter yang Didapat Terhadap Parameter Daya Hambat.....	60
Tabel 10. Identifikasi Ekstrak Etanol Daun Jeruk Purut Tidak Didelipidasi Maupun Terdelipidasi .....	65
Tabel 11. Uji Penapisan Fitokimia Ekstrak Tidak Didelipidasi Maupun Ekstrak Terdelipidasi .....	66
Tabel 12. Hasil Pengukuran Diameter Zona Hambat Pada Uji Pendahuluan Ekstrak Etanol Daun Jeruk Purut Tidak Didelipidasi dengan Variasi Konsentrasi 10%, 20%, dan 40%.....	67
Tabel 13. Hasil Pengukuran Diameter Zona Hambat Pada Uji Pendahuluan Ekstrak Etanol Daun Jeruk Purut Terdelipidasi dengan Variasi Konsentrasi 10%, 20%, dan 40%. ....	68
Tabel 14. Hasil Uji Normalitas, Uji Homogenitas, dan <i>One Way Anova</i> Diameter Zona Hambat Uji Pendahuluan Ekstrak Etanol Daun Jeruk Purut Tidak Didelipidasi dengan Variasi Konsentrasi 10%, 20%, dan 40%.....	69

Tabel 15. Hasil Uji Normalitas, Uji Homogenitas, dan <i>One Way Anova</i> Diameter Zona Hambat Uji Pendahuluan Ekstrak Etanol Daun Jeruk Purut Terdelipidasi dengan Variasi Konsentrasi 10%, 20%, dan 40%. .....	70
Tabel 16. Hasil Uji <i>Post Hoc Test</i> LSD Diameter Zona Hambat Uji Pendahuluan Ekstrak Etanol Daun Jeruk Purut Tidak Didelipidasi dengan Variasi Konsentrasi 10%, 20%, dan 40%.....	70
Tabel 17. Hasil Uji <i>Post Hoc Test</i> LSD Diameter Zona Hambat Uji Pendahuluan Ekstrak Etanol Daun Jeruk Purut Terdelipidasi dengan Variasi Konsentrasi 10%, 20%, dan 40%.....	71
Tabel 18. Hasil Karakterisasi Ukuran Partikel dan Indeks Polidispersitas Formula SNEDDS Ekstrak Etanol Daun Jeruk Purut .....	72
Tabel 19. Hasil Karakterisasi Potensial Zeta Formula SNEDDS Ekstrak Etanol Daun Jeruk Purut.....	73
Tabel 20. Nilai Transmittansi Uji Turbiditas Sediaan <i>Nanospray</i> .....	77
Tabel 21. Hasil Uji Sifat Fisik Sediaan <i>Nanospray</i> .....	77
Tabel 22. Hasil Pengukuran Diameter Zona Hambat pada Kelompok Perlakuan Basis Formula Sediaan SNEDDS dan <i>Spray</i> .....	78
Tabel 23. Hasil Pengukuran Diameter Zona Hambat pada Kelompok Perlakuan Formula Sediaan SNEDDS dan <i>Nanospray</i> .....	79
Tabel 24. Hasil Uji Normalitas dan Uji Homogenitas Diameter Zona Hambat pada Kelompok Perlakuan Basis Formula Sediaan SNEDDS dan <i>Spray</i> .....	80
Tabel 25. Hasil Uji Normalitas dan Uji Homogenitas Diameter Zona Hambat pada Kelompok Perlakuan Formula Sediaan SNEDDS dan <i>Nanospray</i> .....	81
Tabel 26. Hasil Uji <i>Post Hoc Multiple Comparisons Mann-Whitney</i> Diameter Zona Hambat Pada Kelompok Perlakuan Basis Formula Sediaan SNEDDS dan <i>Spray</i> .....	82
Tabel 27. Hasil Uji <i>Post Hoc Test</i> LSD Diameter Zona Hambat Pada Kelompok Perlakuan Formula Sediaan SNEDDS dan <i>Nanospray</i> .....	82

**DAFTAR LAMPIRAN**

<b>Lampiran</b>	<b>Halaman</b>
Lampiran 1. Surat Etika Penelitian ( <i>Ethical Clearance</i> ).....	137
Lampiran 2. Surat Hasil Determinasi Daun Jeruk Purut ( <i>Citrus hystrix</i> DC).....	138
Lampiran 3. Surat Izin Penelitian di UPTD Balai Laboratorium Kesehatan Daerah (Labkesda) Kota Bandar Lampung .....	140
Lampiran 4. Sertifikat Bakteri Uji <i>Staphylococcus aureus</i> .....	141
Lampiran 5. Hasil Pengujian <i>Potential Zeta</i> dengan Alat <i>Particle Size Analyzer</i> (PSA).....	142
Lampiran 6. Hasil Pengujian Ukuran Partikel dan Indeks Polidispersitas dengan Alat <i>Particle Size Analyzer</i> (PSA).....	145
Lampiran 7. Hasil Pengujian Persen Transmitan SNEDDS dengan Spektrofotometri UV-Vis.....	148
Lampiran 8. Kegiatan Penelitian.....	149
Lampiran 9. Dokumentasi Kegiatan Selama Melakukan Penelitian.....	154
Lampiran 10. Lampiran Olah Data Menggunakan SPSS.....	163

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1.Latar Belakang

*Acne vulgaris* atau jerawat adalah salah satu penyakit kulit yang berkaitan dengan adanya infeksi bakteri akibat adanya peradangan setempat pada kelenjar *pilosebacea* dengan derajat keparahan yang bervariasi (Elizabeth *et al.*, 2021). Berdasarkan data dari Studi Dermatologi Kosmeseutikal Indonesia, persentase penderita jerawat mengalami peningkatan dari tahun ke tahun, dimana penderita jerawat pada tahun 2006 terdapat 60%, tahun 2007 terdapat 80%, dan tahun 2009 terdapat 90% (Sibero *et al.*, 2019).

*Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) merupakan salah satu bakteri yang menginfeksi kulit manusia dan menjadi salah satu penyebab jerawat (Pusushottam *et al.*, 2021). Penelitian yang dilakukan oleh Imasari & Emasari (2022) menunjukkan bahwa sebanyak 79% bakteri *S. aureus* terdapat pada jerawat bernanah yang diidentifikasi langsung kepada beberapa siswa di SMKN 1 Pagerwojo Tulungagung. *S. aureus* memicu infeksi pada jerawat dikarenakan mudah untuk melakukan invasi ke dalam *stratum corneum* sehingga memicu penimbunan kotoran di kelenjar minyak pada kulit dan menyebabkan ruam dan rasa gatal pada jerawat (Imasari & Emasari, 2022; Habibie & Aldo, 2019). Pada kondisi kulit yang tidak normal, bakteri akan menjadi invasif sehingga merusak *stratum corneum* hingga *stratum germinativum* dengan mensekresikan bahan kimia dan menyebabkan peradangan (Imasari & Emasari, 2022).

Tatalaksana penyembuhan jerawat dilakukan berdasarkan tingkat keparahan dengan beberapa pemilihan jenis terapi, salah satunya ialah penggunaan antibiotik oral seperti tetrasiklin dan eritromisin (Sibero *et al.*, 2019). Akan tetapi, bakteri *S. aureus* memiliki reaksi resistensi terhadap hampir seluruh antibiotik, dimana salah satunya pada golongan makrolida (Kakoullis *et al.*, 2021). Berdasarkan hasil penelitian sebelumnya, menunjukkan bahwa *S. aureus* resisten terhadap eritromisin sebesar 45,5% (Pusushottam *et al.*, 2021). Dengan adanya fenomena tersebut, maka diperlukan sebuah produk terapi yang membantu mengurangi angka kejadian resistensi antibiotik terhadap pengobatan jerawat.

Indonesia termasuk ke dalam posisi tiga besar negara yang kaya akan keanekaragaman hayati, salah satunya ialah tanaman obat (Dewantari *et al.*, 2018). Tanaman obat memicu berkembangnya pemahaman masyarakat mengenai “*back to nature*”, yaitu memanfaatkan tanaman obat lebih luas menjadi bahan baku dalam pengobatan maupun pada kosmetika (Oktoba *et al.*, 2018). Tanaman obat juga mampu dimanfaatkan sebagai perawatan kulit, dimana memiliki efek terapeutik sebagai antibakteri di dalamnya (Wathoni *et al.*, 2018). Jeruk merupakan salah satu tanaman yang mengandung senyawa tanin dan saponin sebagai antibakteri (Suhartatik *et al.*, 2022). Jeruk purut (*Citrus hystrix* DC) adalah salah satu spesies jeruk yang tumbuh secara luas di negara Asia, diantaranya ialah Indonesia dan berperan dalam antibakteri, antiseptik, dan cukup tinggi akan antioksidannya (Suhartatik *et al.*, 2022; Husni *et al.*, 2022). Jeruk purut tersebar di berbagai daerah Indonesia dengan penyebutan nama yang berbeda tiap daerahnya, dimana masyarakat Lampung menyebutnya dengan nama ‘lemau seghakan’ dan dimanfaatkan oleh masyarakat secara luas sebagai bahan masakan juga pengobatan tradisional. Masyarakat memanfaatkan bagian buahnya dalam pengobatan sakit kepala, demam, radang-flu, dan lainnya; juga pada daunnya digunakan dalam perawatan mulut dan pengobatan kudis ((BPPP, 2020; Siti *et al.*, 2022; Husni *et al.*, 2022).



Penelitian yang dilakukan oleh Maimunah *et al.* (2020) menunjukkan hasil bahwa ekstrak daun jeruk purut memiliki zona hambat terhadap *S. aureus* pada konsentrasi 5% sebesar 6,7 mm; konsentrasi 10% sebesar 7,2 mm; konsentrasi 15% sebesar 7,3 mm, dan konsentrasi 20% sebesar 8,3 mm dengan rata-rata diameter zona hambat sedang. Selain itu, penelitian berikutnya dilakukan oleh Astriani *et al.* (2021) yang melakukan pengujian aktivitas antibakteri terhadap *E. coli* didapatkan zona hambat pada konsentrasi 5% sebesar 5,9467 mm, 7,5% sebesar 6,9533 mm, dan 10% sebesar 8,0467 mm; kemudian terhadap bakteri *S. aureus* didapatkan pada konsentrasi 5% sebesar 8,18 mm, 7,5% sebesar 8,3833 mm, dan 10% sebesar 9,3867 mm. Dengan adanya penelitian tersebut menunjukkan bahwa jeruk purut berpotensi untuk dijadikan produk obat maupun kosmetik dengan perannya sebagai antibakteri.

Ekstrak tanaman obat saat ini telah banyak dimanfaatkan sebagai zat aktif dalam formulasi sediaan farmasi. Namun, dalam memformulasikan ekstrak memiliki tantangan tersendiri dikarenakan sifat kelarutannya rendah sehingga dapat mempengaruhi kestabilan sediaan dan mengurangi keefektifitasan terapeutik (Suryani *et al.*, 2019). Dengan adanya hal tersebut, formulasi nanoteknologi dapat dijadikan pertimbangan dalam sistem penghantaran obat berbahan alam dengan keuntungan mampu memperbaiki kelarutan zat aktif dalam sediaan yang bersifat ekonomis dan terbarukan (Mohd-Setapar *et al.*, 2022). Nanoemulsi memiliki peranan penting untuk dapat menghantarkan sekaligus menyebarkan agen terapeutik ke permukaan kulit dengan baik (Effiong *et al.*, 2019). Kekurangan nanoemulsi ialah tidak stabil secara termodinamika karena adanya dua fase yang berbeda, yaitu fase minyak dan fase air sehingga perlu diperhatikan pemilihan serta rasio bahan penyusunnya (Liu *et al.*, 2019).

Nanoteknologi dinilai efektif untuk pengembangan sediaan farmasi maupun kosmetik sebagai antibakteri dengan keuntungan berupa ukuran partikelnya yang sangat kecil sehingga dapat meningkatkan kelarutan, stabilitas, serta biokompatibilitasnya sehingga langsung mencapai target terapeutik (Baptista

*et al.*, 2018; Muteeb, 2023). Tidak hanya itu, pengaplikasian nanoemulsi di bidang kosmetik memberikan hasil yang lebih baik, dimana luas permukaan dan ukurannya yang kecil sehingga dapat mengantarkan zat aktif ke kulit dengan lebih efisien (Ashaolu, 2021). Pengaplikasian nanoemulsi dalam bentuk sediaan *spray* dinilai efektif dalam sistem penghantaran obat karena daya sebarannya yang merata dan pengaplikasian *nanospray* dalam sediaan topikal mampu meningkatkan daya absorpsi dan bioavailabilitas obat ke lapisan kulit bagian dalam hingga mencapai lapisan dermis (Pratiwi *et al.*, 2021; Mohd-Setapar *et al.*, 2022).

Berdasarkan penjelasan di atas, penelitian dengan judul “Formulasi dan Uji Aktivitas Antibakteri *Nanospray* Ekstrak Etanol Daun Jeruk Purut (*Citrus hystrix* DC) Terhadap Bakteri *Staphylococcus aureus* Penyebab Jerawat” dilakukan sebagai terapi alternatif berupa kosmetika berbahan alam sebagai pengganti terapi antibiotik demi menghindari resistensi terhadap antibiotik kedepannya.

## **1.2. Rumusan Masalah**

1. Berapa konsentrasi ekstrak etanol daun jeruk purut yang efektif dalam menghambat pertumbuhan bakteri *S. aureus* penyebab jerawat?
2. Bagaimana efektivitas dari sediaan *nanospray* yang mengandung ekstrak etanol daun jeruk purut dengan konsentrasi optimum dalam menghambat aktivitas bakteri *S. aureus* penyebab jerawat?
3. Bagaimana karakteristik SNEDDS dan karakteristik fisik sediaan *nanospray* yang mengandung ekstrak etanol daun jeruk purut dengan konsentrasi optimum?

### **1.3. Tujuan Penelitian**

#### **1.3.1. Tujuan Umum**

Untuk mengetahui formula optimum sediaan *nanospray* ekstrak etanol daun jeruk purut sehingga mendapatkan karakteristik sediaan *nanospray* dan mengetahui aktivitas antibakteri terhadap *S. aureus*.

#### **1.3.2. Tujuan Khusus**

1. Untuk mengetahui konsentrasi ekstrak yang efektif dalam menghambat pertumbuhan bakteri *S. aureus* penyebab jerawat.
2. Untuk mengetahui efektivitas sediaan *nanospray* yang mengandung ekstrak etanol daun jeruk purut dengan konsentrasi optimum dalam menghambat aktivitas bakteri *S. aureus* penyebab jerawat.
3. Untuk mengetahui karakteristik nanoemulsi dan karakteristik fisik sediaan *nanospray* yang mengandung ekstrak etanol daun jeruk purut dengan konsentrasi optimum.

### **1.4. Manfaat Penelitian**

#### **1.4.1. Manfaat bagi Peneliti**

Diharapkan hasil penelitian ini dapat menambah pengetahuan serta pengalaman peneliti mengenai pemanfaatan bahan alam berupa tanaman jeruk purut, mulai dari tahap pembuatan simplisia, ekstraksi, pengujian antibakteri terhadap ekstrak etanol daun jeruk purut, formulasi sediaan *nanospray* dari ekstrak etanol daun jeruk purut, hingga proses karakterisasi sediaan *nanospray* ekstrak etanol daun jeruk purut.

#### **1.4.2. Manfaat bagi Institusi**

Diharapkan hasil penelitian ini dapat menjadi referensi ilmiah untuk keberlanjutan penelitian selanjutnya dalam pengembangan sediaan *nanospray* ekstrak etanol daun jeruk purut dengan variasi

fase minyak, surfaktan, ataupun kosurfaktan lainnya sebagai sistem penghantaran obat berbahan dasar alam tanaman obat yang memiliki efek terapeutik.

#### **1.4.3. Manfaat bagi Masyarakat**

Diharapkan hasil penelitian ini dapat menjadi sumber informasi baru kepada masyarakat mengenai pemanfaatan daun jeruk purut dalam menciptakan produk terapeutik sekaligus kosmetika yang bersumber dari tanaman obat.

#### **1.5. Batasan Penelitian**

Batasan penelitian dibuat untuk menciptakan penelitian yang lebih terarah dan tidak bertentangan dari tujuan penelitian yang telah ditetapkan. Batasan penelitian ini ialah sebagai berikut:

1. Rangkaian pengujian ekstrak difokuskan pada uji secara makroskopis yang bersifat kualitatif dan aktivitas antibakterinya.
2. Uji penapisan fitokimia ekstrak dilakukan secara metode kualitatif dengan pereaksi warna untuk mengamati perubahan warna pada ekstrak.
3. Metode preparasi sediaan nanoemulsi yang digunakan ialah metode energi rendah dengan alat *vortex*, yaitu metode *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS).
4. Bahan tambahan yang digunakan pada sediaan *nanospray* hanya sebatas pengawet, humektan, dan *fragrance agent* sebagai pelengkap dalam sediaan farmasi pada umumnya.
5. Rangkaian uji sediaan SNEDDS difokuskan pada karakteristik nanoemulsi dan aktivitas antibakteri sebagai prasyarat pengembangan sediaan selanjutnya.
6. Rangkaian uji sediaan *nanospray* difokuskan pada uji aktivitas antibakteri, stabilitas sediaan, kesesuaian tampilan sediaan secara visual, dan penyesuaian pH yang optimal dalam sediaan topikal.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1. Jeruk Purut (*Citrus hystrix* DC)**

##### **2.1.1. Morfologi**

Jeruk purut (*Citrus hystrix* DC) dikenal dengan nama lain yaitu ‘limau purut’ di Malaysia, ‘makrut lime’ di Thailand, dan ‘chanh kaffir’ di Vietnam. Jeruk purut juga memiliki nama latin lain, yaitu *Citrus auraria* Michel, *Citrus hyalopulpa* Tanaka, *Citrus kerrii*, dan *Citrus echinate* SaintLager. Jeruk purut tumbuh subur di beberapa negara seperti China bagian Selatan, India bagian Timus Laut, dan negara Asia Tenggara tropis yang salah satunya ialah Indonesia (Siti *et al.*, 2022; Öchsner *et al.*, 2023). Dalam tiap daerah yang ada di Indonesia, penyebutan jeruk purut juga beragam seperti masyarakat Batak menyebutnya ‘unte pangir’; masyarakat Minangkabau ialah ‘lemao puruik’, kemudian ‘lemau seghakan’ bagi masyarakat Lampung, dan lainnya (BPPP, 2020).

Jeruk purut telah didaftarkan oleh Balai Penelitian Tanaman Jeruk dan Tanaman Buah Subtropika (Balitjestro) dan Badan Penelitian dan Pengembangan Pertanian (Balitbangtan) melalui SK Menteri Pertanian Nomor 149/Kpts/SR.120/D.2.7/10/2015 sebagai jeruk yang bermanfaat dalam bahan pangan fungsional dan biofarmaka (Andrini *et al.*, 2021).

Jeruk purut dapat tumbuh setinggi 3-6 m, berbatang hijau gelap kecoklatan dan permukaannya bertekstur kasar dan beralur. Daun jeruk purut bagian atas berwarna hijau lumut, sedangkan bagian bawahnya

berwarna hijau muda dan berbentuk lonjong, bertekstur runcing ganda dengan permukaan daun bagian atas licin-mengkilap, berbau harum khas. Daunnya memiliki ukuran yang beragam, dimana untuk daun berukuran kecil memiliki panjang 4,6-5 cm dengan lebar 2,8-3,7 cm; dan untuk daun yang berukuran besar memiliki panjang daun 3-10 cm dengan lebar 2-5 cm. Bunga jeruk purut berwarna putih dengan 4-6 kelopak dengan kedudukannya di ketiak daun atau di bagian ujung. Bentuk buah jeruk purut sendiri ialah bulat (*spheroid*) berdiameter 33-49 mm dengan ketebalan kulit sebesar 3-5 mm dan warna kulitnya hijau (Wahyuni & Sofiyanti, 2017; Andrini *et al.*, 2021; Husni *et al.*, 2022).



**Gambar 1.** Pohon, Buah dan Daun dari Tanaman Jeruk Purut (Dokumentasi Pribadi).

### 2.1.2. Klasifikasi Ilmiah

Jeruk purut memiliki klasifikasi sebagai berikut:

**Tabel 1.** Klasifikasi Ilmiah Tanaman Jeruk Purut

<b>Klasifikasi Jeruk Purut</b>	
Kerajaan	Plantae
Divisio	Magnoliophyta
Classis	Magnoliopsida
Orde	Spindales
Famili	Rutaceae
Genus	<i>Citrus</i>
Spesies	<i>Citrus hystrix</i> DC
Nama Ilmiah	<i>Citrus hystrix</i>

Sumber: Öchsner *et al.* (2023)

### 2.1.3. Kandungan

#### 1. Akar

Akar pada pohon jeruk purut sebagian besar mengandung kumarin, diikuti oleh senyawa lainnya yaitu benzenoid, kuinolon, flavonoid, dan alkil fenilketon sebagai antibakteri (Siti *et al.*, 2022).

#### 2. Buah

Buah jeruk purut mengandung banyak senyawa penting, seperti vitamin C, asam folat, potassium, flavonoid, kumarin, pektin, dan lainnya. Tidak hanya itu, buahnya pun mengandung senyawa fenolik, seperti flavonoid, limonoid, gliseroglikolipid, furanokmarin, turunan benzenoid, alkaloid kuinolon, glikosida, saponin, tanin, asam lemak, dan senyawa lainnya (Husni *et al.*, 2022).

#### 3. Kulit Buah

Kulit buah jeruk purut utamanya mengandung senyawa terpenoid dan senyawa volatil lainnya seperti  $\beta$ -pinen, limonin, dan sabinen (Husni *et al.*, 2022). Selain itu, kulit buah jeruk purut kaya akan flavonoid yang berperan sebagai antioksidan dan kumarin sebagai antikolinesterase (Siti *et al.*, 2022).

#### 4. Daun

Daun jeruk purut kaya akan kandungan fitokimianya, diantaranya terdapat berbagai senyawa kimia, seperti sitronellal, senyawa fenolik, dan gugus fungsi karboksilat (Husni *et al.*, 2022). Senyawa terpenoid merupakan senyawa yang mendominasi daun jeruk purut (Siti *et al.*, 2022). Berdasarkan hasil deteksi penapisan fitokimia, daun jeruk purut juga mengandung 1,8% tanin, triterpenoid dan minyak atsiri sebanyak 1-1,5%; diikuti dengan alkaloid, polifenol, dan flavonoid sebagai antibakteri (Nendissa & Nendissa., 2021). Triterpenoid merupakan turunan dari senyawa terpenoid, dimana merupakan dari minyak atsiri yang menyebabkan daun jeruk purut beraroma khas dan wangi (Masadi *et al.*, 2018; Qonitah *et al.*, 2022). Senyawa kimia lainnya yang terkandung dalam daun jeruk purut

adalah 81,49% sitronelal, 4,22% sitronelol, 3,69% linalol, 0,31% geraniol, dan senyawa lainnya sebanyak 6,29% (Nendissa & Nendissa., 2021).

#### 5. Minyak Atsiri

Minyak atsiri pada jeruk purut mengandung monoterpen dan sesquiterpen yang tergolong *volatile* dengan limonen sebagai senyawa utamanya (Husni *et al.*, 2022). Pada penelitian Saptarini & Rahmawati (2021) menunjukkan bahwa pengujian minyak atsiri daun jeruk purut kepada bakteri *S. aureus* menunjukkan hasil positif, dimana kandungan sitronelal dan sitronelol yang terdapat di dalam minyak atsiri membuat dinding sel berubah warna menjadi lebih gelap pada bagian tertentu karena adanya kerusakan permukaan, serta dinding sel terlihat permukaan halus sel bakteri akibat hilangnya komponen protein.

Berdasarkan hasil penapisan senyawa fitokimia yang telah dilakukan pada tiap bagian tanaman jeruk purut, daun jeruk purut merupakan bagian yang mengandung banyak senyawa dengan beragam aktivitas yang berpotensi dalam memberikan terapeutik. Daun jeruk purut peran yang luas sebagai antibakteri, antimikroba, antioksidan, antikanker, dan antiinflamasi (Husni *et al.*, 2022; Siti *et al.*, 2022). Dalam bertindak sebagai antibakteri, banyak senyawa metabolit sekunder yang berperan dalam hal tersebut. Adapun senyawa-senyawa yang dimaksud ialah:

##### 1. Fenol

Fenol merupakan senyawa yang memiliki satu atau lebih gugus hidroksil (OH) yang terkandung di dalam daun jeruk purut dan bersifat polar (Sari & Ayati, 2018). Senyawa fenol dapat bertindak sebagai antibakteri dengan mekanisme mendenaturasikan protein sel bakteri sehingga aktivitas metabolisme yang terjadi pada sel bakteri terhambat karena adanya peran enzim protein yang mengkatalisis aktivitas metabolisme sel (Marfuah *et al.*, 2018).



## 2. Flavonoid

Flavonoid merupakan golongan terbesar dalam senyawa fenol, dimana cincin karbonnya mengandung gugus hidroksil dan bersifat mudah ditarik menggunakan pelarut yang bersifat polar seperti etanol (Leny *et al.*, 2020; Sari *et al.*, 2022). Flavonoid bekerja dengan cara merusak membran sel pada bakteri hingga lisis, tepatnya melakukan koagulasi protein (Nendissa & Nendissa., 2021; Wijanarko *et al.*, 2022).

## 3. Alkaloid

Alkaloid mampu melakukan penghambatan terhadap semua jenis gram bakteri (Maimunah *et al.*, 2020). Alkaloid bekerja dengan melakukan penghambatan kerja komponen penyusun peptidoglikan pada sel bakteri, sehingga sintesis asam nukleat bakteri pun terganggu (Astriani *et al.*, 2021).

## 4. Tanin

Tanin merupakan bagian dari senyawa fenol dan 1,8% terkandung di dalam daun jeruk purut. Tanin bekerja dengan mengganggu pembentukan dinding sel bakteri, tepatnya dinding polipeptida sehingga sel akan mengalami ketidakstabilan dan mati. Tidak hanya itu, tanin yang bersifat polar mampu menembus dinding sel bakteri sehingga akan mengganggu serta menghambat fungsi sitoplasma, membran plasma, dan enzim yang diperlukan dalam perkembangan bakteri (Maimunah *et al.*, 2020; Leny *et al.*, 2020; Nendissa & Nendissa., 2021).

## 5. Saponin

Saponin bertindak sebagai antibakteri dengan tahapan mengganggu kerja dinding sel, yaitu menurunkan tegangan permukannya sehingga efeknya merusak permeabilitas dinding sel bakteri dan menyebabkan *leakage* atau kebocoran dinding sel bakteri (Astriani *et al.*, 2021; Wijanarko *et al.*, 2022).

#### 6. Terpenoid

Senyawa golongan terpen terkandung di dalam daun jeruk purut memiliki aktivitas antibakteri berupa merusak membran sel dan mengganggu dinding sel bakteri sehingga mampu menghambat hingga membunuh bakteri (Nendissa & Nendissa., 2021).

#### 7. Sitronelal dan Sitronelol

Daun jeruk purut mengandung sitronelal sebanyak 81,49% dan sitronelol 4,22% dimana bekerja dalam merusak dinding sel bakteri (Nendissa & Nendissa., 2021; Saptarini & Rahmawati, 2021).

### 2.1.4. Manfaat

Jeruk purut dikenal oleh penduduk Asia secara luas karena manfaat daun dan buahnya dalam bahan masakan. Tidak hanya dalam bahan masakan, jeruk purut juga memiliki banyak manfaat di bidang medis. Dalam pengobatan tradisional, buahnya dimanfaatkan dalam pengobatan sakit kepala, demam, radang-flu, sakit tenggorokan, bau mulut, dan gangguan pencernaan. Secara tradisional daunnya digunakan dalam perawatan gigi dan gusi serta mengatasi penyakit kudis. Karena baunya yang khas, daun jeruk purut dapat dijadikan aromaterapi dan menjadi produk kosmetika pada perawatan kulit karena kaya antibakteri dan antioksidan (Siti *et al.*, 2022; Husni *et al.*, 2022).

Pemanfaatan daun jeruk purut yang luas membuat banyaknya penelitian yang mengekstraksikan daun jeruk purut untuk dikembangkan menjadi produk dengan potensi terapeutik. Ekstrak daun jeruk dapat bertindak sebagai antibakteri, baik bakteri gram positif maupun gram negatif, dengan diameter hambat terbesar terhadap bakteri *Staphylococcus aureus*, kemudian diikuti oleh *Bacillus cereus*, *Salmonella typhimurium*, dan *Escherichia coli*. Tak hanya pada bakteri, ekstrak daun jeruk purut pun dapat menghambat pertumbuhan fungi *Candida albicans* (Sophia *et al.*, 2021; Nendissa & Nendissa, 2021).

Saat ini perkembangan kosmetika berbahan alam dari tanaman obat mulai meningkat dikarenakan lebih menyehatkan dengan keunggulan berupa senyawa yang terkandung memiliki efek samping minim, *biodegradable*, dan memiliki aktivitas terapi biologis yang beragam dibandingkan dengan kosmetika berbahan kimia (Wathoni *et al.*, 2018; Batubara & Prasty, 2020). Oleh karena itu, terdapat penelitian sebelumnya yang memformulasikan *lotion* dan sabun ekstrak daun jeruk purut sebagai agen terapeutik sekaligus kosmetika untuk mengobati kulit akibat bakteri *S. aureus* dengan daya hambat kuat (Utami *et al.*, 2022; Milala & Nasution, 2023).

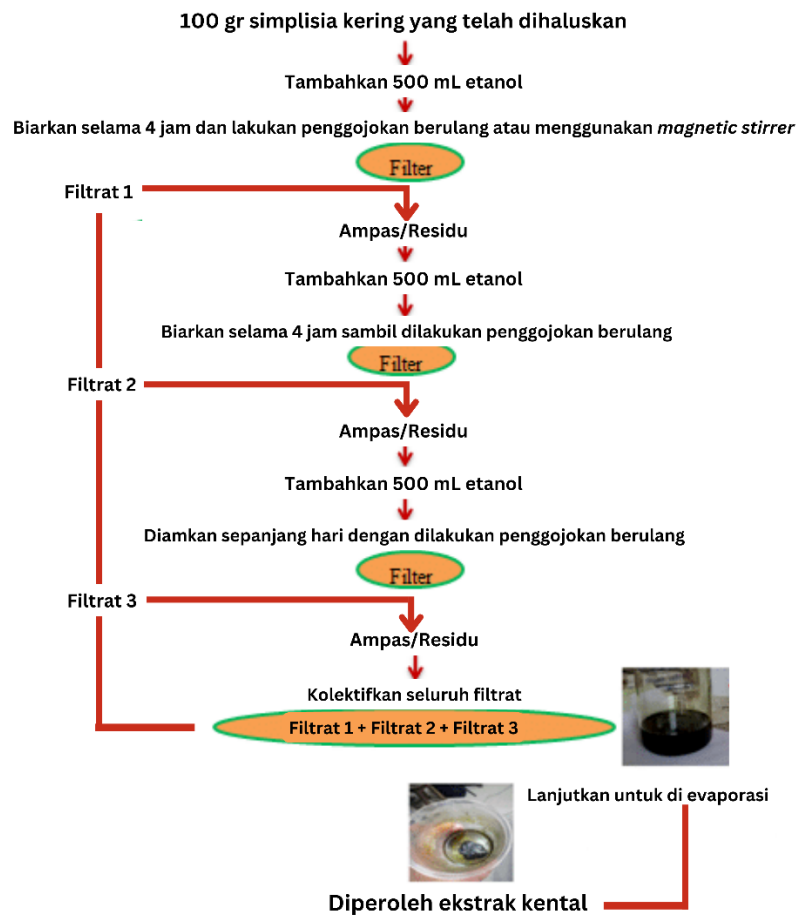
## **2.2. Ekstrak Daun Jeruk Purut**

Ekstrak didefinisikan sebagai sediaan berbentuk cair, kental, atau kering yang diperoleh dari hasil ekstraksi suatu matriks atau simplisia dengan cara yang sesuai (Nasyanka *et al.*, 2022). Ekstrak didapat dari mekanisme ekstraksi itu sendiri, yaitu pelarut akan masuk ke dalam sel dan melarutkan senyawa aktif yang ada dalam sel sampel, lalu zat terlarut akan terdifusi keluar dari matriks padat yang ada pada sel sampel dan menarik senyawa aktif yang sesuai dengan sifat pelarutnya (Zhang *et al.*, 2018; Nasyanka *et al.*, 2022). Ekstrak daun jeruk purut memiliki ciri-ciri yaitu bentuknya yang kental dan terdapat lapisan minyak dipermukaannya, berwarna hijau kehitaman, dan aroma khas daun jeruk purut (Masadi *et al.*, 2018).

### **2.2.1. Metode Pembuatan Ekstrak Daun Jeruk Purut**

Dengan adanya berbagai macam pilihan metode ekstraksi, pemilihan metode perlu diperhatikan guna mencapai metode yang lebih efisien dan ekonomis. Maserasi adalah salah satu dari metode ekstraksi, dimana sifatnya sederhana dengan prosedurnya berupa perendaman bahan tanaman dalam bentuk kasar maupun halus menggunakan pelarut yang sesuai pada kondisi ruangan selama minimal tiga hari dengan pengadukan berkali-kali sampai semua bagian tanaman yang dapat larut

melarut dalam cairan pelarut (Bitwell *et al.*, 2023). Berikut ini merupakan skema tahapan maserasi.



**Gambar 2.** Skema Pembuatan Ekstrak dengan Metode Maserasi (Ayoub *et al.*, 2020).

Metode maserasi memiliki kelebihan berupa prosedur serta alat bahan yang digunakan sederhana dan kemungkinan rusaknya komponen kimia bahan saat diekstraksi sangat kecil (Saputra, 2020). Metode maserasi dapat digunakan untuk ekstrak yang bersifat termolabil. Metode maserasi pun memiliki kekurangan berupa ekstraksinya yang lama dan kurang efisien karena pemakaian pelarut yang relatif dalam jumlah besar. Walau demikian, metode maserasi dinilai efisien untuk memperoleh beberapa senyawa metabolit sekunder pada tanaman

(seperti flavonoid) walau dengan hasil yang sedikitpun (Zhang *et al.*, 2018).

Dalam melakukan ekstraksi, terdapat tahapan dengan tujuan untuk mempurifikasi ekstrak tanaman tersebut yang disebut dengan delipidasi. Delipidasi merupakan suatu proses untuk menghilangkan senyawa-senyawa yang tidak diperlukan dalam sebuah sampel, salah satunya ekstrak suatu tanaman. Senyawa-senyawa yang dihilangkan tidak memiliki efek farmakologis, seperti *zat ballast* atau resin, klorofil, dan lemak (Illiyin Akib *et al.*, 2021). Hasil maserat diperlukan adanya delipidasi agar menghasilkan produk biofarmasi yang mengandung senyawa aktif tinggi sehingga lebih menimbulkan efek terapeutik (Adjeng *et al.*, 2023).

### **2.2.2. Evaluasi Ekstrak Daun Jeruk Purut**

Evaluasi ekstrak daun jeruk purut secara makroskopis bertujuan untuk mengamati ekstrak secara visual pengamatnya, disertai dengan uji penapisan fitokimia secara kualitatif dengan pereaksi tertentu sehingga diamati reaksi warna yang terbentuk (Jayani *et al.*, 2018; Vifta *et al.*, 2018). Evaluasi ekstrak ini terdiri atas beberapa prosedur, yaitu:

#### **1. Uji Organoleptik**

Uji organoleptik dilakukan dengan mengamati ekstrak berdasarkan empat parameter, yaitu melihat bentuk dan warna, mengetahui rasa serta mencium bau dari ekstrak yang didapat (Supriningrum *et al.*, 2019).

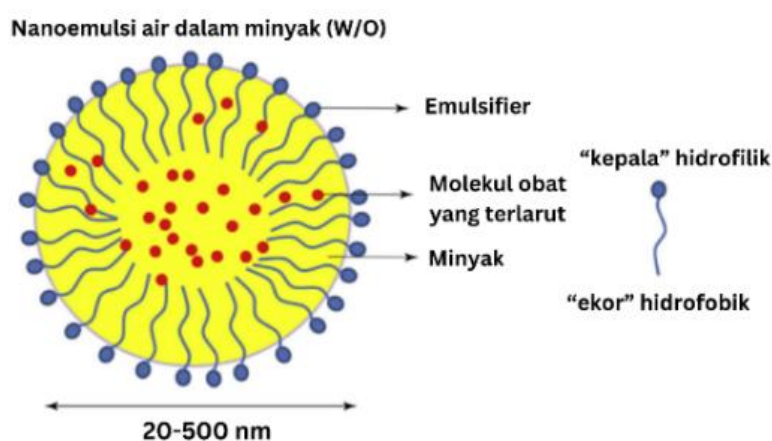
#### **2. Uji Penapisan Fitokimia**

Uji penapisan fitokimia bertujuan untuk mendapatkan informasi mengenai senyawa-senyawa yang terkandung di dalam ekstrak beserta golongannya dan diujikan langsung kepada ekstrak tanaman yang diteliti (Qonitah *et al.*, 2022; Suri *et al.*, 2022).

## 2.3. Nanoemulsi

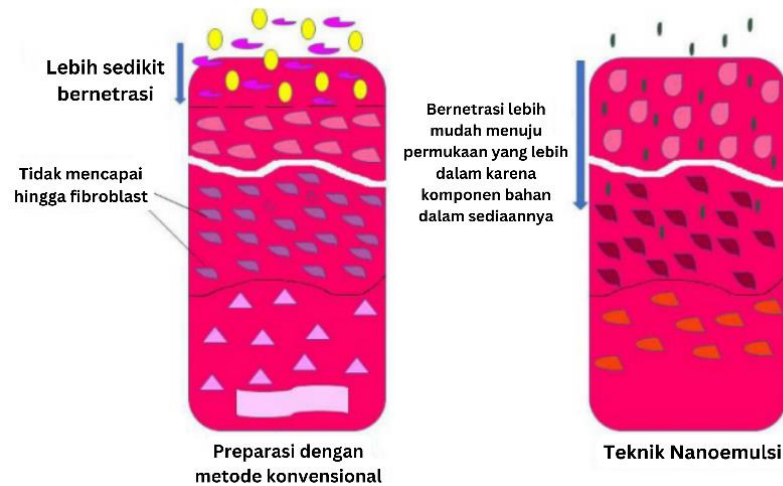
### 2.3.1. Pengertian dan Keuntungan Nanoemulsi

Nanoemulsi merupakan salah satu teknik pengembangan sediaan farmasi yang memiliki dua fase, yaitu fase air dan fase minyak dengan kombinasi surfaktan dan kosurfaktan sebagai zat penstabil dan berukuran droplet sekitar  $<500$  nm dengan keunggulannya ialah mampu meningkatkan kelarutan obat yang sifatnya lipofilik sehingga mudah mencapai ke target terapeutik (Meliana Devi *et al.*, 2020; Meliana, 2022).



**Gambar 3.** Nanoemulsi (Karami *et al.*, 2019).

Preparasi sediaan yang bertujuan untuk pemakaian ke kulit memiliki beberapa tantangan, dimana dalam proses untuk dapat menembasi ke dalam kulit harus melewati tiga bagian utama berikut, yaitu kelenjar keringat, folikel rambut, dan stratum korneum. Mengenai hal itu, nanoemulsi memberikan penawaran yang lebih baik dibandingkan dengan sediaan lainnya dikarenakan nanoemulsi memiliki dua komponen dasar, yaitu hidrofilik dan hidrofobik yang mempermudah penetrasi zat aktif ke dalam kulit. Komponen hidrofilik akan menembasi melewati kelenjar keringat dan komponen hidrofobik akan menembasi ke dalam stratum korneum. Ukuran nanopartikelnya yang kecil menjadi keunggulan bagi sediaan nanoemulsi mengalir melintasi pori-pori kulit (Mohd-Setapar *et al.*, 2022).



**Gambar 4.** Mekanisme Nanoemulsi Bernetrasi ke Dalam Kulit  
(Mohd-Setapar *et al.*, 2022).

### 2.3.2. Metode Pembuatan Nanoemulsi

Secara garis besar, metode pembuatan nanoemulsi terbagi menjadi 2, yaitu:

#### 1. Metode Energi Rendah

Metode energi rendah melalui mekanisme berupa perubahan komposisi campuran yang berpengaruh terhadap ukuran nanodroplet minyak dalam sistem campuran yang mengandung surfaktan, minyak, dan air. Metode ini dilakukan dengan pengadukan yang berkecepatan lambat sehingga menghasilkan lebih membutuhkan sedikit energi (Liu *et al.*, 2019; Safaya & Rotliwala, 2019). Dalam mempersiapkan nanoemulsi dengan metode ini harus memerhatikan jumlah surfaktan yang digunakan agar mencapai proporsi ukuran droplet yang sesuai dengan ketentuan sediaan nano (Suryani *et al.*, 2020).

#### 2. Metode Energi Tinggi

Metode energi tinggi merupakan metode yang teknisnya menggunakan alat dengan tujuan untuk memisahkan fase terdispersi menjadi tetesan di dalam fase kontinu. Alat yang digunakan dalam metode energi tinggi meliputi *Rotor-Stator Emulsification* (RSE),

*High-Pressure Homogenization (HPH)*, *High-Pressure Microfluidic Homogenization (HPMH)* dan *Ultrasonic Homogenization (USH)*. Metode ini memiliki keuntungan berupa penggunaan surfaktannya yang sedikit sehingga memberi kemudahan formulator untuk memilih surfaktan, namun metode ini tidak baik dilakukan pada bahan-bahan yang sensitif panas (Liu *et al.*, 2019; Safaya & Rotliwala, 2019).

### 2.3.3. *Nanospray*

*Nanospray* merupakan pengembangan dari sistem penghantaran sediaan nano, dimana menggunakan aplikator berupa botol semprot/*sprayer* sehingga mampu menghantarkan zat aktif dalam bentuk partikel halus dan berdaya sebar luas, merata, dan efisien. Selain itu, keunggulan dari *nanospray* ini ialah mampu mengurangi kemungkinan kontaminasi dikarenakan sistem penghantarannya yang tidak terkena kontak langsung, baik dari penggunaannya maupun dari lingkungan luar (Meliana Devi *et al.*, 2020; Pratiwi MW *et al.*, 2023). *Nanospray* sebagai produk nanokosmetik memberikan penawaran berupa sediaan yang lebih optimal dalam mempertahankan biokompabilitas dan stabilitasnya serta efek yang optimal dalam mendistribusikan muatan sediaan ke kulit sehingga meningkatkan penyerapan ke dalam kulit dengan bentuknya yang berupa tetesan (*droplet*) kecil (Meliana, 2022; Mohd-Setapar *et al.*, 2022).

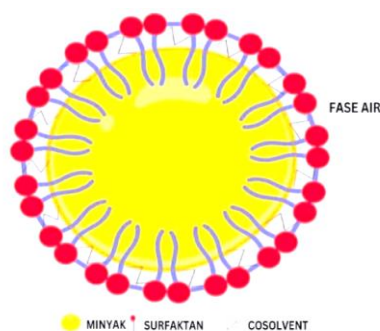
Sediaan kosmetik dengan konsep penghantaran nano pertama kali ada pada tahun 1999 dengan ukuran globul dalam rentang 10-100 nanometer dan setelah itu mulai banyak munculnya *brand* yang memformulasikan sediaan berbasis nanoteknologi (Hameed *et al.*, 2019). Sediaan nano mulai berkembang di dunia kosmetik karena menjadi agen terapeutik yang luas dalam berbagai macam permasalahan kulit, seperti jerawat, kulit kering, munculnya *black spot* hingga hiperpigmentasi (Mohd-Setapar *et al.*, 2022).



#### 2.4. *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS)*

*Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS)* merupakan salah satu metode dalam preparasi nanoteknologi yang terdiri dari campuran isotropik minyak alami maupun sintetis, surfaktan, dan kosurfaktan dengan menghasilkan emulsi minyak dalam air (M/A) yang berbentuk globul halus berukuran <500 nm dan akan membentuk nanoemulsi apabila dilakukan pencampuran dengan air dengan pengadukkan sedang atau disebut juga metode spontan (Suryani *et al.*, 2019; Pratiwi L *et al.*, 2021; Meliana, 2022; S Reshma *et al.*, 2023).

SNEDDS dapat menjadi pilihan dalam melakukan formulasi sediaan nanoemulsi, hal ini dikarenakan stabilitas fisik maupun kimianya lebih tinggi sehingga dapat disimpan dalam jangka waktu yang lama dan visualisasinya yang lebih berestetika dikarenakan volume bentuk sediaan lebih kecil. Kelarutan obat pada sediaan SNEDDS juga dapat divariasikan, yaitu ditingkatkan dengan mengubah bentuk zat aktif menjadi berbentuk droplet (Handoyo Sahumena *et al.*, 2019). SNEDDS juga memberikan keuntungan karena metode ini dapat digunakan untuk berbagai macam metode pengaplikasian agen terapeutik (oral, parenteral, transdermal, maupun topikal). Oleh karena itu, SNEDDS dapat dijadikan sebagai sediaan kosmetika karena sifatnya mampu meningkatkan kelarutan air terhadap zat aktif terapeutik yang bersifat lipofilik dan luas permukaan nanodropletnya yang luas sehingga mampu meningkatkan laju penyerapan obat secara luas melalui kulit (Suyal *et al.*, 2023).



**Gambar 5.** Struktur Terbentuknya SNEDDS Setelah Fase Air Terdispersi (S Reshma *et al.*, 2023).

### 2.4.1. Komponen SNEDDS

Dalam formulasi SNEDDS terdiri atas beberapa komponen, diantaranya:

#### 1. Fase Minyak

Fase minyak merupakan komponen yang penting dikarenakan tujuan utamanya dalam mengontrol kelarutan zat aktif obat. Perlu diperhatikan bahwa dalam pemilihan fase minyak harus memiliki potensi kelarutan yang tinggi karena dapat juga mempengaruhi ukuran tetesan emulsi dan waktu emulsifikasi. Contoh minyak yang dapat digunakan ialah minyak kelapa sawit, minyak zaitun, minyak wijen, minyak jagung, dan lainnya (S Reshma *et al.*, 2023; Suyal *et al.*, 2023).

#### 2. Surfaktan

Surfaktan berperan penting dalam mengemulsi fase minyak dan harus memiliki sifat kelarutan yang tinggi terhadap zat aktif obat non-air. Surfaktan berfungsi menstabilkan nanoemulsi dengan mengurangi tegangan antarpermukaan batas minyak dengan air. Surfaktan bersifat hidrofilik sehingga mampu menghasilkan nanoemulsi minyak dalam air (Suyal *et al.*, 2023). Surfaktan nonionik merupakan salah satu jenis surfaktan yang biasa digunakan dalam bahan makanan, obat, maupun produk kosmetik dengan keseimbangan hidrofilik-lipofiliknya yang relatif tinggi. Surfaktan nonionik bersifat stabil dan mampu menghasilkan ukuran droplet kurang dari 20 nm dengan waktu minimum selama 28 hari (Nugroho & Sari, 2018; Liu *et al.*, 2019; S Reshma *et al.*, 2023).

#### 3. Kosurfaktan

Kosurfaktan membantu surfaktan dalam mencapai kestabilan tegangan antarmuka sediaan nanoemulsi. Penambahan kosurfaktan bersamaan dengan surfaktan akan bersinergis dalam peningkatan dispersibilitas surfaktan dalam fase minyak, peningkatan waktu emulsifikasi, peningkatan kelarutan obat dalam SNEDDS, serta

memodulasi ukuran droplet nanoemulsi. Kosurfaktan yang umumnya digunakan dalam sediaan SNEDDS ialah propilen glikol, polioksietilen, polietilen glikol (PEG), dan lainnya (Nayak *et al.*, 2022; S Reshma *et al.*, 2023).

#### 4. Fase Air

Fase air berperan penting dalam menentukan ukuran droplet dan kestabilan dari nanoemulsi yang dipreparasikan. Oleh karena itu, pH pada fase air perlu dipertimbangkan dan parameternya tergantung pada tujuan pemerian sediaan tersebut (seperti ketentuan yang berbeda antara pH di lambung, darah, usus, dan kulit) (Nayak *et al.*, 2022; Suyal *et al.*, 2023).

### 2.4.2. Evaluasi Karakterisasi SNEDDS

Berikut ini merupakan rangkaian karakterisasi formula sediaan SNEDDS:

#### 1. Analisis Ukuran Partikel dan Indeks Polidispersitas

Ukuran droplet atau tetesan dalam sediaan nanoemulsi merupakan faktor penting dalam melihat seberapa stabil emulsi yang terbentuk dan juga sebagai penentu laju dan luas pelepasan obat dilihat dari persyaratan ukuran partikel yaitu 20-500 nm dengan menggunakan *particle size analyser* (PSA). Pada analisis indeks polidispersitas, pengujian dilakukan untuk melihat keseragaman distribusi ukuran partikel. Nilai Indeks Polidispersitas (PI) dikatakan baik apabila berada pada rentang 0,3-0,7 maka dikatakan ukuran droplet dalam sediaan tersebut semakin beragam dan homogen (Meliana, 2022; S Reshma *et al.*, 2023; Zubaydah *et al.*, 2023).

#### 2. Morfologi Partikel SNEDDS Secara Mikroskopis

Dalam melakukan uji karakterisasi sediaan nanopartikel, informasi fisik seputar morfologi optimum yang terbentuk dalam SNEDDS meliputi morfologi permukaan dan ukuran partikel yang terbentuk diperlukan sebagai penunjang dari hasil SNEDDS yang

diformulasikan (Qiu *et al.*, 2021, Luthfiyana *et al.*, 2022). Analisis morfologi partikel SNEDDS dengan metode mikroskopis merupakan metode yang sederhana dalam menganalisis partikel nanoemulsi yang tersebar di dalam SNEDDS dengan memvisualisasikan ukuran partikel dari yang terkecil hingga ukuran terbesar (Kusa *et al.*, 2022). Selain itu, metode ini juga sekaligus menampakkan jenis tipe emulsi yang terkandung di dalam SNEDDS (Puspitasari *et al.*, 2022).

### 3. Uji Potensial Zeta

Pengujian potensial zeta dilakukan dalam nanoemulsi untuk mengetahui berapa banyak muatan yang ada pada permukaan droplet, sehingga dianalisis kestabilan dengan melihat adanya gaya tolak-menolak antara partikel bermuatan ketika berdekatan. Suatu SNEDDS dinyatakan stabil apabila potensial zeta yang diperoleh lebih besar dari -30 mV sampai dengan +30 mV (Nibras *et al.*, 2022; Suyal *et al.*, 2023).

### 4. Persen Transmittan

Persen transmittan dievaluasi melalui pengukuran dengan alat instrumen spektrofotometri UV-Vis dengan gelombang maksimum 650 nm. Parameter dalam rentang 90%-100% menunjukkan bahwa formula yang dibuat baik, yaitu berpenampakan jernih dan transparan (Nayak *et al.*, 2022; Zubaydah *et al.*, 2023).

## 2.4.3. Evaluasi Stabilitas Fisik Sediaan *Nanospray*

### 1. Uji Stabilitas (*Freeze Thaw*)

Uji *freeze thaw* dilakukan dengan tujuan untuk menguji kestabilan fisik sediaan *nanospray* selama masa penyimpanan dengan modifikasi suhu penyimpanan, hal ini untuk melihat apakah ada perubahan secara tampilan fisik dari sediaananya (Anindhita & Oktaviani, 2016; Hastuti & Sukarno, 2020; Tari & Indriani, 2023;). Sediaan diamati meliputi beberapa parameter berikut:

a. Uji Organoleptik

Pengujian organoleptik pada sediaan SNEEDS dilakukan dengan mengamati beberapa parameter, seperti warna, bau, dan kejernihan sediaan (Zubaydah *et al.*, 2023).

b. Uji pH

Pengujian pH merupakan parameter uji yang penting dikarenakan untuk mengetahui kesesuaian pH sediaan *nanospray* terhadap penggunaannya pada kulit sehingga terjamin aman dan tidak mengiritasi kulit (Maria *et al.*, 2023). Uji pH dapat menggunakan kertas indikator pH atau *pH strip* maupun alat pH *digital*.

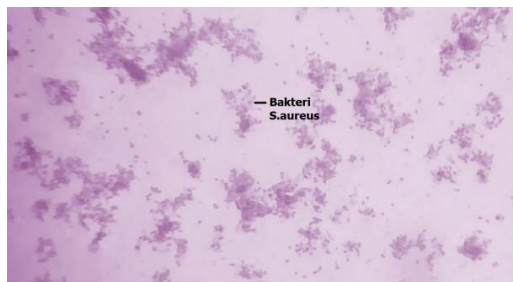
c. Uji Turbiditas

Uji turbiditas dilakukan untuk melihat kestabilan emulsi pada sediaan, dilihat dari hasil akhirnya apakah ada perubahan bentuk pada tampilan visual secara kejernihan maupun adanya aktivitas tidak baik pada sediaan (Pratiwi L *et al.*, 2021).

## 2.5. *Staphylococcus aureus*

### 2.5.1. Morfologi

*Staphylococcus aureus* atau *S. aureus* merupakan bakteri gram positif dan bersifat aerobik. Bakteri ini memiliki karakteristik berupa bentuknya yang *coccus* atau bulat yang menyerupai anggur tak beraturan dan berdiameter 1  $\mu\text{m}$ . Selain itu, bakteri ini juga cepat berkembang di suhu 37°C, mampu membentuk pigmen pada suhu 20-35°C. Pada media, karakteristik koloninya akan berbentuk bulat, berdiameter 1-2 mm, cembung, buram, mengkilat, dan memiliki konsistensi yang lunak (Maimunah *et al.*, 2020).



**Gambar 6.** *Staphylococcus aureus*, perbesaran 40x (Saifuddin & Husnidar, 2018).

### 2.5.2. Klasifikasi

Bakteri *S. aureus* menurut Engelkirk *et al.* (2020) diklasifikasikan dalam tabel berikut.

**Tabel 2.** Klasifikasi *Staphylococcus aureus*

Klasifikasi	
Domain	Prokaryotae (Bacteria)
Filum	Firmicutes
Kelas	Cocci
Ordo	Bacillales
Famili	<i>Staphylococcaceae</i>
Genus	<i>Staphylococcus</i>
Spesies	<i>Staphylococcus aureus</i>

Sumber: Engelkirk *et al.* (2020)

### 2.5.3. Patogenesis Terhadap *Acne Vulgaris* (Jerawat)

*S. aureus* merupakan salah satu bakteri patogen yang sebagian besar menyebabkan infeksi parah pada kulit dan pada seberapa besar bakteri mampu menembus lapisan pelindung epitel. Oleh karena itu, infeksi kulit yang disebabkan oleh bakteri ini dapat berkembang dari hal yang ringan, seperti goresan pada kulit dan memungkinkan untuk berkembang menjadi invasif (Cheung *et al.*, 2021). *S. aureus* umumnya tumbuh secara normal maupun intermitten pada kulit dan mukosa sebanyak 60% lalu akan semakin tumbuh subur apabila kulit lembab. Kulit yang terus terpapar dan terdapat pertumbuhan bakteri *S. aureus* akan bermanifestasi klinis lebih parah dan menyebabkan timbulnya berbagai penyakit seperti impetigo, folikulitis, abses, dan lainnya (Harlim, 2016).

*S. aureus* juga dikenal sebagai patogen intraseluler sehingga menjadi salah satu pemicu terjadinya resistensi antibiotik dan faktor virulensi yang berlebihan, dimulai dari adhesin, lalu menghasilkan enzim yang memiliki efek toksin, dan membentuk protein pelindung kekebalan dari antibiotik. Invasi yang dilakukan oleh *S. aureus* dimulai dengan menempel pada permukaan sel inang melalui aktivitas adhesin, kemudian proses pasca invasi bergantung pada aktivitas  $\alpha$ -toksin dan faktor lainnya. *S. aureus* mampu menginduksi aktivasi dan kematian sel inang, sehingga meningkatkan efek inflamasi dan sitotoksik. Dengan adanya efek tersebut, bakteri ini mampu bertahan dan beradaptasi untuk tinggal di intraseluler untuk jangka waktu yang lebih lama (Becker, 2018).

*Acne vulgaris* atau jerawat merupakan kelainan inflamasi kronis yang muncul dalam berbagai bentuk, seperti komedo, papula, pustula, nodul, dan eritema. Empat patogenesis utama dari jerawat diantaranya peningkatan ekskresi sebum, proliferasi *pilosebaceous*, aktivitas pertumbuhan bakteri, dan peradangan (Sitohang *et al.*, 2019). Fenomena jerawat bermula dari adanya penimbunan kelenjar minyak akibat kotoran yang apabila berkepanjangan akan meningkat dengan timbulnya lemak dan flek hitam (komedo), kemudian semakin meradang dan menjadi jerawat dengan ukuran yang bervariasi (Habibie & Aldo, 2019). Penelitian yang dilakukan oleh Imasari & Emasari (2022) menunjukkan bahwa sebanyak 79% bakteri *S. aureus* terdapat pada jerawat bernanah yang diidentifikasi langsung kepada beberapa siswa di SMKN 1 Pagerwojo Tulungagung.

*Acne vulgaris* atau jerawat merupakan salah satu manifestasi klinis yang disebabkan oleh bakteri *S. aureus*, diikuti oleh bakteri lainnya yaitu *Propionibacterium acnes* dan *Staphylococcus epidermidis* (Luthfiyana *et al.*, 2022). Hasil isolasi dari lesi inflamasi jerawat menunjukkan adanya keterlibatan *S. aureus* dalam perkembangan inflamasi pada

jerawat, dimana dengan *P. acnes* akan bersinergis membentuk biofilm tebal sehingga menimbulkan efek toksin pada kulit dan semakin memperparah infeksi (Cheung *et al.*, 2021; Imasari & Emasari, 2022; Legiawati *et al.*, 2023). Selain itu, *S. epidermidis* mampu mentransfer gen resistennya dengan perantara plasmid kepada *S. aureus* sehingga mikroflora bakteri pada permukaan epitel manusia tumbuh tidak terkendali dan memicu resistensi antibiotik pada *S. aureus* (Otto, 2014; Pusushottam *et al.*, 2021).

#### 2.5.4. Pengobatan dan Pencegahan

Pengobatan penyakit yang disebabkan karena bakteri *S. aureus* penyebab infeksi kulit dan jaringan lunak dianjurkan menggunakan agen antimikroba dan pemilihannya berdasarkan panduan manifestasi klinis masing-masing penyakit (Linz *et al.*, 2023). Pada pengobatan *acne vulgaris*, terdapat algoritma manajemen terapi sebagaimana pada tabel di bawah ini:

**Tabel 3.** Algoritma Manajemen Terapi *Acne Vulgaris*

Pengobatan Berdasarkan Tingkat Keparahan		
Ringan	Sedang	Parah
Benzoyl Peroxide (BP) atau retinoid topikal; atau dikombinasikan dengan terapi topikal lainnya, seperti topikal antibiotik.	Kombinasi terapi topikal (BP, retinoid, antibiotik topikal) atau dikombinasikan dengan antibiotik oral.	Terapi antibiotik oral dosis tinggi dengan kombinasi terapi topikal (BP, retinoid, antibiotik topikal) atau oral isotretinoin + kortikosteroid oral; pada wanita dapat ditambah dengan konsumsi kontraseptif oral atau anti-androgen.

Sumber: Sibero *et al.* (2019) & Hilary Baldwin (2020)

Pengobatan menggunakan antibiotik dianjurkan pada bakteri gram positif seperti *S. aureus*, salah satunya ialah eritromisin. Eritromisin merupakan antibiotik golongan makrolida pertama yang ditemui pada tahun 1952 dan efektif secara luas mencegah pertumbuhan bakteri gram positif dengan cara kerjanya ialah menghambat sintesis protein bakteri



dan menghambat masuknya asam amino pada pertumbuhan rantai peptida bakteri (Burchum, 2016; Mahfouz *et al.*, 2023). Selain itu, eritromisin dijadikan sebagai terapi alternatif terhadap pasien yang diindikasikan alergi terhadap penisilin (Goering *et al.*, 2012). Penggunaan eritromisin untuk pengobatan *acne vulgaris* terdapat dua bentuk sediaan, yaitu oral dengan dosis penggunaan 250-500 mg tiga kali sehari dan dalam bentuk topikal dengan persentase 1,5% hingga 2% dan di aplikasikan sekali atau tiga kali sesuai dengan tingkat keparahan *acne vulgaris* yang diderita (Rakel, 2012).

Pencegahan yang dapat dilakukan ialah menjaga kebersihan kulit wajah seperti mencuci muka minimal tiga kali sehari diimbangi dengan perawatan kulit wajah menggunakan *skincare* atau agen perawatan kecantikan dengan tepat. Selain itu juga, menerapkan gaya hidup sehat dapat mencegah timbulnya *acne vulgaris*, seperti mengontrol pola makan, berolahraga, dan pengontrolan stress (Sifatullah & Zulkarnain, 2021).

## **2.6. Antibakteri**

Antibakteri didefinisikan sebagai senyawa yang mampu mengganggu pertumbuhan hingga mematikan bakteri untuk menghindari patogen yang dapat mengganggu sistem tubuh makhluk hidup, seperti menghambat sintesis dan metabolisme sel. Mekanisme yang dilakukan oleh antibakteri diantaranya ialah merusak dinding dan fungsi membran sel bakteri, menghambat kerja enzim serta sintesis asam nukleat dan protein sel, dan lainnya (Oktavia & Pujiyanto, 2018; Halimathussadiyah *et al.*, 2021). Antibakteri diteliti untuk diambil turunannya sehingga dapat dibuat menjadi senyawa sintesis maupun semisintesis untuk dimanfaatkan menjadi agen terapeutik (Sari *et al.*, 2022).

### 2.6.1. Uji Aktivitas Antibakteri

Uji aktivitas antibakteri merupakan serangkaian prosedur untuk mengukur suatu senyawa berdasarkan seberapa besar potensinya dalam memberikan efek mikroorganisme berdasarkan pengukuran diameter zona hambatan yang terbentuk (Sari *et al.*, 2022). Uji aktivitas antibakteri memiliki dua garis besar metode, yaitu:

#### 1. Metode Difusi

Prinsip dari metode ini adalah senyawa antimikroba yang akan diuji terdifusi ke dalam media padat (misalnya agar) yang telah diinokulasi bakteri dan diameter zona hambat yang terbentuk diukur (Yusmaniar *et al.*, 2017; Mukherjee, 2019). Metode difusi terdiri atas:

##### a. Metode Difusi Cakram

Metode ini menggunakan kertas cakram (berdiameter sekitar 6 mm), dimana kertas cakram yang telah berisi senyawa uji diletakkan di permukaan media agar yang telah mengandung mikroba, kemudian diinkubasi. Senyawa yang diujikan nantinya akan terdifusi ke dalam media agar dan hambatannya diukur di sekitar kertas cakram (Yusmaniar *et al.*, 2017; Mukherjee, 2019). Metode difusi cakram pun terbagi kembali menjadi tiga macam, yaitu (Parija, 2009):

##### - Metode Difusi Cakram Kirby-Bauer

Metode ini merupakan metode yang paling umum, dimana untuk pengaplikasian senyawa uji maupun kontrol uji dilakukan pada plat yang berbeda.

##### - Metode Difusi Cakram Stokes

Berbeda halnya dengan metode Kirby-Bauer, pada metode Stokes, media agar dilakukan pengujian terhadap banyak variabel. Cawan petri yang berisi media agar dibagi menjadi tiga bagian secara horizontal, untuk senyawa uji diinokulasi pada area tengah media, dan untuk kontrol uji diinokulasi di sepertiga atas dan bawah plat media.

- Metode Difusi Cakram Primer

Metode ini berbeda dibandingkan metode difusi cakram lainnya, dimana pada metode ini pengujian dilakukan langsung pada spesimen klinisnya, seperti pengujian urin yang langsung diinokulasikan pada permukaan agar dan diberi cakram berisikan senyawa uji. Metode ini bertujuan untuk menganalisis sensitivitas senyawa uji, namun harus mengonfirmasi ulang isolat dengan diuji kembali dengan metode difusi cakram Kirby-Bauer ataupun Stokes.

b. Metode Sumuran (*Agar Well Diffusion*)

Metode sumuran diartikan sebagai membuat lubang seperti sumur yang tegak lurus pada media agar yang telah diinokulasi bakteri dengan diameter tertentu. Lubang sumuran yang telah dibuat kemudian diinokulasikan senyawa uji. Indikator penghambatan senyawa uji terhadap pertumbuhan bakteri dilihat dari zona jernih di sekitar sumuran (Yusmaniar *et al.*, 2017; Halimathussadiyah *et al.*, 2021). Metode sumuran memiliki kelebihan yaitu memberikan kemudahan dalam mengukur luas zona hambar yang terbentuk serta dinilai sebagai metode yang lebih baik karena osmolaritas pada senyawa uji terjadi secara menyeluruh sehingga lebih homogen dan kuat dalam menghambat bakteri untuk tumbuh (Ayu *et al.*, 2019; Halimathussadiyah *et al.*, 2021; Sari *et al.*, 2022).

c. Metode Difusi Parit

Pada metode ini, media yang digunakan ialah lempeng agar yang telah diinokulasi oleh bakteri, lalu dibuat sebidang parit dan masukkan senyawa uji ke dalam parit tersebut. Lakukan inkubasi dan amati zona hambat pertumbuhan bakteri pada sekitar parit (Safitri & Roosdiana, 2021).

d. Metode Gradient (*E-Test*)

Metode ini berbeda dengan lainnya dikarenakan memadukan prinsip metode difusi dan dilusi. Hal ini dilakukan dengan membuat gradien menggunakan strip pada konsentrasi senyawa uji dan diendapkan pada permukaan media agar yang sebelumnya telah diinokulasi bakteri uji. Tujuan utama metode ini ialah untuk mengukur *Minimum Inhibitory Concentration* (MIC) (Yusmaniar *et al.*, 2017; Mukherjee, 2019).

2. Metode Dilusi

Metode dilusi (pengenceran) bertujuan untuk mengukur *Minimum Inhibitory Concentration* (MIC) atau Kadar Hambat Minimum (KHM). Peran penentuan MIC terhadap pengujian antibakteri ialah dapat menjadi penentu dosis teraupetik suatu senyawa uji secara akurat dan mengidentifikasi sensitivitas suatu antibakteri yang siklus pertumbuhannya lambat seperti *M. tuberculosis*. Selain itu, metode dilusi juga berguna dalam mengukur *Minimum Bacterial Concentration* (MBC) atau Kadar Bunuh Minimum (KBM) (Parija, 2009; Yusmaniar *et al.*, 2017). Secara garis besar, metode dilusi terdiri atas metode dilusi cair dan dilusi padat. Metode dilusi padat serupa dengan dilusi cair, namun yang membedakan ialah pada dilusi padat menggunakan media padat seperti agar.

- Metode Dilusi Cair

Metode dilusi cair menggunakan beberapa tabung reaksi yang diisi oleh bakteri uji, kemudian dimasukkan senyawa uji dengan konsentrasi yang berbeda. Tabung-tabung tersebut diinkubasi dengan waktu dan suhu optimum lalu diamati KHM yang dihasilkan (Safitri & Roosdiana, 2021).

- Metode Dilusi Padat

Metode ini menggunakan media padat dan terbagi kembali menjadi dua macam metode, yaitu:

- **Metode Dilusi Broth**  
Metode ini merupakan metode kuantitatif dalam menentukan KHM dan KBM suatu bakteri dengan pengujian menggunakan media Mueller-Hinton Broth dan alat berupa tabung (Parija, 2009).
- **Metode Dilusi Agar**  
Metode ini memiliki tujuan yang sama dengan metode dilusi broth, namun yang membedakannya ialah pada metode ini menggunakan media padat yaitu agar (Parija, 2009).

## **2.7. Bahan Tambahan**

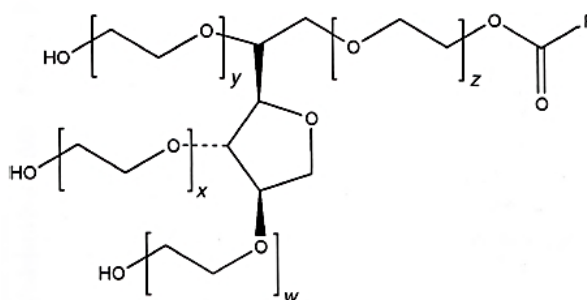
### **2.7.1. *Virgin Coconut Oil (VCO)***

*Virgin coconut oil (VCO)* merupakan salah satu jenis minyak yang dihasilkan dari bahan alam dan telah dianalisis menggunakan GC-MS mengandung asam laurat (26,25% dalam VCO), asam palmitat (7,21% dalam VCO), dan dalam asam lemak tidak jenuh lainnya seperti asam kaprilat, asam oleat, asam kaprat, dan asam stearat (Miksusanti *et al.*, 2023). *Virgin coconut oil* membentuk massa putih hingga kuning muda, membentuk warna bening kuning kemudian, bau khas kelapa dan rasa yang ringan (Rowe *et al.*, 2009). Penambahan *virgin coconut oil (VCO)* mampu menghasilkan sediaan nanoemulsi yang stabil dan berukuran droplet <500 nm (Jusril *et al.*, 2022; Widyastuti & Saryanti, 2023). Asam laurat dalam VCO memiliki polaritas yang baik, hal ini yang memudahkan fase minyak yang telah membawa zat aktif (berupa ekstrak) tersebut akan lebih mudah berinteraksi satu sama lain dengan fase lainnya dan semakin mudah kelarutannya dalam air (Puspitasari *et al.*, 2022).

### **2.7.2. *Polysorbate 80 (Tween 80)***

Tween 80 atau polisorbat 80 merupakan salah satu jenis surfaktan non ionik hidrofilik yang berbentuk cairan seperti minyak berwarna kuning,

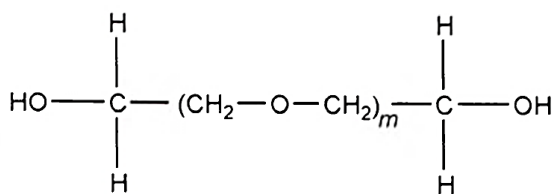
serta memiliki rasa pahit dan baunya yang khas (Rowe *et al.*, 2009). Tween 80 baik untuk dipreparasikan dalam emulsi minyak dalam air (M/A) yang akan membentuk ikatan hidrogen dengan air dan secara luas telah digunakan dalam preparasi sediaan obat, makanan, maupun kosmetik (Rowe *et al.*, 2009; Miksusanti *et al.*, 2023; Widyastuti & Saryanti, 2023). Dalam sediaan nanoemulsi, penggunaan tween 80 sebagai surfaktan memiliki peranan yang besar dalam menurunkan tegangan antar muka pada kedua fase (fase air dan fase minyak) dan dapat memudahkan sistem dispersi nanoemulsi (Fitrianingsih *et al.*, 2022).



**Gambar 7.** Struktur Kimia Polisorbat 80 (Rowe *et al.*, 2009).

### 2.7.3. Polietilen Glikol 400 (PEG 400)

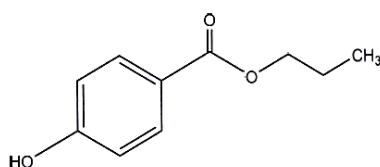
Polietilen Glikol 400 atau PEG 400 merupakan salah satu jenis kosurfaktan yang berbentuk cairan bening dengan konsistensi kental dan tidak berbau (Rowe *et al.*, 2009). PEG 400 memiliki kelarutan yang baik pada air sehingga dapat membantu proses emulsifikasi dengan hasil yang stabil dan jernih (Widyastuti & Saryanti, 2023). Pemakaian surfaktan tunggal akan menghasilkan sediaan dengan viskositas tinggi dan berakibat pada sulitnya daya alir. Oleh karena itu, kosurfaktan akan membantu mengoptimalkan viskositas sediaan (Maharini *et al.*, 2020). Terdapat penelitian yang telah dilakukan sebelumnya oleh Kusumawati *et al.* (2021) menunjukkan bahwa PEG 400 mampu melarutkan ekstrak daun senggugu lebih besar, dibuktikan dengan polaritas PEG 400 yang mendekati polaritas dari kandungan ekstrak tersebut.



**Gambar 8.** Struktur Kimia PEG 400 (Rowe *et al.*, 2009).

#### 2.7.4. Propilparaben

Propilparaben merupakan salah satu eksipien yang secara luas dalam berbagai formulasi sediaan farmasi, kosmetik, maupun produk makanan sebagai agen antimikroba dengan sifat fisik yang berbentuk bubuk kristal berwarna putih, tidak berbau, dan tidak memiliki bau (Rowe *et al.*, 2009). Propilparaben dapat digunakan sendiri tanpa paraben lainnya karena efektif sebagai antimikroba dalam spektrum luas di berbagai rentang pH. Propilparaben telah terbukti tidak menghasilkan gelembung sebanyak pada penggunaan metilparaben sehingga lebih baik secara estetika dalam sediaan topikal (Rowe *et al.*, 2009; Purnamasari, 2020).

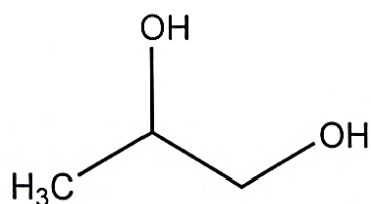


**Gambar 9.** Struktur Propilparaben (Rowe *et al.*, 2009).

#### 2.7.5. Propilen Glikol

Propilen glikol memiliki fungsi sebagai peningkat penetrasi sediaan pada kulit (Rowe *et al.*, 2009; Nadeak & Birawan, 2022). Propilen glikol dideskripsikan sebagai eksipien yang bening, berviskositas, tidak berwarna, dan praktis tidak berwarna dengan rasa yang manis keasamaan seperti gliserin (Rowe *et al.*, 2009). Propilen glikol digunakan secara luas dalam pembuatan sediaan kosmetika karena efeknya yang melembabkan dan melembutkan kulit (Asjur *et al.*, 2023). Dalam preparasi sediaan, zat eksipien ini berperan dalam

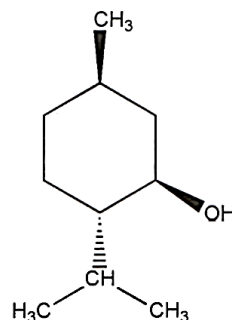
mempertahankan kandungan air sehingga menjamin kestabilan dan sifat fisik sediaan (Pratiwi *et al.*, 2018).



**Gambar 10.** Struktur Kimia Propilen Glikol (Rowe *et al.*, 2009).

### 2.7.6. Mentol

Mentol merupakan minyak essential yang diperoleh dari *peppermints oil* berbentuk bubuk kristal yang dapat mencair dan membentuk konsistensi cair akibat sublimasi, tidak berwarna, memiliki rasa *mint* kemanisan, serta wangi yang menyegarkan dan terasa dingin apabila terkena kontak dengan kulit (Rowe *et al.*, 2009; Sarkic & Stappen, 2018). Mentol secara luas digunakan sebagai zat penambah rasa serta pewangi dengan sensasi menyegarkan dalam berbagai bentuk sediaan farmasi maupun kosmetik (Rowe *et al.*, 2009). Dalam preparasi sediaan kosmetika, konsentrasi 0,1-1% merupakan rentang konsentrasi yang optimal sekaligus memberikan efek terapeutik sebagai antipruritik dan antiinflamasi dengan mekanisme melebarkan pembuluh darah kulit sehingga mampu memberikan efek dingin dan mengurangi rasa gatal (Yulia & Ambarwati, 2015; Sarkic & Stappen, 2018; Butarbutar & Chaerunisaa, 2021).



**Gambar 11.** Struktur Kimia Mentol (Rowe *et al.*, 2009).



### 2.7.7. Aquadest

Aquadest atau air suling merupakan cairan bening, tidak berwarna, dan tidak berasa yang secara luas digunakan sebagai pelarut dalam memproses hingga menjadi formulasi sediaan farmasi (Rowe *et al.*, 2009). Aquadest merupakan bahan dengan senyawa netral dan tidak mengandung zat di dalamnya, sehingga dalam preparasi sediaan kosmetika *nanospray* bertindak sebagai pelarut sekaligus basis sediaan (Astriani *et al.*, 2021; Sari *et al.*, 2023; Asjur *et al.*, 2023).



**Gambar 12.** Struktur Kimia Aquadest (NCBI, 2023).

## 2.8. Kerangka Teori

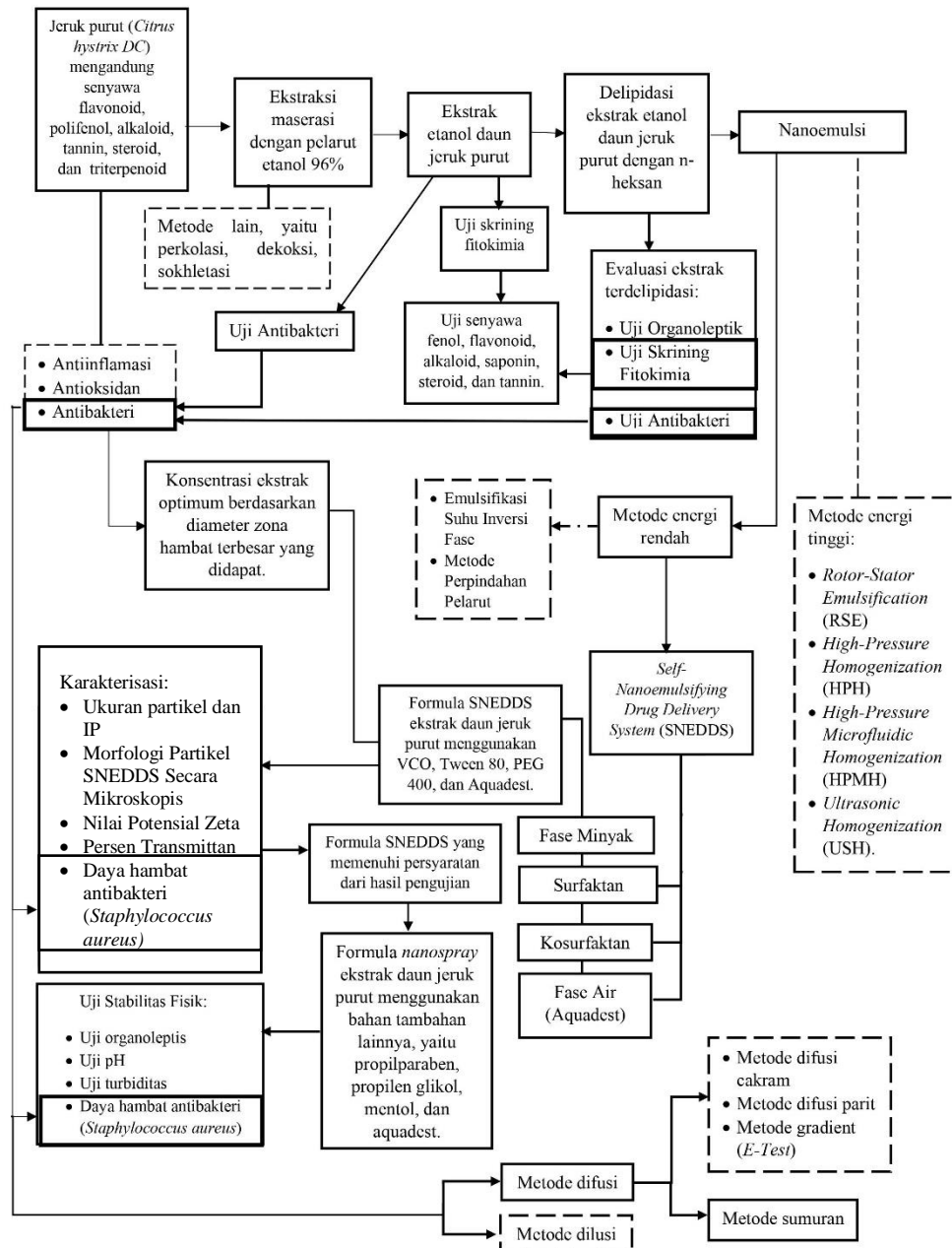
Jeruk purut merupakan tanaman yang telah dimanfaatkan secara luas sebagai produk terapeutik dengan memanfaatkan bagian tumbuhannya, salah satunya ialah pada daunnya yang menghasilkan ekstrak berbentuk kental, berwarna hijau kehitaman dengan aroma khas daun jeruk purut (Masadi *et al.*, 2018; Siti *et al.*, 2022). Daun jeruk purut mengandung sebagian besar seluruh senyawa metabolit sekunder, seperti fenol, flavonoid, fenol, alkaloid, tanin, saponin, dan triterpenoid dengan fungsi sebagai antibakteri (Husni *et al.*, 2022). Nanoemulsi merupakan salah satu contoh dari sistem penghantaran obat yang memiliki keuntungan untuk meningkatkan kelarutan obat yang bersifat lipofilik sehingga mampu melakukan penetrasi ke target terapeutik dengan mudah (Meliana Devi *et al.*, 2020). Untuk meningkatkan kualitas pengaplikasian sediaan nanoemulsi sebagai agen terapeutik, penghantaran nano sebagai bentuk sediaan *spray* merupakan pilihan yang tepat (khususnya dalam membuat formulasi sediaan perawatan topikal) dikarenakan penghantaran ini menggunakan teknik *spraying* sehingga bersifat efisien dengan penghantaran obat yang lebih berdaya sebar luas serta mencegah

adanya kontaminasi dari lingkungan luas (Meliana Devi *et al.*, 2020; Pratiwi MW *et al.*, 2023).

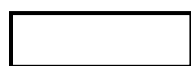
Pembuatan *nanospray* dengan metode *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) mengacu pada komposisi bahan minyak, surfaktan, dan kosurfaktan dengan pengadukkan sedang akan menghasilkan formulasi nano dengan luas permukaan nanodropletnya luas sehingga laju penyerapan obat meningkat apabila diaplikasikan kepada kulit (S Reshma *et al.*, 2023; Suyal *et al.*, 2023). Fase minyak menggunakan *virgin coconut oil* menghasilkan sediaan nanoemulsi yang stabil dengan ukuran droplet <500 nm sekaligus menjadi antibakteri karena mampu merusak permukaan dinding sel bakteri (Widyaningrum *et al.*, 2019; Jusril *et al.*, 2022). Tween 80 sebagai surfaktan non ionik berfungsi dalam menghasilkan emulsi minyak dalam air (M/A) dengan tegangan antarpermukaan batas minyak dengan air berkurang (Liu *et al.*, 2019; Widyastuti & Saryanti, 2023). Formulasi sediaan dengan mengombinasikan surfaktan dan kosurfaktan mampu meningkatkan kestabilan sediaan nanoemulsi, oleh karena itu penambahan PEG 400 berperan dalam meningkatkan kelarutan zat aktif obat (dalam hal ini ekstrak etanol daun jeruk purut) dalam air serta mengoptimalkan viskositas sediaan (Widyastuti & Saryanti, 2023; Miksusanti *et al.*, 2023). Sediaan SNEDDS yang telah diformulasikan kemudian dilakukan proses karakterisasi sediaan diantaranya uji ukuran partikel dan indeks polidispersitas, morfologi partikel SNEDDS secara mikroskopis, nilai potensial zeta, dan persen transmittan.

Setelah didapat SNEDDS yang memenuhi kriteria dari hasil pengujian karakterisasi sebelumnya, langkah selanjutnya ialah melanjutkan formulasi SNEDDS untuk dapat dibuat menjadi sediaan *nanospray* dengan penambahan beberapa bahan. Propilen glikol merupakan bahan lainnya dalam pembuatan *nanospray* dan berperan sebagai humektan dengan efek melembabkan dan melembutkan kulit (Rowe *et al.*, 2009; Asjur *et al.*, 2023). Propilparaben digunakan sebagai antimikroba yang efektif dalam rentang pH yang luas meski digunakan dalam pemakaian tunggal (Rowe *et al.*, 2009; Purnamasari,

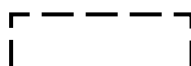
2020). Mentol berperan sebagai zat pewangi dan memberikan efek mendinginkan sehingga mampu mengurangi rasa gatal pada permukaan kulit dan tepat untuk ditambahkan dalam bahan pembuatan *nanospray* dengan sasaran terapi ialah penderita *acne vulgaris* (Yulia & Ambarwati, 2015; Sarkic & Stappen, 2018; Butarbutar & Chaerunisaa, 2021). Aquadest menjadi komposisi bahan yang penting karena menjadi pelarut utama sekaligus basis dalam sediaan *nanospray* karena sifatnya yang netral dan cocok untuk diaplikasikan dengan berbagai bahan aktif farmasi (Rowe *et al.*, 2009; Astriani *et al.*, 2021; Sari *et al.*, 2023; Asjur *et al.*, 2023). Formulasi sediaan *nanospray* kemudian dilakukan serangkaian uji karakteristik fisik yaitu uji organoleptis, uji pH, uji turbiditas, dan uji aktivitas antibakteri terhadap *S. aureus* menggunakan metode sumuran (Nadira *et al.*, 2019; Zubaydah *et al.*, 2023; Mardiyanto *et al.*, 2020; Suyal *et al.*, 2023; Marwarni & Dalimunthe, 2022).



Keterangan:



= Variabel yang diteliti



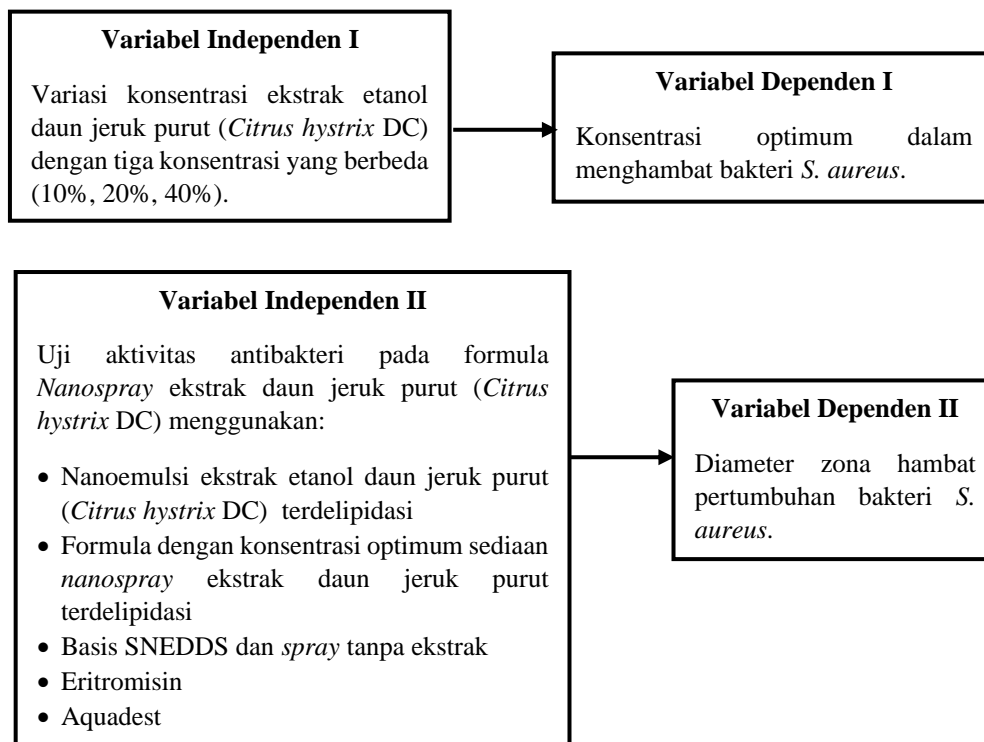
= Variabel yang tidak diteliti



= Alur pikir

**Gambar 13.** Kerangka Teori (Mukherjee, 2019; Liu *et al.*, 2019; Pratiwi L *et al.*, 2021; Husni *et al.*, 2022; Qonitah, 2022; Marwarni & Dalimunthe, 2022; Suyal *et al.*, 2023; Zubaydah *et al.*, 2023).

## 2.9. Kerangka Konsep



Gambar 14. Kerangka Konsep

## 2.10. Hipotesis

### 2.10.1. Hipotesis Null (H<sub>0</sub>)

1. Konsentrasi ekstrak etanol daun jeruk purut yang dilakukan pengujian tidak menghasilkan daya hambat pertumbuhan *S. aureus* dengan efektif.
2. Formula sediaan *nanospray* yang mengandung ekstrak etanol daun jeruk purut dengan konsentrasi optimum tidak efektif dalam menghambat aktivitas bakteri *S. aureus*.
3. Formula nanoemulsi dan formula *nanospray* yang mengandung ekstrak etanol daun jeruk purut dengan konsentrasi optimum tidak memenuhi persyaratan berdasarkan hasil uji karakteristik SNEDDS dan uji karakteristik fisik sediaan.

### 2.10.2. Hipotesis Alternatif (H1)

1. Konsentrasi ekstrak etanol daun jeruk purut yang dilakukan pengujian menghasilkan daya hambat pertumbuhan *S. aureus* dengan efektif.
2. Formula sediaan *nanospray* yang mengandung ekstrak etanol daun jeruk purut dengan konsentrasi optimum efektif dalam menghambat aktivitas bakteri *S. aureus*.
3. Formula nanoemulsi dan formula *nanospray* yang mengandung ekstrak etanol daun jeruk purut dengan konsentrasi optimum memenuhi persyaratan berdasarkan hasil uji karakteristik SNEDDS dan uji karakteristik fisik sediaan.

## **BAB III**

### **METODE PENELITIAN**

#### **3.1. Desain Penelitian**

Penelitian ini merupakan jenis penelitian eksperimental, yaitu pemanfaatan ekstrak etanol daun jeruk purut yang diformulasikan dalam bentuk sediaan SNEDDS yang kemudian dilanjutkan formulasinya menjadi *nanospray* sebagai antibakteri *S. aureus* dengan metode nanoemulsi energi rendah (pengadukan spontan). Selaint itu, sediaan SNEDDS dilakukan uji karakteristik nanoemulsi dan *nanospray* dilakukan uji karakteristik fisik sediaan

#### **3.2. Tempat dan Waktu Penelitian**

##### **3.2.1. Tempat Penelitian**

Penelitian dilakukan di tempat yang berbeda dan menyesuaikan dengan rangkaian kegiatan penelitian yang dilakukan, yaitu:

1. Laboratorium Botani Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Lampung merupakan tempat untuk mendeterminasi tanaman daun jeruk purut dan uji morfologi partikel SNEDDS secara mikroskopis.
2. Laboratorium Farmasetika dan Teknologi Formulasi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung menjadi tempat dilaksanakannya proses ekstraksi maserasi daun jeruk purut, proses delipidasi ekstrak

kental daun jeruk purut, serta mengevaluasi fisik sediaan *nanospray* ekstrak etanol daun jeruk purut.

3. Laboratorium Kimia Organik Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Lampung sebagai tempat pelaksanaan proses evaporasi ekstrak kental daun jeruk purut.
4. Laboratorium Kimia Analisis Fakultas Kedokteran Universitas Lampung menjadi tempat dilaksanakannya penapisan fitokimia pada ekstrak kental sebelum maupun setelah di delipidasi serta memformulasikan sediaan *nanospray* ekstrak etanol daun jeruk purut.
5. Laboratorium Biokimia Biologi Molekuler dan Fisiologi Analisis Fakultas Kedokteran Universitas Lampung menjadi tempat dilaksanakannya formulasi *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) ekstrak etanol daun jeruk purut.
6. Laboratorium Kesehatan Daerah (Labkesda) Provinsi Lampung untuk melakukan uji pendahuluan ekstrak dan uji formula SNEDDS maupun *nanospray* terhadap bakteri *S. aureus*.
7. Laboratorium Nanosains dan Teknologi Institut Teknologi Bandung sebagai tempat untuk melakukan karakterisasi SNEDDS ekstrak etanol daun jeruk purut.

### **3.2.2. Waktu Penelitian**

Waktu penelitian dilaksanakan pada rentang bulan November 2023 hingga Maret 2024.

## **3.3. Bahan Uji Penelitian**

### **3.3.1. Daun Jeruk Purut (*Citrus hystrix* DC)**

Daun jeruk purut yang digunakan dalam penelitian ini diperoleh dari Desa Beringin Kecamatan Abung Kunang, Kabupaten Lampung Utara,



Provinsi Lampung. Daun jeruk purut yang didapat berumur kisaran 3-4 bulan sejak pertama tumbuh dengan ukuran rata-rata daun dengan panjang 4,6-10 cm dan lebar 2,8-5 cm, berwarna hijau muda hingga tua pada musim kemarau (cuaca kering) dan dipanen pada pagi hari dalam keadaan segar dan sehat (tidak cacat akibat hama).

### 3.3.2. Mikroba Uji Penelitian

Bakteri uji yang digunakan dalam penelitian ini adalah *S. aureus* dan diperoleh dari Unit Pelayanan Terpadu Daerah Balai Laboratorium Kesehatan Daerah (Labkesda) Provinsi Lampung, sebagaimana dapat dilihat pada **Lampiran 4**.

### 3.3.3. Media *Nutrient Agar* (NA)

Media *Nutrient Agar* (NA) ialah media yang nantinya digunakan dalam perbiakkan dan peremajaan bakteri *S. aureus*. Pembuatan media dilakukan dengan melarutkan 5,6 gram media pembenihan *Nutrient Agar* (NA) dalam 200 mL aquadest dan dipanaskan hingga larut. Dalam keadaan panas, larutan NA dimasukkan ke dalam erlenmeyer kemudian tutup mulut erlenmeyer menggunakan *aluminium foil*. Lakukan sterilisasi di dalam autoklaf pada temperatur 121°C selama  $\pm$  15 menit (Astriani *et al.*, 2021; Nurjannah *et al.*, 2022).

### 3.3.4. Media *Mueller Hinton Agar* (MHA)

Media MHA digunakan sebagai media pengujian antibakteri *S. aureus* terhadap konsentrasi ekstrak etanol daun jeruk purut dan kontrol pengujian. Pembuatan media ini dilakukan dengan melarutkan media MHA sebanyak 3,8 gram dalam 100 mL aquadest kemudian dipanaskan dan diaduk menggunakan *magnetic stirrer*. Setelah larutan berwarna kuning jernih, tuangkan media ke dalam erlenmeyer yang telah disterilkan. Sterilkan media dengan autoklaf pada suhu 121°C selama 15 menit. Setelah mencapai suhu 45°C, media dapat dituang ke dalam

20 mL cawan petri dan dapat digunakan setelah media memadat (Rahma dan Nugraha, 2020; Nendissa dan Nendissa, 2021; Astriani *et al.*, 2021).

### 3.4. Variabel Penelitian

Variabel dalam penelitian ini ialah sebagai berikut:

#### 3.4.1. Variabel Independen

Variabel independen dalam penelitian adalah variasi konsentrasi ekstrak etanol daun jeruk purut dengan tiga konsentrasi yang berbeda dan uji aktivitas antibakteri pada formula *nanospray* yang mengandung ekstrak etanol daun jeruk purut dengan konsentrasi optimum.

#### 3.4.2. Variabel Dependen

Variabel dependen dari variasi konsentrasi ekstrak etanol daun jeruk purut adalah konsentrasi optimum dalam menghambat bakteri *S. aureus*. Sedangkan variabel dependen dari uji aktivitas antibakteri pada formula *nanospray* yang mengandung ekstrak etanol daun jeruk purut dengan konsentrasi optimum adalah diameter zona hambat pertumbuhan bakteri *S. aureus*.

### 3.5. Definisi Operasional Variabel

Berikut ini definisi operasional variabel berdasarkan penelitian yang dilakukan dan bersumber dari beberapa literatur:

**Tabel 4.** Definisi Operasional Variabel.

Variabel	Definisi	Cara Ukur	Hasil	Skala
Ekstrak etanol daun jeruk purut	Daun jeruk purut ( <i>Citrus hystrix</i> DC) yang dilakukan proses ekstraksi maserasi dengan pelarut etanol 96% dengan perbandingan (1:5) (Maimunah <i>et al.</i> , 2020; Winastri <i>et</i>	Sebanyak 500 gram daun jeruk purut dilakukan maserasi dengan pelarut etanol 96% sebanyak 2.500 mL dengan total maserasi selama 3 hari pada suhu ruang (27°C). maserat yang dihasilkan kemudian	Ekstrak yang baik menunjukkan konsentrasi optimal dengan diameter zona hambat yang ideal dalam kategori kuat menuju sangat	Ordinal

	<i>al.</i> , 2020; Halimathussadiyah <i>et al.</i> , 2021; Illiyyin Akib <i>et al.</i> , 2021; Qonitah <i>et al.</i> , 2022)	dipekatkan hingga diperoleh ekstrak kental. Ekstrak kental kemudian dibuat 3 variasi konsentrasi untuk uji daya hambat <i>S. aureus</i> dengan rumus: $\%C = m/v$ Variasi konsentrasi ekstrak dilakukan uji bakteri <i>S. aureus</i> menggunakan metode sumuran dan dihitung diameter zona hambat.	kuat, yaitu $\geq 11$ nm.
Formula SNEDDS ekstrak etanol daun jeruk purut	Formula nanoemulsi ekstrak etanol daun jeruk purut dengan variasi Tween 80, PEG 400, dan modifikasi menggunakan VCO sebagai fase minyak (Inda Setiawan <i>et al.</i> , 2021; Marwarni & Dalimunthe, 2022; Asjur <i>et al.</i> , 2023).	Evaluasi dari studi literatur mengenai formula SNEDDS yang menunjukkan hasil terbaik berdasarkan hasil uji evaluasi fisik sediaan dan karakterisasi nanoemulsinya.	Formula menunjukkan nanoemulsi yang layak dikembangkan menjadi sediaan <i>nanospray</i> dengan uji kestabilan sediaan yang baik dan mampu menjadi sediaan yang berdaya hambat <i>S. aureus</i> .
Sediaan SNEDDS dan <i>nanospray</i> ekstrak etanol daun jeruk purut	Formula sediaan SNEDDS dan <i>nanospray</i> yang dipreparasikan dengan konsentrasi ekstrak etanol daun jeruk purut optimum dalam menghambat bakteri <i>S. aureus</i> . (Inda Setiawan <i>et al.</i> , 2021; Marwarni & Dalimunthe, 2022; Asjur <i>et al.</i> , 2023; Zubaydah <i>et al.</i> , 2023).	Evaluasi fisik sediaan dan karakterisasi formula SNEDDS dan <i>nanospray</i> .	Hasil karakterisasi SNEDDS (ukuran droplet; nilai IP; potensial zeta, karakteristik morfologi SNEDDS; persen transmittan) dan uji sifat fisik sediaan ( <i>freeze-thaw test</i> : uji organoleptis, uji pH, dan uji turbiditas).
Diameter zona hambat pertumbuhan <i>S. aureus</i>	Zona atau daerah jernih di sekitar sumuran menandakan tidak adanya pertumbuhan bakteri <i>S. aureus</i> (Winastri <i>et al.</i> , 2020; Halimathussadiyah <i>et al.</i> , 2021)	Metode Sumuran.	Kategori diameter zona hambat: $\leq 5$ mm (lemah); 6-10 mm (sedang); 11-20 mm (kuat); $\geq 21$ mm (sangat kuat).

### 3.6. Alat dan Bahan

#### 3.6.1. Alat

Alat yang digunakan dalam proses penelitian adalah timbangan digital (Nankai<sup>®</sup>), timbangan analitik (Shimadzu<sup>®</sup>), oven (Mettler<sup>®</sup>), blender (Phillips<sup>®</sup>), toples kaca (Kedaung<sup>®</sup>), corong pisah (Pyrex<sup>®</sup>), cawan penguap (Pyrex<sup>®</sup>), gelas ukur (Iwaki<sup>®</sup>), rak dan tabung reaksi (Iwaki<sup>®</sup>), labu erlenmeyer (Iwaki<sup>®</sup>), pipet volume (Iwaki<sup>®</sup>), pipet tetes (YC Lab<sup>®</sup>) *beaker glass* (Iwaki<sup>®</sup>), *vacuum rotary evaporator* (IKA<sup>®</sup>), aluminium foil (Klinpak<sup>®</sup>), *vortex* (BIOSAN<sup>®</sup>), *autoclave* (GEA<sup>®</sup>), jarum ose (MICO<sup>®</sup>), oven inkubator (Mettler<sup>®</sup>), pinset (Onemed<sup>®</sup>), mikropipet (Socorex<sup>®</sup>), *yellow tip* (Onemed<sup>®</sup>), cawan petri (Pyrex<sup>®</sup>), mikroskop optik (Olympus<sup>®</sup>), kamera mikroskop OptiLab (MICONOS<sup>®</sup>), jangka sorong (Mitutoyo MDC Digital Micrometer IP65<sup>®</sup>), *laminar air flow* (Thermo Scientific<sup>®</sup>), *nephelometer* (Fisher<sup>®</sup>), spektrofotometer UV-Vis (Shimadzu<sup>®</sup>), *particle size analyzer* (Horiba Sz 100z<sup>®</sup>), pH meter *strip* (MColorpHast<sup>®</sup>), pH meter *digital* (Xingweiqiang<sup>®</sup>), *thermometer* ruangan (Taffware<sup>®</sup>) *handscoon* (Altamed<sup>®</sup>), dan masker medis (Altamed<sup>®</sup>).

#### 3.6.2. Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian adalah daun jeruk purut (*Citrus hystrix* DC), kultur bakteri *Staphylococcus aureus*, etanol 96% (JK Care<sup>®</sup>), aquadest (Water One<sup>®</sup>), *n*-heksan (Pallav<sup>®</sup>), media MHA (Merck<sup>®</sup>), media NA (Merck<sup>®</sup>), NaCl 0,9% (Merck<sup>®</sup>), kapas steril (Onemed<sup>®</sup>), eritromisin tablet oral (Sanbe<sup>®</sup>), *virgin coconut oil* (Safiya<sup>®</sup>), polietilen glikol 400 (PEG 400) (Brataco<sup>®</sup>), Tween 80 (Polysorbate 80) (Brataco<sup>®</sup>), propilparaben (Brataco<sup>®</sup>), propilen glikol (Brataco<sup>®</sup>), dan mentol (Kimia Market<sup>®</sup>).

### 3.7. Prosedur

#### 3.7.1. Ekstraksi Daun Jeruk Purut

Daun jeruk purut yang dipetik berusia kisaran 3-4 bulan sejak awal tumbuh pada pohon yang berusia kira-kira 5 tahun dengan kriteria daun masih dalam rentang panjang 4,6-10 cm dan lebar 2,8-5 cm. Daun dapat diambil baik yang berwarna hijau muda hingga hijau tua, namun tidak pada daun yang terserang hama, ditandai dengan adanya bintik-bintik kecil berwarna kuning muda hingga kecoklatan di seluruh permukaan daun, daun yang nampak layu dan kering sehingga apabila dilihat secara visual daun tidak segar dan mudah patah (Wahyuni & Sofiyanti, 2017; Andrini *et al.*, 2021; Suwannarach *et al.*, 2022).

Pemanenan daun jeruk purut dilakukan dengan cara dipetik satu per satu dengan waktu terbaik ialah saat cuaca kering untuk menghindari rusaknya kualitas simplisia apabila dipanen saat cuaca hujan. Setelah daun disortasi basah, lakukan pencucian daun dengan air bersih dan mengalir. Untuk mempermudah proses pengeringan, maka dilakukan perajangan dengan alat yang terbuat dari *stainless steel* (Tarigan *et al.*, 2017; Setiyoningrum *et al.*, 2018). Daun yang telah dicuci ditaruh secara menyebar, kemudian dikeringkan dengan cara diangin-anginkan dan tidak langsung mengenai sinar matahari sampai daun menjadi kering kelembapan (Maulidah *et al.*, 2021; Astriani *et al.*, 2021). Untuk mempercepat proses pengeringan, maka dapat dilanjutkan dengan menggunakan oven yang memiliki keuntungan dimana suhunya relatif stabil dan dapat mempercepat proses pengurangan kadar air dalam daun dengan suhu 40°C hingga daun meremah (Safrina & Priyambodo, 2018; Warnis *et al.*, 2020). Setelah itu, daun yang telah mengering dapat diblender hingga membentuk serbuk halus dan dapat dilanjutkan untuk proses ekstraksi (Nadira *et al.*, 2019; Astriani *et al.*, 2021).

Serbuk halus daun jeruk purut sebanyak 500 gram dilakukan proses maserasi dengan pelarut etanol 96% yang digunakan sebanyak 2500 mL

(perbandingan 1:5). Selama maserasi, lakukan pengadukan pada sampel agar perendamannya merata. Setelah dilakukan selama 24 jam, dapat dilanjutkan dengan penyaringan. Filtrat yang didapat dikumpulkan, sedangkan ampas/residu yang tersisa lakukan remaserasi dengan merendam kembali ampas yang didapat dengan pelarut etanol 96% hingga terendam sepenuhnya. Lakukan pengadukan yang sama seperti prosedur sebelumnya dan ketika telah dilakukan selama 24 jam, saring kembali hingga mendapatkan filtrat kedua dan ampasnya dilakukan remaserasi kedua dengan prosedur dan waktu yang sama, yaitu selama 24 jam. Total lama maserasi yang dilakukan ialah 3 hari atau 72 jam. Total filtrat yang dihasilkan kemudian dipekatkan dengan alat *vacuum rotary evaporator* bersuhu 60°C dengan kecepatan 80 rpm selama 35 menit sampai menjadi ekstrak kental (Okta Dody Muzuka *et al.*, 2018; Sophia *et al.*, 2021; Qonitah *et al.*, 2022). Ekstrak yang didapat dihitung rendemennya dengan rumus berikut (Oktasila *et al.*, 2019).

$$\text{Rendemen} = \frac{\text{Bobot total ekstrak}}{\text{Berat serbuk simplisia}} \times 100\%$$

### 3.7.2. Delipidasi Ekstrak Etanol Daun Jeruk Purut

Setengah dari hasil maserat kental sebelumnya dilakukan delipidasi dengan metode cair-cair, yaitu menggunakan *n*-heksan sebanyak 250 mL dan etanol 96% sebanyak 250 mL (perbandingan 1:1) ke dalam corong pisah. Proses ini dilakukan berulang selama 3 kali hingga pelarut *n*-heksan yang berubah menjadi bening dan membentuk 2 lapisan. Pelarut *n*-heksan yang diperoleh dikeluarkan dan etanol yang diperoleh kembali dipekatkan untuk memurnikan ekstrak menggunakan *vacuum rotary evaporator* bersuhu 60°C dengan kecepatan 80 rpm selama 35 menit (Mulia *et al.*, 2018; Suri *et al.*, 2021; Illiyyin Akib *et al.*, 2021).

### 3.7.3. Pengujian Penapisan Fitokimia Terhadap Ekstrak Sebelum dan Sesudah Didelipidasi

Uji penapisan fitokimia terhadap ekstrak etanol daun jeruk purut sebelum dan sesudah dilakukan delipidasi diuji dengan serangkaian prosedur yang sama dengan langkah-langkah berikut:

#### 1. Uji Senyawa Fenol

Uji senyawa fenol dilakukan dengan menambahkan 10 mL aquadest ke dalam 1 gram ekstrak etanol daun jeruk purut dan dipanaskan selama 10 menit. Saring dalam keadaan masih panas. Setelah didiamkan dan filtrat menjadi dingin, tambahkan  $\text{FeCl}_3$  sebanyak 3 tetes. Dikatakan positif mengandung senyawa fenol apabila larutan menunjukkan perubahan warna menjadi hijau kebiruan, ungu, atau hitam pekat (Harborne, 1998; Sari & Ayati, 2018).

#### 2. Uji Senyawa Flavonoid

Sebanyak 0,5 gram ekstrak etanol daun jeruk purut dimasukkan tabung reaksi dan campurkan ke dalam 0,5 gram serbuk Mg dan 5 ml HCl pekat secara perlahan-lahan, Lakukan pengocokkan dan hasil positif akan terlihat bila terbentuknya warna merah, kuning, atau jingga dengan adanya busa (Harborne, 1998; Wahid & Safwan, 2020).

#### 3. Uji Senyawa Alkaloid

Pada masing-masing percobaan, siapkan sebanyak 0,5 gram ekstrak etanol daun jeruk purut. Untuk pengujian dengan pereaksi Mayer, ekstrak ditetaskan kloroform sebanyak 5 tetes, kemudian ditambahkan 5 tetes pereaksi mayer. Dikatakan positif mengandung alkaloid jika perubahan warna larutan menjadi warna coklat (Harborne, 1987). Pada uji Dragendrof, jika ekstrak dicampur dengan 2 tetes pereaksi Dragendrof akan muncul endapan berwarna merah atau jingga.

#### 3. Uji Senyawa Saponin

Sebanyak 1 mL ekstrak dimasukkan pada tabung reaksi dan ditambahkan 5 mL aquadest panas dan lakukan pengocokkan. Amati

buih yang terbentuk selama 10 menit. Hasil positif saponin apabila terdapat buih dengan ketinggian 1-10 cm yang stabil tidak kurang dari 10 menit serta busa yang tidak menghilang ketika ditambahkan sebanyak 2 tetes asam klorida 2 N (Wahid & Safwan, 2020; Karlina & Nasution, 2022).

#### 4. Uji Senyawa Triterpenoid

Tambahkan 2 mL ekstrak etanol daun jeruk purut dengan 10 tetes asam asetat glasial. Setelah itu tambahkan asam sulfat pekat sebanyak 2 mL melalui dinding tabung. Lakukan pengocokkan dan hasil uji positif triterpenoid apabila munculnya cincin kecoklatan atau violet (Harborne, 1998; Wahid & Safwan, 2020).

#### 5. Uji Senyawa Tanin

Sebanyak 1 mL ekstrak etanol daun jeruk purut direaksikan dengan larutan besi (III) klorida 10% sebanyak 1-2 tetes dan hasil positif apabila timbulnya warna biru tua atau hitam kehijauan (Harborne, 1998; Wahid & Safwan, 2020).

### **3.7.4. Uji Pendahuluan Ekstrak Etanol Daun Jeruk Purut Sebelum dan Sesudah Didelipidasi Terhadap Zona Hambat Pertumbuhan Bakteri *S. aureus***

Ekstrak etanol daun jeruk purut sebelum maupun sesudah didelipidasi dilakukan uji pendahuluan terhadap zona hambat pertumbuhan bakteri *S. aureus* sebagai parameter dalam membandingkan keefektifitasan daya hambat diantara keduanya sekaligus sebagai pengujian untuk menentukan konsentrasi optimum untuk pembuatan sediaan *nanospray* yang mengandung ekstrak etanol daun jeruk purut. Konsentrasi ekstrak yang digunakan ialah konsentrasi 10%, 20%, dan 40%. Pembuatan variasi konsentrasi menggunakan rumus berikut:

$$\%C = m/v$$

Dimana C merupakan persen konsentrasi, m adalah massa atau berat ekstrak kental yang ingin diencerkan, dan v berarti volume larutan yang



ingin dilakukan pengenceran. Dengan demikian, untuk pembuatan konsentrasi 10% dilakukan dengan 1 gram ekstrak kental dicukupkan dengan aquadest 10 mL; pembuatan konsentrasi 20% dilakukan dengan 2 gram ekstrak kental dicukupkan dengan aquadest 10 mL; dan pembuatan konsentrasi 40% dilakukan dengan 4 gram ekstrak kental dicukupkan dengan aquadest 10 mL (Maimunah *et al.*, 2020).

Dalam pengujian daya hambat antibakteri *S. aureus* menggunakan metode sumuran dengan kontrol positif ialah eritromisin sebagai antibiotik dalam pengobatan *acne vulgaris* (jerawat) dan sebagai pembanding; sedangkan kontrol negatif yang digunakan adalah aquadest yang merupakan larutan netral juga larutan yang digunakan dalam pembuatan konsentrasi ekstrak. Pengujian dilakukan pengulangan sebanyak 3 kali pada masing-masing konsentrasi (Rakel *et al.*, 2012; Fiana *et al.*, 2020; Marwarni & Dalimunthe, 2022; Asjur *et al.*, 2023).

### 3.7.5. Pembuatan Formula Sediaan SNEDDS dan *Nanospray* Ekstrak Etanol Daun Jeruk Purut

Formula *nanospray* ekstrak etanol daun jeruk purut menggunakan konsentrasi paling optimum dalam menghambat bakteri *S. aureus* yang telah dilakukan uji pendahuluan sebelumnya. Rancangan formula dibuat berdasarkan hasil dari beberapa sumber literatur yang menghasilkan formula terbaik.

**Tabel 5.** Formula Nanoemulsi

Bahan	Formula	Kegunaan
Ekstrak buah bakau hitam	0,5%	Zat aktif ekstrak
Tween 80	6 mL	Surfaktan
PEG 400	1 mL	Kosurfaktan
Minyak Ikan Cucut ( <i>Rhizoprionodon acutus</i> )	1 mL	Fase minyak
Aquadest	q.s.	Fase air

Sumber: Inda Setiawati *et al.* (2021)

**Tabel 6.** Formula *Footspray* Ekstrak Etanol Daun Jeruk Purut

Bahan	Formula (% b/v)	Kegunaan
Ekstrak etanol daun jeruk purut ( <i>Citrus hystrix</i> DC)	0,5%	Zat aktif ekstrak
Asam askorbat	0,2 gram	Antioksidan
Gliserin	0,2 mL	Humektan, Emmolient
Isopropil alkohol	25 mL	Fase minyak
Propilen glikol	5 mL	Humektan
Karbopol 940	0,006 gram	<i>Gelling agent</i>
NaOH	0,024 gram	Penstabil <i>gelling agent</i>
Tween 80	4,3 mL	Surfaktan
Aquadest	Ad 100 mL	Fase air

Sumber: Marwani & Dalimunthe (2022)

**Tabel 7.** Formula *Face Mist* Ekstrak Etanol Kulit Apel Hijau (*Pyrus malus* L.)

Bahan	Formula (% b/b)	Kegunaan
Ekstrak kulit apel hijau	0,5%	Zat aktif ekstrak
Gliserin	10	Humektan, Emmolient
Propilen glikol	4	Humektan
Natrium Benzoat	0,2	Pengawet
Aquadest	Ad 100 mL	Fase air

Sumber: Asjur *et al.* (2023)

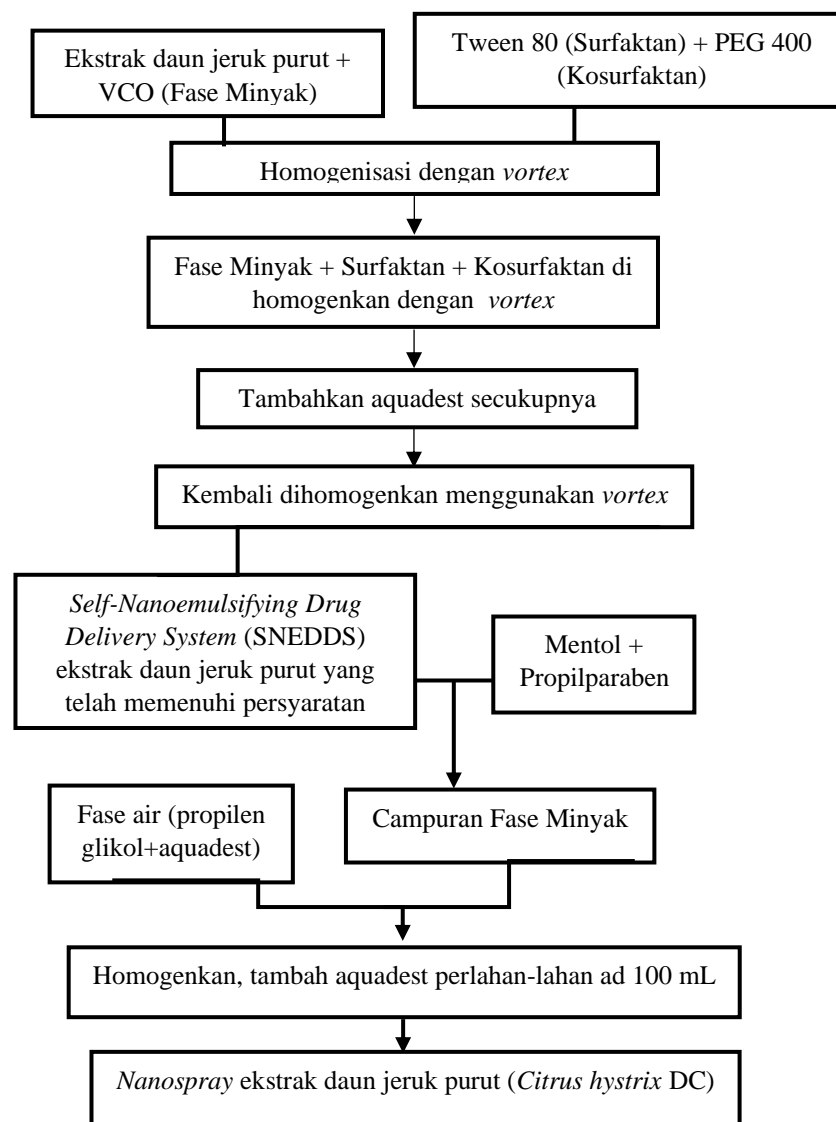
Setelah melakukan pemilihan literatur untuk mencari formula *nanospray* terbaik, berikut ini merupakan formula rancangan yang akan dijadikan sediaan *nanospray* ekstrak etanol daun jeruk purut:

**Tabel 8.** Formula *Nanospray* Ekstrak Etanol Daun Jeruk Purut

Bahan	Formula	Kegunaan
<b>Nanoemulsi</b>		
Ekstrak etanol daun jeruk purut	10 %	Zat aktif ekstrak
Tween 80	6%	Surfaktan
PEG 400	1%	Kosurfaktan
<i>Virgin Coconut Oil</i> (VCO)	1%	Fase minyak
Aquadest	q.s.	Fase air
<b>Lanjutan Untuk Jadi <i>Nanospray</i></b>		
Nanoemulsi ekstrak etanol daun jeruk purut	10 %	Formula 1 yang mengandung zat aktif
Propilparaben	0,02%	Pengawet
Propilen glikol	15%	Humektan
Mentol	0,1%	<i>Fragrance agent</i> dan <i>cooling agent</i>
Aquadest	Ad 100 mL	Basis, pelarut, fase air

Pembuatan sediaan dilakukan dengan membuat SNEDDS terlebih dahulu dengan metode emulsifikasi energi rendah. SNEDDS dibuat dengan mencampurkan ekstrak etanol daun jeruk purut ke dalam VCO sebagai fase minyak atau fase 1 dan homogenkan dengan *vortex* berkecepatan 1600 rpm. Kemudian, homogenkan fase 2 yang terdiri dari Tween 80 (surfaktan) dan PEG 400 (kosurfaktan) ke dalam vortex. Tahap akhir, tambahkan aquadest secara perlahan hingga terlihat secara visual bahwa SNEDDS telah terhomogenisasi (Handayani *et al.*, 2018; Camalia *et al.*, 2021; Kurnianto *et al.*, 2021).

Setelah SNEDDS telah dipreparasikan, lakukan terlebih dahulu uji karakteristik nanoemulsi untuk memastikan bahwa nanoemulsi yang akan dibuat memenuhi persyaratan, baik dari aspek ukuran partikel, kejernihan, maupun morfologinya. Setelah memenuhi persyaratan, SNEDDS dilanjutkan ke tahap formulasi *nanospray*. Langkah awal dalam preparasi berupa mencampurkan mentol dengan propilparaben secukupnya, kemudian tambahkan pada campuran SNEDDS hingga homogen. Pada preparasi lainnya, campurkan propilen glikol dengan aquadest secukupnya sampai terlarut. Setelah itu, tuangkan campuran fase minyak (SNEDDS + propilparaben + mentol) dengan fase air (propilen glikol+aquadest) menjadi satu sembari ditambahkan aquadest perlahan-lahan hingga 100 mL. Sediaan *nanospray* yang telah dipreparasikan kemudian dimasukkan ke dalam aplikator berupa botol *spray* dengan kapasitas 100 mL dan kedap udara dan dapat dilakukan pengujian fisik sediaan (Marwani & Dalimunthe, 2022; Asjur *et al.*, 2023).



**Gambar 15.** Skema Formulasi *Nanospray* Ekstrak Daun Jeruk Purut (*Citrus hystrix* DC) (Handayani *et al.*, 2018; Camalia *et al.*, 2021; Kurnianto *et al.*, 2021; Marwani & Dalimunthe, 2022; Asjur *et al.*, 2023).

### 3.7.6. Evaluasi Karakterisasi Ekstrak Etanol Daun Jeruk Purut

Karakterisasi merupakan parameter penting yang dilakukan pada sediaan nanoteknologi dengan tujuan untuk mengevaluasi sediaan yang dihasilkan, baik secara fisik (ukuran dan bentuk sediaan), secara kimia (kemurnian dan potensi sediaan), dan secara biologis (keamanan dan

kesesuaian sediaan secara terapeutik) (Tungadi, 2020). Karakterisasi sediaan SNEDDS daun jeruk purut meliputi:

1. Analisis Ukuran Partikel dan Indeks Polidispersitas

Pengukuran dilakukan dengan mendispersikan *sample* dengan aquadest dengan perbandingan 1:250. Setelah terdispersi, *sample* diukur tetesannya menggunakan alat *Particle Size Analyzer* (PSA). Ukuran partikel memenuhi persyaratan apabila berada pada rentang 20-500 nm. Lalu untuk nilai Indeks Polidispersitas (PI) dikatakan baik apabila berada pada rentang 0,3-0,7 (Nugroho & Sari, 2018; Meliana, 2022; S Reshma *et al.*, 2023; Zubaydah *et al.*, 2023).

2. Morfologi Partikel SNEDDS Secara Mikroskopis

Pengujian dilakukan dengan meneteskan sampel SNEDDS menggunakan pipet tetes sebanyak 1 tetes (kurang lebih 0,1 mL) pada *cover glass* kemudian letakkan di atas meja preparat. Diamati pada perbesaran 40x10 dan 100x10 dengan memutar revolver. Gambar objek yang diamati dan dilakukan perbesaran akan otomatis terpindai pada layar monitor dengan perantara OptiLab (Nursita *et al.*, 2020; Kusa *et al.*, 2022).

3. Uji Potensial Zeta

Prosedur yang dilakukan pada pengujian ini ialah mendispersikan *sample* dengan aquadest dengan perbandingan 1:250. Setelah terdispersi, *sample* diukur potensial zetanya dengan *Particle Size Analyzer* (PSA) bersamaan dengan pengujian sebelumnya, yaitu uji ukuran partikel dan indeks polidispersitas. Suatu SNEEDS dinyatakan stabil apabila potensial zeta diperoleh lebih besar dari -30 mV sampai dengan +30 mV (Nugroho & Sari, 2018; Nibras *et al.*, 2022; Suyal *et al.*, 2023).

4. Persen Transmittan

Pengukuran dilakukan dengan mendispersikan *sample* dengan aquadest dengan perbandingan 1:250. Setelah terdispersi maka dapat dilakukan pengukuran persen transmittan dengan

Spektrofotometer UV-Vis dengan panjang gelombang 650 nm (Nugroho & Sari, 2018). Persen transmittansi yang baik ialah visualisasi *sample* yang jernih dan transparan dengan rentang 90-100% termasuk ke dalam visual formulasi nanoemulsi yang berkualitas baik (Safitri *et al.*, 2019).

### **3.7.7. Evaluasi Karakterisasi SNEDDS dan Sifat Fisik Sediaan *Nanospray* Ekstrak Etanol Daun Jeruk Purut**

Evaluasi karakteristik fisik pada sediaan dilakukan untuk melihat apakah sediaan telah memenuhi persyaratan. Berikut ini serangkaian proses evaluasi *nanospray* ekstrak etanol daun jeruk purut:

#### 1. Uji Stabilitas (*Freeze Thaw Cycling*)

Pengujian tersebut dilakukan dengan cara sampel sediaan yang telah diformulasikan disimpan pada suhu dingin dengan rentang suhu 2°C-4°C selama 24 jam, setelah itu pindahkan ke dalam ruangan bersuhu 25°C selama 24 jam (keduanya terhitung dalam satu siklus). Pengujian ini dilakukan sebanyak 6 siklus dengan total 12 hari. Pengamatan berupa uji organoleptis dan uji pH dalam 3 siklus, yaitu sebelum dilakukan *freeze thaw*, setelah perlakuan 3 siklus, dan setelah siklus terakhir dilakukan (Hastuti & Sukarno, 2020; Mawarni & Dalimunthe, 2022).

##### - Uji Organoleptis

Pengujian organoleptis pada sediaan SNEDDS dilakukan dengan mengamati beberapa parameter, seperti warna, bau, dan kejernihan sediaan (Zubaydah *et al.*, 2023).

##### - Uji pH

Pengujian dapat dilakukan dengan menggunakan pH meter kepada sediaan *nanospray* (L. Pratiwi *et al.*, 2021). pH yang baik untuk kulit ialah berada pada rentang 4,5-6,5 dikarenakan aman dan minim iritasi (Asjur *et al.*, 2023).

- Uji Turbiditas

Uji turbiditas dilakukan dengan mendispersikan 100  $\mu\text{L}$  *sample* pada aquadest add 5 mL yang dihomogenkan menggunakan vortex selama 30 detik. Amati tampilan visual pada sediaan, contohnya apakah terjadi *creaming* maupun *cracking*. Sediaan diukur kejernihannya dengan Spektrofotometri UV-Vis dengan panjang gelombang 650 nm (Issusilaningtyas & Indratmoko, 2021).

### 3.7.8. Uji Aktivitas Antibakteri

Pengujian dilakukan untuk mengidentifikasi daya zona hambat yang terbentuk dari sediaan nanoemulsi dan sediaan *nanospray* yang mengandung ekstrak etanol daun jeruk purut dengan konsentrasi optimum sehingga diidentifikasi apakah sediaan yang telah dipreparasikan memiliki daya hambat terhadap bakteri *S. aureus*. Adapun tahapannya ialah:

#### 1. Sterilisasi Alat

Cuci bersih terlebih dahulu seluruh alat yang akan digunakan. Alat-alat yang terbuat dari kaca, seperti *beaker glass*, batang pengaduk, gelas ukur, dan pipet tetes untuk proses pembuatan larutan konsentrasi uji dapat disterilisasi di dalam oven bersuhu 170°C selama 1 jam. Alat-alat yang tidak kuat pemanasan langsung (seperti bahan karet) serta alat lainnya untuk uji bakteri (cawan petri) dapat disterilisasi dalam *autoclave* selama 15 menit pada suhu 121°C. Untuk alat lainnya terdapat prosedur sterilisasi yang berbeda, seperti jarum ose dan pinset dapat disterilisasi menggunakan lampu bunsen (Oktasila *et al.*, 2019; Maimunah *et al.*, 2020; Wulandari *et al.*, 2021).

#### 2. Pemiakan dan Peremajaan Bakteri *S. aureus*

Inokulasi bakteri *S. aureus* dilakukan dengan cara mengambil 1 ose bakteri uji lalu digoreskan ke dalam media *Nutrient Agar* (NA) steril

yang dalam keadaan mencair dan bersuhu sekitar 45°C-50°C. Lakukanlah prosedur ini di dalam *Laminar Air Flow* (LAF) untuk tetap dalam keadaan steril. Hasil peremajaan ini lalu diinkubasikan selama 24 jam dengan suhu 37°C (Oktavia dan Pujiyanto, 2018; Oktasila *et al.*, 2019; Maimunah *et al.*, 2020).

### 3. Pembuatan Suspensi Bakteri Uji

Bakteri yang sebelumnya telah dilakukan peremajaan diambil sebanyak satu ose lalu disuspensikan ke dalam tabung berisi 2 mL larutan NaCl 0,9% hingga mencapai kekeruhan yang sesuai dengan standar kekeruhan 0,5 Mc Farland, dimana kekeruhannya dapat dilakukan standarisasi menggunakan *nephelometer* (Maimunah *et al.*, 2020; Ningrum *et al.*, 2020).

### 4. Pengujian Aktivitas Antibakteri untuk Mendapatkan Konsentrasi Ekstrak Optimum

Pengujian aktivitas antibakteri pada *S. aureus* menggunakan metode difusi sumuran (*agar well diffusion*). Suspensi bakteri uji yang telah dibuat sebelumnya dituangkan ke dalam cawan petri dan homogenkan pada media MHA. Diamkan medium uji selama 2 hingga 4 jam pada suhu 37°C. Setelah itu, buat lubang pada media MHA sedalam 6 mm menggunakan *microtip* sebanyak 5 lubang dan angkat agar yang akan dibentuk lubang dengan menggunakan pipet steril.

Pada lubang sumuran 1, 2, dan 3 masing-masing diisi sebanyak 50µL ekstrak etanol daun jeruk purut dengan konsentrasi 10%, 20%, dan 40%. Kemudian untuk lubang sumuran 4 merupakan kontrol positif, yaitu menggunakan antibiotik eritromisin 15 µg/mL sebanyak 50µL dimana antibiotik ini merupakan salah satu terapi dalam pengobatan *acne vulgaris*. Pada lubang sumuran 5 merupakan kontrol negatif, yaitu menggunakan aquadest 50µL. Cawan petri yang telah terisi seluruh sumurannya diinkubasi selama 24 jam pada suhu 37°C. Amati



diameter zona hambat yang terbentuk menggunakan jangka sorong dan pada masing-masing konsentrasi dilakukan pengulangan sebanyak 3 kali (Nadira *et al.*, 2019; Fiana *et al.*, 2020; Utami dan Sari, 2022; Nurjannah *et al.*, 2022; Marwarni & Dalimunthe, 2022). Diameter zona hambat dihitung dengan menggunakan jangka sorong dengan mengukur diameter keseluruhan media kemudian dikurangi diameter lubang sumuran (6 mm) dengan satuan ukuran mm (Sungkar *et al.*, 2018). Diameter yang didapat kemudian dikategorikan berdasarkan kekuatan daya hambatnya (Winastri *et al.*, 2020).

#### 5. Pengujian Aktivitas Antibakteri Pada Basis Maupun Sediaan SNEDDS dan *Nanospray* Ekstrak Etanol Daun Jeruk Purut (*Citrus hystrix* DC)

Pengujian aktivitas antibakteri pada *S. aureus* menggunakan metode difusi sumuran (*agar well diffusion*). Suspensi bakteri uji yang telah dibuat sebelumnya dituangkan ke dalam cawan petri dan homogenkan pada media MHA. Diamkan medium uji selama 2 hingga 4 jam pada suhu 37°C. Setelah itu, buat lubang pada media MHA sedalam 6 mm menggunakan *microtip* sebanyak masing-masing cawan petri sebanyak 4 lubang dan angkat agar yang akan dibentuk lubang dengan menggunakan pipet steril.

Pada lubang sumuran 1 dipipet sebanyak 50µL *nanospray* ekstrak etanol daun jeruk purut yang telah dipreparasikan. Pada lubang sumuran 2 merupakan nanoemulsi ekstrak etanol daun jeruk purut sebagai pembandingan keefektivitasan antara nanoemulsi murni dengan nanoemulsi yang dikembangkan menjadi sediaan *nanospray*. Pada lubang sumuran 3 merupakan kontrol positif, yaitu menggunakan antibiotik eritromisin 15 µg/mL sebanyak 50µL. Pada lubang sumuran 4 merupakan kontrol negatif, yaitu menggunakan aquadest 50µL. Dalam pengujian cawan petri lainnya, pada lubang sumuran 1 dipipet 50µL basis *spray* tanpa ekstrak. Pada lubang sumuran 2 merupakan

SNEDDS tanpa ekstrak. Pada lubang sumuran 3 merupakan kontrol positif, yaitu menggunakan antibiotik eritromisin 15 µg/mL sebanyak 50µL, dan pada lubang sumuran 4 merupakan kontrol negatif, yaitu aquadest sebanyak 50µL.

Cawan petri yang telah terisi seluruh sumurannya diinkubasi selama 24 jam pada suhu 37°C. Amati diameter zona hambat yang terbentuk menggunakan jangka sorong dan pada masing-masing pengujian dilakukan pengulangan sebanyak 3 kali (Nadira *et al.*, 2019; Fiana *et al.*, 2020; Utami dan Sari, 2022; Nurjannah *et al.*, 2022; Marwarni & Dalimunthe, 2022). Diameter zona hambat dihitung dengan menggunakan jangka sorong dengan mengukur diameter keseluruhan media kemudian dikurangi diameter lubang sumuran (6 mm) dengan satuan ukuran mm (Sungkar *et al.*, 2018). Diameter yang didapat kemudian dikategorikan berdasarkan kekuatan daya hambatnya (Winastri *et al.*, 2020).

**Tabel 9.** Hubungan Hasil Diameter yang Didapat Terhadap Parameter Daya Hambat

Diameter	Parameter Daya Hambat
≤ 5 mm	Lemah ( <i>weak</i> )
6–10 mm	Sedang ( <i>moderate</i> )
11–20 mm	Kuat ( <i>strong</i> )
≥ 21 mm	Sangat kuat ( <i>very strong</i> )

Sumber: Winastri *et al.* (2020)

Hasil diameter zona hambat sediaan SNEDDS maupun *nanospray* ekstrak etanol daun jeruk purut yang didapat dibandingkan dengan hasil diameter zona hambat konsentrasi ekstrak daun jeruk optimum pada uji pendahuluan antibakteri sebelumnya.

#### 6. Sterilisasi Alat Pasca Dipakai dan Manajemen Limbah Bekas Pakai

Semua alat yang telah digunakan dalam penelitian uji aktivitas antibakteri sebelumnya dilakukan sterilisasi uap menggunakan *autoclave* bersuhu 121°C selama 15 menit (Maimunah *et al.*, 2020).

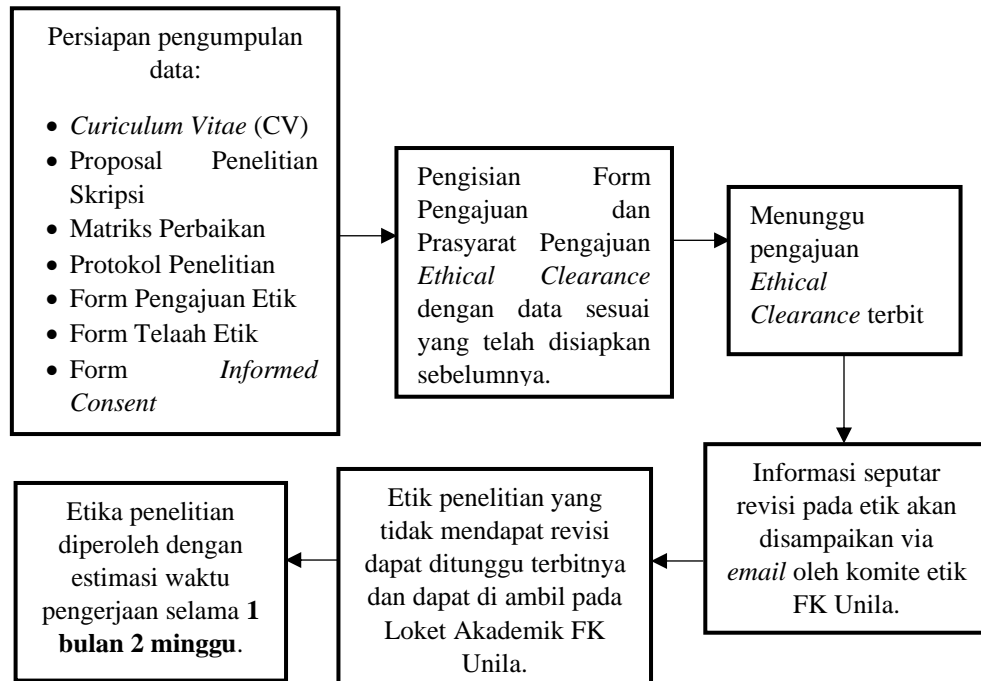
Kemudian, limbah padat yang tidak diperlukan harus dibuang di tempat khusus, yaitu plastik yang berbahan tebal atau anti bocor, dapat juga ditaruh pada *container* khusus (Aini, 2019).

### 3.8. Analisis Data

Analisis yang dilakukan pada penelitian ini dilakukan secara statistik dengan mendapatkan konsentrasi optimum untuk uji pendahuluan ekstrak etanol daun jeruk purut terdelipidasi pada konsentrasi 10%, 20%, dan 40% terhadap daya hambat bakteri *S. aureus*. Data yang diperoleh kemudian dianalisis menggunakan uji statistik. Pengujian yang pertama dilakukan ialah uji normalitas data menggunakan uji *Saphiro-Wilk* dan uji homogenitas data menggunakan uji *Levene Statistic Test* sebagai syarat uji parametrik. Apabila hasil dari uji *Saphiro-Wilk* menunjukkan nilai  $p > 0,05$  maka dikatakan bahwa data terdistribusi normal. Kemudian pada uji *Levene Statistic Test*, data dinilai homogen apabila  $p > 0,05$  dan dapat dilanjutkan dengan pengujian *One Way ANOVA*, sedangkan apabila hasil  $p < 0,05$  maka dilakukan pengujian *Kruskal-Wallis*. Analisis data selanjutnya ialah menganalisis signifikansi perbedaan dan rata-rata diameter zona hambat pertumbuhan bakteri pada tiap kelompok perlakuan. Pada kelompok pengujian yang datanya tidak homogen dilakukan uji *Post Hoc Multiple Comparisons Mann-Whitney*, sedangkan pada data yang homogen dilakukan pengujian *Post Hoc Test Least Significance Difference (LSD)*. Apabila hasil dari analisis *Post Hoc Multiple Comparisons Mann-Whitney* maupun *Post Hoc Test LSD* berupa  $p < 0,05$  untuk tiap kelompoknya, maka terdapat perbedaan yang signifikan antar kelompok uji serta kelompok kontrol perlakuan. Analisis data di atas menggunakan *software Statistical Product and Service Solutions (SPSS)* versi 25 (Ginarana *et al.*, 2020; Samputri *et al.*, 2020; Sari *et al.*, 2021; Styaningrum *et al.*, 2022).

### 3.9. Etika Penelitian

Penelitian ini mengikuti pedoman etika dan norma penelitian yang dibuktikan dengan surat persetujuan etik dari Komisi Etik Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dengan alur pengajuan sebagai berikut:



**Gambar 16.** Alur Pengajuan Etika Penelitian.

## BAB V

### SIMPULAN DAN SARAN

#### 5.1.Simpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, maka dapat disimpulkan bahwa:

1. Pada uji pendahuluan konsentrasi ekstrak etanol daun jeruk purut dengan variasi konsentrasi 10%, 20%, dan 40% didapatkan daya hambat pada masing-masing konsentrasi sebesar 3,52 mm; 5,17 mm; dan 9,3 mm pada ekstrak tidak didelipidasi. Kemudian, untuk ekstrak terdelipidasi didapatkan daya hambat sebesar 29,4 mm; 31,38 mm; dan 32,98 mm. Dengan demikian, konsentrasi optimum ekstrak yang digunakan untuk tahap formulasi selanjutnya adalah pada konsentrasi 10% terdelipidasi.
2. Sediaan *nanospray* ekstrak etanol daun jeruk purut yang didelipidasi dengan konsentrasi 10% efektif dalam aktivitasnya terhadap daya hambat bakteri *S. aureus* dengan daya hambat sebesar 27,837 mm dengan kategori sangat kuat.
3. Karakteristik SNEDDS ekstrak etanol daun jeruk purut yang didelipidasi diantaranya memiliki ukuran partikel sebesar 295,2 nm; nilai indeks polidispersitas sebesar 0,338; ukuran globul yang *sferis* atau bulat; nilai potensial zeta sebesar -11,13 mV, dan persen transmitansi sebesar 97,484%. Pada karakteristik fisik sediaan *nanospray* ekstrak etanol daun jeruk yang didelipidasi, dilakukan uji *freeze thaw* dengan hasil berupa sediaan yang homogen dan berwarna hijau jernih dengan konsistensi cair yang mudah menyebar; memiliki nilai turbiditas

98,569%; bau khas daun jeruk purut serta mentol yang diikuti dengan efek dingin pada kulit dan uji pH sebesar 5,64-5,68 pada pengamatan tiga siklus.

## 5.2.Saran

Berdasarkan simpulan pada penelitian ini, penulis memiliki beberapa saran, diantaranya:

1. Disarankan melakukan uji penapisan fitokimia lanjutan secara kuantitatif untuk membandingkan perbedaan kadar tiap senyawa metabolit sekunder yang didapatkan pada ekstrak etanol daun jeruk purut yang tidak didelipidasi maupun terdelipidasi.
2. Disarankan untuk melakukan penelitian lebih lanjut mengenai variasi konsentrasi fase minyak, surfaktan, kosurfaktan, dan fase air pada formula SNEDDS ekstrak etanol daun jeruk purut sehingga didapatkan formula yang lebih optimal dalam menghambat aktivitas berbagai macam bakteri.
3. Disarankan untuk melakukan penelitian lebih lanjut mengenai formulasi *nanospray* ekstrak etanol daun jeruk purut dengan variasi komponen bahan tambahan (eksipien) untuk mendapatkan formula yang stabil dengan aktivitas antibakteri yang optimal.
4. Disarankan pada penelitian selanjutnya untuk melakukan uji yang variatif mengenai formulasi sediaan *nanospray* ekstrak etanol daun jeruk purut, seperti uji aktivitas antioksidan, antiinflamasi, antikanker, dan lainnya.
5. Disarankan pada penelitian selanjutnya untuk melakukan evaluasi karakteristik fisik lanjutan mengenai sediaan *nanospray* ekstrak etanol daun jeruk purut, seperti uji daya sebar, uji daya letak, uji hedonitas, dan lain-lain.

## DAFTAR PUSTAKA

- Abdassah M. 2017. Nanopartikel Dengan Gelasi Ionik. *Farmaka*, 15(1), 45-52
- Adi I Kadek AS., Mulyani S., & Harsojuwomo BA. 2019. Pengaruh Penambahan pH Buffer-Ekstrak Kunyit, Ekstrak Daun Asam dan Kombinasi Ekstrak Kunyit-Daun Asam (*Curcuma domestica* Val. - *Tamarindus indica* L.) Terhadap Karakteristik Krim. *Jurnal Rekayasa dan Manajemen Agroindustri*, 7(3), 347-357
- Adjeng ANT., Sarry EP., Fitriana N., Ali M., & Suryani. 2023. Hair Growth-Promoting Activity of Hair Tonic containing Delipidated Ethanol Extract of *Capsicum frutescens* L. Leaves on Male Rabbit (*Oryctolagus cuniculus*). *Research Journal of Pharmacy and Technology*. 16 (7):3305-0. 10.52711/0974-360X.2023.00545
- Agustina W., Nurhamidah, & Handayani D. 2017. Skrining Fitokimia dan Aktivitas Antioksidan Beberapa Fraksi dari Kulit Batang Jarak (*Ricinus communis* L.). *ALOTROP Jurnal Pendidikan dan Ilmu Kimia*, 1(2), 117-122
- Aini F. 2019. Pengelolaan Sampah Medis Rumah Sakit. *Jurnal Education and Development*, 7(1):13–24.
- Amalia IA., Wahyuni D., & Fikri K. 2021. Toksisitas Ekstrak Terpurifikasi Daun Pulutan (*Urena lobata* L.) Fraksi Etanol Terhadap Mortalitas Larva Nyamuk *Aedes aegypti*, *Saintifika*, 23(2), 19-32
- Andrini AC., Martasari E., Budiyati, & L Zamzami. 2021. *Teknologi Inovatif Jeruk Sehat Nusantara*. Bogor: IPB Press.
- Anindhita MA., & Oktaviani N. 2016. Formulasi Self-nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) Ekstrak Daun Pepaya (*Carica papaya* L.) dengan *Virgin Coconut Oil* (VCO) sebagai Minyak Pembawa. *Pena Media*, 6(2), 103–111
- Anindya AL. 2018. Particle Size Analyser: Beberapa Penggunaan Instrumen Hamburan Cahaya. Seminar Nasional Instrumentasi, Kontrol dan Otomasi (SNIKO) 2018, Bandung: Indonesia

- Antonius, Melvine D., Uniarti LJ, Kartika N., Nurmanisari Vicky, V., & Whyuni E. (2021). Senyawa Alkohol dan Fenol. *Praktikum Kimia Organik Dasar*, January, 17.
- April BR., Agustin ALD., Atma CD., & Tirtasari. 2022. Deteksi Resistensi Antibiotik Bakteri *Salmonella sp* yang Diisolasi dari Ayam Layer di Sesaot Lombok Barat. *Jurnal Media Kedokteran Hewan*, 33(1), 18-25, <https://doi.org/10.20473/mkh.v33i1.2022.18-25>
- Apriliantisyah W., Haidir I., Rasfayanah, Sodiqah V., & Said MFM. 2022. Daya Hambat Ekstrak Kunyit (*Curcuma domestica* Val) terhadap bakteri *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli*. *Fakumi Medical Journal*, 2(10), 694-703
- Armadany IF., Solo MD., Utama AP., & Adjeng, NTA. (2022). Uji Aktivitas Sediaan Granul Dari Ekstrak Etanol Daun Komba-Komba (*Chromolaena odorata* L.) Sebagai Larvaida. *Journal Borneo Science Technology and Health Journal*, 2(2), 59–70.
- Arviani, Larasati D., Ramadhani MA., Vifta RL., Pujiastuti A., dkk. 2023. Farmakognisi Menelusuri Rahasia Obat dari Alam. Yayasan Kita Menulis : Jakarta
- Ashaolu T. J. (2021). Nanoemulsions for health, food, and cosmetics: a review. *Environmental Chemistry Letters*, 19(4):3381–3395. <https://doi.org/10.1007/s10311-021-01216-9>
- Asjur AV., Santi E., Musdar TA., Saputro S., & Rahman, RA. 2023. Formulasi dan Uji Aktivitas Antioksidan Sediaan Face Mist Ekstrak Etanol Kulit Apel Hijau (*Pyrus malus* L.) dengan Metode DPPH. *Jurnal Sains Dan Kesehatan*, 5(3):297–305. <https://doi.org/10.25026/jsk.v5i3.1750>
- Aspia N., Malahayati S., & Oktaviannoor H. 2024. Formulasi dan Uji Stabilitas Sediaan *Face Mist* Anti Jerawat Ekstrak Bunga Melati (*Jasminum Sambac* L.). *Jurnal Surya Medika*, 10(1), 1-7
- Astika, R. Y., Sani K, F., & Elisma. 2022. Uji Aktivitas Antiinflamasi Ekstrak Etanol Daun Kayu Manis (*Cinnamomum burmanni*) pada Mencit Putih Jantan. *Jurnal Ilmiah Manuntung*, 8(1), 14–23. <https://doi.org/10.51352/jim.v8i1.465>
- Astriani NK., Chusniasih D., & Marcella S. 2021. Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Daun Jeruk Purut (*Citrus hystrix*) Terhadap Bakteri *Escherichia coli* dan *Staphylococcus aureus*, *Jurnal Ilmu Kedokteran dan Kesehatan*, 8(3): 291-301.
- Ayoub Z., Malik SB., & Mehta A. 2020. In vitro and in vivo anticancer efficacy of *Adiantum capillus-veneris* L. against some selected human cancer cell lines



and on EAC mouse model. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research*, August, 267–274.

- Ayu G., Arirahmayanti E., Artini GA., & Ernawati DK. 2019. Perbandingan Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Kunyit (*Curcuma longa*) Dan Bawang Putih (*Allium sativum*) Terhadap *Escherichia coli* ATCC 8739. *Medika Udayana*, 8(11), 2597–8012. <https://ojs.unud.ac.id>
- Baptista PV., McCusker MP., Carvalho A., Ferreira DA., Mohan NM., Martins M., & Fernandes A R. 2018. Nano-strategies to fight multidrug resistant bacteria-"A Battle of the Titans". *Frontiers in Microbiology*, 9:1–26. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01441>
- Base NH., Arief R., & Hardiyanti SR. 2019. Evaluasi Mutu Fisik dan Uji Aktivitas Antibakteri Sediaan Gel Minyak Nilam (*Pogostemon cablin*, BENTH) Terhadap *Staphylococcus aureus*, *Jurnal Kesehatan Yamasi Makassar*, 3(2):1-9
- Batubara I., & Prastya ME. 2020. Potential Use of Indonesian Medicinal Plants for Cosmetic and Oral Health: A Review. *Jurnal Kimia Valensi*, 6(1):118–132.
- Becker K. 2018. Pathogenesis of *Staphylococcus aureus* In *Staphylococcus aureus*. Amsterdam: Elsevier Inc.
- Bitwell C., Indra S. Sen., Luke C., & Kakoma MK. 2023. A review of modern and conventional extraction techniques and their applications for extracting phytochemicals from plants. *Scientific African*, 19, e01585. <https://doi.org/10.1016/j.sciaf.2023.e01585>
- BPPP (Badan Penelitian dan Pengembangan Pertanian). 2020. *Ayo Mengenal Tanaman Obat*. Bogor: Pusat Perpustakaan dan Penyebaran Teknologi Pertanian.
- Burchum JR. 2016. *Lehne's Pharmacology for Nursing Care*. Belanda: Elsevier Saunders.
- Butar-butur MET., Padjadjaran U., Chaerunisaa A., & Padjadjaran U. 2020. Peran Pelembab dalam Mengatasi Kondisi Kulit Kering. *Majalah Farmasetika*. 6(1):56-69. <https://doi.org/10.24198/mfarmasetika.v6i1.28740>
- Caya DN., Aryani R., & Priani SE. 2020. Kajian Pustaka Pengaruh Penambahan Surfaktan dan Kosurfaktan Terhadap Karakteristik Sediaan Mikroemulsi, *Prosiding Farmasi*, 6(2), 1161-1168
- Cheung GYC., Bae JS., & Otto M. 2021. Pathogenicity and virulence of *Staphylococcus aureus*. *Virulence*, 12(1):547–569. <https://doi.org/10.1080/21505594.2021.1878688>

- CLSI. 2021. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 31 ed. CLSI Supplement M100. USA : Clinical and Laboratory Standards Institute.
- Daskar A., Utami PI., Astuti IY., & Antoni F. 2022. Formulasi dan Karakterisasi Nanopartikel Ekstrak Daun Senggani pada Berbagai Variasi Komposisi Kitosan dengan Metode Gelasi Ionik. *Jurnal Farmasi*, 1(2), 46-56
- Destiyana OY., Hajrah, & Rijai L. 2018. Formulasi Nanoemulsi Kombinasi Ekstrak Bunga Mawar (*Rosa damascena* Mill.) dan Ekstrak Umbi Bengkuang (*Pachyrhizus erosus* L.) Menggunakan Minyak Pembawa Virgin Coconut Oil (VCO), *Proceeding of Mulawarman Pharmaceuticals Conferences*, 254-259, DOI:10.25026/mpc.v8i1.331
- Dewantari R., Lintang M., & Nurmiyati. 2018. Jenis Tumbuhan yang Digunakan sebagai Obat Tradisional Di Daerah Eks- Karesidenan Surakarta. *Bioedukasi*, 11(2):118–123
- Dewi NP. 2020. Uji Kualitatif dan Kuantitatif Ekstrak Etanol Daun Awar-Awar (*Ficus septica* Burm. f) dengan Metode Spektrofotometer UV-Vis, *Acta Holist. Pharm*, 2(1), 16-24
- Effiong DE., Uwah TO., Jumbo EU., & Akpabio AE. 2019. Nanotechnology in Cosmetics: Basics, Current Trends and Safety Concerns—A Review. *Advances in Nanoparticles*, 9(1):1–22.
- Elizabeth J., Tan ST., Angelika M., Firmansyah Y., Sylvana Y., & Novendy N. 2021. Penurunan Derajat Akne Vulgaris Setelah Penggunaan Kombinasi Krim Anti Akne Di Jakarta Barat. *Jurnal Muara Sains, Teknologi, Kedokteran Dan Ilmu Kesehatan*, 5(1):19. <https://doi.org/10.24912/jmstkik.v5i1.6625>
- Engelkirk PG, Duben-Engelkirk J., Fader RC. 2020. *Burton's Microbiology for the Health Sciences*. Amerika Serikat: Jones & Bartlett Learning, LLC.
- Erwiyani AR., Gultom DSR., & Oktianti D. 2021. Penetapan Kadar Flavonoid Total Ekstrak Etanol Biji Pinang (*Areca catechu* L.) Menggunakan Metode AlCl<sub>3</sub>. *Indonesian Journal of Pharmacy and Natural Product*, 4(1), 1-7
- Fadilah AA. 2021. Hubungan Stres Psikologis Terhadap Timbulnya Akne Vulgaris. *Jurnal Ilmiah Kesehatan Sandi Husada*, 10(2):390–395. <https://doi.org/10.35816/jiskh.v10i2.625>
- Faoziyah AR., & Kurniawan. 2017. Pemanfaatan Ekstrak Daun Mangrove (*Rhizophora mucronata* sp.) dengan Variasi Pelarut Sebagai Bahan Aktif Sediaan Farmasi Terapi Anti Kanker. *Journal of Health*, 4(2), 68-74

- Fiana FM., Kiromah, NZW., & Purwanti E. 2020. Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Daun Sukun (*Artocarpus altilis*) Terhadap Bakteri *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli*. *Pharmacon: Jurnal Farmasi Indonesia*, 10–20. <https://doi.org/10.23917/pharmacon.v0i0.10108>
- Fitrianingsih S., Widodo GP., & Marlina D. 2022. Variasi Surfaktan Tween dan Kosurfaktan Propilen Glikol Pada Formulasi Mikroemulsi Topikal Terhadap Penetrasi Ibuprofen, *FITOFARMAKA: Jurnal Ilmiah Farmasi*, 12(2), 122-134
- Goering R., Dockrell H., Zuckerman M., Roitt I., & Chiodini P.L. 2012. *Mims' Medical Microbiology*. Britania Raya: Elsevier Health Sciences
- Ginarana A., Warganegara E., & Oktafany. 2020. Uji Aktivitas Antibakteri Formulasi Gel Ekstrak Daun Kelor (*Moringa oleifera*) terhadap *Staphylococcus aureus*. *Jurnal Majority*, 9:21–25. <http://juke.kedokteran.unila.ac.id/index.php/majority/article/view/2841>
- Gonzhary HZ., Warnita W., & Herawati N. 2023. Pertumbuhan Tanaman Mint (*Mentha piperita*) Pada Pemberian Pupuk Organik Cair Dengan Sistem Hidroponik. *Seminar Nasional Dies Natalis UNS tahun 2023*, 7(1), 198-207
- Habiba, S. A., Tilarso, D. P., & Putri, A. E. (2022). Pengaruh Konsentrasi Karbomer-940 pada Sediaan Emulgel Minyak Zaitun dan Ekstrak Daun Kelor. *Jurnal Sains Dan Kesehatan*, 4(2), 138–146.
- Habibie DR., & Aldo D. 2019. Sistem Pakar Untuk Identifikasi Jenis Jerawat Dengan Metode Certainty Factor. *JOINTECS (Journal of Information Technology and Computer Science)*, 4(3):79. <https://doi.org/10.31328/jointecs.v4i3.1055>
- Halimathussadiyah., Rahmawati D., & Indriyanti N. 2021. Uji Aktivitas Minyak Atsiri Daun Pala (*Myristica fragrans Houtt.*) Sebagai Antibakteri Activity. *Proceeding of Mulawarman Pharmaceuticals Conferences*, 13(6):85–91.
- Hameed A., Fatima GR., Malik K., & Muqadas A. 2019. *Scope of Nanotechnology in Cosmetics: Dermatology and Skin Care Products*. 2019(2):9–16.
- Handayani FS., Nugroho BH., & Munawiroh SZ. 2018. Optimasi Formulasi Nanoemulsi Minyak Biji Anggur Energi Rendah Dengan D-Optimal Mixture Design (DMD). *Jurnal Ilmiah Farmasi*, 14(1):17–34
- Handoyo Sahumena M., Ryan Prasetya Putrawansya L., Nafisah Tendri Adjeng, A., & Aswan M. 2019. The Self-nanoemulsifying Drug Delivery System Formulation of Mefenamic Acid. *Asian Journal of Pharmaceutics*, 13(4):287. <https://doi.org/https://dx.doi.org/10.22377/ajp.v13i04.3399>
- Hanina, H., & Baringbing, S. M. (2020). EFEKTIVITAS EKSTRAK DAUN JERUK PURUT (*Citrus hystrix*) SEBAGAI INSEKTISIDA ALAMI

TERHADAP KECOAK AMERIKA (*Periplaneta americana*) DENGAN METODE SEMPROT. *JAMBI MEDICAL JOURNAL "Jurnal Kedokteran Dan Kesehatan,"* 8(1), 8–14. <https://doi.org/10.22437/jmj.v8i1.9420>

- Harborne JB. 1998. *Methods of Plant Analysis. Phytochemical Methods.* London: Chapman & Hall.
- Harlim A. 2016. *Buku Ajar Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin.* Jakarta: FK UI.
- Hastuti D., Rohadi, & Putri AS. 2018. Rasio *n*-Heksana-Etanol terhadap Karakteristik Fisik dan Kimia Oleoresin Ampas Jahe (*Zingiber majus* Rumph) Varietas Emprit. *Jurnal Teknologi Pangan dan Hasil Penelitian.* 13 (1), 41-56
- Hastuti ED., & Sukarno S. 2020. Formulasi Sediaan Self Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) Ekstrak Etil Asetat Buah Parijoto (*Medinilla speciosa* Blume) Serta Uji Stabilitas Fisik. *Cendekia Journal of Pharmacy,* 4(2), 131–137. <https://doi.org/10.31596/cjp.v4i2.106>
- Herdiana I., Haerussana ANEM., Syahla N., Melawati., & Diniyati SN. 2023. Potensi Aktivitas Antibakteri Kombinasi Ekstrak Daun Sirih Hijau, Sirih Merah, dan Sirih Hitam Terhadap Bakteri *Propionibacterium acne*, *Jurnal Bahana Kesehatan Masyarakat,* 7(2), 52-57
- Hilary Baldwin. 2020. Oral Antibiotic Treatment Options for Acne Vulgaris. *The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology,* 13(9):26–32.
- Hudairiah NH., Rosalinda S., & Widyasanti. 2021. Formulasi Handbody Lotion (Setil Alkohol dan Karagenan) dengan Penambahan Ekstrak Delima Merah, *Teknotan,* 15(1), 41-46
- Husni E., Putri US., & Dachriyanus. 2022. Chemical Content Profile of Essential Oil from Kaffir Lime (*Citrus hystrix* DC.) in Tanah Datar Regency and Antibacterial Activity. *Proceedings of the 2nd International Conference on Contemporary Science and Clinical Pharmacy 2021 (ICCS CP 2021),* 40:174–181. <https://doi.org/10.2991/ahsr.k.211105.025>
- Hutahaen TA., & Saputri RK. 2022. Formulasi dan Uji Antioksidan Face Spray Ekstrak Buah Belimbing Wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.), *Medical SainsJurnal Ilmiah Kefarmasian,* 7(3), 439-448
- Illiyyin Akib N., Saraswati Hendra N., Eka Purnama Putri A., Indradewi Armadhani F., Nafisah Tendri Adjeng A., & Mahmudah Atul. 2021. Preparasi Fitosom Ekstrak Etanol Daun Kersen (*Muntingia Calabura* L.) Sebagai Antioksidan. *Jurnal Farmasi Sains dan Praktis,* 3(3):393-404. *Jfsp,* 7(3):2579–4558. <http://journal.ummgl.ac.id/index.php/pharmacy>
- Imasari T., & Emasari F. 2022. Deteksi Bakteri *Staphylococcus sp.* Penyebab Jerawat Dengan Tingkat Pengetahuan Perawatan Wajah Pada Siswa Kelas

XI Di SMK Negeri 1 Pagerwojo. *Jurnal Sintesis: Penelitian Sains, Terapan dan Analisisnya*, 2(2):58–65. <https://doi.org/10.56399/jst.v2i2.20>

- Inda Setiawati M., Issusilaningtyas E., & Setiyabudi L. 2021. Optimasi Formula Nanoemulsi Gel Ekstrak Buah Bakau Hitam (*Rhizophora Mucronatalamk.*) dengan Variasi Gelling Agent HPMC, Carbopol 940 dan Viscolam Mac 10. *Jurnal Ilmiah JOPHUS: Journal Of Pharmacy UMUS*, 2(02):50–61. <https://doi.org/10.46772/jophus.v2i02.431>
- Indalifiany A., Malaka MH., Fristiohady A., & Andriani R. 2021. Formulasi dan Uji Stabilitas Fisik Nanoemulgel Ekstrak Etanol Spons *Petrosia Sp.*, *Jurnal Farmasi Sains dan Praktis*, 7(3), 321-331
- Indonesia, K. K. (2017). *Farmakope Herbal Indonesia Edisi III*. Jakarta.
- Inradewi Armadany, F., Nafisah Tendri Adjeng Mallarangeng, A., & Sasta Fiyana, A. (2018). Uji Aktivitas Ekstrak Etanol Daun Komba-Komba (*Eupatorium odoratum*) Berbunga Putih dan Berbunga Kuning Sebagai Antinyamuk. *Jurnal Farmasi*, 3(2), 18–21. <https://doi.org/10.33772/pharmauho.v3i2.3536>
- Indratmoko S., Suratmi, & Issusilaningtyas E. 2021. Formulasi, Karakterisasi dan Evaluasi *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) Ekstrak Etanol Kulit Buah Nanas Sebagai Antibakteri *Streptococcus mutans*, 11(1): 12-22
- Ismawati L., Ismawati, & Destryana AR. 2021. Identifikasi Senyawa Saponin Pada Ekstrak Rumput Mutiara (*Hedyotis corimbosa* L. (Lamk)) dengan Pelarut yang Berbeda, *Prosiding SNAPP : Sosial Humaniora, Pertanian, Kesehatan dan Teknologi*, 1(1), 150-154
- Issusilaningtyas E., & Indratmoko S. 2021. Formulasi Self-Nano Emulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) Ekstrak Etanol Daun Sukun (*Artocarpus altilitis*). *FITOFARMAKA: Jurnal Ilmiah Farmasi*, 18–25.
- Istiqomah R., Lindawati NY., & Utami N. 2023. Analisis Kadar Fenolik Total dari Ekstrak Etanol dan Ekstrak Terpurifikasi Daun Oyong (*Luffa acutangula* (Linn.) Roxb). *Indonesian Journal on Medical Science*, 10(2), 158-164
- Ittiqo DH., & Agustina S. 2018. Optimasi Formulasi Gel Ekstrak Daging Limbah Tomat (*Lycopersicum esculentul* Mill) dan Uji Aktivitas Terhadap Lama Penyembuhan Luka Insisi Pada Kelinci. *Cendekia Journal of Pharmacy*, 2(2), 167-187
- Januarti IB., Wijayanti R., Wahyuningsih S., & Nisa Z. 2019. Potensi Ekstrak Terpurifikasi Daun Sirih Merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav) Sebagai Antioksidan dan Antibakteri, *JPSCR: Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 02, 60-68

- Jayani NIE & Handoyo HO. 2018. Standarisasi Simplisia Daun Tempuyung (*Sonchi folium*) Hasil Budidaya di Ubaya Training Center Trawas Mojokerto, *Journal of Pharmacy Science and Technology*, 1(1), 68-79
- Juliantoni Y., Hajrin W., & Subaidah WA. 2020. Nanoparticle Formula Optimization of Juwet Seeds Extract (*Syzygium cumini*) using Simplex Lattice Design Method, *Jurnal Biologi Tropis*, 20(3), 416-422
- Jusril NA., Abu Bakar SI., Khalil KA., Md Saad WM., Wen NK., & Adenan MI. 2022. Development and Optimization of Nanoemulsion from Ethanolic Extract of *Centella asiatica* (NanoSECA) Using D-Optimal Mixture Design to Improve Blood-Brain Barrier Permeability. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2022. <https://doi.org/10.1155/2022/3483511>
- Kakoullis L., Papachristodoulou E., Chra P., & Panos G. 2021. Mechanisms of Antibiotic Resistance in Important Gram-Positive and Gram-Negative Pathogens And Novel Antibiotic Solutions. *Antibiotics*, 10(4). <https://doi.org/10.3390/antibiotics10040415>
- Karami Z., Saghatchi Zanjani MR., & Hamidi M. 2019. Nanoemulsions in CNS Drug Delivery: Recent Developments, Impacts and Challenges. *Drug Discovery Today*, 24(5):1104–1115. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2019.03.021>
- Karlina VR., & Nasution HM. 2022. Skrining Fitokimia Dan Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Daun Jeruk Purut (*Citrus hystrix* DC) Terhadap Bakteri *Staphylococcus Aureus* dan *Escherichia Coli*. *Journal of Health and Medical Science*, 1:131–139.
- Kawiji, Khasanah, L. U., Utami, R., & Aryani, N. T. (2015). Ekstraksi Maserasi Oleoresin Daun Jeruk Purut (*Citrus hystrix* DC): Optimasi Rendemen dan Pengujian Karakteristik Mutu. *Agritech*, 35(2), 178–184.
- Kemenkes RI. 2011. Pedoman Umum Panen dan Pascapanen Tanaman Obat. *Badan Litbang Kesehatan Balai Besar Penelitian Dan Pengembangan Tanaman Obat Tradisional*, 53(9), 1–50.
- Kemenkes RI. 2024. *e-Farmakope Indonesia*. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI
- Klau, M. H. C., & Hesturini, R. J. (2021). Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun Dandang Gendis (*Clinacanthus nutans* (Burm F) Lindau) Terhadap Daya Analgetik Dan Gambaran Makroskopis Lambung Mencit. *Jurnal Farmasi & Sains Indonesia*, 4(1), 6–12. <https://doi.org/10.52216/jfsi.v4i1.59>
- Kurnianto E., Rahman IR., Kartikasari D., & Hairunnisa. 2021. Formulasi *Lotion* Ekstrak Terpurifikasi Daun Kenikir (*Cosmos caudatus* Kunth). *Jurnal Insan Farmasi Indonesia*, 4(2), 186-194

- Kusa SR., Naiu AS., & Yusuf N. 2022. Karakteristik Kolagen Kulit Tuna Sirip Kuning (*Thunnus albacares*) Pada Waktu Hidro-Ekstraksi Berbeda dan Potensi Dalam Bentuk Sediaan Nanokolagen. *Media Teknologi Hasil Perikanan*, 10(2), 107-116
- Kusumawati E., Wahyuningsih I., & Khasnah N. 2021. Pengembangan Self Nano Emulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) Ekstrak Daun Senggugu (*Clerodendron serratum [L.] Spr.*). *Jurnal Ilmiah Manuntung*, 7(1):57–65.
- Legiawati L., Halim PA., Fitriani M., Hikmahrachim HG., & Lim HW. 2023. Microbiomes in Acne Vulgaris and Their Susceptibility to Antibiotics in Indonesia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Antibiotics*, 12(1). <https://doi.org/10.3390/antibiotics12010145>
- Leny, Hanum SF., Wati SNE., & Sundari L. 2020. Formulasi dan Uji Aktivitas Antibakteri Sediaan Spray Mikroemulsi Ekstrak Daun Pepaya (*Carica papaya L.*) terhadap *Staphylococcus epidermidis*. *Health Sciences and Pharmacy Journal*, 4(2):60–65.
- Les, LH., Isnaeni., & Soeratri, W. 2019. Aktivitas Antibakteri dan Stabilitas Sediaan Gel Minyak Atsiri Daun Jeruk Purut (*Citrus hystrix folium*). *Jurnal Farmasi dan Ilmu Kefarmasian Indonesia*. 6(2): 74-80
- Lestari S., Aryani RD., & Palupi D. 2021. Pengaruh Ketinggian Tempat Tumbuh Terhadap Kandungan Fitokimia dan Antioksidan Ekstrak Akar Sawi Langit (*Vernonia cinerea L.*), *Biotropic The Journal of Tropical Biology*, 5(2), 84-93
- Linz MS., Mattappallil A., Finkel D., & Parker D. 2023. Clinical Impact of *Staphylococcus aureus* Skin and Soft Tissue Infections. *Antibiotics*, 12(3). <https://doi.org/10.3390/antibiotics12030557>
- Liu Q., Huang H., Chen H., Lin J., & Wang Q. 2019. Food-grade nanoemulsions: Preparation, stability and application in encapsulation of bioactive compounds. *Molecules*, 24(23):1–37. <https://doi.org/10.3390/molecules24234242>
- Luthfiyana N., Bija S., Anwar E., Laksmiawati DR., & Rosalinda GL. 2022. Characteristics and activity of chitosan from mud crab shells on acne bacteria: *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis* and *Propionibacterium acnes*. *Biodiversitas*, 23(12):6645–6651. <https://doi.org/10.13057/biodiv/d231263>
- Maharini, Rismarika, & Yusnelti. 2020. Pengaruh konsentrasi PEG 400 sebagai kosurfaktan pada formulasi nanoemulsi minyak kepayang. *Chempublish Journal*, 5(1):1–14. <https://doi.org/10.22437/chp.v5i1.7604>
- Mahfouz AA., Said HS., Elfeky SM., & Shaaban MI. 2023. Inhibition of Erythromycin and Erythromycin-Induced Resistance among

*Staphylococcus aureus* Clinical Isolates. *Antibiotics*, 12(3).  
<https://doi.org/10.3390/antibiotics12030503>

- Maimunah S., Rayhana R., & Silalahi YCE. 2020. Antibacterial Activity Extract of Leaves of Kaffir Lime (*Citrus hystrix* DC) Againsts of *Staphylococcus aureus* Bacteria. *Jurnal Pembelajaran Dan Biologi Nukleus*, 6(2):129–138. <https://doi.org/10.36987/jpbn.v6i2.1767>
- Malik A., Ahmad AR., & Najib A. 2017. Pengujian Aktivitas Antioksidan Ekstrak Terpurifikasi Daun The Hijau dan Jati Belanda. *Jurnal Fitofarmaka Indonesia*, 4(2), 238-240
- Mardiyanto., Untari B., Anjani R., & Annuria N.F. (2020). Solid Self Nano Emulsifying Drug Delivery System (Solid SNEDDS) of Mefenamic Acid: Formula Optimization Using Aerosil®-200 and Avicel® Ph-101 with Factorial Design. *International Research Journal of Pharmacy*, 11(2):25–31. <https://doi.org/10.7897/2230-8407.110215>
- Marfuah I., Dewi EN., & Rianingsih L. 2018. Kajian Potensi Ekstrak Anggur Laut (*Caulerpa racemosa*) Sebagai Antibakteri Terhadap Bakteri *Escherichia coli* dan *Staphylococcus aureus*. *Jurnal Pengolahan dan Bioteknologi Hasil Perikanan*, 7(1):7-14. <http://www.ejournal-s1.undip.ac.id/index.php/jpbhp>
- Maria Y., Hutahaen TA., & Basith A. 2023. Formulasi dan Evaluasi Sediaan *Face Mist Spray* Minyak Atsiri Serai Dapur (*Cymbopogon citratus*) Sebagai Pelembab, *Indonesian Journal of Health Science*, 3(2). 320-326
- Maromon Y., Pakan PD., & Agnes MED. 2020. Uji Aktivitas Anti Bakteri Minyak Kelapa Murni (*Virgin Coconut Oil*) Terhadap Pertumbuhan Bakteri *Staphylococcus aureus* Secara *In Vitro*, *Cendana Medical Journal*, 20(2): 250-256
- Marwarni R., & Dalimunthe GI. 2022. Formulasi Foot Spray Ekstrak Daun Jeruk Purut (*Citrus Hystrix D.C.*) Sebagai Penghilang Bau Kaki Serta Uji Aktivitas Antibakteri. *Farmasainkes: Jurnal Farmasi, Sains, Dan Kesehatan*, 1(2):90–99. <https://doi.org/10.32696/fjfsk.v1i2.1103>
- Masadi YI., Lestari T., & Dewi IK. 2018. Identifikasi Kualitatif Senyawa Terpenoid Ekstrak N- Heksana Sediaan Losion Daun Jeruk Purut (*Citrus Hystrix* DC). *Jurnal Kebidanan Dan Kesehatan Tradisional*, 3(1):32–40. <https://doi.org/10.37341/jkkt.v3i1.63>
- Masyitah, Arief II., & Suryati T. 2016. Kandungan gizi dan Organoleptik Sie Reuboh dengan Penambahan Cuka Aren (*Arenga pinnata*) dan Daun Jeruk Purut (*Citrus hystrix*) pada Konsentrasi yang Berbeda. *Jurnal Ilmu Produksi dan Teknologi Hasil Peternakan*, 4(1), 239-245
- Maulidah E., Thuraidah A., & Lutpiatina L. 2020. Bactericidal Potential of Extract *Citrus Hystrix D.C.* Leaf Powder on *Staphylococcus aureus* and *Salmonella*



*typhi*. *Jurnal Skala Kesehatan*, 12(1):1–7.  
<https://doi.org/10.31964/jsk.v11i2.279>

- Maulina N. 2021. Pengaruh Pemberian Enhancer Mentol Terhadap Karakteristik Sediaan Natrium Diklofenak Dalam Basis Gel Carbomer-940. *FARMASI: Jurnal Sains Farmasi*, 2(2), 22-27
- Meliana Devi, A., Fikri Hidayat, A., & Ega Priani, S. 2020. Formulasi Sediaan Spray Gel Mengandung Nanoemulsi Minyak Cengkeh (*Syzigium Aromaticum* L.) untuk Kandidiasis Oral. *Prosiding Farmasi*, 6(2):567–574. <http://dx.doi.org/10.29313/v6i2.23332>
- Meliana Y. 2022. *Peran Teknologi Nanoemulsi Untuk Pengembangan Mutu Kosmetik dari Herbal Asli Indonesia*. Jakarta: Badan Riset dan Inovasi Nasional
- Merlina. 2021. Pengembangan Kinerja Mikroskop Binokular Menjadi Mikroskop Berkamera untuk Alat Praktikum dan Penelitian, *Indonesian Journal of Laboratory*, 4(1): 15-20
- Mikusanti M., Elsa Fitria Apriani EFA., & Bama Bihurinin AH. 2023. Optimization of Tween 80 and PEG-400 Concentration in Indonesian Virgin Coconut Oil Nanoemulsion as Antibacterial Against *Staphylococcus aureus*. *Sains Malaysiana*, 52(4):1259–1272. <https://doi.org/10.17576/jsm-2023-5204-17>
- Milala SCBS., & Nasution MP. 2023. Uji Antibakteri Formulasi Sediaan Hand Soap Ekstrak Etanol Daun Jeruk Purut (*Citrus Hystrix* DC) Terhadap Bakteri *Staphylococcus Aureus*. *Journal of Health and Medical Science*, 2(2):16-27.
- Mohd-Setapar SH., John CP., Mohd-Nasir H., Azim MM., Ahmad A., & Alshammari MB. 2022. Application of Nanotechnology Incorporated with Natural Ingredients in Natural Cosmetics. *Cosmetics*, 9(6). <https://doi.org/10.3390/cosmetics9060110>
- Mukherjee PK. 2019. *Quality Control and Evaluation of Herbal Drugs: Evaluating Natural Products and Traditional Medicine*. Belanda: Elsevier Science.
- Mulia K., AM Rosalia., & Krisanti E. 2018. Formulation and Characterization of Nanoemulgel Mangosteen Extract in Virgin Coconut Oil for Topical Formulation. *Materials Science Forum*, 156 RSCE, 1-7. <https://doi.org/10.1051/mateconf/201815601013>
- Muteeb G. 2023. Nanotechnology—A Light of Hope for Combating Antibiotic Resistance. *Microorganisms*, 11(6):1489. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11061489>
- Nababan H., Simanjuntak HA., & Gurning K. 2020. Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Herba Tumbuhan Balsem (*Polygala paniculata* L.)

Terhadap Bakteri *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli*, *Jurnal Biologica Samudra*, 2(1), 60-65

- Nadeak BY., & Made Birawan I. 2022. The Selection of Moisturizer for Treatment of Atopic Dermatitis. *Medical Journal : Jurnal Berkala Ilmiah Kedokteran*, 5(1):30–39.
- Nadira F., Izzah N., & Yusof H. 2019. Phytochemical profiles and Antimicrobial activity of *Citrus hystrix* DC. ( Kaffir lime ) leaves extract against selected bacterial gastrointestinal pathogens. *BULETIN*. 3(2):1–6.
- Nasyanka AL., Na'imah J., & Aulia R. 2022. *Pengantar Fitokimia D3 Farmasi*. Pasuruan: Penerbit Qiara Media.
- National Center for Biotechnology Information. 2023. PubChem Compound Summary for CID 962, Water.
- Nayak AK., Hasnain MS., Aminabhavi TM., & Torchillin VP. 2022. *Systems of Nanovesicular Drug Delivery*. Belanda: Elsevier Science.
- Nendissa SJ., & Nendissa DM. 2021. Test for the Antibacterial Inhibition of Kaffir Lime Leaf (*Citrus hystrix* D.C) Extract Against Pathogen Bacteria in Improving Food Safety. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*, 883(1). <https://doi.org/10.1088/1755-1315/883/1/012056>
- Nibras GU., Noval, Alawiyah T. 2022. Formulasi dan Evaluasi Sediaan Nanomouthwash Ekstrak Rimpang Kunyit (*Curcuma domestica* Val.) Sebagai Pengobatan Sariawan. *FARMASIS: Jurnal Sains Farmasi*, 3(2), 76-85
- Ningrum WA., Ramadanti M., & Muthoharoh A. 2020. Uji Aktivitas Antibakteri Kombinasi Ekstrak Etanol Daun Belimbing Wuluh (*Averrhoa Blimbi* Linn.) dan Ekstrak Etanol Daun Blimbing Manis (*Averrhoacarambola* Linn.) Terhadap Daya Hambat *Staphylococcus Aureus*. *Cendekia Journal of Pharmacy*. 4(1):46-51. <http://cjp.jurnal.stikescendekiautamakudus.ac.id>
- Ningsih IY. 2022. Saintifikasi Jamu Penanganan Pasca Panen. *Petrus*, 53(4), 130.
- Novema AP & Ramadhani MA. 2022. Aktivitas Antibakteri Ekstrak Kasar dan Terpurifikasi Daun Cengkeh (*Syzygium aromaticum*) terhadap *Escherichia coli* dan *Staphylococcus aureus*, *Borobudur Pharmacy Review*, 2(1), 8-14
- Nugroho BH., & Sari NP. 2018. Fomulasi *Self Nano Emulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) Ekstrak Daun Karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa* (Ait.) Hassk). *Jurnal Ilmiah Farmasi*, 14(1):1–8. <https://doi.org/10.20885/jif.vol14.iss1.art1>
- Nugroho BH., Citrariana S., Sari IN., Oktari RN., & Munawwarah. 2017. Formulasi dan Evaluasi SNEDDS (Self Nanoemulsifying Drug Delivery System)

Ekstrak Daun Pepaya (*Carica papaya* L.) Sebagai Analgesik, *Jurnal Ilmiah Farmasi*, 13(2), 77-85

- Nuralifah, Armadany FI., Parawansah, & Pratiwi A. 2018. Uji Aktivitas Antibakteri Sediaan Krim Anti Jerawat Ekstrak Etanol Terpurifikasi Daun Sirih (*Piper betle* L.) dengan Basis Vanishing Cream Terhadap *Propionibacterium acne*. *Pharmauho*, 4(2), 30-35
- Nurjanah S., Rosi DM., Fathoni RP., Zain S., Widyasanti A., & Putri LK. 2019. Aktivitas Antibakteri Minyak Nilam (*Pogostemon cablin* Benth) Pada Beberapa Tingkat Kadar *Patchouli Alcohol*, *Jurnal Teknologi Industri Pertanian*, 29 (3), 240-246
- Nurjannah I., Ayu B., Mustariani A., & Suryani N. 2022. Skrining Fitokimia dan Uji Antibakteri Ekstrak Kombinasi Daun Jeruk Purut (*Citrus hystrix*) dan Kelor (*Moringa Oleifera* L.) Sebagai Zat Aktif Pada Sabun Antibakteri. *Spin*, 4(1):23–36. <https://doi.org/10.20414/spin.v4i1.4801>
- Nursita IW., Busono W., Huda AN., Irsyammawati A., Ndaru PH dkk. 2020. *Biologi Peternakan*, Malang: UB Press
- Ochsner A., Ismail A., Zulkipli FN., & Daril MAM. 2023. *Materials Innovations and Solutions in Science and Technology: With a Focus on Tropical Plant Biomaterials*. Jerman: Springer Nature Switzerland.
- Okta Dody Muzuka M., Danimayostu AA., & Iswarin SJ. 2018. Uji Antioksidan Etosom Ekstrak Daun Jeruk Purut (*Citrus hystrix* D.C.) sebagai Anti Penuaan Kulit dengan Metode DPPH. *Pharmaceutical Journal of Indonesia*, 3(2):39–44. <https://doi.org/10.21776/ub.pji.2017.003.02.1>
- Oktasila D., Nurhamidah., & Handayani D. 2019. Uji Aktivitas Antibakteri Daun Jeruk Kalamansi (*Citrofortunella microcarpa*) Terhadap Bakteri *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli*. *Jurnal Pendidikan dan Ilmu Kimia*, 3(2):158-169.
- Oktavia N., & Pujiyanto S. 2018. Isolasi dan Uji Antagonisme Bakteri Endofit Tapak Dara (*Catharanthus Roseus*, L.) Terhadap Bakteri *Escherichia coli* dan *Staphylococcus aureus*. *J. Berkala Bioteknologi*, 1(1):6–12.
- Oktoba Z., Moektiwardoyo M., & Mustarichie R. 2018. In Vivo Hair Growth Stimulating Activity of Ethanol Extract and Its Fractions From Rampai Lampung (*Lycopersicon Esculentum* Mill.) Leaves. *International Research Journal Of Pharmacy*, 9(9):87–92. <https://doi.org/10.7897/2230-8407.099193>
- Otto M. 2014. *Staphylococcus epidermidis* Pathogenesis. *Methods in Molecular Biology*, 1106:17–31. [https://doi.org/10.1007/978-1-62703-736-5\\_2](https://doi.org/10.1007/978-1-62703-736-5_2)

- Paijo ARH., Indriawan, RT., Karisoh, MR., Susmantoyo APM., Suryanto E., & Runtuwene MRJ. 2021. Kemampuan Ekstrak Sekuensial Daging Buah Pala Sebagai Agen Hipoglikemik Untuk Penyerapan Glukosa. *Chemistry Progress*, 14(2), 101. <https://doi.org/10.35799/cp.14.2.2021.37114>
- Pambudi, R. R. K., Ariastuti, R., & Ahwan, A. (2023). Formulasi Nanoemulgel Ekstrak Biji Kopi Robusta (*Coffea canephora Pierre*) Dengan Variasi Gelling Agent Sebagai Antioksidan. *Jurnal Farmasi Indonesia*, 20(1), 11–23. <https://doi.org/10.31001/jfi.v20i1.1518>
- Pareda NK., Edy HJ., & Lebang JS. 2020. Formulasi dan Uji Aktivitas Antibakteri Sabun Cair Kombinasi Ekstrak Etanol Daun Jati (*Tectona Grandis* Linn.F.) dan Daun Ekor Kucing (*Acalypha Hispida* burm.F.) Terhadap Bakteri *Staphylococcus aureus*, *Pharmakon*, 9(4), 558-571
- Parija SC. 2009. *Textbook of Microbiology & Immunology*. India: Elsevier India Pvt. Limited.
- Prastiwi R., Siska, & Marlita N. 2017. Parameter Fisikokimia dan Analisis Kadar *Allyl Disulfide* dalam Ekstrak Etanol 70% Bawang Putih (*Allium sativum* L.) dengan Perbandingan Daerah Tempat Tumbuh Parameter. *Pharmaceutical Sciences and Research*. 4(1), 32-47
- Pratama Y., Mahardika RG., & Adisyahputra. 2021. Antibacterial Activity of Nanoemulsion STEM Fraction Pucuk Idat (*Cratoxylum glaucum*). *EduChemia (Jurnal Kimia dan Pendidikan)*, 6(2), 208-218
- Pratiwi FA., Amal S., & Susilowati F. 2018. Variasi Jenis Humektan Pada Formulasi Sediaan Masker Gel Peel Off Ekstrak Kulit Buah Pisang Kepok (*Musa paradisiaca pericarpium*). *Pharmaceutical Journal of Islamic Pharmacy*, 2(2):31. <https://doi.org/10.21111/pharmasipha.v2i2.2778>
- Pratiwi L., Sari R., & Apridamayanti P. 2021. Design and Characterization of Nanospray With Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System Using Sinergistic Combination of *Melastoma malabathricum l.* Fraction and Gentamicin. *International Journal of Applied Pharmaceutics*, 13(2):254–263. <https://doi.org/10.22159/ijap.2021v13i2.40094>
- Pratiwi MW., Wijaya TH., Sumayyah S., & Kurniawan DW. 2023. Narrative Review: Herbal Nanospray Sebagai Anti-Aging. *Majalah Farmasetika*, 8(3):267. <https://doi.org/10.24198/mfarmasetika.v8i3.45705>
- Prihantini M., Zulfa E., Prastiwi LD., & Yulianti ID. 2019. Pengaruh Waktu Ultrasonikasi Terhadap Karakteristik Fisika Nanopartikel Kitosan Ekstrak Etanol Daun Suji (*Pleomele angustifolia*) dan Uji Stabilitas Fisika Menggunakan Metode *Cycling Test*, *Jurnal Ilmu Farmasi dan Farmasi Klinik (JIFFK)*, 16(2), 125-133
- Prisnanda, Y. A., & Wulandari, D. (2022). Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Daun Jeruk Purut (*Citrus hystrix*) Terhadap Bakteri *Salmonella typhi*.

*EduNaturalia: Jurnal Biologi Dan Kependidikan Biologi*, 3(2), 86.  
<https://doi.org/10.26418/edunaturalia.v3i2.59475>

- Purnamasari R. 2020. Formulasi Sediaan Gel Minyak kelapa atau VCO (Virgin Coconut Oil) yang Digunakan Sebagai Pelembab Wajah. *Jurnal Kesehatan Luwu Raya*, 6(2):37–43.
- Purnomo HY. & Azzahra F. 2021. Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Daun Alpukat (*Persea americana* Mill.) Terhadap Bakteri *Pseudomonas aeruginosa*, *AKFARINDO*, 6(2), 7-14
- Puspa OE., Syahbanu I., Wibowo MA. 2017. Uji Fitokimia dan Toksisitas Minyak Atsiri Daun Pala (*Myristica fragans* Houtt) dari Pulau Lemukutan, *Jurnal Untan*, 6(2), 1-6
- Puspitasari AD & Pramono S. 2015. Perbandingan Metode Pembuatan Ekstrak Terpurifikasi *Bee Propolis* dari Lebah Madu (*Apis mellifera*) Berdasarkan Kadar Flavonoid Total Dihitung Sebagai Rutin, *Trad. Med. J*, 20(2), 76-81
- Puspitasari DA., Rahmawati N., Putri NK., & Pradipta MF. 2022. Nanoemulsi Ekstrak Wortel dan Virgin Coconut Oil sebagai suplemen ProVitamin A untuk Mencegah Kekurangan Vitamin A, *Agritech*, 42(1), 65-74
- Puspitasari F., Saraswati I., & Wulandari F. 2023. Formulasi dan Evaluasi Fisik Sediaan Emulgel Ekstrak Daun Kelor (*Moringa oleifera* Lam.) Sebagai Antioksidan Dengan *Gelling Agent* HPMC. *Journal of Research in Pharmacy*, 3(1), 36-44
- Pusushottam MD., Padmaja N., & Rao AV. 2021. Bacterial Aetiology and Susceptibility of Pathogens Associated with Acne Vulgaris. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 7–10.  
<https://doi.org/10.7860/jcdr/2021/49350.15512>
- Putri RM., Wahyuni D., & Fikri K. 2022. Perbandingan Toksisitas Supernatan dan Endapan Ekstrak Terpurifikasi Daun Mindi (*Melia Azedarach* L.) terhadap Mortalitas Larva Nyamuk *Aedes Aegypti* L., *Saintifika*, 24(1), 42-54
- Putri PA., Chatri M., Advinda L., & Violita. 2023. Karakteristik Saponin Senyawa Metabolit Sekunder pada Tumbuhan. *Serambi Biologi*, 8(2), 251-258
- Qisti BWK., Nurahmanto D., & Rosyidi VA. 2018. Optimasi Propilen Glikol dan Etanol sebagai Peningkat Penetrasi Ibuprofen dalam Sediaan Gel dengan Metode *Simplex Lattice Design*, *e-Jurnal Pustaka Kesehatan*, 6(1), 11-17
- Qiu XL., Fan ZR., Liu YY., Wang DF., Wang SX., & Li CX. 2021. Preparation and Evaluation of a Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System Loaded With Heparin Phospholipid Complex. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(8). <https://doi.org/10.3390/ijms22084077>

- Qomara WF., Musfiroh I., & Wijayanti R. 2023. *Review : Evaluasi Stabilitas dan Inkompatibilitas Sediaan Oral Liquid. Majalah Farmasetika, 8(3).* 209-223
- Qonitah F., Ariastuti R., Ahwan Maharani P., & Wuri NA. 2022. Skrinning Fitokimia Ekstrak Etanol Daun Jeruk Purut (*Citrus hystrix*) dari Kabupaten Klaten. *Jurnal Uniba Gema, 34(01):*47–51.
- Rachmawati PA., Novita D., Rizqiyyah FN., Malichah, Constanty IC., & Prastika RA. 2018. Biodegradable Detergen dari Saponin Daun Waru dan Ekstraksi Bunga Tanjung, *Indonesian Chemistry and Application Journal, 2(2),* 1-4
- Rahma TC., & Nugraha DF. 2021. Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Kulit Kayu Laban (*Vitex pubescens Vahl*) terhadap bakteri *Escherichia coli*. *Journal Pharmaceutical Care and Sciences, 1(1):*94–101. <https://doi.org/10.33859/jpcs.v1i1.36>
- Rahmadeni Y., Febria FA., & Bakhtiar A. 2019. Potensi Pakih Sipasan (*Blechnum orientale*) sebagai Antibakteri Terhadap *Staphylococcus aureus* dan *Methicillin Resistant Staphylococcus aureus*. *Journal of Biological Sciences, 6(2):*224-229. <https://ojs.unud.ac.id/index.php/metamorfosa/article/view/35423>
- Rahman IW., RN Risky NF, Ka'bah, Kritiana HN., & Ayusti. 2022. Potensi Ekstrak Daun Jambu Biji (*Psidium guajava*) dalam Menghambat Pertumbuhan *Serratia marcescens*, *Jurnal Ilmu Alam dan Lingkungan, 13(1),* 14-22
- Rakel D. 2012. *Integrative Medicine*. Britania Raya: Elsevier Saunders.
- Ramayani, S. L., Nugraheni, D. H., & Wicaksono, A. R. E. (2021). Pengaruh Metode Ekstraksi Terhadap Kadar Total Fenolik dan Kadar Total Flavonoid Daun Talas (*Colocasia esculenta L.*). *Jurnal Farmasi (Journal of Pharmacy), 10(1),* 11–16. <https://doi.org/10.37013/jf.v10i1.115>
- Rathore C., Hemrajani C., Sharma AK., Gupta PK., Jha NK., Aljabali AAA., Gupta G., Singh SK., Yang JC., Dwivedi RP., Dua K., Chellappan DK., Negi P., & Tambuwala MM. 2023. Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) Mediated Improved Oral Bioavailability of Thymoquinone: Optimization, Characterization, Pharmacokinetic, and Hepatotoxicity Studies. *Drug Delivery and Translational Research, 13(1):*292–307. <https://doi.org/10.1007/s13346-022-01193-8>
- Retnaningsih A., Primadiamanti A., & Febrianti A. 2019. Uji Daya Hambat Ekstrak Etanol Daun Ungu (*Graptophyllum pictum (L.) GRIFF*) Terhadap Bakteri *Staphylococcus epidermidis* dan Bakteri *Propionibacterium acnes* Penyebab Jerawat Dengan Metode Cakram, *Jurnal Analisis Farmasi, 4(1),* 1-9
- Rijai L. 2016. Senyawa Glikosida Sebagai Bahan Farmasi Potensial Secara Kinetik. *J. Trop. Pharm. Chem, 3(3),* 213-218

- Rina Wahyuni, Guswandi, H. R. (2014). Pengaruh Cara Pengeringan Dengan Oven, Kering Angin dan Cahaya Matahari Langsung Terhadap Mutu Simplisia Herba Sambiloto. *Fakultas Farmasi Universitas Andalas (UNAND) Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi (STIFARM) Padang*, 6(2), 126–133.
- Rizki SA., Latief M., Fitriyaningsih, & Rahman H. 2021. Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak *n*-Heksan, Etil Asetat, dan Etanol Daun Durian (*Durio zibethinus* Linn.) Terhadap Bakteri *Propionibacterium acnes* dan *Staphylococcus epidermidis*. *Jmj Special Issues JAMHESIC*: 442–457
- Rowe RC, Sheskey PJ, dan Quinn ME. 2009. *Handbook of Pharmaceutical Excipients. Edisi ke-8*. London: Pharmaceutical Press.
- Rusli NR., Fauziah Y. & Yusdin E. 2022. Formulasi Lotion Ekstrak Daun *Meistera chinensis* Sebagai Tabir Surya. *Jurnal Inovasi Pendidikan Dan Sains*, 4(2): 37-46
- S Reshma., D Vinay Kumar., & K Srinivas Reddy. 2023. Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 79(2), 165–171. <https://doi.org/10.47583/ijpsrr.2023.v79i02.026>
- Sa'ad M., Saputri ADS., & Rahmawati S. 2023. Penetapan Kadar Flavonoid dan Fenolik Total Ekstrak Etanol Kasar dan Terpurifikasi Herba Suruhan (*Peperomia pellucida*). *Jurnal Farmasetis*, 12(4), 441-448
- Sadiyah HH., Cahyadi AI., & Windria S. 2022. Kajian Daun Sirih Hijau (*Piper betle* L) Sebagai Antibakteri. *Jurnal Sain Veteriner*, 40(2):128. <https://doi.org/10.22146/jsv.58745>
- Safaya M., & Rotliwala YC. 2020. Nanoemulsions: A Review on Low Energy Formulation Methods, Characterization, Applications and Optimization Technique. *Materials Today: Proceedings*, 27:454–459. <https://doi.org/10.1016/j.matpr.2019.11.267>
- Safitri CINH & Kharisma DNI. 2020. Formulasi dan Uji Mutu Fisik Sediaan Gel Ekstrak Bekatul (*Oryza sativa* L.), *Prosiding SNPBS (Seminar Nasional Pendidikan Biologi dan Saintek)*, p-ISSN: 2527-533X
- Safitri D., Samsiar A., Astuti DY., & Roanisca O. 2019. Nanoemulsi Ekstrak Daun Pelawan (*Tristaniopsis merguensis*) Sebagai Antibakteri (*Escherichia coli* dan *Staphylococcus aureus*) menggunakan Microwave Assisted Extraction (MAE). *Prosiding Seminar Nasional Penelitian & Pengabdian Pada Masyarakat*, 3:20–23.
- Safitri A., & Roosdiana A. 2021. *Biokimia Bahan Alam: Analisis dan Fungsi*. Malang: Media Nusa Creative (MNC Publishing).

- Safrina D., & Joko W. 2018. Pengaruh Ketinggian Tempat Tumbuh dan Pengeringan Terhadap Flavonoid Total Sambang Colok (*Iresine Herbstii*). *Jurnal Penelitian Pascapanen Pertanian*. 15(3): 147–154.
- Sahumena MH. & Suryani. 2022. Formulasi *Self Nano-Emulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) Ibuprofen dengan VCO dan Kombinasi Surfaktan. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Education (e-Journal)*, 2(3), 239-246
- Saifuddin F., & Husnidar. 2018. Uji Konsentrasi Hambat Minimal Daun Jeruk Purut (*Citrus hystrix*) Terhadap Pertumbuhan *Staphylococcus aureus* Pada Ikan Bandeng (*Chanos chanos*) (Studi In Vitro). *Prosiding Seminar Nasional Biotik 2018*, 594–599.
- Samputri RD., Toemon AN., & Widayanti R. 2020. Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Biji Kamandrah (*Croton tiglium* L.) Terhadap Pertumbuhan *Salmonella typhi* dengan Metode Difusi Cakram (Kirby-Bauer), *Herb-Medicine Journal*, 3(3), 19-33
- Saptarini O., & Rahmawati I. 2021. Pengaruh Minyak Atsiri Daun Jeruk Purut (*Citrus hystrix*) Terhadap Dinding Sel Bakteri *Staphylococcus aureus*. *Berita Biologi*, 20(1):23–29. <https://doi.org/10.14203/beritabiologi.v20i1.3976>
- Saputra SH. 2020. *Mikroemulsi Ekstrak Bawang Tiwai Sebagai Pembawa Zat Warna, Antioksidan dan Antimikroba Pangan*. Yogyakarta: Deepublish Publisher
- Saputri ADS., & Besthari NS. 2023. Penetapan Kadar Alkaloid Total Pada Ekstrak Kasar Dan Ekstrak Terpurifikasi Bunga Cengkeh (*Syzigium aromaticum*) Dengan Metode Spektrofotometri UV-Vis, *Jurnal Ilmiah Farmasi Simplisia*, 3(1), 28-37
- Sarkic A., & Stappen I. 2018. Essential Oils and Their Single Compounds in Cosmetics-A Critical Review. *Cosmetics*, 5(1). <https://doi.org/10.3390/cosmetics5010011>
- Sari AK., & Ayati R. 2018. Penentuan Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol Daun Jeruk Purut (*Citrus hystrix* D.C) Dengan Metode DPPH(1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl). *Journal of Current Pharmaceutical Sciences*, 1(2):69–74.
- Sari AN., Permata BR, Ayu D., & Permatasari I. 2023. Formulasi Sediaan Facemist Antibakterial dan Identifikasi Minyak Atsiri Bunga Kenanga (*Cananga odorata*) Menggunakan GC-MS. *Jurnal Ilmiah Farmasi*, 12(2):367–379.
- Sari DI., Wahjuni RS., Praja RN., Utomo B., Fikri F., & Wibawati PA. 2021. Perasan Kulit Jeruk Nipis (*Citrus aurantifolia*, Swingle) Menghambat



Pertumbuhan *Escherichia coli* Secara In Vitro, *Jurnal Medik Veteriner*, 4(1), 63-71

- Sari ED., Kosman R., & Herwin H. 2022. Literature Study of Antibacterial Assay of *Averrhoa Bilimbi L.* Against Gram Positive Bacteria. *Journal Microbiology Science*, 2(1):9–14. <https://doi.org/10.56711/jms.v2i1.822>
- Sari R., Apridamayanti P., & Pratiwi L. 2022. Efektivitas SNEDDS Kombinasi Fraksi Etil Asetat Daun Cengkodok (*Melasthoma malabathricum*)-Antibiotik terhadap Bakteri Hasil Isolat dari Pasien Ulkus Diabetik. *Pharmaceutical Journal of Indonesia*, 7(2):105–114. <https://doi.org/10.21776/ub.pji.2022.007.02.5>
- Sarifati YB., Ismail S., & Kosala K. 2020. Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Daun Mekai (*Pycnarrhena cauliflora* DIELS.) terhadap *Staphylococcus aureus*. *Jurnal Ilmiah Manuntung*, 6(2): 246–251. <https://doi.org/10.51352/jim.v6i2.369>
- Seko MH., Sabuna AC., & Ngginak J. 2021. Ekstrak Etanol Daun Ajeran Sebagai Antibakteri Terhadap *Staphylococcus aureus*. *JBIO: Jurnal Biosains*, 7(1), 1-9
- Setiyoningrum F., Lioe HN., Apriyantono A., & Abbas A. 2018. Drying and pulverization processes affect the physico-chemical properties of kaffir lime leaves (*Citrus hystrix* DC). *International Food Research Journal*, 25(6):2620–2627
- Shabrina A., & Khansa ISM. 2022. Physical Stability of Sea Buckthorn Oil Nanoemulsion with Tween 80 Variations, *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 1(1), 14-21
- Sibero HT., Sirajudin A., & Anggraini D. 2019. Prevalensi dan Gambaran Epidemiologi Akne Vulgaris di Provinsi Lampung. *Jurnal Farmasi Komunitas*, 3(2):62–68. <https://e-journal.unair.ac.id/JFK/article/view/21922>
- Sifatullah, N., & Zulkarnain, Z. 2021. Jerawat (*Acne vulgaris*): Review Penyakit Infeksi Pada Kulit. *Prosiding Seminar Nasional Biologi*, November, 19–23. <http://journal.uin-alauddin.ac.id/index.php/psb/article/view/22212%0Ahttp://journal.uin-alauddin.ac.id/index.php/psb/article/download/22212/12470>
- Siti HN., Mohamed S., & Kamisah Y. 2022. Potential Therapeutic Effects of *Citrus hystrix* DC and Its Bioactive Compounds on Metabolic Disorders. *Pharmaceuticals*, 15(2). <https://doi.org/10.3390/ph15020167>
- Sitohang IBS., Fathan H., Effendi E., & Wahid M. 2019. The Susceptibility of Pathogens Associated With Acne Vulgaris to Antibiotics. *Medical Journal of Indonesia*, 28(1):21–27. <https://doi.org/10.13181/mji.v28i1.2735>

- Sophia A., Suraini S., & Pangestu MW. 2021. Ekstrak Daun Jeruk Purut (*Citrus hystrix* D.C.) Mampu Menghambat Pertumbuhan *Candida albicans*. *JURNAL KESEHATAN PERINTIS (Perintis's Health Journal)*, 8(2):159–165. <https://doi.org/10.33653/jkp.v8i2.643>
- Styaningrum Y., Nurhapsari A., & Yusfa D. 2022. Effectiveness of Three Intracanal Medicaments Against *Staphylococcus Aureus*. *Jurnal Medali*, 4(3):89. <https://doi.org/10.30659/medali.4.3.89-94>
- Suhartatik N., Mustofa A., Astuti BC., ES., EY., & Mufadilah I. 2022. Pemanfaatan Beberapa Varietas Jeruk Sebagai Antimikroba Alami pada Saus Kacang Cilok. *AGRITEKNO: Jurnal Teknologi Pertanian*, 11(1):18–24. <https://doi.org/10.30598/jagritekno.2022.11.1.18>
- Su'i M., Sugiarti W., Sudiyono, & Suprihana. 2022. Pengaruh Konsentrasi CMC dan Tween 80 Terhadap Kualitas Minuman Kesehatan Santan Kleapa dan Ekstrak Kecambah Kedelai, *Prosida Widya Saintek*, 1(1), 77-84
- Sukmanastiti M., Saputri ADS., Sa'ad M. 2024. Pengujian Kadar Senyawa Flavonoid Ekstrak Terpurifikasi Kulit Buah Naga Merah (*Hylocereus polyrhizus*) Menggunakan Spektrofotometri UV-Vis, *Pharmacy Medical Journal*, 7(1), 33-40
- Suleman IF., Sulistijowati R., Manteu SH., & Nento WR. 2022. Identifikasi Senyawa Saponin dan Antioksidan Ekstrak Daun Lamun (*Thalassia hemprichii*), *Jambura Fish Processing Journal*, 4(2), 94-102
- Sumiati ETI. 2014. Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Kloroform dan Ekstrak Etanol Biji Bidara Laut (*Strychnos ligustrina* Bl ) Terhadap *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 dan *Salmonella thypi*. *BIOGENESIS*, 2(1), 1–10.
- Sungkar OF., Khanza S., & Pangestu RA. 2018. Aktivitas Antibakteri Bedak yang Diperkaya dengan Konsentrasi Ekstrak Buah (*Rhizophora mucronata*). *Jurnal Teknologi Pangan*, 2(2):135–140.
- Supriningrum R., Fatimah N., & Purwanti YE. 2019. Karakterisasi Spesifik dan Non Spesifik Ekstrak Etanol Daun Putat (*Planchonia valida*). *Al Ulum Jurnal Sains Dan Teknologi*, 5(1):6. <https://doi.org/10.31602/ajst.v5i1.2468>
- Suri N., Widodo S., & Intan Yulianti M. 2022. Uji Efek Stimulan Fraksi *n*-Heksan Daun Pegagan (*Centella asiatica* (L.)Urban). *JFL: Jurnal Farmasi Lampung*, 10(2):121–130. <https://doi.org/10.37090/jfl.v10i2.703>
- Suryani., Sahumena MH., Mabilla SY., Ningsih SR., Adjeng ANT., Aswan M., Ruslin Yamin, & Nisa M. 2020. Preparation and Evaluation of Physical Characteristics of Vitamin E Nanoemulsion Using Virgin Coconut Oil (VCO) and Olive Oil as Oil Phase with Variation Concentration Of Tween 80 Surfactant. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 13(7):3232–3236. <https://doi.org/10.5958/0974-360X.2020.00572.7>

- Suryani., Zubaydah WOS., Sahumena MH., Adawia S., Wahyuni R., Adjeng ANT., Nisa M., Kasmawati., H., Ihsan., S., Ruslin., & Aswan M. 2019. Preparation and Characterization of Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) from *Moringa oleifera L.* and *Cassia alata L.* Leaves Extracts. *Journal of Advanced Research in Science*, 368:15-20.
- Suwannarach N., Khuna S., Kumla J., & Cheewangkoon R. 2022. Morphology Characterization , Molecular Identification , and Pathogenicity of Fungal Pathogen Causing Kaffir Lime Leaf Blight in Northern Thailand. *Plants*, 11(273):1-13. <https://doi.org/10.3390/plants11030273>
- Suyal J., Kumar B., & Jakhmola V. 2023. Novel Approach Self Nanoemulsifying Drug Delivery System: A Review. *Advances in Pharmacology and Pharmacy*, 11(2):131–139. <https://doi.org/10.13189/app.2023.110205>
- Suzalin F., Marlina D., & Agustini S. 2021. Formulasi dan Evaluasi Gel Antijerawat Ekstrak Daun Jeringau Hijau (*Acorus calamus L.*) Dengan Variasi Konsentrasi Carbopol 940 Sebagai Gelling Agent, *Jurnal Kesehatan Pharmasi (JKPharm)*, 3(1), 7-16
- Tari M. & Indriani O. 2023. Formulasi dan Uji Stabilitas Fisik Sediaan Krim Ekstrak Sembung Rambat (*Mikania micrantha* Kunth). *Jurnal Ilmiah Multi Science Kesehatan*, 15(1), 192-211.
- Tarigan DM., Alqamari M., & Alridiwersah. 2017. *Budidaya Tanaman Obat & Rempah*. Medan: In *Umsu Press*.
- Tilarso DP., Maghfiroh A., & Amira KJ. 2022. Pengaruh *Gelling Agent* Pada Sediaan Serum Jerawat Kombinasi Ekstrak Daun Sirih Hijau dan Buah Belimbing Wuluh, *Jurnal Farmasi Indonesia*, 3(1), 1-7
- Tungadi R. 2020. *Teknologi Nano Sediaan Liquida dan Semisolida*. Jakarta Timur: Sagung Seto
- Utami DT., Ayu D., Sari M., Farmasi PS., & Maret US. 2022. Pengaruh Variasi Minyak Daun Jeruk Purut Terhadap Sediaan Lotion Mengandung Gelatin Tulang Ayam Dan Uji Aktivitas Antibakteri *Staphylococcus aureus*. *Journal of Applied Agriculture, Health, and Technology*, 01(02):1–11.
- Utomo DS., Kristiani EBE., & Mahardika A. 2020. Pengaruh Lokasi Tumbuh Terhadap Kadar Flavonoid, Fenolik, Klorofil, Karotenoid dan Aktivitas Antioksidan Pada Tumbuhan Pecut Kuda (*Stachytarpheta Jamaicensis*), *Jurnal Bioma*, 22(2), 143-149
- Utomo SB., Fujiyanti M., Lestari WP., & Mulyani S. 2018. Uji Aktivitas Antibakteri Senyawa C-4-Metoksifenilkaliks[4]resorsinarena Termodifikasi Hexadecyltrimethylammonium-bromide Terhadap Bakteri *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli*, *Jurnal Kimia dan Pendidikan Kimia*, 3(3), 201-209

- Vifta RL., & Advistasari YD. 2018. Skrining Fitokimia, Karakterisasi, dan Penentuan Kadar Flavonoid Total Ekstrak dan Fraksi-Fraksi Buah Parijoto (*Medinilla speciosa* B.), *Prosiding Seminar Nasional Unimus*, 1, 8-14
- Wahid AR., & Safwan S. 2020. Skrining Fitokimia Senyawa Metabolit Sekunder Terhadap Ekstrak Tanaman Ranting Patah Tulang (*Euphorbia tirucalli* L.). *Lambung Farmasi: Jurnal Ilmu Kefarmasian*, 1(1):24.
- Wahyuni PI., & Sofiyanti N. 2017. Perbandingan Morfologi *Citrus hystrix* DC . dan *Citrus microcarpa* Bunge. *Repository.Unri.Ac.Id*, 1–5. <https://repository.unri.ac.id/handle/123456789/10425>
- Wahyuningsih ES., Puspitasari M., Gunarti NS., & Alkandahri MY. 2023. Uji Aktivitas Antibakteri *Face Mist* Ekstrak Etanol Daun Andong Merah (*Cordyline fruticosa* (L) A. Chev.) Terhadap *Propionibacterium acnes*, *Jurnal Sains dan Ilmu Farmasi*, 8(2), 104-127
- Wathoni N., Haerani A., Yuniarsih N., & Haryanti R. 2018. A Review on Herbal Cosmetics in Indonesia. *International Journal of Applied Pharmaceutics*, 10(5):13–16. <https://doi.org/10.22159/ijap.2018v10i5.28102>
- Warnis, M., Aprilina, L. A., & Maryanti, L. (2020). Pengaruh Suhu Pengeringan Simplisia Terhadap Kadar Flavonoid Total Ekstrak Daun Kelor (*Moringa oleifera* L.). *Seminar Nasional Kahuripan*, 264–268. <https://conference.kahuripan.ac.id/index.php/SNapan/article/view/64>
- Warnis M., Yoyon PB., & Marlina D. 2023. Perbandingan Aktifitas Antibakteri Ekstrak Etanol, Ekstrak Etil Asetat, dan Ekstrak n-Heksan Daun Sambung Nyawa (*Gynura procumbens* L.) terhadap Bakteri *Escherichia coli*, *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research (LJPSCR)*, 1(1), 15-23
- Widayanti, E., Mar'ah Qonita, J., Ikayanti, R., & Sabila, N. (2023). Pengaruh Metode Pengeringan terhadap Kadar Flavonoid Total pada Daun Jinten (*Coleus amboinicus* Lour). *Indonesian Journal of Pharmaceutical Education*, 3(2), 219–225. <https://doi.org/10.37311/ijpe.v3i2.19787>
- Widyaningrum DC., Noviandi CT., & Salasia SIO. 2019. Antibacterial and Immunomodulator Activities of Virgin Coconut Oil (VCO) Against *Staphylococcus aureus*. *Heliyon*, 5(10), e02612.
- Widyastuti AI., & Saryanti D. 2023. Formulasi dan Evaluasi Sediaan Nanoemulsi Ekstrak Umbi Bawang Putih (*Allium sativum* L.). *Jurnal Sains Dan Kesehatan*, 5(2):178–185. <https://doi.org/10.25026/jsk.v5i2.1677>
- Wijanarko FR., Krismaputri ME., Purnamasari L., Khasanah H., Yulianto R., & Widyaningrum DC. 2022. Efektivitas Nanoemulsi Ekstrak Binahong Terhadap *Staphylococcus aureus*, *Salmonella typhi*, dan *Escherichia coli*. *Conference\_Proceeding\_Series*. 3:1–7.

<https://doi.org/10.25047/animpro.2022.329>

- Winastri NLAP., Muliastri H., & Hidayati E. 2020. Aktivitas Antibakteri Air Perasan dan Rebusan Daun Calincing (*Oxalis Corniculata L.*) Terhadap *Streptococcus mutans*. *Berita Biologi*, 19(2).
- Wulaisfan R., Tee SA., & Mala F. 2019. Uji Daya Hambat Ekstrak Etanol Bintang Laut Bertanduk (*Protoreaster nodosus*) Terhadap Pertumbuhan Bakteri *Staphylococcus aureus*. *Jurnal Warta Farmasi*, 8(2), 31-42
- Wulandari DR., Syafitri A., Musa IM., Sodiqah Y., & Gayatri SW. 2022. Uji Efektivitas Antibakteri Ekstrak Daun Pepaya (*Carica Papaya Linn*) terhadap Pertumbuhan Bakteri *Staphylococcus Aureus*, *Fakumi Medical Journal*, 2(10), 733-739
- Wulandari S., Nisa YS., Taryono T., Indarti S., & Sayekti RS. 2021. Sterilisasi Peralatan dan Media Kultur Jaringan. *Agrotechnology Innovation (Agrinova)*, 4(2):16. <https://doi.org/10.22146/a.77010>
- Wahyuningsih YT., Pratimasari D., & Lindawati NY. 2022. Efektivitas Penurunan Kadar Glukosa Ekstrak Kasar dan Terpurifikasi Daun Umbi Bit (*Beta vulgaris L.*) Secara In Vitro, *Jurnal Farmasetis*, 11(2), 119-124
- Yulia E., & Ambarwati SS. 2015. *Dasar-Dasar Kosmetika*. Jakarta: LPP Press.
- Yusmaniar, Wardiyah, & Nida K. 2017. *Bahan Ajar Farmasi: Mikrobiologi dan Parasitologi*. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Yuniar, A., & Marwati, Y. (2019). Pemodelan Isomerisasi Struktur Molekul C<sub>6</sub>H<sub>14</sub> Melalui Studi Komputasi (14). *CHEMICA: Jurnal Pendidikan Kimia Dan Ilmu Kimia*, 28–32.
- Zahra I., Erikania S., & Dewi OH. 2021. Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Daun Afrika (*Vernonia amygdalina Del.*) Terhadap Bakteri *Escherichia coli* ATCC 25922 Secara In Vitro, *Jurnal Farmasi dan Kesehatan*, 10(1), 28-34
- Zhang QW., Lin LG., & Ye WC. 2018. Techniques for Extraction and Isolation of Natural Products: A comprehensive review. *Chinese Medicine (United Kingdom)*, 13(1):1–26. <https://doi.org/10.1186/s13020-018-0177-x>
- Zubaydah WOS., Indalifiyany A., Yamin Suryani, Munasari D., Sahumena MH., & Jannah NSR 2023. Formulasi dan Karakterisasi Nanoemulsi Ekstrak Etanol Buah Wualae (*Etilingera Elatior (Jack) R.M. Smith*). *Jurnal Ilmu Kefarmasian*, 1(1):22–37