

**UJI EFEKTIVITAS DAYA HAMBAT EKSTRAK DAUN SIRIH HIJAU
(*Piper betle* L.) TERHADAP PERTUMBUHAN BAKTERI *Cutibacterium acnes*
PENYEBAB ACNE VULGARIS: STUDI IN VITRO**

(Skripsi)

**Oleh
NISA ASYIFA
2218011029**



**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2025**

**UJI EFEKTIVITAS DAYA HAMBAT EKSTRAK DAUN SIRIH HIJAU
(*Piper betle* L.) TERHADAP PERTUMBUHAN BAKTERI *Cutibacterium acnes*
PENYEBAB ACNE VULGARIS: STUDI IN VITRO**

Oleh

NISA ASYIFA

Skripsi

**Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar
SARJANA KEDOKTERAN**

Pada

**Jurusan Kedokteran
Fakultas Kedokteran Universitas Lampung**



**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2025**

Judul Skripsi

: Uji Efektivitas Daya Hambat Ekstrak Daun Sirih Hijau (*Piper betle* L.) terhadap Pertumbuhan Bakteri *Cutibacterium acnes* Penyebab *Acne Vulgaris*: Studi *In Vitro*

Nama Mahasiswa

: Nisa Asyifa

No. Pokok Mahasiswa

: 2218011029

Program Studi

: Pendidikan Dokter

Fakultas

: Kedokteran



Dr. dr. Hendra Tarigan Sibero
M.Kes., Sp. KK., FINSDV
NIP. 197608132006041002

dr. Maya Ganda Ratna, M. Biomed.

NIP. 198708122020122012

2. Dekan Fakultas Kedokteran



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

MENGESAHKAN

1. Tim Penguji

Ketua

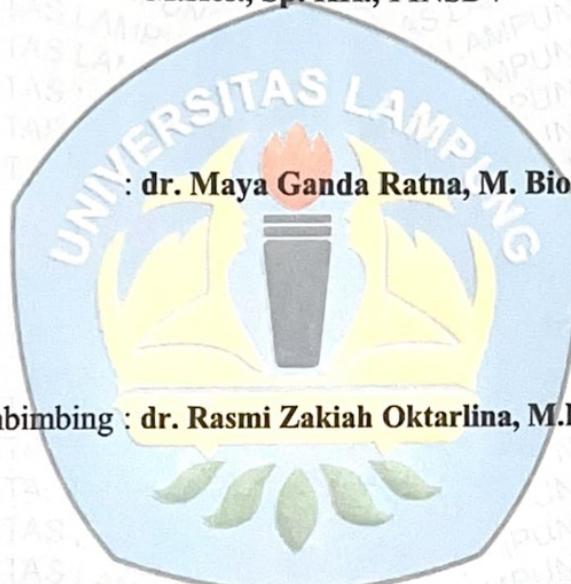
: Dr. dr. Hendra Tarigan Sibero,
M.Kes., Sp. KK., FINSDV

Sekretaris

: dr. Maya Ganda Ratna, M. Biomed.

Penguji

Bukan Pembimbing : dr. Rasmi Zakiah Oktarlinia, M.Farm.



2. Dekan Fakultas Kedokteran



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

Tanggal Lulus Ujian Skripsi: 11 Desember 2025

SURAT PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Nisa Asyifa

NPM : 2218011029

Program Studi : Pendidikan Dokter

Judul Skripsi : Uji Efektivitas Daya Hambat Ekstrak Daun Sirih Hijau (*Piper betle* L.) terhadap Pertumbuhan Bakteri *Cutibacterium acnes* Penyebab *Acne Vulgaris*: Studi *In Vitro*

Dengan ini menyatakan bahwa karya ilmiah skripsi ini merupakan **HASIL KARYA SAYA SENDIRI**. Apabila di kemudian hari terbukti adanya plagiarisme dan kecurangan dalam karya ilmiah ini, maka saya bersedia diberi sanksi.

Bandar Lampung, 7 Desember 2025

Mahasiswa,



NISA ASYIFA

RIWAYAT HIDUP

Penulis bernama Nisa Asyifa, lahir di Sridadi pada tanggal 22 Juli 2004. Penulis merupakan anak dari pasangan Bapak Buksir, S.Pd. dan Ibu Asnaini, S.Pd.I., dan merupakan anak terakhir dari tiga bersaudara. Pendidikan formal yang telah ditempuh dimulai dari SDN 1 Soponyono dan lulus pada tahun 2016, kemudian melanjutkan ke MTsN 1 Tanggamus dan lulus pada tahun 2019, serta menyelesaikan pendidikan menengah atas di SMAN 1 Kotaagung pada tahun 2022.

Penulis kemudian melanjutkan pendidikan sebagai mahasiswa Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung melalui jalur SNMPTN. Selama menjalani perkuliahan pre-klinik, penulis berpartisipasi dalam berbagai organisasi kemahasiswaan, di antaranya LUNAR Medical Research Community FK Unila dan Center for Indonesian Medical Student's Activities (CIMSA) FK Unila.

Skripsi yang berjudul “Uji Efektivitas Daya Hambat Ekstrak Daun Sirih Hijau (*Piper betle* L.) terhadap Pertumbuhan Bakteri *Cutibacterium acnes* Penyebab *Acne Vulgaris*: Studi *In Vitro*” disusun sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran (S.Ked.) di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.

***“Long story short, it was a bad time.
Pushed from the precipice, climbed
right back up the cliff. Long story
short, I survived”***

– Jangan takut, sesungguhnya Allah bersama kita. –

SANWACANA

Alhamdulillahirrahmatullahamin puji syukur senantiasa penulis panjatkan kepada Allah SWT atas rahmat dan karunia-Nya penulis dapat menyelesaikan skripsi ini. Skripsi dengan judul “Uji Efektivitas Daya Hambat Ekstrak Daun Sirih Hijau (*Piper betle* L.) terhadap Pertumbuhan Bakteri *Cutibacterium acnes* Penyebab *Acne Vulgaris*: Studi *In Vitro*” disusun sebagai pemenuh syarat guna mencapai gelar sarjana di Fakultas Kedokteran di Universitas Lampung.

Dalam menyelesaikan skripsi ini, penulis banyak mendapatkan bimbingan, masukan, bantuan, kritik, dan saran dari berbagai pihak. Dengan 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. dr. Indri Windarti, S.Ked., Sp.PA., selaku Ketua Jurusan Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;
4. dr. Intanri Kurniati, S.Ked., Sp.PK., selaku Kepala Program Studi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;
5. Ibu Linda Septiani, S.Si., M.Sc., selaku Pembimbing Akademik, yang telah memberikan bimbingan, arahan, dan dukungan selama proses perkuliahan hingga penyusunan skripsi ini;
6. Dr. dr. Hendra Tarigan Sibero, M.Kes., Sp.KK., FINSDV, selaku Pembimbing Pertama yang telah bersedia meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran untuk membimbing, memberikan kritik dan saran yang konstruktif selama proses

penyusunan skripsi ini. Terima kasih atas segala dukungan dan nasihat yang tidak pernah putus diberikan selama proses penyusunan skripsi ini;

7. dr. Maya Ganda Ratna, M. Biomed., selaku Pembimbing Kedua, yang bersedia meluangkan waktu dan tenaga, serta dengan sabar memberikan bimbingan, dukungan, kritik, saran yang membangun dalam penyelesaian skripsi ini. Terima kasih atas segala bimbingan dan ilmu yang telah diberikan kepada penulis;
8. dr. Rasmi Zakiah Oktarlina, M.Farm., selaku Pembahas, yang telah meluangkan banyak waktu untuk memberikan masukan, kritik, saran, dan pembahasan yang bermanfaat dalam proses penyelesaian skripsi. Terima kasih atas arahan dan nasihat yang tidak pernah putus diberikan selama proses penyusunan skripsi ini;
9. Segenap jajaran dosen dan civitas Fakultas Kedokteran Universitas Lampung, yang telah mendidik dan membantu penulis selama perkuliahan;
10. Kedua orang tua tercinta, Ayahanda Buksir dan Ibunda Asnaini yang selalu memberikan kasih sayang, doa, serta dukungan tanpa henti. Segala pengorbanan, semangat, dan doa dari Ayah dan Ibu menjadi sumber kekuatan terbesar bagi penulis;
11. Abang-abang dan Kakak-kakak tersayang, yang senantiasa memberikan dukungan, nasihat, dan motivasi, serta keponakan tercinta yang menjadi penyemangat dalam menyelesaikan studi ini;
12. Sahabat-sahabat terdekat, Alifya, Desi, Dina, Kemal, Hanna, Reni, Tya, dan Sasa, yang selalu hadir memberikan semangat, mendengarkan keluh kesah, dan menemani di setiap proses perjuangan selama perkuliahan hingga penyusunan skripsi;
13. Teman-teman semasa pre-klinik, Ghina, Nawra, Zahrah, Amel, Apriyani, dan teman-teman yang tidak bisa disebutkan satu per satu, atas kebersamaan, dukungan, dan kerja sama yang tulus selama menempuh pendidikan. Terima kasih sudah berjuang bersama menghadapi kesulitan di FK;
14. Teman-teman seerbimbingan, Ainin, Meta, Angel, Nadya, dan Ratu, terimakasih banyak telah menemani penulis dalam penelitian sampai selesaianya skripsi ini;

15. Teman-teman sejawat angkatan 2022 (Troponin-Tropomiosin), terima kasih untuk segala memori indahnya selama 7 semester ini. Semoga perjuangan yang sudah kita lalui dapat membantu kita menjadi dokter yang profesional;
16. Terima kasih kepada segala pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu yang telah mendukung dan membantu dalam penyusunan skripsi ini;
17. Terima kasih juga kepada diri saya sendiri yang selalu memilih berusaha dan tidak menyerah sesulit apapun proses penyusunan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa masih terdapat banyak ketidaksempurnaan dalam penulisan skripsi ini. Oleh karena itu, penulis mengharapkan kritik dan saran yang membangun. Penulis berharap semoga skripsi ini dapat memberi kebermanfaatan bagi para pembacanya.

Bandar Lampung, 7 Desember 2025
Penulis

NISA ASYIFA

ABSTRACT

EFFECTIVENESS TEST OF GREEN BETEL LEAF (*Piper betle L.*) EXTRACT IN INHIBITING THE GROWTH OF *Cutibacterium acnes*, THE CAUSATIVE AGENT OF ACNE VULGARIS: AN IN VITRO STUDY

By

NISA ASYIFA

Background: Acne vulgaris is one of the most common skin diseases. One of the causes is excessive colonization of *Cutibacterium acnes*. Long-term use of topical antibiotics carries the risk of resistance. Therefore, other treatments that have the potential to inhibit the growth of *C. acnes* colonies are needed. The purpose of this study was to determine the inhibitory effect of green betel leaf extract on the growth of *C. acnes*.

Methods: This study was a laboratory experimental study with a post-test only control group design. Green betel leaf extract was obtained through maceration using 70% ethanol, then made into four concentrations, namely 50%, 75%, 90%, and 100%. Clindamycin 1.2% was used as a positive control and distilled water as a negative control. Antibacterial activity was tested using the well diffusion method on MHA media with five repetitions. Data analysis was performed using Kruskal-Wallis, followed by the Mann–Whitney test.

Results: The mean inhibition zone diameters produced at concentrations of 50%, 75%, 90%, and 100% were 9.63 ± 1.34 mm, 12.04 ± 0.52 mm, 12.73 ± 0.30 mm, and 14.22 ± 0.92 mm, respectively. Clindamycin produced 20.35 ± 1.81 mm, while distilled water did not show an inhibition zone. There were significant differences between treatment groups, except between concentrations of 75% and 90% ($p > 0.05$).

Conclusion: Green betel leaf extract has significant antibacterial activity against *Cutibacterium acnes*, with effectiveness increasing with increasing concentration.

Keywords: Antibacterial, *Cutibacterium acnes*, green betel leaf, *Piper betle L.*, well diffusion method.

ABSTRAK

UJI EFEKTIVITAS DAYA HAMBAT EKSTRAK DAUN SIRIH HIJAU (*Piper betle L.*) TERHADAP PERTUMBUHAN BAKTERI *Cutibacterium acnes* PENYEBAB ACNE VULGARIS: STUDI IN VITRO

Oleh

NISA ASYIFA

Latar Belakang: *Acne vulgaris* merupakan salah satu penyakit kulit yang paling umum dijumpai. Salah satu penyebabnya adalah kolonisasi berlebih dari bakteri *Cutibacterium acnes*. Penggunaan antibiotik topikal jangka panjang berisiko menimbulkan resistensi. Oleh karena itu, diperlukan pengobatan lain yang berpotensi menghambat pertumbuhan koloni *C. acnes*. Tujuan penelitian ini adalah mengetahui daya hambat ekstrak daun sirih hijau terhadap pertumbuhan *C. acnes*.

Metode: Penelitian ini adalah penelitian eksperimental laboratorium dengan desain *post-test only control group*. Ekstrak daun sirih hijau diperoleh melalui metode maserasi menggunakan etanol 70%, kemudian dibuat dalam empat konsentrasi yaitu 50%, 75%, 90%, dan 100%. Klindamisin 1,2% digunakan sebagai kontrol positif dan akuades sebagai kontrol negatif. Uji aktivitas antibakteri dilakukan menggunakan metode difusi sumuran pada media MHA dengan lima kali pengulangan. Analisis data dilakukan menggunakan uji *Kruskal-Wallis*, kemudian dilanjutkan dengan uji *Mann-Whitney*.

Hasil: Rerata diameter zona hambat yang dihasilkan pada konsentrasi 50%, 75%, 90%, dan 100% berturut-turut adalah $9,63 \pm 1,34$ mm, $12,04 \pm 0,52$ mm, $12,73 \pm 0,30$ mm, dan $14,22 \pm 0,92$ mm, sedangkan klindamisin menghasilkan $20,35 \pm 1,81$ mm dan akuades tidak menunjukkan zona hambat. Terdapat perbedaan bermakna antar kelompok perlakuan, kecuali antara konsentrasi 75% dan 90% ($p > 0,05$).

Kesimpulan: Ekstrak daun sirih hijau memiliki aktivitas antibakteri yang signifikan terhadap *Cutibacterium acnes*, dengan efektivitas yang meningkat seiring peningkatan konsentrasi.

Kata Kunci: Antibakteri, *Cutibacterium acnes*, daun sirih hijau, metode difusi sumuran, *Piper betle L.*

DAFTAR ISI

	Halaman
DAFTAR TABEL	iv
DAFTAR GAMBAR.....	v
DAFTAR LAMPIRAN.....	vi
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	5
1.3 Tujuan Penelitian	5
1.3.1 Tujuan Umum	5
1.3.2 Tujuan Khusus	5
1.4 Manfaat Penelitian	6
1.4.1 Manfaat Bagi Peneliti.....	6
1.4.2 Manfaat Bagi Masyarakat	6
1.4.3 Manfaat Bagi Institusi.....	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1 <i>Acne Vulgaris</i>	7
2.1.1 Definisi <i>Acne Vulgaris</i>	7
2.1.2 Patogenesis <i>Acne Vulgaris</i>	7
2.1.3 Gambaran Klinis <i>Acne Vulgaris</i>	10
2.1.4 Klasifikasi <i>Acne Vulgaris</i>	11
2.1.5 Tatalaksana <i>Acne Vulgaris</i>	12
2.2 <i>Cutibacterium acnes</i>	15
2.2.1 Deskripsi <i>Cutibacterium acnes</i>	15
2.2.2 Mekanisme Resistensi.....	18
2.3 Daun Sirih Hijau (<i>Piper betle</i> L.).....	19
2.3.1 Deskripsi Daun Sirih Hijau	19
2.3.2 Kandungan dan Manfaat Daun Sirih Hijau.....	21
2.3.3 Ekstraksi Daun Sirih Hijau	25
2.4 Metode Uji Antibakteri	26
2.4.1 Metode Difusi	26
2.4.2 Metode Dilusi.....	28
2.5 Studi <i>In Vitro</i>	29
2.6 Kerangka Teori	30
2.7 Kerangka Konsep.....	30
2.8 Hipotesis Penelitian	31

BAB III METODE PENELITIAN.....	32
3.1 Desain Penelitian	32
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian	32
3.2.1 Tempat Penelitian	32
3.2.2 Waktu Penelitian	32
3.3 Bahan dan Sampel Penelitian	33
3.3.1 Bahan Penelitian	33
3.3.2 Sampel Penelitian	33
3.4 Identifikasi Variabel Penelitian	34
3.4.1 Variabel Bebas (<i>Independent Variable</i>)	34
3.4.2 Variabel Terikat (<i>Dependent Variable</i>).....	34
3.5 Definisi Operasional	34
3.6 Alat dan Bahan Penelitian	35
3.6.1 Alat Penelitian	35
3.6.2 Bahan Penelitian.....	35
3.7 Prosedur Penelitian.....	36
3.7.1 Pembuatan Media <i>Mueller-Hinton Agar</i> (MHA)	36
3.7.2 Penyiapan Bakteri Uji.....	36
3.7.3 Penyiapan Klindamisin.....	37
3.7.4 Uji Determinasi Daun Sirih Hijau	37
3.7.5 Penyiapan Simplisia Daun Sirih Hijau	37
3.7.6 Penyiapan Ekstrak Daun Sirih Hijau	37
3.7.7 Uji Fitokimia Daun Sirih Hijau	39
3.7.8 Pengujian Daya Hambat	41
3.7.9 Pengamatan Aktivitas	41
3.8 Alur Penelitian.....	43
3.9 Analisis Data	43
3.10 Etika Penelitian.....	44
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	45
4.1 Gambaran Umum Penelitian.....	45
4.2 Hasil Penelitian	45
4.2.1 Hasil Determinasi Tanaman.....	45
4.2.2 Hasil Pembuatan Simplisia Daun Sirih Hijau	45
4.2.3 Hasil Pembuatan Ekstrak Daun Sirih Hijau.....	46
4.2.4 Hasil Uji Fitokimia Daun Sirih Hijau	47
4.2.5 Hasil Uji Antibakteri.....	47
4.2.6 Analisis Univariat	49
4.2.7 Analisis Bivariat.....	50
4.3 Pembahasan.....	53
4.4 Keterbaratasan Penelitian.....	59
BAB V SIMPULAN DAN SARAN.....	60
5.1 Simpulan.....	60
5.2 Saran	60

DAFTAR PUSTAKA.....	62
LAMPIRAN	67

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
Tabel 2.1 Derajat Keparahan <i>Acne Vulgaris</i> Menurut Lehmann	11
Tabel 2.2 Algoritma Tatalaksana <i>Acne Vulgaris</i>	15
Tabel 2.3 Komposisi Kimia Daun Sirih Hijau dalam 100 gram Bahan Segar	23
Tabel 2.4 Hasil Uji Skrining Fitokimia Daun Sirih Hijau.....	23
Tabel 3.1 Definisi Operasional.....	34
Tabel 3.2 Jumlah Ekstrak Daun Sirih Hijau yang Dibutuhkan.....	38
Tabel 4.1 Hasil Uji Fitokimia Ekstrak Daun Sirih Hijau.	47
Tabel 4.2 Diameter Zona Hambat.	48
Tabel 4.3 Hasil Analisis Univariat Perbandingan Diameter Zona Hambat.....	50
Tabel 4.4 Hasil Uji Normalitas dan Homogenitas Zona Hambat.....	51
Tabel 4.5 Hasil Uji Kruskal-Wallis Zona Hambat.	51
Tabel 4.6 Hasil Uji Mann-Whitney.....	52

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
Gambar 2.1 Faktor Penyebab <i>Acne Vulgaris</i>	9
Gambar 2.2 Derajat Keparahan <i>Acne Vulgaris</i>	11
Gambar 2.3 <i>Cutibacterium acnes</i>	16
Gambar 2.4 Klasifikasi Terbaru <i>Cutibacterium acnes</i>	16
Gambar 2.5 Daun Sirih Hijau.....	20
Gambar 2.6 Uji Antibakteri <i>Disk Diffusion</i>	27
Gambar 2.7 Uji Antibakteri <i>Agar Well Diffusion</i>	28
Gambar 2.8 Kerangka Teori.	30
Gambar 2.9 Kerangka Konsep.....	30
Gambar 3.1 Pengukuran Diameter Zona Hambat <i>C. acnes</i>	42
Gambar 3.2 Alur Penelitian.....	43

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
Lampiran 1. Surat Persetujuan Etik Penelitian.....	68
Lampiran 2. Surat Hasil Detrminasi Daun Sirih Hijau	69
Lampiran 3. Surat Hasil Uji Fitokimia.....	71
Lampiran 4. Surat Keterangan Labkesda.	72
Lampiran 5. <i>Certificate of Analysis Cutibacterium acnes.</i>	73
Lampiran 6. Dokumentasi Kegiatan Penelitian.....	74
Lampiran 7. Hasil Analisis Univariat.....	79
Lampiran 8. Hasil Uji Normalitas <i>Shapiro-Wilk</i>	81
Lampiran 9. Hasil Uji Homogenitas <i>Levene Test</i>	81
Lampiran 10. Hasil Uji Non-Parametrik <i>Kruskal-Wallis</i>	81
Lampiran 11. Hasil Uji <i>Mann-Whitney</i>	82

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Acne vulgaris (jerawat) adalah penyumbatan pada folikel pilosebasea yang ditandai dengan berbagai jenis lesi, termasuk komedo, papula, pustula, dan nodul yang muncul pada kulit wajah, leher, dada, lengan atas, dan punggung, baik pria maupun wanita dengan tingkat keparahan yang bervariasi. *Acne vulgaris* biasanya pertama kali muncul saat pubertas sebagai tanda awal peningkatan produksi hormon seks. Seiring meningkatnya kadar hormon pada pertengahan masa remaja, *acne vulgaris* menjadi lebih parah dengan munculnya pustula dan nodul inflamasi yang dapat menyebar ke area tubuh lainnya (James *et al.*, 2020; Kang *et al.*, 2019). *Acne vulgaris* menjadi salah satu masalah kulit yang paling umum terjadi, terutama pada remaja dan dewasa muda. Kondisi ini tidak hanya berdampak pada penampilan, tetapi juga dapat menyebabkan dampak psikologis yang mendalam, seperti berkurangnya kepercayaan diri, munculnya kecemasan, serta timbulnya depresi, yang pada akhirnya memengaruhi kualitas hidup yang mengalaminya (Sampelan *et al.*, 2017).

Berdasarkan studi oleh *Global Burden of Disease* (GBD) tahun 2010, prevalensi *acne vulgaris* di seluruh dunia mencapai sekitar 650 juta orang atau sebesar 9,4% dari populasi global dan menempati peringkat kedelapan sebagai penyakit paling umum di dunia. Survei internasional yang dilakukan pada tahun 2023 melaporkan bahwa prevalensi *acne vulgaris* di dunia meningkat menjadi 20,5% dari populasi global. Hal ini menunjukkan adanya peningkatan signifikan jumlah penderita *acne*

vulgaris secara global dalam kurun waktu lebih dari 10 tahun (Saurat *et al.*, 2024; Wasono *et al.*, 2020).

Menurut Kelompok Studi Dermatologi Kosmetika Indonesia (PERDOSKI) pada tahun 2017, prevalensi *acne vulgaris* menunjukkan kecenderungan meningkat, yakni sebesar 60% pada tahun 2006, meningkat menjadi 80% pada tahun 2007, dan mencapai 90% pada tahun 2009. Selain itu, hasil penelitian di Poli Dermatologi RSUD Dr. H. Abdul Moeloek, Provinsi Lampung, menunjukkan bahwa pada tahun 2022, prevalensi *acne vulgaris* mencapai 69,7% dari seluruh pasien yang berkunjung (Fadhillah *et al.*, 2024).

Etiopatogeneis dari *acne vulgaris* melibatkan empat faktor utama yang saling berkaitan. Pertama, terjadi hiperkeratinisasi folikuler, di mana keratinosit pada folikel rambut mengalami hiperproliferasi dan deskuamasi yang tidak normal, menyebabkan penyumbatan folikel. Ke dua, terjadi hipersekresi sebum yang dimediasi oleh hormon androgen, yang merangsang kelenjar sebasea untuk menghasilkan sebum dalam jumlah berlebihan. Ke tiga, terjadi kolonisasi *Cutibacterium acnes* yang memproduksi enzim lipase, yang mengubah trigliserida dalam sebum menjadi asam lemak bebas yang bersifat iritatif. Ke empat, proses inflamasi terjadi akibat pelepasan mediator inflamasi yang dipicu oleh aktivitas bakteri dan respon imun inang (Kang *et al.*, 2019).

Cutibacterium acnes, yang sebelumnya dikenal sebagai *Propionibacterium acnes*, adalah bakteri gram positif anaerobik yang merupakan bagian dari flora normal kulit manusia, khususnya terdapat pada folikel pilosebasea. Dalam kondisi fisiologis, bakteri ini berperan dalam menjaga keseimbangan mikrobiota kulit dan tidak menimbulkan masalah klinis. Dalam beberapa kondisi, seperti peningkatan produksi sebum yang dipicu oleh perubahan hormonal selama pubertas atau faktor lainnya, serta penyumbatan folikel oleh keratin dan sel kulit mati, dapat

menyebabkan *Cutibacterium acnes* berkembang biak secara berlebihan. Bakteri ini mampu mengeluarkan enzim lipase yang memecah asam lemak bebas dari lipid kulit yang akhirnya menyebabkan suatu proses peradangan (Dewi *et al.*, 2020).

Berdasarkan etiopatogenesis *acne vulgaris*, salah satu pengobatan yang dapat dilakukan adalah dengan menurunkan jumlah koloni bakteri *Cutibacterium acnes* menggunakan antibiotik. Penggunaan antibiotik disesuaikan dengan derajat keparahan dari *acne vulgaris*. Derajat ringan sampai sedang bisa diberikan antibiotik topikal dan untuk derajat sedang sampai berat atau pasien tidak berespon terhadap pemberian antibiotik topikal dapat diberikan antibiotik oral (Sibero *et al.*, 2019a).

Penggunaan antibiotik dalam jangka waktu yang lama dikaitkan dengan peningkatan resistensi bakteri yang menjadi tantangan signifikan dalam manajemen *acne vulgaris*. Resistensi *Cutibacterium acnes* terhadap antibiotik pertama kali dilaporkan di Amerika Serikat pada tahun 1979. Setelah laporan tersebut, kejadian *Cutibacterium acnes* yang resisten terhadap antibiotik juga dilaporkan di berbagai wilayah dunia. Berbagai studi menunjukkan bahwa resistensi paling sering terjadi terhadap eritromisin dan klindamisin, kemudian diikuti oleh resistensi terhadap antibiotik tetrasiklin (Madelina dan Sulistiyaningihsih, 2018).

Di Indonesia, resistensi *Cutibacterium acnes* terhadap antibiotik juga telah dilaporkan melalui berbagai penelitian klinis. Salah satu penelitian yang dilakukan di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo, Jakarta, terhadap 93 pasien *acne vulgaris* menunjukkan bahwa isolat *Cutibacterium acnes* mengalami resistensi terhadap beberapa antibiotik yang umum digunakan dalam terapi *acne vulgaris*. Hasil penelitian tersebut menemukan bahwa sekitar 10% isolat *Cutibacterium acnes* telah resisten terhadap eritromisin, klindamisin, dan tetrasiklin (Sitohang *et al.*, 2019).

Resistensi antibiotik terhadap *Cutibacterium acnes* pada penderita *acne vulgaris* dapat menyebabkan berkurangnya respon terhadap pengobatan, kekambuhan segera setelah terapi, meningkatnya patogenisitas *Cutibacterium acnes*, serta kemungkinan penularan resistensi ke bakteri patogen lainnya (Yenny, 2019). Oleh karena itu, diperlukan pilihan terapi lain untuk pengobatan *acne vulgaris* yang lebih aman, efektif, dan alami. Penggunaan obat tradisional dinilai memiliki efek samping yang lebih rendah dibandingkan obat yang berasal dari bahan kimia, selain itu bahan bakunya relatif mudah diperoleh serta memiliki harga yang lebih terjangkau (Afifi dan Erlin, 2017).

Salah satu tanaman yang dapat dimanfaatkan sebagai bahan obat adalah *Piper betle* L., yang dikenal sebagai daun sirih hijau. Daun sirih hijau (*Piper betle* L.) merupakan tanaman yang telah lama dikenal dan dimanfaatkan secara luas sebagai tanaman berkhasiat obat. Daun sirih hijau merupakan tumbuhan herbal yang mudah ditemukan karena mudah dikembangbiakkan. Daun sirih hijau mengandung berbagai senyawa aktif, antara lain flavonoid, alkaloid, dan minyak atsiri, yang memiliki aktivitas antibakteri, antiinflamasi, antioksidan, serta antiseptik (Olla, 2019). Nuralifah *et al.* (2018), menyatakan bahwa senyawa-senyawa yang terkandung dalam daun sirih hijau terbukti efektif dalam menghambat pertumbuhan berbagai jenis bakteri, termasuk bakteri penyebab *acne vulgaris*.

Berdasarkan penelitian Dewi *et al.* (2019) yang mengukur nilai diameter daya hambat (DDH) ekstrak metanol daun sirih hijau (*Piper betle* L.) terhadap *Cutibacterium acnes* dengan metode difusi cakram pada konsentrasi 6,25%; 12,5%; 25% dan 50%, dengan dimetil sulfoksida (DMSO) 10% sebagai kontrol negatif serta cakram klindamisin 2 µg/disk sebagai kontrol positif, didapatkan hasil sebesar 9,05 mm; 11,50 mm; 12,18 mm; 13,53 mm dan kontrol positif sebesar 17,55 mm.

Pada penelitian yang dilakukan oleh Hidayatullah (2022) yang membandingkan bioaktivitas senyawa antibakteri ekstrak daun sirih merah (*Piper croatum*) dan daun sirih hijau (*Piper betle* L.) terhadap bakteri *Cutibacterium acnes*, disimpulkan bahwa ekstrak daun sirih hijau menunjukkan respon sensitivitas yang lebih tinggi mulai pada konsentrasi 90% dibandingkan ekstrak daun sirih merah pada konsentrasi 100%.

Penelitian ini bertujuan untuk menguji secara *in vitro* efektivitas daya hambat ekstrak daun sirih hijau (*Piper betle* L.) dengan metode difusi sumuran terhadap pertumbuhan bakteri *Cutibacterium acnes* yang berperan dalam patogenesis *acne vulgaris*. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan bukti ilmiah mengenai potensi ekstrak daun sirih hijau sebagai pilihan terapi *acne vulgaris* yang alami, aman, dan efektif, serta berkontribusi pada upaya mengatasi masalah resistensi antibiotik dalam manajemen *acne vulgaris*.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat efektivitas daya hambat ekstrak daun sirih hijau (*Piper betle* L.) terhadap pertumbuhan bakteri *Cutibacterium acnes* penyebab *acne vulgaris* secara *in vitro*?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui efektivitas daya hambat ekstrak daun sirih hijau (*Piper betle* L.) terhadap pertumbuhan bakteri *Cutibacterium acnes* penyebab *acne vulgaris* secara *in vitro*.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui efektivitas daya hambat ekstrak daun sirih hijau (*Piper betle* L.) dengan konsentrasi 50%, 75%, 90%, dan 100% terhadap pertumbuhan bakteri *Cutibacterium acnes* secara *in vitro*.

2. Mengetahui efektivitas daya hambat antibiotik topikal klindamisin 1,2% terhadap pertumbuhan bakteri *Cutibacterium acnes* secara *in vitro*.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Bagi Peneliti

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah wawasan dan pemahaman peneliti tentang potensi daun sirih hijau sebagai agen antibakteri alami, khususnya terhadap bakteri *Cutibacterium acnes* serta meningkatkan keterampilan dalam melakukan penelitian ilmiah, termasuk merancang eksperimen, melakukan uji laboratorium, menganalisis data, dan menulis laporan ilmiah.

1.4.2 Manfaat Bagi Masyarakat

Dengan adanya bukti ilmiah mengenai efektivitas antibakteri ekstrak daun sirih hijau terhadap *Cutibacterium acnes*, masyarakat dapat memiliki pilihan pengobatan yang lebih aman dengan efek samping yang minimal dibandingkan dengan obat-obatan sintetis. Selain itu, penelitian ini juga dapat meningkatkan kesadaran masyarakat akan potensi pemanfaatan bahan-bahan alami dalam pengobatan penyakit kulit.

1.4.3 Manfaat Bagi Institusi

Bagi institusi, penelitian ini berkontribusi pada pengembangan ilmu pengetahuan dan teknologi. Selain itu, hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai referensi dalam mengembangkan penelitian-penelitian selanjutnya.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 *Acne Vulgaris*

2.1.1 Definisi *Acne Vulgaris*

Acne vulgaris adalah penyakit peradangan kronis pada folikel pilosebasea (folikel rambut dan kelenjar minyak) yang menyerang wajah, leher, dada bagian atas, dan lengan atas. Di wajah, *acne vulgaris* paling sering muncul di pipi dan lebih jarang di hidung, dahi, dan dagu. *Acne vulgaris* muncul dengan berbagai jenis lesi, yang terdiri dari komedo (bintik hitam dan putih), bintil-bintil kecil (papula), bintil berisi nanah (pustula), benjolan yang lebih besar (nodul), dan seringkali menimbulkan jaringan parut, dengan tingkat penyebaran dan keparahan yang berbeda-beda (Kang *et al.*, 2019). *Acne vulgaris* biasanya mulai muncul saat pubertas dan sering menjadi tanda pertama meningkatnya produksi hormon seks. 85% remaja mengalami *acne vulgaris* dalam berbagai tingkat keparahan dan paling sering terjadi antara usia 15 sampai 18 tahun pada pria maupun wanita (James *et al.*, 2020).

2.1.2 Patogenesis *Acne Vulgaris*

Terdapat 4 faktor utama yang berperan dalam mekanisme terjadinya *acne vulgaris*, yaitu proliferasi berlebihan pada folikel epidermis, hipersekresi sebum, proses inflamasi, serta keberadaan *Cutibacterium acnes* (Khansa, 2019). Pada penderita *acne vulgaris*, keratinosit mengalami proliferasi secara berlebihan dan tidak

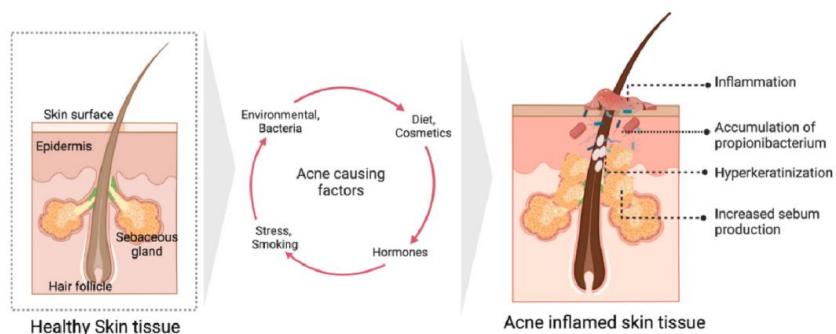
dilepaskan ke dalam lumen sehingga menyebabkan penumpukan keratinosit yang terdeskuamasi secara tidak teratur di dalam folikel pilosebasea bersama lipid dan monofilamen, yang menyebabkan terjadinya sumbatan pada muara folikel rambut. Selanjutnya, di dalam folikel rambut tersebut terjadi penumpukan keratin, sebum, dan bakteri yang mengakibatkan dilatasi bagian atas folikel rambut hingga terbentuk mikromedo. Peningkatan kadar androgen, penurunan konsentrasi asam linoleat, serta meningkatnya aktivitas interleukin-1 (IL-1) alfa merupakan faktor yang memicu terjadinya hiperproliferasi keratinosit (Teresa, 2020).

Peningkatan produksi sebum di dalam folikel rambut juga menjadi salah satu penyebab paling signifikan terbentuknya *acne vulgaris*. Hormon androgen, khususnya testosteron dan *insulin growth hormone* (IGH-1), berperan dalam merangsang sintesis dan sekresi sebum. Kulit pada penderita *acne vulgaris* menghasilkan sebum dalam jumlah yang lebih tinggi dibandingkan kulit normal, meskipun komposisi sebum yang dihasilkan sama. Triglicerida sebagai komponen utama sebum selanjutnya akan dipecah oleh *Cutibacterium acnes* menjadi asam lemak bebas. Asam lemak bebas tersebut kemudian dimanfaatkan oleh *Cutibacterium acnes* untuk membentuk kolonisasi yang lebih banyak sehingga memicu terjadinya proses inflamasi (Makrantonaki *et al.*, 2011).

Cutibacterium acnes akan melepaskan faktor inflamasi yang mampu menarik sel-sel, seperti neutrofil, monosit, dan limfosit sehingga, memicu respon inflamasi lokal. Peran sitokin dalam respon inflamasi ini akan melibatkan *toll-like receptor* (TLR) terutama TLR-2. Selain itu, *Cutibacterium acnes* akan menstimulasi produksi sitokin yang lain, seperti IL-1, IL-8, IL-12, dan *tumor necrosis factor* (TNF) alfa. Sitokin-sitokin pro-inflamasi tersebut akan meningkatkan aliran darah dan menyebabkan keluarnya cairan intraseluler ke jaringan

sekitar folikel rambut. Hal ini dapat menghasilkan papula eritematosa, nodul, atau kista dengan peradangan yang berat. Sumbatan sebum dan debris seluler pada tahap awal bersifat mikroskopis dan tidak tampak secara klinis, membentuk mikrokomedo. Seiring waktu, akumulasi sebum dan debris yang berwarna putih kuning akan mendilatasi folikel, membentuk komedo tertutup (*whitehead*) yang kemudian dapat teroksidasi oleh oksigen dan berubah menjadi komedo terbuka (*blackhead*). Warna hitam didapatkan dari hasil oksidasi lipid dan pigmen melanin. Proses komedogenesis ini diperburuk oleh asam lemak bebas yang meningkatkan peradangan dan edema inflamasi yang menyumbat folikel lebih lanjut (Mayslich *et al.*, 2021; Vasam *et al.*, 2023).

Lingkungan dan gaya hidup juga turut berperan dalam memperburuk kondisi *acne vulgaris*. Konsumsi makanan berindeks glikemik tinggi, produk susu, serta makanan berlemak dikaitkan dengan peningkatan risiko *acne vulgaris*. Sejumlah penelitian menunjukkan bahwa diet dapat memengaruhi kadar hormon insulin dan IGF-1, yang selanjutnya memicu produksi androgen dan memperparah *acne vulgaris*. Paparan polusi, penggunaan kosmetik komedogenik, stres psikologis, serta kebiasaan menyentuh atau menekan lesi juga berkontribusi dalam memperburuk kondisi ini (Mawardi *et al.*, 2020). Berbagai faktor yang berkontribusi terhadap pembentukan dan perkembangan *acne vulgaris* dapat dilihat pada Gambar 2.1 berikut.



Gambar 2.1 Faktor Penyebab *Acne Vulgaris*.
(Vasam *et al.*, 2023)

2.1.3 Gambaran Klinis *Acne Vulgaris*

Gambaran klinis *acne vulgaris* ditandai dengan adanya berbagai jenis lesi yang umumnya lebih sering muncul di area wajah dibandingkan dada, punggung, dan bahu. Pada beberapa kasus, penderita juga mengeluhkan gatal dan nyeri. Lesi dapat bersifat non-inflamasi maupun inflamasi. Lesi non-inflamasi berupa komedo, baik terbuka atau tertutup. Komedo terbuka lebih mudah dikenali dibandingkan komedo tertutup karena komedo terbuka tampak berwarna gelap akibat akumulasi keratin dan lipid, sedangkan komedo tertutup tampak lebih pucat dan lesi dapat dilihat jelas dengan menarik kulit. Sementara itu, lesi inflamasi berupa papul, pustul, nodul, dan kista yang umumnya berwarna kemerahan dengan ostium yang lebih besar, terasa nyeri, dan berfluktuasi (Sibero *et al.*, 2019b; Teresa, 2020).

Pada tahap awal, *acne vulgaris* akan muncul sebagai komedo tertutup atau komedo terbuka. Seiring waktu, jika terjadi kolonisasi bakteri *Cutibacterium acnes*, maka akan timbul peradangan yang menyebabkan terbentuknya papula, yaitu benjolan kecil berwarna kemerahan, yang terasa nyeri saat disentuh. Papula yang mengalami infeksi lebih lanjut akan berkembang menjadi pustula, yakni lesi berisi nanah yang menandakan proses inflamasi aktif (Yuliani *et al.*, 2022).

Dalam kasus yang lebih parah, peradangan dapat menjalar lebih dalam ke jaringan subkutan dan membentuk nodul atau kista yang lebih besar, nyeri, dan berpotensi menyebabkan jaringan parut permanen setelah sembuh. Warna kulit di sekitar lesi dapat menjadi kemerahan atau gelap tergantung pada intensitas peradangan dan warna kulit dasar penderita. Setelah *acne vulgaris* mereda, sisa hiperpigmentasi atau jaringan parut dapat tertinggal, terutama jika

acne vulgaris ditekan atau tidak ditangani dengan benar (Lolita *et al.*, 2023).

2.1.4 Klasifikasi *Acne Vulgaris*

Klasifikasi *acne vulgaris* dilakukan untuk menentukan tingkat keparahan *acne vulgaris* serta menjadi dasar penentuan tatalaksana yang efektif dan sesuai. Secara umum, *acne vulgaris* dapat diklasifikasikan berdasarkan jenis lesi yang muncul dan derajat keparahan klinisnya. Berdasarkan klasifikasi Lehmann, derajat keparahan *acne vulgaris* dibagi menjadi tiga kategori, yaitu *acne vulgaris* ringan, sedang, dan berat. Derajat keparahan *acne vulgaris* dapat dilihat pada Tabel 2.1 dan Gambar 2.2 berikut.

Tabel 2.1 Derajat Keparahan *Acne Vulgaris* Menurut Lehmann.

Klasifikasi	Lesi <i>acne vulgaris</i>
<i>Acne vulgaris</i> ringan	< 20 komedo, atau < 15 lesi inflamasi, atau total lesi < 30
<i>Acne vulgaris</i> sedang	20-100 komedo, atau 15-50 lesi inflamasi, atau total lesi 30-125
<i>Acne vulgaris</i> berat	> 100 komedo, atau > 50 lesi inflamasi, atau > kista, atau total lesi > 125

Sumber: (Lehmann *et al.*, 2002).



Gambar 2.2 Derajat Keparahan *Acne Vulgaris*.

(Kang *et al.*, 2019).

2.1.5 Tatalaksana *Acne Vulgaris*

Prinsip tatalaksana *acne vulgaris* sesuai dengan patofisiologisnya dan tergantung dari derajat keparahannya (Teresa, 2020). Menurut Oon *et al.* (2019), tatalaksana *acne vulgaris* meliputi terapi topikal, terapi sistemik, serta terapi hormonal pada wanita. Terapi topikal merupakan pilihan lini pertama pada *acne vulgaris* derajat ringan hingga sedang dan berperan sebagai terapi tambahan pada *acne vulgaris* derajat sedang hingga berat yang mendapatkan pengobatan sistemik.

Retinoid topikal dapat digunakan sebagai pilihan terapi lini pertama pada *acne vulgaris* derajat ringan dan dapat dikombinasikan dengan terapi lain pada *acne vulgaris* derajat sedang, serta digunakan sebagai terapi pemeliharaan. Retinoid merupakan turunan vitamin A yang bekerja dengan menurunkan hiperkeratinisasi folikel, menghambat pembentukan komedo, dan meningkatkan penetrasi obat topikal lain dalam pengobatan *acne vulgaris*. Selain itu, retinoid juga memiliki efek antiinflamasi melalui penghambatan aktivasi faktor transkripsi *activator protein 1* (AP1) dan penurunan regulasi ekspresi TLR-2. Beberapa contoh retinoid topikal diantaranya tretinoin, adapalene, tazarotene, dan isotretinoin (Hafianty, 2020; Sibero *et al.*, 2019a).

Antibiotik topikal umumnya digunakan pada pengobatan *acne vulgaris* dengan inflamasi ringan sampai sedang ketika lesi inflamasi mulai muncul. Klindamisin dan eritromisin adalah antibiotik yang paling sering digunakan. Kedua agen ini memiliki sifat bakteriostatik sekaligus memiliki aktivitas antiinflamasi. Klindamisin bekerja dengan menghambat pertumbuhan bakteri melalui pengikatan pada subunit 50S ribosom *Cutibacterium acnes*, sehingga menghalangi translokasi peptidil tRNA dan pembentukan ikatan peptida. Penggunaan antibiotik topikal dalam jangka panjang tidak

dianjurkan karena berisiko menimbulkan resistensi *Cutibacterium acnes*. Oleh karena itu, durasi terapi sebaiknya dibatasi hingga sekitar 12 minggu apabila memungkinkan, serta akan memberikan hasil yang lebih optimal apabila dikombinasikan dengan retinoid atau benzoil peroksida (Armillei *et al.*, 2024; Madelina dan Sulistiyaningsih, 2018).

Antibiotik topikal lain yang dapat digunakan dalam terapi *acne vulgaris* adalah benzoil peroksida. Benzoil peroksida memiliki aktivitas antibakteri terhadap *Cutibacterium acnes*, membantu melarutkan komedo secara ringan, serta memiliki efek antiinflamasi melalui pelepasan tiga oksigen radikal bebas dan asam benzoat. Benzoil peroksida dapat digunakan sebagai monoterapi atau dikombinasikan dengan retinoid topikal maupun antibiotik lain. Sediaan yang tersedia diantaranya sabun pembersih, krim, dan gel dengan konsentrasi dari 2,5% hingga 10% yang diaplikasikan 1-2 kali sehari pada area yang terkena untuk *acne vulgaris* derajat ringan hingga sedang. Penggunaan benzoil peroksida perlu diperhatikan karena dapat menyebabkan efek samping seperti kulit kering, iritasi, dermatitis kontak alergi, eritem, serta mampu memudarkan warna rambut dan pakaian bila terjadi kontak langsung (Sibero *et al.*, 2019a).

Asam azeleat juga dapat digunakan untuk pengobatan *acne vulgaris*. Asam azeleat memiliki sifat bakterisidal dan keratolitik sehingga dapat mengurangi *acne vulgaris*. Asam azeleat akan membuka pori-pori kulit yang tersumbat dan memicu pelepasan sel-sel epitel kulit. Asam azeleat dengan konsentrasi 20% dapat menurunkan koloniasi *Cutibacterium acnes*, menurunkan kadar asam lemak bebas, dan menurunkan hiperkeratosis pada folikel, namun dapat menyebabkan hiperpigmentasi kulit pada individu berkulit gelap (Silvia *et al.*, 2022).

Antibiotik sistemik direkomendasikan pada *acne vulgaris* derajat sedang hingga berat. Penggunaannya perlu disesuaikan dengan tingkat keparahan *acne vulgaris* untuk memastikan efektivitas terapi sekaligus menurunkan risiko terjadinya resistensi maupun penyalahgunaan antibiotik. Dosis yang dianjurkan untuk doksisiklin, minosiklin, dan eritromisin masing-masing berkisar 100-200 mg per hari, 50-100 mg per hari, dan 1 g per hari, dengan durasi pemberian maksimal selama delapan minggu (Maulida dan Topik, 2024; Sibero *et al.*, 2019a).

Selain pengobatan secara topikal dan sistemik, terapi hormon juga terbukti memiliki efektivitas yang mirip dengan antibiotik pada wanita dewasa. Androgen merupakan faktor endogen terpenting dalam patogenesis *acne vulgaris*. Hormon androgen dapat merangsang proses keratinisasi dan dapat meningkatkan produksi sebum. Agen antiandrogen dapat menurunkan produksi sebum sehingga akan menekan pertumbuhan *acne*. Agen antiandrogen yang umum digunakan dalam terapi meliputi estrogen, progesteron, spironolakton, serta agen pensensitisasi insulin. Spironolakton direkomendasikan pada dosis 60-200 mg per hari dengan durasi pengobatan selama tiga hingga enam bulan. Efek samping yang dapat terjadi antara lain hiperkalemia, gangguan siklus menstruasi yang berkaitan dengan dosis, keluhan gastrointestinal seperti mual, muntah, anoreksia, dan diare, serta kelesuan, kelelahan, pusing, dan sakit kepala. Selain itu, spironolakton memiliki efek teratogenik sehingga penggunaannya tidak dianjurkan pada masa kehamilan (Kurokawa dan Nakase, 2020). Menurut Kang *et al.* (2019) dalam Buku Fitzpatrick's, dijelaskan algoritma tatalaksana *acne vulgaris* yang bisa dilihat pada Tabel 2.2.

Tabel 2.2 Algoritma Tatalaksana *Acne Vulgaris*.

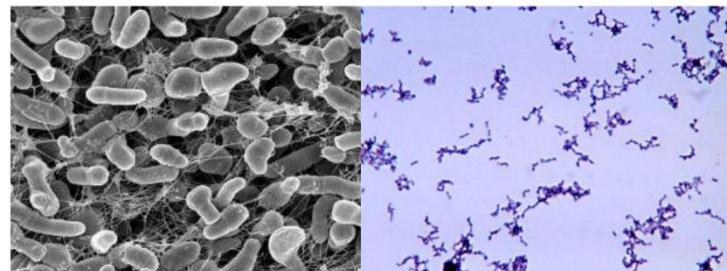
		Ringan		Sedang		Berat
Lini pertama	Komedo Retinoid topikal	Papul/ pustul Retinoid topikal + antibiotik topikal	Papul/ pustul Antibiotik oral + retinoid topikal ± benzoil peroksida	Nodul Antibiotik oral + retinoid topikal ± benzoil peroksida	Conglobata/ Fulminans Isotretinoïn oral ± kortikosteroid oral	
Lini ke dua	Asam azeleat/ asam salisilat	Asam azeleat/ asam salisilat	Antibiotik oral + retinoid topikal ± benzoil peroksida	Isotretinoïn oral/ antibiotik oral + retinoid topikal ± benzoil peroksida	Antibiotik oral dosis tinggi + retinoid topikal + benzoil peroksida	
Wanita	-	-	Kontrasepsi oral/anti androgen	Kontrasepsi oral/anti androgen	Kontrasepsi oral/anti androgen	
Pilihan invasif	Ekstraksi komedo	-	Ekstraksi komedo	Ekstraksi komedo, kortikosteroid intralesi	Kortikosteroid intralesi	
Terapi pemeliharaan		Retinoid topikal ± benzoil peroksida				

Sumber: (Kang *et al.*, 2019).

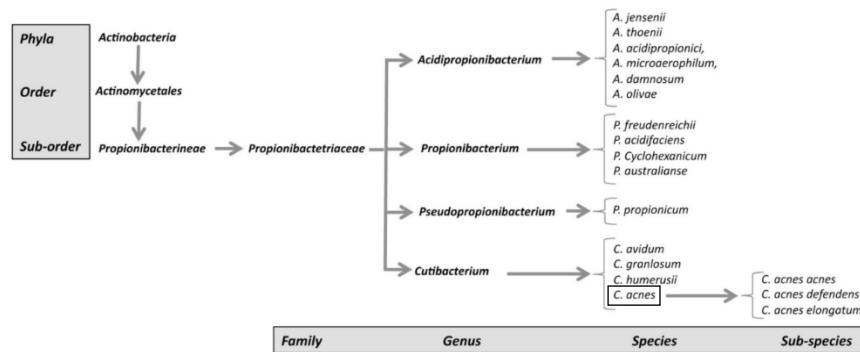
2.2 *Cutibacterium acnes*

Cutibacterium acnes, yang sebelumnya dikenal sebagai *Propionibacterium acnes* adalah bakteri gram positif lipofilik komensal yang hidup di kulit manusia. Perubahan nama ini dilakukan karena adanya reklassifikasi taksonomi. *Cutibacterium acnes* awalnya merupakan *Bacillus acnes* yang masuk ke dalam genus *Bacillus*, dan kemudian menjadi *Corynebacterium acnes* atau “*anaerobic corynebacteria*” yang masuk ke dalam genus *Corynebacterium* karena morfologinya. Berdasarkan kemampuannya untuk menghasilkan asam propionat sebagai hasil dari katabolisme anaerobik, bakteri ini kemudian dimasukkan ke dalam genus *Propionibacterium*, yang kemudian menjadi *Cutibacterium*

(Mayslich *et al.*, 2021). *Cutibacterium acnes* dan klasifikasinya dapat dilihat pada Gambar 2.3 dan Gambar 2.4.



Gambar 2.3 *Cutibacterium acnes*.
(Ismunanto, 2024).



Gambar 2.4 Klasifikasi Terbaru *Cutibacterium acnes*.
(Mayslich *et al.*, 2021).

Menurut Mayslich *et al.* (2021), klasifikasi ilmiah *Cutibacterium acnes* adalah sebagai berikut:

- Kingdom : *Bacteria*
- Filum : *Actinomycetota*
- Kelas : *Actinomycetes*
- Ordo : *Propionibacteriales*
- Familia : *Propionibacteriaceae*
- Genus : *Cutibacterium*
- Spesies : *Cutibacterium acnes*

Cutibacterium acnes berbentuk seperti batang dan sedikit bengkok dengan lebar 0,4-0,7 μm dan panjang 3-5 μm . Bakteri anaerob dicirikan tidak bisa tumbuh dan berkembang di media padat dengan

udara atau oksigen atmosfer. *Cutibacterium acnes* diklasifikasikan sebagai aerotoleran anaerob karena memiliki sistem enzim yang mampu mendetoksifikasi oksigen, yang memungkinkan bertahan hidup di kondisi aerob terbatas. Sifat anaerob obligat inilah yang menjelaskan mengapa bakteri ini lebih dominan di bagian-bagian kulit yang tertutup dan lembab, seperti wajah, dada, dan punggung, area yang juga merupakan lokasi umum terjadinya *acne vulgaris* (Mayslich *et al.*, 2021).

Cutibacterium acnes hidup komensal pada kulit manusia, yang berarti hidup tanpa menyebabkan penyakit. *Cutibacterium acnes* hidup terutama di unit pilosebasea. Bakteri ini memanfaatkan sebum, debris seluler, dan produk metabolik jaringan kulit sebagai sumber nutrisi. Sebum yang diproduksi secara berlebihan atau penyumbatan folikel dapat menyebabkan pertumbuhan berlebih *Cutibacterium acnes*. Selain di permukaan kulit, *Cutibacterium acnes* juga ditemukan di jaringan lain, seperti lambung, usus, konjungtiva, paru-paru, mulut, prostat, dan saluran kemih (Dréno *et al.*, 2018).

Bakteri ini dapat berubah menjadi patogen oportunistik dalam kondisi tertentu, meskipun secara alami merupakan bakteri komensal pada kulit manusia. *Cutibacterium acnes* berkontribusi pada perkembangan *acne vulgaris* ketika keseimbangan strain bakteri ini terganggu. *Cutibacterium acnes* akan berkembang dalam jumlah banyak pada folikel yang tersumbat akibat hipersekresi sebum dan hiperkeratinisasi. Kedua kondisi tersebut membentuk kondisi anaerob dan berminyak sehingga koloni *Cutibacterium acnes* akan banyak berkembang. Bakteri ini memproduksi berbagai enzim dan senyawa pro-inflamasi seperti lipase, protease, hyaluronidase, dan neuraminidase. Enzim-enzim ini memungkinkan bakteri memecah komponen-komponen kulit, menembus jaringan, dan memicu respon imun tubuh yang menghasilkan peradangan. Enzim lipase mampu

mengubah trigliserida dalam sebum menjadi asam lemak bebas yang bersifat sitotoksik sehingga akan menimbulkan adanya respon inflamasi. Respon inflamasi akan memicu pelepasan sitokin pro-inflamasi sehingga akan menimbulkan berbagai gambaran klinis, seperti papul, pustul, nodul dan kista (Kim *et al.*, 2023; Mayslich *et al.*, 2021).

2.2.2 Mekanisme Resistensi

Cutibacterium acnes dapat menghasilkan enzim dan molekul lain yang membantu bakteri beradaptasi dengan lingkungan sekitarnya. Biofilm *Cutibacterium acnes* ditemukan terutama setelah terapi antibiotik jangka panjang. Pembentukan biofilm oleh *Cutibacterium acnes* memainkan peran penting dalam patogenesis dan dapat mengurangi efektivitas pengobatan antibiotik. Biofilm terdiri dari polimer ekstraseluler (EPS), polisakarida, protein, lipid, dan DNA ekstraseluler. Biofilm ini dapat membantu komunikasi bakteri antarspesies dan intraspesies, transfer gen bakteri, dan dapat meningkatkan resistensi terhadap antibiotik karena mengandung EPS. Biofilm akan membantu pertumbuhan dan metabolisme *Cutibacterium acnes*, meningkatkan daya rekat pada dinding folikel, meningkatkan faktor virulensi, dan sifat pro-inflamasi dengan mengaktifkan enzim lipase seluler yang lebih banyak. Biofilm melindungi bakteri dari serangan sistem kekebalan tubuh dan meningkatkan ketahanan terhadap antibiotik, yang dapat menyebabkan resistensi. Biofilm dapat membantu bakteri dalam mereduksi antibakteri menjadi tidak mematikan dan menyebabkan sel-sel yang telah terpapar mengembangkan resistensi dengan cara mengurangi konsentrasi antibakteri melalui penghambatan reaksi difusi (Coenye *et al.*, 2022).

2.3 Daun Sirih Hijau (*Piper betle* L.)

2.3.1 Deskripsi Daun Sirih Hijau

Daun sirih hijau dikenal secara ilmiah dengan nama *Piper betle* L. Penulisan nama ini berdasarkan *International Code of Nomenclature for algae, fungi, and plants* (ICN). Kata *Piper* menunjukkan genus tanaman sirih, sedangkan *betle* merupakan penanda spesies. Huruf “L.” yang tertera setelah nama spesies merupakan singkatan dari Carl Linnaeus, seorang ahli botani asal Swedia yang dikenal sebagai Bapak Taksonomi Modern, yang pertama kali mendeskripsikan spesies ini secara ilmiah (Turland *et al.*, 2025).

Daun sirih hijau merupakan salah satu tanaman yang banyak dimanfaatkan sebagai obat tradisional sekaligus memiliki peran penting dalam berbagai budaya masyarakat Asia, termasuk Indonesia. Tanaman ini berasal dari wilayah Malesia bagian Tengah dan Timur serta telah dibudidayakan sejak sekitar 2.500 tahun yang lalu. Daun sirih hijau juga ditemukan tumbuh dan menyebar di wilayah India Selatan dan Cina Selatan, yang diperkenalkan oleh bangsa Eropa pada abad ke-15. Tanaman sirih dapat tumbuh dengan baik di daerah beriklim sedang hingga lembap, baik di dataran rendah maupun dataran tinggi dengan ketinggian hingga 1.000 meter di atas permukaan laut. (Munawaroh dan Yuzammi, 2017; Olla, 2019).

Daun sirih hijau dapat dikenali dengan mudah dari bentuk tanaman yang tumbuh menjalar atau merambat pada tembok, tiang penyangga, maupun batang pohon. Tanaman ini memiliki perawakan berupa semak berkayu pada bagian pangkal dan tumbuh merambat dengan panjang yang dapat mencapai hingga 15 meter. Batangnya berbentuk silindris dengan buku-buku yang jelas dan beralur, batang muda berwarna hijau, sedangkan batang tua berwarna coklat muda.

Daunnya tunggal dengan susunan berseling, berbentuk bulat telur hingga lonjong, dengan pangkal daun berbentuk jantung atau membulat, serta memiliki panjang 5-18 cm dan lebar 2,5-10,75 cm. Perbungaan berupa bunga majemuk untai dengan daun pelindung berukuran 1 mm, dan dapat berkelamin jantan, betina, atau binci. Buahnya termasuk buah batu berbentuk bulir bulir berwarna hijau keabu-abuan dengan ketebalan 1-1,5 cm, serta biji berbentuk agak bulat dengan panjang 3,5-5 cm (Widiyastuti *et al.*, 2020). Daun sirih hijau dapat dilihat pada Gambar 2.5.



Gambar 2.5 Daun Sirih Hijau.
(Socfindo Conservation, 2023).

Menurut Widiyastuti *et al.* (2020), taksonomi tumbuhan sirih (*Piper betle* L.) dapat diklasifikasikan sebagai berikut.

- Kingdom : *Plantae*
- Divisi : *Magnoliophyta*
- Kelas : *Magnoliopsida*
- Ordo : *Piperales*
- Familia : *Piperaceae*
- Genus : *Piper*
- Spesies : *Piper betle* L.

Familia *Piperaceae* terdiri dari 13 genus dan diperkirakan mencapai sekitar 2.658 nama jenis yang valid. Familia ini termasuk tumbuhan berbunga berupa semak atau perdu yang merambat menggunakan akar lekat, dengan ciri khas daun yang berbau aromatis atau memiliki rasa pedas. Beberapa jenis *Piper* yang telah dibudidayakan antara lain *P. betle* dan *P. nigrum*. Di Indonesia, *P. betle* sudah lama digunakan dalam kegiatan sosial budaya seperti ritual dan tanda penghormatan, serta sebagai bahan ramuan obat tradisional dan untuk menyirih. Sedangkan *P. nigrum* memiliki potensi ekonomi yang besar (Munawaroh dan Yuzammi, 2017). Berdasarkan bentuk daun, rasa, dan aroma, sirih dibedakan menjadi beberapa jenis, masing-masing dengan karakteristik manfaat dan aroma khas, yang umumnya dinamai sesuai ciri tersebut, contohnya sirih hijau karena daunnya berwarna hijau dan sirih cengkeh karena aromanya menyerupai cengkeh (Widiyastuti *et al.*, 2020).

Bagian-bagian dari tanaman sirih seperti akar, biji, dan daun memiliki potensi untuk pengobatan, namun yang paling sering digunakan untuk pengobatan adalah daunnya. Daun sirih telah dimanfaatkan secara turun-temurun untuk mengobati batuk, sakit gigi, sebagai penyegar, dan sebagainya. Pemanfaatan tradisional ini didasarkan pada adanya kandungan zat kimia atau bahan alami dalam daun sirih yang memiliki aktivitas sebagai senyawa antimikroba (Olla, 2019; Upadhana, 2021).

2.3.2 Kandungan dan Manfaat Daun Sirih Hijau

Daun sirih hijau sering dimanfaatkan sebagai obat herbal untuk mengatasi berbagai macam penyakit. Di China, daun sirih digunakan untuk meluruhkan kentut, menghentikan batuk, dan mengurangi peradangan. Sedangkan di India, daun sirih dikenal memiliki aroma yang khas, bersifat menghangatkan, serta antiseptik. Masyarakat juga sering menggunakan daun sirih untuk menghilangkan bau

mulut, mengobati luka, menghentikan pendarahan pada gusi, mengatasi sariawan, dan menghilangkan bau badan (Inayatullah, 2012; Olla, 2019).

Daun sirih hijau mengandung 4,2% minyak atsiri yang komponen utamanya terdiri dari bethel phenol dan beberapa derivatnya diantaranya euganol alilpirokatekol mono dan diasetat 26,8-42,5%, sineol 2,4-4,8%, metil euganol 4,2-15,8%, kariofilena (siskuiterpen) 3-9,8%, hidroksi kavikol, kavikol 7,2-16,7%, kavibetol 2,7-6,2%, allylpyrokatekol 0-9,6%, dan karvakrol 2,2-5,6%. Kandungan senyawa lain adalah steroid/terpenoid, alkaloid, flavonoid, saponin, tannin, asam nikotianat, estragol, eugenol metileter, fenilpropan, kadinen, kariofilen, karoten, karvakrol, p-simen, riboflavin, terpen, tiamin, vitamin C, gula, pati, dan asam amino. Daun sirih hijau mengandung asam amino kecuali lisin, histidine, dan arginin. Asparagin terdapat dalam jumlah yang besar, sedangkan glisin dalam bentuk gabungan, kemudian prolin dan ornitin (Inayatullah, 2012; Upadhana, 2021).

Daun sirih hijau yang lebih muda mengandung minyak atsiri diastase dan gula yang jauh lebih banyak dibandingkan daun yang lebih tua, sedangkan kandungan tanin pada daun muda dan daun tua adalah sama. Komposisi kimia daun sirih hijau dalam 100 gram bahan segar dapat dilihat pada Tabel 2.3. Pada penelitian lain yang dilakukan oleh Nuralifah *et al.* (2018), didapatkan hasil uji fitokimia terhadap daun sirih hijau seperti pada Tabel 2.4.

Tabel 2.3 Komposisi Kimia Daun Sirih Hijau dalam 100 gram Bahan Segar

Komponen Kimia	Jumlah
Air	85,14%
Protein	3,1%
Lemak	0,8%
Karbohidrat	6,1%
Serat	2,3%
Bahan mineral	2,3%
Kalsium	230 mg
Fosfor	40 mg
Besi	7 mg
Besi ion	3,5 mg
Karoten(Vit. A)	9.6000 IU
Tiamin	70 mg
Riboflavin	30 mg
Asam nikotinat	0,7 mg
Vit. C	5 mg
Yodium	3,4 mg
Kalium nitril	0,26-0,42 mg
Kanji	1-1,2%
Gula non reduksi	0,6-2,5%
Gula reduksi	1,4-3,2%

Sumber: (Olla, 2019).

Tabel 2.4 Hasil Uji Skrining Fitokimia Daun Sirih Hijau.

Jenis Senyawa	Parameter positif	Hasil
Saponin	Terbentuk busa stabil selama 15 menit	Terbentuk busa stabil (Positif)
Flavonoid	Terjadi perubahan warna kuning tua /merah/ merah-kebiruan/jingga	Perubahan warna kuning tua (Positif)
Tanin	Terbentuk warna biru/biru kehitaman/hijau kehitaman/hitam pekat	Perubahan warna hijau kehitaman (Positif)
Alkaloid	Terjadi perubahan warna endapan putih hingga kekuningan	Perubahan warna endapan putih (Positif)

Sumber: (Nuralifah *et al.*, 2018).

Mekanisme kerja senyawa terpenoid sebagai antibakteri diduga melibatkan kerusakan membran sel bakteri oleh senyawa lipofilik. Terpenoid dapat berinteraksi dengan porin, yaitu protein transmembran pada membran luar dinding sel bakteri, sehingga membentuk ikatan polimer yang kuat, merusak struktur porin, dan

menurunkan permeabilitas dinding sel. Kondisi tersebut menyebabkan sel bakteri mengalami kekurangan nutrisi sehingga pertumbuhannya terhambat atau mengalami kematian. Sementara itu, alkaloid bekerja sebagai antibakteri dengan mengganggu komponen penyusun peptidoglikan pada dinding sel bakteri, yang mengakibatkan pembentukan dinding sel tidak sempurna dan berujung pada kematian sel bakteri (Amalia *et al.*, 2017).

Mekanisme kerja flavonoid sebagai antibakteri dapat dibedakan menjadi tiga mekanisme, yaitu penghambatan sintesis asam nukleat, gangguan fungsi membran sel, dan penghambatan metabolisme energi. Flavonoid mampu berinteraksi dengan DNA bakteri, yang selanjutnya menyebabkan gangguan pada fungsi membran sitoplasma melalui penurunan fluiditas membran luar dan membran dalam sel bakteri. Kondisi tersebut mengakibatkan terganggunya permeabilitas dinding sel sehingga membran tidak dapat berfungsi secara optimal, termasuk dalam proses pelekatan pada substrat. Selain itu, kerusakan membran sitoplasma dapat menyebabkan kebocoran metabolit penting yang pada akhirnya menonaktifkan sistem enzim di dalam sel bakteri (Nuralifah *et al.*, 2018).

Interaksi saponin dengan sel bakteri dapat menyebabkan terjadinya kebocoran protein dan enzim dari dalam sel. Hal tersebut terjadi karena saponin merupakan senyawa aktif yang mampu meningkatkan permeabilitas membran sel, sehingga memicu terjadinya lisis sel. Akibatnya, protein dan enzim intraseluler keluar dari sel bakteri dan menyebabkan gangguan fungsi sel hingga kematian (Putri *et al.*, 2023).

Tanin bekerja dengan menargetkan polipeptida pada dinding sel bakteri sehingga proses pembentukan dinding sel menjadi tidak sempurna dan pada akhirnya menyebabkan kematian sel bakteri.

Selain itu, tanin juga memiliki kemampuan untuk menonaktifkan enzim bakteri serta mengganggu fungsi protein pada lapisan bagian dalam sel (Ngajow *et al.*, 2013).

2.3.3 Ekstraksi Daun Sirih Hijau

Kadar senyawa aktif dalam suatu ekstrak dipengaruhi oleh bagian tanaman yang digunakan, umur tanaman, waktu panen, serta lingkungan tempat tumbuhnya. Waktu panen sangat berkaitan dengan pembentukan senyawa aktif dalam bagian tanaman yang akan dipanen. Waktu panen yang tepat adalah saat tanaman tersebut mengandung senyawa aktif dalam jumlah terbesar (Widiyastuti *et al.*, 2020). Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Eryanto (2021), waktu pemanenan terbaik adalah pada sore hari sekitar pukul 17.00 WIB. Penelitian tersebut menunjukkan bahwa perbedaan waktu panen mempengaruhi kadar air, antosianin, klorofil, total padatan terlarut, dan pH secara signifikan.

Daun sirih hijau yang digunakan adalah daun yang tidak terlalu tua maupun terlalu muda, berwarna hijau segar dengan tujuan memperoleh kadar zat aktif yang tinggi. Daun sirih hijau yang siap panen berumur sekitar 4 bulan karena pada usia tersebut daun sudah selektif dan lebat, biasanya terdiri dari 16-20 daun. Daun yang subur berukuran sekitar 5 cm hingga 10 cm, dan jika dipegang terasa tebal serta kaku (tidak lemas). Pemetikan dilakukan mulai dari bagian bawah tanaman menuju ke atas. Daun dipetik pada ketinggian 60 cm dari permukaan tanah untuk meminimalisir kemungkinan adanya kotoran atau debu menempel (Olla, 2019).

Ekstraksi daun sirih dilakukan dengan metode maserasi menggunakan pelarut etanol 70%. Maserasi adalah proses penyarian simplisia menggunakan pelarut dengan perendaman dan beberapa kali pengocokan serta pengadukan pada suhu ruang. Pelarut akan

menembus dinding sel dan masuk ke rongga sel yang mengandung zat aktif yang akan larut. Karena adanya perbedaan konsentrasi zat aktif di dalam dan luar sel, larutan pekat didorong keluar. Proses ini berlangsung berulang hingga terjadi keseimbangan antara larutan di dalam dan luar sel. Pelarut yang digunakan dapat berupa air, etanol, metanol, atau pelarut lainnya. Pada metode ini, ekstraksi dilakukan dengan etanol karena etanol merupakan pelarut organik polar yang bersifat universal dan mudah didapat, sehingga diharapkan komponen antioksidan fenolik dapat terekstrak secara maksimal (Olla, 2019).

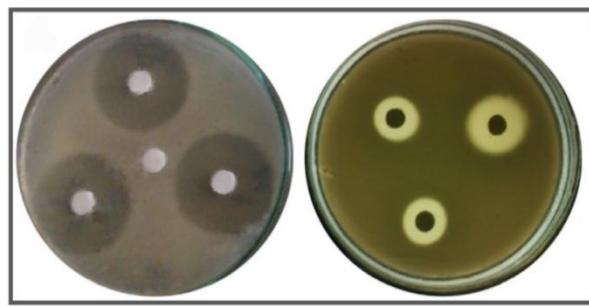
2.4 Metode Uji Antibakteri

Uji aktivitas antibakteri dilakukan untuk menilai tingkat kepekaan bakteri terhadap suatu senyawa antibakteri tertentu. Secara umum, terdapat dua metode yang sering digunakan dalam pengujian aktivitas antibakteri, yaitu metode difusi dan metode dilusi.

2.4.1 Metode Difusi

2.4.1.1 Metode Kertas Cakram (*Disk Diffusion Test*)

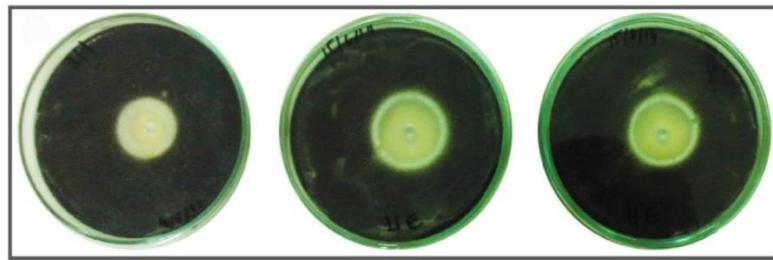
Metode kertas cakram dilakukan dengan meletakkan beberapa cakram kertas yang telah direndam dalam larutan antibiotik pada permukaan media agar yang sebelumnya telah diinokulasi dengan bakteri. Setelah diinkubasi, antibiotik akan membentuk zona hambat yang dapat diukur melalui pengamatan langsung tanpa alat maupun dengan bantuan sistem otomatis untuk mendeteksi daerah hambatan di sekitar cakram (Kusmiyati dan Agustini, 2006). Uji antibakteri dengan metode *disk diffusion* dapat dilihat pada Gambar 2.6.



Gambar 2.6 Uji Antibakteri *Disk Diffusion*.
(Balouiri *et al.*, 2016).

2.4.1.2 Metode Sumuran (*Agar Well Diffusion*)

Metode sumuran atau cetak lubang dilakukan dengan membuat lubang secara aseptik menggunakan gabus steril atau ujungnya dengan diameter 6 hingga 8 mm pada agar padat yang telah diinokulasi dengan bakteri secara merata. Jumlah dan posisi lubang disesuaikan dengan tujuan penelitian, kemudian lubang tersebut diisi dengan larutan antibiotik atau ekstrak yang akan diuji. Setelah proses inkubasi, pertumbuhan bakteri diamati untuk menentukan adanya atau tidaknya zona hambat di sekitar lubang akibat penyebaran antibiotik pada media agar (Balouiri *et al.*, 2016). Metode ini lebih fleksibel untuk menguji berbagai jenis sampel, khususnya ekstrak bahan alam. Untuk pengujian ekstrak bahan alam yang seringkali bersifat kental atau tidak larut sempurna dalam pelarut yang digunakan, metode difusi sumuran biasanya memberikan hasil yang lebih sensitif. Metode sumuran dapat menghasilkan zona hambat yang lebih luas karena senyawa antibakteri dapat berdifusi tidak hanya pada permukaan atas media, tetapi juga mencapai bagian bawah agar (Agustin *et al.*, 2023). Uji antibakteri dengan metode *agar well diffusion* dapat dilihat pada Gambar 2.7.



Gambar 2.7 Uji Antibakteri *Agar Well Diffusion*.
(Balouiri *et al.*, 2016).

2.4.1.3 Metode Silinder

Metode silinder dilakukan dengan meletakkan beberapa silinder yang terbuat dari gelas atau besi tahan karat secara tegak pada permukaan media agar yang telah diinokulasi dengan bakteri. Setiap silinder kemudian diisi dengan larutan antibiotik yang akan diuji dan selanjutnya diinkubasi. Setelah diinkubasi, pertumbuhan bakteri diamati untuk menentukan ada atau tidaknya daerah hambatan di sekitar silinder (Kusmiyati dan Agustini, 2006).

2.4.2 Metode Dilusi

2.4.2.1 Metode Dilusi Cair (*Broth Dilution Test*)

Pada metode dilusi cair, larutan antibiotik dengan berbagai konsentrasi dicampurkan dengan suspensi bakteri dalam media cair menggunakan tabung steril. Ke dalam setiap tabung ditambahkan 0,1 ml suspensi mikroba, kemudian diinkubasi selama 18-24 jam pada suhu 37°C. Setelah proses inkubasi, daya hambatnya diamati. Keunggulan metode dilusi cair adalah penggunaan media yang lebih efisien, sedangkan kelemahannya adalah tingkat kekeruhan dalam tabung yang relatif sulit diamati secara visual. Pada metode ini, parameter utama yang dinilai adalah tingkat kekeruhan media (Kusumawardani, 2014).

2.4.2.2 Metode Dilusi Padat (*Solid Dilution Test*)

Pada metode dilusi padat, zat yang memiliki daya antimikroba dicampurkan ke dalam agar yang masih cair pada suhu 45-50°C di dalam tabung reaksi. Pencampuran dilakukan dengan cara memutar agar hingga homogen, lalu dituangkan ke dalam cawan petri steril dan dibiarkan membeku. Mikroba uji kemudian ditanam dengan cara mengoleskan secara merata di atas permukaan agar menggunakan ose. Prinsip dari pengenceran agar ini adalah melakukan pengenceran dalam tabung untuk menguji konsentrasi hambat minimum (KHM), yang ditandai dengan tumbuhnya koloni bakteri pada permukaan agar pada konsentrasi tertentu dari hasil pengenceran (Kusumawardani, 2014).

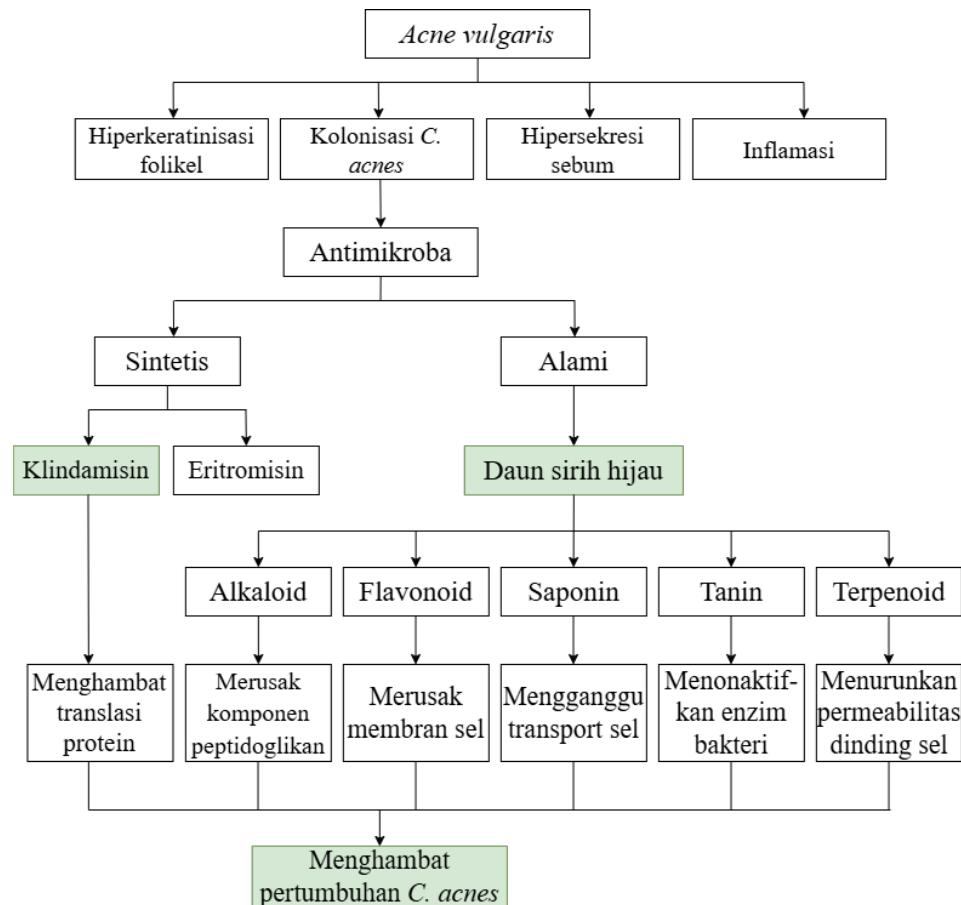
2.5 Studi *In Vitro*

Studi *in vitro* adalah metode penelitian yang dilakukan di luar organisme hidup, dalam lingkungan yang terkendali seperti tabung reaksi, cawan petri, atau media kultur laboratorium. Studi *in vitro* merujuk pada eksperimen yang memungkinkan pengamatan fungsi dan interaksi sel, protein, gen, atau mikroorganisme secara langsung dan terkontrol, tanpa pengaruh kompleks dari sistem organisme utuh.

Metode ini banyak digunakan dalam berbagai bidang seperti penelitian seluler dan molekuler, pengembangan obat, toksikologi, serta uji aktivitas biologis senyawa atau ekstrak tumbuhan terhadap mikroorganisme. Studi *in vitro* memberikan keuntungan berupa sistem lingkungan yang ketat, efisiensi waktu dan biaya, serta pengurangan penggunaan hewan percobaan. Keterbatasannya adalah hasil yang diperoleh tidak selalu dapat langsung digeneralisasi ke kondisi organisme hidup karena kompleksitas interaksi biologis yang tidak sepenuhnya bisa direplikasi di laboratorium.

Hasil yang diperoleh masih memerlukan konfirmasi melalui uji coba lebih lanjut pada sistem yang lebih kompleks, seperti uji *in vivo* pada hewan atau uji klinis pada manusia (Yudistira, 2024).

2.6 Kerangka Teori



Keterangan
■: Variabel yang diteliti

Gambar 2.8 Kerangka Teori.
(Upadhana, 2021).

2.7 Kerangka Konsep



Gambar 2.9 Kerangka Konsep.

2.8 Hipotesis Penelitian

H0: Tidak terdapat efektivitas daya hambat ekstrak daun sirih hijau (*Piper betle* L.) terhadap pertumbuhan bakteri *Cutibacterium acnes*.

H1: Terdapat efektivitas daya hambat ekstrak daun sirih hijau (*Piper betle* L.) terhadap pertumbuhan bakteri *Cutibacterium acnes*.

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Desain Penelitian

Jenis penelitian ini adalah penelitian eksperimental laboratorium secara *in vitro*, yaitu menguji daya hambat ekstrak daun sirih hijau (*Piper betle* L.) terhadap pertumbuhan bakteri *Cutibacterium acnes*. Desain penelitian ini adalah *post-test only control group* yang melibatkan pengukuran variabel pada kelompok kontrol dan kelompok eksperimen yang dilakukan setelah pemberian perlakuan, tanpa dilakukan pengukuran sebelum perlakuan. Metode yang digunakan pada penelitian ini adalah metode difusi sumuran (*well diffusion*) dengan media uji antibakteri *Mueller-Hinton Agar* (MHA).

3.2 Tempat dan Waktu Penelitian

3.2.1 Tempat Penelitian

Uji determinasi tanaman, pembuatan ekstrak, dan uji fitokimia daun sirih hijau (*Piper betle* L.), dilakukan di Laboratorium Botani Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam (MIPA) Universitas Lampung, sedangkan untuk inokulasi dan uji antibakteri dilakukan di Unit Pelaksana Teknis Daerah (UPTD) Balai Laboratorium Kesehatan Provinsi Lampung.

3.2.2 Waktu Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan September sampai Oktober 2025.

3.3 Bahan dan Sampel Penelitian

3.3.1 Bahan Penelitian

Bahan uji yang digunakan adalah daun sirih hijau (*Piper betle* L.) yang didapatkan dari Kelurahan Jagabaya, Way Halim, Bandar Lampung. Daun tersebut harus melewati uji determinasi tanaman sebelum diproses untuk dibuat ekstrak dengan metode maserasi dan dilanjutkan dengan uji fitokimia di Laboratorium Botani Fakultas MIPA Universitas Lampung. Hasil dari ekstrak tersebut akan dibuat menjadi empat konsentrasi, yaitu 50%, 75%, 90%, dan 100%.

3.3.2 Sampel Penelitian

Penelitian ini menggunakan bakteri *Cutibacterium acnes* yang didapatkan dari UPTD Balai Laboratorium Kesehatan Provinsi Lampung. Bakteri dikultur pada media *Mueller-Hinton Agar* (MHA) yang berfungsi sebagai media uji untuk mengukur daya hambat suatu zat dalam menghambat pertumbuhan bakteri. Jumlah pengulangan dihitung menggunakan rumus *Federer* dengan menggunakan 5 perlakuan berupa ekstrak daun sirih hijau dengan konsentrasi 50%, 75%, 90%, serta 100%, dan klindamisin 1,2% sebagai kontrol positif, ditambah dengan kontrol negatif yaitu akuades. Jumlah pengulangan di setiap perlakuan pada penelitian ini dapat ditentukan sebagaimana berikut.

$$(n-1)(t-1) \geq 15$$

$$(n-1)(5-1) \geq 15$$

$$(n-1)4 \geq 15$$

$$4n - 4 \geq 15$$

$$4n \geq 19$$

$$n \geq 4,75 \text{ dibulatkan menjadi } 5$$

Keterangan :

n = banyaknya pengulangan (sampel)

t = banyaknya perlakuan (jumlah kelompok)

Jumlah pengulangan yang digunakan dalam penelitian ini sebanyak 5 pengulangan sehingga jumlah sampel yang diperlukan sebanyak 25 ditambah dengan 1 kontrol negatif sehingga total sampel yang diperlukan sebanyak 26 sampel.

3.4 Identifikasi Variabel Penelitian

3.4.1 Variabel Bebas (*Independent Variable*)

Variabel bebas pada penelitian ini adalah ekstrak daun sirih hijau (*Piper betle L.*).

3.4.2 Variabel Terikat (*Dependent Variable*)

Variabel terikat pada penelitian ini adalah zona hambat pertumbuhan bakteri *Cutibacterium acnes* pada media kultur.

3.5 Definisi Operasional

Tabel 3.1 Definisi Operasional.

Variabel	Definisi Operasional	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
Ekstrak daun sirih hijau (<i>Piper betle L.</i>)	Ekstrak daun sirih hijau dibuat dengan metode maserasi menggunakan etanol 70% dan dibuat dengan variasi konsentrasi 50%, 75%, 90%, dan 100%.	Mikropipet	Mikroliter (μl)	Rasio
Zona hambat pertumbuhan <i>Cutibacterium acnes</i>	Zona hambat adalah zona bening yang terbentuk di sekitar sumuran dan merujuk kepekaan bakteri terhadap bahan antibakteri. Zona hambat ini kemudian diukur setelah dilakukan inkubasi 24 jam.	Jangka sorong	Milimeter (mm)	Rasio

Sumber: (Magvirah *et al.*, 2019).

3.6 Alat dan Bahan Penelitian

3.6.1 Alat Penelitian

Berikut ini merupakan alat yang digunakan dalam proses penelitian:

1. Autoklaf
2. *Laminar airflow*
3. Oven
4. Grinder
5. Timbangan analitik
6. Bejana maserasi
7. *Rotary evaporator*
8. Erlenmeyer
9. Gelas *beaker*
10. Gelas ukur
11. Tabung reaksi
12. Batang pengaduk
13. Pipet tetes steril
14. Mikropipet
15. *Hotplate stirrer*
16. Kain kasa
17. Cawan petri
18. Tip kuning
19. Lampu spritus
20. Jarum ose
21. Inkubator anaerob
22. Jangka sorong

3.6.2 Bahan Penelitian

Berikut ini merupakan bahan yang digunakan dalam proses penelitian:

1. Daun sirih hijau
2. Isolat bakteri *Cutibacterium acnes*

3. Klindamisin 1,2%
4. Akuades steril
5. Etanol 70%
6. Medium *Mueller-Hinton Agar* (MHA)
7. NaCl 0,9%
8. Etil asetat
9. Asam asetat anhidrat
10. Asam sulfat pekat
11. HCl 2N
12. Reagen mayer
13. Reagen dragendorff
14. Reagen bouchardat
15. Magnesium
16. FeCl₃

3.7 Prosedur Penelitian

3.7.1 Pembuatan Media *Mueller-Hinton Agar* (MHA)

Media dibuat dengan menimbang 38 gram serbuk *Mueller-Hinton Agar* (MHA) yang kemudian disuspensi dalam akuades hingga mencapai volume akhir 1.000 ml. Suspensi tersebut dipanaskan menggunakan *hotplate stirrer* sampai larut sempurna, kemudian disterilkan dengan autoklaf pada suhu 121°C dengan tekanan 1 atm selama 15 menit. Setelah proses sterilisasi, media dituangkan ke dalam cawan petri sebanyak 20 ml pada setiap cawan.

3.7.2 Penyiapan Bakteri Uji

Cutibacterium acnes yang telah dikultur dalam kondisi anaerob diambil menggunakan ose dan dilarutkan dalam NaCl 0,9% hingga homogen. Selanjutnya, larutan tersebut distandarisasi dengan konsentrasi 0,5 *McFarland*, lalu diinokulasikan menggunakan metode tuang pada medium MHA. Sebanyak 1 ml suspensi bakteri

diambil dengan mikropipet dan dituangkan ke dalam cawan petri. Setelah itu, ke dalam cawan yang sama dituangkan media MHA sebanyak 20 ml lalu ditutup. Selanjutnya, dilakukan pencampuran dengan menggoyangkan cawan petri perlahan dengan gerakan melingkar sehingga media agar dan bakteri tercampur rata.

3.7.3 Penyiapan Klindamisin

Sedian yang digunakan adalah *clindamycin solution 1,2%* yang akan diteteskan dengan mikropipet sebanyak 50 µg.

3.7.4 Uji Determinasi Daun Sirih Hijau

Uji determinasi merupakan proses mencocokkan suatu tanaman dengan tanaman lain yang telah dikenal sebelumnya untuk memastikan bahwa tanaman yang digunakan dalam penelitian adalah benar daun sirih hijau. Uji determinasi daun sirih hijau pada penelitian ini dilaksanakan di Laboratorium Botani Fakultas MIPA Universitas Lampung.

3.7.5 Penyiapan Simplisia Daun Sirih Hijau

Sebanyak 2.000 gram daun sirih hijau segar yang sudah dibersihkan dengan menggunakan air mengalir kemudian dikeringkan di bawah sinar matahari tanpa terkena langsung atau dimasukan ke dalam oven pada suhu 30-40°C hingga kering. Setelah kering, daun sirih hijau dihaluskan menggunakan grinder hingga menjadi bubuk dan dihasilkan simplisia daun sirih hijau.

3.7.6 Penyiapan Ekstrak Daun Sirih Hijau

Proses ekstraksi daun sirih hijau menggunakan metode maserasi dengan pelarut etanol 70%. Proses maserasi dilakukan dengan memasukkan serbuk kering daun sirih ke dalam maserator, ditambah

etanol 70% dengan perbandingan 1:10 (1 gram simplisia daun sirih hijau direndam dengan pelarut etanol 70% sebanyak 10 ml) selama lima hari pada suhu ruang dengan pengadukan sesekali. Setelah proses perendaman, campuran disaring menggunakan kain kasa hingga diperoleh maserat cair dan ampas. Selanjutnya, maserat tersebut dipekatkan menggunakan *rotary evaporator* pada suhu 40-50°C hingga diperoleh ekstrak kental. Selanjutnya, ekstrak tersebut dibuat menjadi empat konsentrasi, yaitu 50%, 75%, 90%, dan 100%. Pembuatan variasi konsentrasi ekstrak dapat dihitung menggunakan rumus berikut.

$$V_1 \times M_1 = V_2 \times M_2$$

Keterangan:

V1 : Volume larutan yang akan diencerkan (ml)

M1: Konsentrasi ekstrak daun sirih hijau yang tersedia (%)

V2 : Volume larutan (akuades+ekstrak) yang diinginkan

M2: Konsentrasi ekstrak daun sirih hijau yang diinginkan (%)

Volume yang dibutuhkan untuk mengisi setiap sumuran adalah 50 µl. Pada penelitian ini, setiap konsentrasi akan dilakukan 5 kali pengulangan sehingga dibutuhkan 250 µl per konsentrasi (0,25 ml). Jumlah ekstrak yang diperlukan dapat dilihat dalam Tabel 3.2.

Tabel 3.2 Jumlah Ekstrak Daun Sirih Hijau yang Dibutuhkan.

M1	V2	M2	$V_1 = V_2 \times M_2 / M_1$	$V_{pengencer} = V_2 - V_1$
100%	0,25 ml	50%	0,125 ml	0,125 ml
100%	0,25 ml	75%	0,1875 ml	0,0625 ml
100%	0,25 ml	90%	0,225 ml	0,025 ml
100%	0,25 ml	100%	0,25 ml	0 ml (tetap)

Dari tabel diatas didapatkan bahwa:

- Konsentrasi 50% disiapkan dengan menambahkan akuades 0,125 ml ke dalam larutan ekstrak daun sirih hijau 0,125 ml.

- b. Konsentrasi 75% disiapkan dengan menambahkan akuades 0,0625 ml ke dalam larutan ekstrak daun sirih hijau 0,1875 ml.
- c. Konsentrasi 90% disiapkan dengan menambahkan akuades 0,025 ml ke dalam larutan ekstrak daun sirih hijau 0,225 ml.
- d. Konsentrasi 100% disiapkan dengan ekstrak daun sirih hijau 0,25 ml tanpa tambahan akuades.

3.7.7 Uji Fitokimia Daun Sirih Hijau

Uji fitokimia dilakukan dengan tujuan untuk mendeteksi kandungan senyawa metabolit sekunder yang berperan dalam aktivitas biologis suatu tanaman yang dapat berkontribusi pada efek farmakologis seperti antibakteri, antioksidan, antivirus, dan antiinflamasi. Uji fitokimia daun sirih hijau dalam penelitian ini dilakukan di Laboratorium Botani Fakultas MIPA Universitas Lampung. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Muthmainnah (2017), prosedur uji fitokimia dilakukan dengan teknik sebagai berikut.

3.7.7.1 Uji Alkaloid

Pengujian alkaloid dilakukan dengan memasukkan 2 ml ekstrak ke dalam tabung reaksi, kemudian ditambahkan 5 ml HCl 2N dan dipanaskan. Setelah didinginkan, larutan dibagi ke dalam tiga tabung reaksi masing-masing sebanyak 1 ml. Selanjutnya, setiap tabung ditambahkan pereaksi yang berbeda. Pada penambahan pereaksi Mayer, hasil positif ditunjukkan dengan terbentuknya endapan putih atau kuning. Pada penambahan pereaksi Dragendorff, hasil positif ditunjukkan dengan terbentuknya endapan jingga. Sedangkan pada penambahan pereaksi Bouchardat, hasil positif ditunjukkan dengan terbentuknya endapan hitam.

3.7.7.2 Uji Flavonoid

Pengujian flavonoid dilakukan dengan mengambil 1 ml ekstrak, kemudian ditambahkan 2 tetes HCl pekat. Kemudian dimasukkan serbuk magnesium dan diamati perubahan warna yang terjadi. Munculnya warna kuning hingga merah menunjukkan keberadaan senyawa flavonoid.

3.7.7.3 Uji Saponin

Pengujian saponin dilakukan dengan menambahkan 1 ml ekstrak ke dalam 10 ml air panas, kemudian didinginkan. Kemudian larutan dikocok selama 10 detik, dan busa yang terbentuk ditetesi dengan 1 tetes HCl 2N. Jika busa tidak hilang, hal tersebut menunjukkan adanya kandungan saponin.

3.7.7.4 Uji Tanin

Pengujian kandungan tanin dilakukan dengan mengambil 1 ml ekstrak yang dimasukkan ke dalam tabung reaksi, kemudian ditambahkan 10 ml air panas. Larutan tersebut selanjutnya dididihkan selama 5 menit, lalu filtrat yang dihasilkan ditetesi FeCl_3 sebanyak 3-4 tetes. Perubahan warna menjadi hijau kebiruan (hijau kehitaman) menunjukkan adanya tanin katekol, sedangkan perubahan menjadi biru kehitaman menandakan adanya tanin pirogalol.

3.7.7.5 Uji Terpenoid

Pengujian terpenoid dilakukan dengan mengambil 2 ml ekstrak sampel dan memasukkannya ke dalam tabung reaksi, kemudian ditambahkan 2 ml etil asetat dan dikocok. Lapisan etil asetat yang terbentuk diambil dan diteteskan pada plat

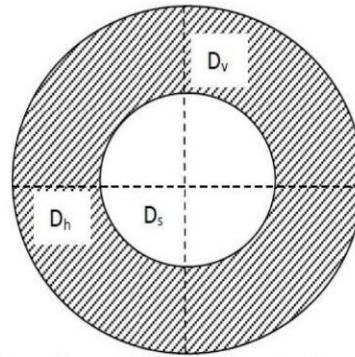
tetes, lalu dibiarkan hingga kering. Setelah kering, ditambahkan 2 tetes asam asetat anhidrat dan 1 tetes asam sulfat pekat. Apabila terbentuk warna merah atau kuning berarti positif terpenoid. Apabila terbentuk warna hijau berarti positif steroid.

3.7.8 Pengujian Daya Hambat

Pengujian daya hambat dilakukan menggunakan metode difusi sumuran. Media agar yang telah diinokulasi dengan bakteri *Cutibacterium acnes*, dilubangi secara aseptik menggunakan tip kuning dengan diameter 5 hingga 7 mm. Kemudian, ekstrak daun sirih hijau dengan konsentrasi 50%, 75%, 90%, dan 100% masing-masing dimasukkan ke dalam sumuran yang telah dibuat sebanyak 50 μ l. Selanjutnya dimasukkan juga klindamisin sebagai kontrol positif dan akuades sebagai kontrol negatif. Pada bagian belakang media agar diberikan label untuk setiap konsentrasinya. Media diinkubasi pada suhu 37°C selama 24 jam dan diamati diameter zona hambat yang terbentuk di sekitar sumuran menggunakan jangka sorong berskala milimeter (mm).

3.7.9 Pengamatan Aktivitas

Pengamatan zona hambat dilakukan setelah proses inkubasi pada suhu 37°C selama 24 jam. Pengukuran dilakukan menggunakan jangka sorong dalam satuan milimeter (mm) dengan cara mengukur diameter zona hambat secara horizontal dan vertikal, sebagaimana ditunjukkan pada Gambar 3.1 berikut.



Gambar 3.1 Pengukuran Diameter Zona Hambat *C. acnes*.
(Kipimbob *et al.*, 2019).

$$\text{Diameter zona hambat} = \frac{(D_v + D_h)}{2} - D_s$$

Keterangan:

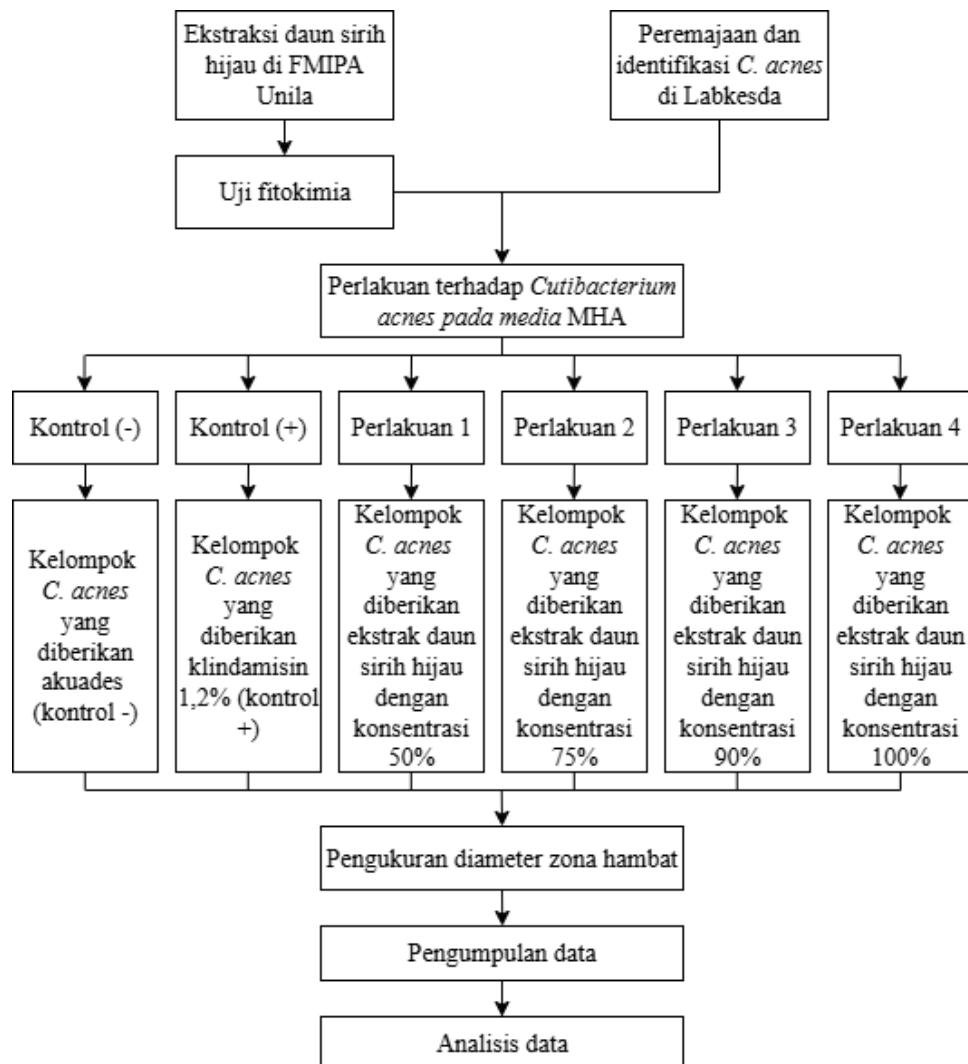
D_v : Diameter vertikal

D_h : Diameter horizontal

D_s : Diameter sumuran

Pengukuran diameter zona hambat yang terbentuk kemudian dibandingkan dengan kontrol positif klindamisin 1,2%.

3.8 Alur Penelitian



Gambar 3.2 Alur Penelitian.

3.9 Analisis Data

1. Analisis Univariat

Analisis univariat pada penelitian ini digunakan untuk menggambarkan karakteristik data dengan menilai rerata (*mean*) dan standar deviasi.

2. Analisis Bivariat

Selanjutnya, dilakukan analisis bivariat untuk mengetahui perbedaan antar kelompok perlakuan. Analisis diawali dengan uji normalitas menggunakan uji *Shapiro-Wilk*, yang menunjukkan nilai $p > 0,05$

pada seluruh kelompok perlakuan, sehingga data dinyatakan berdistribusi normal. Uji homogenitas kemudian dilakukan menggunakan *Levene Test* dan diperoleh nilai $p < 0,05$, yang menandakan bahwa varians data tidak homogen. Karena syarat homogenitas tidak terpenuhi, analisis dilanjutkan menggunakan uji nonparametrik *Kruskal–Wallis* untuk mengetahui adanya perbedaan yang signifikan antar kelompok perlakuan. Hasil uji *Kruskal–Wallis* menunjukkan perbedaan yang signifikan, sehingga analisis dilanjutkan dengan uji *post hoc Mann–Whitney* untuk mengetahui pasangan kelompok mana yang memiliki perbedaan signifikan. Seluruh proses analisis data dilakukan dengan bantuan perangkat lunak statistik.

3.10 Etika Penelitian

Penelitian ini telah mendapat persetujuan etik penelitian (*Ethical Clearence*) dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung yang tertuang dalam surat keputusan nomor 4934/UN26.18/PP.05.02.00/202.

BAB V **SIMPULAN DAN SARAN**

5.1 Simpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, didapatkan kesimpulan:

1. Perbandingan daya hambat ekstrak daun sirih hijau (*Piper betle* L.) dengan konsentrasi 50%, 75%, 90%, dan 100% menunjukkan bahwa ekstrak daun sirih hijau (*Piper betle* L.) dengan konsentrasi 100% memiliki daya hambat paling besar dibandingkan konsentrasi lainnya dalam menghambat pertumbuhan bakteri *Cutibacterium acnes*.
2. Ekstrak daun sirih hijau (*Piper betle* L.) menunjukkan kemampuan menghambat pertumbuhan bakteri *Cutibacterium acnes*, dengan rerata diameter zona hambat pada ekstrak konsentrasi 50%, 75%, 90%, dan 100% berturut-turut adalah $9,63 \pm 1,34$ mm, $12,04 \pm 0,52$ mm, $12,73 \pm 0,30$ mm, dan $14,22 \pm 0,92$ mm.
3. Klindamisin 1,2% sebagai kontrol positif memiliki daya hambat terhadap pertumbuhan bakteri *Cutibacterium acnes* dengan rerata diameter zona hambat sebesar $20,35 \pm 1,81$ mm.

5.2 Saran

1. Penelitian selanjutnya disarankan untuk melakukan uji fitokimia secara kuantitatif agar dapat diketahui kadar atau konsentrasi masing-masing senyawa bioaktif yang terdapat dalam ekstrak daun sirih hijau (*Piper betle* L.), sehingga dapat dikaitkan dengan aktivitas antibakterinya secara lebih spesifik.

2. Penelitian selanjutnya perlu menentukan Kadar Hambat Minimum (KHM) dan Kadar Bunuh Minimum (KBM) untuk mengetahui konsentrasi terendah ekstrak daun sirih hijau (*Piper betle* L.) yang masih efektif dalam menghambat maupun membunuh pertumbuhan bakteri *Cutibacterium acnes* secara lebih akurat.
3. Penelitian selanjutnya perlu dilakukan uji toksisitas menilai keamanan ekstrak daun sirih hijau (*Piper betle* L.) apabila hendak dikembangkan sebagai sediaan topikal, terutama terkait potensi iritan atau respons kulit lainnya.
4. Penelitian selanjutnya juga dapat mempertimbangkan penggunaan pelarut lain, seperti n-heksana, etil asetat, atau kadar etanol yang lebih tinggi dari 70%, sehingga senyawa fitokimia aktif dalam daun sirih hijau (*Piper betle* L.) dapat diperoleh secara lebih optimal.

DAFTAR PUSTAKA

- Afifi R, Erlin E. 2017. Uji anti bakteri ekstrak daun jambu biji (*Psidium guajava* L.) terhadap zona hambat bakteri jerawat *Propionibacterium acnes* secara in vitro. Jurnal Kesehatan Bakti Tunas Husada: Jurnal Ilmu-ilmu Keperawatan, Analisis Kesehatan dan Farmasi. 17(2):321–30.
- Agustin RAE, Palupi J, Trianggaluh D. 2023. Test for antibacterial activity of green bean extract (*Vigna Radiata* L.) against bacteria *Escherichia Coli* using well diffusion method. Journal of Medical Laboratory Infectious Degenerative Diseases. 1(1):1–8.
- Amalia A, Sari I, Nursanty R. 2017. Aktivitas antibakteri ekstrak etil asetat daun sembung (*Blumea balsamifera* (L.) DC.) terhadap pertumbuhan bakteri *Methicillin Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA). Jurnal UIN Ar-Raniry. 5(1):387–91.
- Armillei MK, Lomakin IB, Del Rosso JQ, Grada A, Bunick CG. 2024. Scientific rationale and clinical basis for clindamycin use in the treatment of dermatologic disease. MDPI Journal. 13(3):1–27.
- Balouiri M, Sadiki M, Ibnsouda SK. 2016. Methods for in vitro evaluating antimicrobial activity: a review. Journal of Pharmaceutical Analysis. 6(2):71–9.
- Coenye T, Spittaels KJ, Achermann Y. 2022. The role of biofilm formation in the pathogenesis and antimicrobial susceptibility of *Cutibacterium acnes*. Biofilm. 4:1–9.
- Dewi R, Febriani A, Wenas DM. 2019. Uji aktivitas antimikroba ekstrak metanol daun sirih (*Piper betle* L.) terhadap pertumbuhan bakteri *Propionibacterium acnes* dan khamir *Malassezia furfur*. Sainstech Farma. 12(1):32–8.
- Dewi N, Putra I, Jusuf N. 2020. Passion fruit purple variant (*Passiflora edulis* Sims var. *edulis*) seeds extract 10% cream in acne vulgaris treatment: an open-label pilot study. International Journal Dermatology. 59(12):1506–12.
- Dréno B, Pécastaings S, Corvec S, Veraldi S, Khammari A, Roques C. 2018. *Cutibacterium acnes* (*Propionibacterium acnes*) and acne vulgaris: a brief look at the latest updates. Journal of the European Academy Dermatology

- and Venereology. 32:5–14.
- Eryanto P. 2021. Perbedaan waktu pemanenan terhadap mutu kimia daun sirih hijau (*Piper betle*, Linn.). Skripsi. Universitas Negeri Sultan Syarif Kasim Riau.
- Fadhillah U, Yuliana D, Sujiah S. 2024. Hubungan teknik mencuci wajah dengan keberhasilan pengobatan acne vulgaris di poli dermatologi RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung. Malahayati Nursing Journal. 6(12):5030–8.
- Felmlee MA, Morris ME, Mager DE. 2012. Mechanism-based pharmacodynamic modeling. Methods Molecular Biology. 929:583–600.
- Global Burden of Disease Collaborative Network. 2021. Global burden of disease study 2021.
- Hafianty F. 2020. Faktor risiko terjadinya akne vulgaris pada siswa-siswi kelas XII SMA Harapan 1 Medan. Skripsi. Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.
- Hidayatullah MF. 2022. Uji bioaktivitas senyawa antibakteri ekstrak daun sirih merah (*Piper croatum*) dan daun sirih hijau (*Piper betle* L.) terhadap bakteri *Propionibacterium acnes*. Skripsi. STIKes Mitra Keluarga.
- Inayatullah S. 2012. Efek ekstrak daun sirih hijau (*Piper betle* L.) terhadap pertumbuhan bakteri *Staphylococcus aureus*. Skripsi. Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah.
- James WD, Elston DM, Treat JR, Rosenbach MA, Neuhaus IM. 2020. Andrew's diseases of the skin: clinical dermatology. Edisi ke-13. Philadelphia: Elsevier.
- Kang S, Amagai M, Bruckner AL, Enk AH, Margolis DJ, McMichael AJ, et al. 2019. Fitzpatrick's dermatology. Edisi ke-9. New York: McGraw-Hill Education.
- Kelompok Studi Dermatologi Kosmetika Indonesia (PERDOSKI). 2017. Pedoman penatalaksanaan acne vulgaris di Indonesia.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2017. *Farmakope herbal Indonesia*. Edisi ke-2. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI.
- Khansa AL. 2019. Hubungan antara penggunaan bedak padat dengan derajat keparahan akne vulgaris. Jurnal Kedokteran Diponegoro.
- Kim SK, Lee M, Lee YQ, Lee HJ, Rho M, Kim Y, et al. 2023. Genome-scale metabolic modeling and in silico analysis of opportunistic skin pathogen *Cutibacterium acnes*. Frontiers Cell and Infection Microbiology. 1–13.

- Kipimbob E, Bara R, Wowor PM, Posangi J. 2019. Uji efek antibakteri *Chromodoris diana* terhadap bakteri *Escherichia coli* dan *Staphylococcus aureus*. Jurnal e-Biomedik. 7(1):61–6.
- Kurokawa I, Nakase K. 2020. Recent advances in understanding and managing acne. F1000 Research. 9:1–8.
- Kusmiyati, Agustini NWS. 2006. Antibacterial activity assay from *Porphyridium cruentum* microalgae. Biodiversitas Journal of Biological Diversity. 8(1):48–53.
- Kusumawardani RS. 2014. Skrining aktivitas antibakteri ekstrak dan fraksi herba purwoceng (*Pimpinella alpina* Molk). Skripsi. Universitas Muhammadiyah Purwokerto.
- Lehmann HP, Robinson KA, Andrews JS, Holloway V, Goodman SN. 2002. Acne therapy: a methodologic review. Journal of the American Academy of Dermatology. 47(2):231–40.
- Lolita, Fasyir SR, Puspitasari K, Triandika R, Nugraheni AY, Novita S, et al. 2023. Pengembangan website edupharmindo sebagai media edukasi acne vulgaris. Jurnal Kesehatan. 12(259):267.
- Madelina W, Sulistyaningsih. 2018. Review: resistensi antibiotik pada terapi pengobatan jerawat. Jurnal Farmaka. 16(21):105–17.
- Magvirah T, Marwati M, Ardhani F. 2019. Uji daya hambat bakteri *Staphylococcus aureus* menggunakan ekstrak daun tahuongai (*Kleinhovia hospita* L.). Jurnal Peternakan Lingkungan Tropis. 2(2):41.
- Makrantonaki E, Ganceviciene R, Zouboulis C. 2011. An update on the role of the sebaceous gland in the pathogenesis of acne. Dermatoendocrinology. 3(1):41–9.
- Maulida Y, Topik MM. 2024. Penanganan acne vulgaris terkini. Jurnal Ilmiah Ilmu Kesehatan dan Kedokteran. 2(3):98–111.
- Mawardi P, Ardiani I, Primisawitri PP, Nareswari A. 2021. Dual role of *Cutibacterium acnes* in acne vulgaris pathophysiology. Bali Medical Journal. 10(2):486–90.
- Mayslich C, Grange PA, Dupin N. 2021. *C. acnes* review. MDPI Journal. 9(303):1–21.
- Munawaroh E, Yuzammi. 2017. Keanekaragaman *Piper* (*Piperaceae*) dan konservasinya di Taman Nasional Bukit Barisan Selatan, Provinsi Lampung. Media Konservasi. 22(2):118–28.
- Muthmainnah B. 2017. Skrining fitokimia senyawa metabolit sekunder dari ekstrak etanol buah delima (*Punica granatum* L.) dengan metode uji

- warna. Media Farmasi. 8(2).
- Ngajow M, Abidjulu J, Kamu VS. 2013. Pengaruh antibakteri ekstrak kulit batang matoa (*Pometia pinnata*) terhadap bakteri *Staphylococcus aureus* secara in vitro. Jurnal MIPA. 2(2):128.
- Nuralifah, Armandy 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: Jurnal Farmasi, Sains, dan Kesehatan. 4(2):30–5.
- Olla LRY. 2019. Uji aktivitas antimikroba ekstrak daun sirih hijau (*Piper betle* L.) terhadap pertumbuhan bakteri *Staphylococcus aureus*. Karya Tulis Ilmiah. Politeknik Kesehatan Kemenkes Kupang.
- Oon HH, Wong SN, Wee DCAW, Cheong WK, Goh CL, Tan HH. 2019. Acne management guidelines by the dermatological society of Singapore. Journal of Clinical Aesthetic Dermatology. 12(7):34–550.
- Putri NMMS, Sutiningsih D, Hadi M. 2023. Skrining fitokimia dan uji antibakteri nanopartikel perak ekstrak daun pepaya (*Carica papaya* L.) terhadap bakteri *Staphylococcus epidermidis* dan *Salmonella typhi*. Jurnal Bios Logos. 13(3):141–9.
- Sampelan M, Pangemanan D, Kundre R. 2017. Hubungan timbulnya acne vulgaris dengan tingkat kecemasan pada remaja di SMP N 1 Likupang Timur. e-Journal Keperawatan (e-Kp). 5(1):5–24.
- Saurat JH, Halioua B, Baissac C, Cullell NP, Ben Hayoun Y, Aroman M Saint, et al. Epidemiology of acne and rosacea: a worldwide global study. Journal of American Academy of Dermatology. 90(5):1016–8.
- Sibero HT, Putra IWA, Anggraini DI. 2019a. Current management of acne vulgaris. Jurnal Kedokteran Unila. 3(20):313– 20.
- Sibero HT, Sirajudin A, Anggraini DI. 2019b. Prevalensi dan gambaran epidemiologi akne vulgaris di Provinsi Lampung. Jurnal Kedokteran Unila. 3(2).
- Silvia E, Alfarisi R, Effendi A, Rizqy MA. 2022. Efektivitas antibiotik azelaic acid terhadap *Propionibacterium acne* dengan metode difusi pada pasien acne vulgaris. Malahayati Health Student Journal. 2(3):586– 97.
- 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):21–7.
- Socfindo Conservation. 2023. *Piper betle* L. <https://images.app.goo.gl/agR3HWmRxyqP1TNb8> (diakses 17 April 2025).

- Teresa A. 2020. Akne vulgaris dewasa: etiologi, patogenesis dan tatalaksana terkini. Jurnal Kedokteran Universitas Palangka Raya. 8(1):9 52–64.
- Turland NJ, Wiersema JH, Barrie FR, Greuter W, Hawksworth DL, Herendeen PS, et al. 2025. International code of nomenclature for algae, fungi, and plants (madrid code). Edisi ke-18. Chicago: University of Chicago Press.
- Upadhana IPS. 2021. Aktivitas antibakteri ekstrak etanol dan rebusan daun sirih (*Piper betle* L.) terhadap pertumbuhan bakteri *Staphylococcus aureus* dengan metode dilusi agar. Karya Tulis Ilmiah. Politeknik Kesehatan Kemenkes Denpasar.
- Vasam M, Korutla S, Bohara RA. 2023. Acne vulgaris: a review of the pathophysiology, treatment, and recent nanotechnology based advances. Biochemistry and Biophysics Reports. 36:1–8.
- Wasono HA, Sani N, Andriyani Y. 2020. Hubungan perilaku pencegahan terhadap kejadian akne vulgaris pada siswa SMK Negeri Tanjungsari Lampung Selatan. Malahayati Nursing Journal. 2(3):568–76.
- Widiyastuti Y, Rahmawati N, Mujahid R. 2020. Budidaya dan manfaat sirih untuk kesehatan. Jakarta: Lembaga Penerbit Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan (LPB).
- Yenny SW. 2019. Resistensi antibiotik pada pengobatan akne vulgaris. Media Dermato-Venereologica Indonesian. 45(2):111 –5.
- Yudistira PE. 2024. Potensi bakteri probiotik freeze dry pada pakan pertumbuhan dan kelangsungan hidup ikan mas (*Cyprinus carpio*). Skripsi. Universitas Pendidikan Indonesia.
- Yuliani D, Dewi KI, Marhamah S. 2022. Efektivitas ekstrak daun sirih cina (*Peperomia pellucida*) terhadap pertumbuhan bakteri *Propionibacterium acnes* dan tinjauannya menurut pandangan Islam. Jurnal Sosial Sains. 2(1):173– 81.
- Zouine N, Ghachoulli NE, Abed SE, Koraichi, SI. 2024. A comprehensive review on medicinal plant extracts as antibacterial agents: factors, mechanism insights and future prospects. Scientific African. 26:e02395.