

Aktivitas Antibakteri Sediaan *Microneedle Acne Patch* Ekstrak Etanol Daun Belimbing Wuluh (*Averrhoa bilimbi* Linn) terhadap *Staphylococcus epidermidis*

Laura Sarwo^{a, 1}, Mia Fitriana^{a, 2*}, Nashrul Wathan^{b, 3}

^a Program Studi Pendidikan Profesi Apoteker, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Lambung Mangkurat, Banjarbaru, Indonesia

^b Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Lambung Mangkurat, Banjarbaru, Indonesia

¹lsarwo0@gmail.com, ; ²miafitriana@ulm.ac.id*, ³nashrul.far@ulm.ac.id

*miafitriana@ulm.ac.id

Kata kunci:

Formulasi; microneedle;
Jerawat; difusi agar, acne
patch

ABSTRAK

Jerawat seringkali disertai inflamasi dan memicu aktivitas antibakteri seperti bakteri *S. epidermidis*. Daun *A. bilimbi* diketahui dapat menghambat pertumbuhan *S. Epidermidis*. *Microneedle* (MN) adalah sediaan dengan jarum kecil berukuran 50-900 μm yang dapat diaplikasikan untuk menghantarkan bahan aktif untuk pengobatan jerawat. Perbedaan konsentrasi ekstrak daun *A. bilimbi* MN *acne patch* menyebabkan perubahan aktivitas antibakteri. Tujuan dari penelitian ini adalah menentukan pengaruh konsentrasi ekstrak etanol daun *A. bilimbi* pada sediaan MN *acne patch* terhadap penghambatan *S. epidermidis*. Penelitian dilakukan dengan membuat 5 formula MN dengan konsentrasi ekstrak yang berbeda kemudian diuji aktivitas antibakterinya dengan metode difusi agar menggunakan *media mueller hinton agar*. Kontrol negatif yang digunakan adalah formula tanpa ekstrak sedangkan kontrol positif menggunakan kloramfenikol dan sediaan *acne patch* yang beredar dipasaran. Hasil menunjukkan adanya zona bening berturut-turut F1(1%), F2(5%), F3(10%), F4(15%), F5(20%) sebesar $1,86 \pm 0,485$ mm; $3,15 \pm 0,556$ mm; $5 \pm 0,526$ mm; $8,25 \pm 0,687$ mm; $9,43 \pm 0,809$ mm. Kesimpulan dari penelitian ini adalah terdapat pengaruh konsentrasi ekstrak etanol daun *A. Bilimbi* pada sediaan *microneedle acne patch* terhadap aktivitas antibakteri *S. Epidermidis*.

Key word:

Formulation; microneedle;
Acne; agar diffusion, acne
patch

ABSTRACT

Acne is often accompanied by inflammation and triggers antibacterial activity such as *S. Epidermidis*. *A. Bilimbi folium* are known to inhibit the growth of *S. Epidermidis*. *Microneedle* (MN) is a preparation with small needles measuring 50-900 μm that can be applied to deliver active ingredients for acne treatment. The effect of concentration of *A. Bilimbi* MN *acne patch* leaf extract can cause changes in antibacterial activity. The purpose of this study was to determine the effect of the concentration of ethanol extract of *A. Bilimbi folium* on MN *acne patch* preparation on the inhibition of *S. Epidermidis*. The research was conducted by making 5 MN formulas with different extract concentrations and then testing the antibacterial activity with agar diffusion method. The negative control used was the formula without extracts while the positive control used chloramphenicol and *acne patch* preparation on the market. The results showed the clear zone of F1 (1%), F2 (5%), F3 (10%), F4 (15%), F5 (20%) of 1.86 ± 0.485 mm; 3.15 ± 0.556 mm; 5 ± 0.526 mm; 8.25 ± 0.687 mm; 9.43 ± 0.809 mm, respectively. The conclusion of this study is that there was an effect of the concentration of ethanol extract

of A. Bilimbi folium in the preparation of microneedle acne patches on the antibacterial activity of S. Epidermidis.

Pendahuluan

Wajah rentan mengalami gangguan kesehatan seperti jerawat yang bisa disebabkan oleh produksi kelenjar minyak berlebihan, faktor hormonal serta aktivitas rutin baik di dalam maupun di luar rumah sehingga mengakibatkan inflamasi hingga memicu aktivitas bakteri seperti *Staphylococcus epidermidis* (Hasanah & Novian, 2020; Sifatullah & Zulkarnain, 2021).

S. epidermidis merupakan bakteri golongan gram positif yang sering ditemukan pada jerawat (Zarwinda et al., 2021). Jerawat dapat diobati dengan berbagai cara, salah satunya menggunakan obat sintetik topikal. Antibiotik merupakan obat yang sering diberikan dalam mengatasi jerawat, tetapi jika sering diberikan dapat mengakibatkan iritasi pada kulit hingga resistensi (Noor et al., 2023). Pengobatan alternatif lain perlu dipertimbangkan seperti obat berbasis herbal.

Daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi* Linn) merupakan salah satu alternatif untuk mencegah pembentukan jerawat karena mengandung senyawa metabolit sekunder yaitu saponin, flavonoid, serta tanin yang bekerja dalam menghambat aktivitas antibakteri *S. Epidermidis* (Simanullang et al., 2021). Berdasarkan penelitian Yonanda et al (2016) menyimpulkan bahwa ekstrak etanol daun *A. Bilimbi* memiliki nilai konsentrasi hambat minimal (KHM) yaitu 0,7% dapat menghambat pertumbuhan bakteri *S. Epidermidis*. Hal tersebut menunjukkan dosis kecil ekstrak etanol daun *A. Bilimbi* bisa menghambat bakteri. Penggunaan ekstrak dalam bentuk sediaan farmasi tentu akan memberikan optimalisasi efek dan meningkatkan kenyamanan penggunaan. Sediaan anti akne dalam bentuk *Microneedle* (MN) juga akan memberikan efek lokalisasi hanya pada daerah yang sakit.

Microneedle adalah jarum berukuran 50-900 µm dengan mekanisme menembus stratum korneum, kemudian menghantarkan jarum zat aktif hingga terlarut seluruhnya (*dissolve*) (Hou et al., 2023). Adanya perubahan bentuk dari ekstrak menjadi sediaan MN menyebabkan perubahan spektrum aktivitas antibakteri karena adanya proses pencampuran antar komposisi, penggunaan panas untuk menghilangkan cairan, selain itu perbedaan konsentrasi ekstrak daun *A. Bilimbi* pada MN *acne patch* juga menyebabkan perubahan aktivitas antibakteri. Berdasarkan hal tersebut, maka dilakukan peneliti melakukan penelitian dengan tujuan menentukan pengaruh konsentrasi ekstrak etanol daun *A. Bilimbi* pada sediaan MN *acne patch* terhadap aktivitas antibakteri *S. Epidermidis*.

Metode

Bahan penelitian

Material yang digunakan pada penelitian ini yaitu daun *A. bilimbi*, DMDM 54egative54 (*Cosmetic Grade*), etanol 70%, gliserin (*USP Grade Wilfarin*), kain 54egativ, kertas perkamen, kertas saring, kultur murni bakteri *S. epidermidis* (ATCC 12228), media *mueller hinton agar* (MHA) (Merck®), media *nutrient agar* (NA) (Merck®), larutan standar *McFarland* 0,5, NaCl 0,9% (B. Braun®), *Oxy anti bacterial acne patch* (Mentholatum®), kloromfenikol *paper disk* (Oxoid®), polivinil 54egativ (PVA) (Kuraray Poval™), polivinil pirolidon (PVP) (Fagron®), aquadest, *backing patches*, dan spiritus.

Pembuatan Ekstrak Etanol

Sampel yang diambil adalah daun *A. Bilimbi* yang terletak di daerah Banjarbaru tepatnya Jalan Rosella Asri Kecamatan Banjarbaru Selatan Provinsi Kalimantan Selatan. Determinasi tanaman dilakukan di Laboratorium Dasar, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Lambung Mangkurat dengan sertifikat hasil uji Nomor 288a/LB.LABDASAR/XI/2023. Daun *A. Bilimbi* disortasi basah serta dicuci, kemudian dirajang dan dihilangkan airnya dengan lemari pengering suhu 50°C hingga kering. Selanjutnya, dihaluskan hingga menjadi serbuk dan diayak menggunakan ayakan mesh nomor 35 (Dima *et al.*, 2016). Serbuk daun *A. bilimbi* sebanyak 120 g dimasukkan ke dalam maserator kemudian ditambahkan etanol 70% sebanyak 1,2 L dengan perbandingan (1:10), selama 24 jam diaduk secara berkala 8 jam sekali. Maserat yang diperoleh disaring agar diperoleh ekstrak cair. Remaserasi dilakukan sebanyak 4x24 jam dengan perlakuan yang sama. Filtrat dipekatkan dengan *vacum rotary evaporator* lalu diuapkan menggunakan *waterbath* pada suhu 50°C hingga didapatkan bobot tetap (Fitriana *et al.*, 2024).

Formulasi MN *acne patch*

Formula sediaan MN *acne patch* ekstrak etanol daun *A. bilimbi* dilakukan dengan metode Fitriana *et al.*, 2024, yang dapat dilihat pada tabel I.

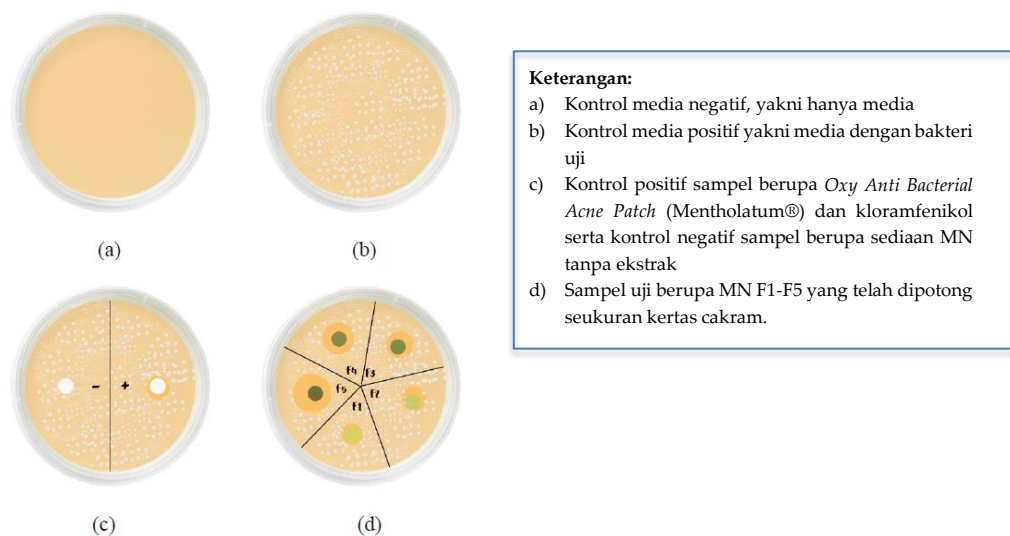
Tabel I. Formulasi sediaan MN *acne patch* ekstrak daun *A. bilimbi*

Bahan	Konsentrasi (b/b%)				
	F1	F2	F3	F4	F5
Ekstrak daun <i>A. bilimbi</i>	1	5	10	20	25
Polivinil alkohol	10,5	10,5	10,5	10,5	10,5
Polivinil pirolidon	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5
DMDM hidantoin	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Gliserin	5	5	5	5	5
Akuades	ad 100	ad 100	ad 100	ad 100	ad 100

Pembuatan terdiri dari 3 campuran, campuran 1 yaitu ekstrak etanol daun *A. bilimbi* dilarutkan dengan aquadest. Campuran 2 berupa PVP dikembangkan dengan PVA dengan air panas di atas *hot plate* pada suhu 80-90°C. Campuran 3 yaitu DMDM hidantoin dicampur dengan gliserin. Campuran 3 dimasukkan ke dalam campuran 1 kemudian diaduk hingga homogen lalu dituang ke campuran 2. Campuran tersebut disonikasi selama 30-60 menit lalu dituang ke dalam cetakan, lalu dioven di suhu 50°C selama 120 menit, selanjutnya diletakkan di dalam desikator selama 20 jam (Fitriana *et al.*, 2024).

Pengujian aktivitas antibakteri

Pengujian aktivitas antibakteri sediaan MN menggunakan metode difusi agar dengan media (MHA). Suspensi *S. epidermidis* digunakan dengan kekeruhan yang sama dengan larutan *McFarland* 0,5 (setara dengan jumlah koloni sel $1,5 \times 10^8$ CFU/mL). Suspensi dioleskan di atas media hingga terdistribusi merata dan ditunggu selama 3-5 menit supaya meresap ke dalam media (Rizki *et al.*, 2021; Primadhamanti *et al.*, 2022). Masing-masing sampel diberikan pada media, dan diinkubasi pada suhu 37°C selama 24 jam. Desain uji dilakukan seperti Gambar 1.



Gambar 1. Desain uji anti bakteri

Pengamatan daya hambat dilakukan dengan mengukur zona bening yang terbentuk mengelilingi sampel menggunakan jangka sorong. Perhitungan diameter zona bening menggunakan rumus :

$$d = \frac{(a-c) + (b-c)}{2}$$

Keterangan:

d = Diameter zona bening

a = Diameter horizontal

b = Diameter vertikal

c = Diameter MN *patch*/kertas cakram

Hasil zona bening yang diperoleh akan dimasukkan ke dalam kriteria klasifikasi efektivitas antibakteri berdasarkan Davis dan Stout tahun 1971 seperti pada Tabel 2.

Tabel 2. Klasifikasi efektivitas antibakteri

Diameter zona bening (mm)	Respon penghambatan
<5	Lemah
5-10	Sedang
10-20	Kuat
>20	Sangat kuat

Analisis Data

Data dianalisis menggunakan SPSS versi 25. Analisis menggunakan uji *Shapiro-wilk* sehingga diperoleh normalitas serta *Levenes test* untuk menguji homogenitas. Uji ANOVA akan dilakukan jika data yang diperoleh terdistribusi normal dan homogen (ditandai dengan $p \geq 0,05$). Jika data tidak terdistribusi normal dan tidak homogen dengan nilai $p < 0,05$ maka dilanjutkan ke uji non-parametrik *Kruskal-Wallis*. Jika hasil uji *Kruskal-Wallis* menunjukkan nilai $p > 0,05$ maka data tersebut tidak memiliki perbedaan yang bermakna sedangkan jika nilai $p \leq 0,05$ maka terdapat perbedaan bermakna pada data (Mariyatin

et al., 2014; Wijaya et al., 2023).

Hasil dan Pembahasan

Serbuk simplisia yang telah diayak dengan ayakan mesh 35 membuat ukurannya berkisar di 500 μ m yang termasuk kategori serbuk kasar (Kemenkes RI, 2020). Semakin kecil ukuran partikel serbuk daun *A. bilimbi* maka semakin besar terjadinya interaksi antara bahan dengan pelarut sehingga semakin banyak zat aktif yang ditarik dan sehingga diharapkan rendemen ekstrak yang diperoleh semakin banyak (Amalina et al., 2023; Sembiring & Suhirman, 2014). Hasil ekstrak etanol daun *A. bilimbi* memiliki karakteristik warna hijau, berbentuk ekstrak kental dan bau khas pekat dengan rendemen sebesar 24,55%. Serbuk simplisia dan ekstrak yang diperoleh pada gambar 2.



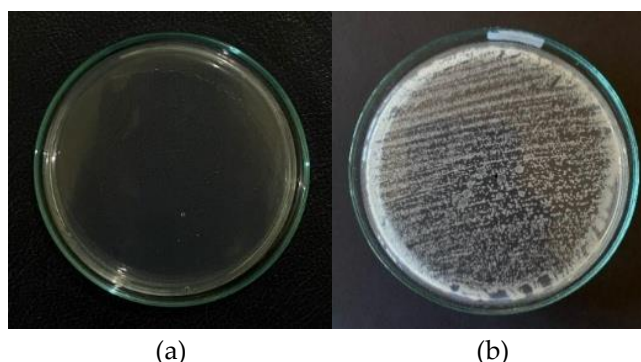
Gambar 2. Serbuk simplisia (a) dan ekstrak daun *A. Bilimbi* (b)

Formula MN dibuat berdasarkan metode Fitriana et al., 2024 dimana memiliki karakteristik seperti pada Tabel 3. Sediaan yang baik adalah sediaan yang tidak terdapat gelembung udara, fleksibel sehingga *patch* tidak rapuh dan homogen untuk menjamin bahwa semua komponen tercampur merata terutama zat aktif yang digunakan. Gelembung udara dapat disebabkan karena proses pengadukan yang menyebabkan udara terjebak pada campuran formula yang memiliki viskositas tinggi.

Tabel 3. Hasil Karakteristik MN *acne patch*

Karakteristik sediaan	Hasil				
	F1	F2	F3	F4	F5
Warna	Kuning	Kuning kehijauan	Hijau gelap kecoklatan	Hijau gelap kehitaman	Hijau hitam pekat
Aroma	Khas	Khas	Khas pekat	Khas pekat	Khas pekat
Gelembung	Tidak ada	Tidak ada	Tidak ada	Tidak ada	Tidak ada
Fleksibilitas	Fleksibel	Fleksibel	Fleksibel	Fleksibel	Fleksibel
Homogenitas	Homogen	Homogen	Homogen	Homogen	Homogen

Pengujian aktivitas antibakteri dimulai dengan uji kontrol media negatif atau uji sterilitas media. Tujuan uji tersebut untuk menunjukkan tidak ada mikroorganisme yang tumbuh di atas media maka terjamin proses sterilisasi sesuai dengan prosedur. Hasil menunjukkan tidak ada kontaminan pada cawan sehingga tidak akan memengaruhi pengujian aktivitas antibakteri sediaan. Pengujian kontrol media positif atau uji fertilitas menunjukkan adanya bakteri uji yang tumbuh pada cawan. Karakteristik bakteri berbentuk bulat, berwarna putih atau putih kekuningan, dan berkoloni menggerombol. Hasil tersebut dapat dilihat pada Gambar 3.



Gambar 3. Hasil uji (a) Kontrol media negatif; (b) Kontrol media positif

Kontrol negatif berupa sediaan MN tanpa ekstrak menunjukkan tidak ada daya hambat pada bakteri *S. Epidermidis*, sehingga dapat disimpulkan bahwa eksipien pada sediaan tidak akan mempengaruhi hasil uji dari sampel. Di sisi lain, hasil uji aktivitas antibakteri pada sediaan MN *acne patch* yang terkandung ekstrak etanol daun *A. bilimbi* menunjukkan hasil dengan kategori aktivitas antibakteri lemah dan sedang, yang dapat dilihat pada Tabel 4 dan Gambar 4.

Daun *A. bilimbi* merupakan salah satu alternatif untuk mencegah pembentukan jerawat karena mengandung senyawa metabolit sekunder yaitu flavonoid, saponin, dan tanin yang bekerja dalam menghambat aktivitas antibakteri *S. epidermidis* (Simanullang et al., 2021). Saponin dapat menghambat bakteri *S. epidermidis* dikarenakan saponin berfungsi menurunkan tegangan permukaan sel, yang mengakibatkan kebocoran sel, dimana senyawa yang terkandung dalam sel dikeluarkan dan menyebabkan kematian sel bakteri. Tanin berkerja menentukan target terhadap polipeptida dinding sel yang akan menyebabkan kerusakan pada dinding sel bakteri. Flavonoid akan merusak dinding sel bakteri agar mengganggu proses metabolismenya. Kondisi tersebut mengakibatkan membran sel bocor dan bakteri *S. epidermidis* akan mengalami hambatan dalam pertumbuhan hingga kematian (Yonanda et al., 2016).

Tabel 4. Hasil uji aktivitas antibakteri sediaan MN *acne patch* ekstrak etanol daun *A. bilimbi* terhadap bakteri *S. epidermidis*

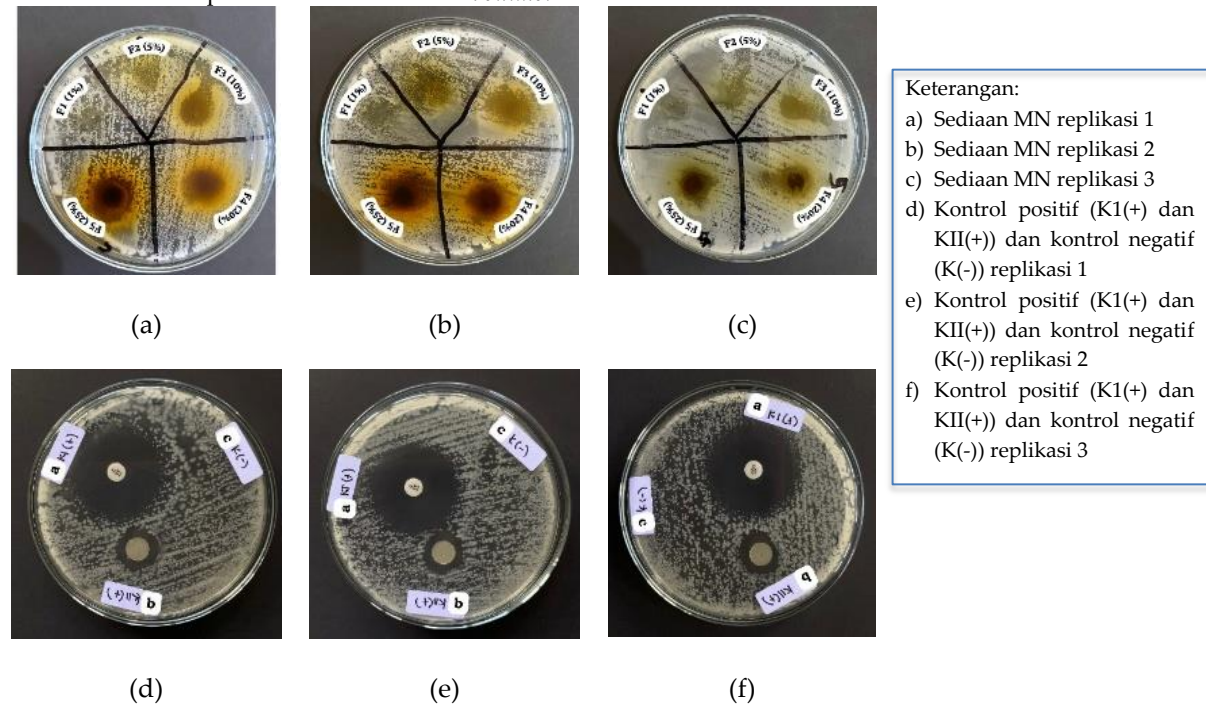
Perlakuan	Rata-rata zona bening (mm) ± SD	Kategori Aktivitas Antibakteri
F0	0,000±0,000	Tidak ada
F1	1,860± 0,485	Lemah
F2	3,150± 0,556	Lemah
F3	5,000± 0,526	Sedang
F4	8,250± 0,687	Sedang
F5	9,430± 0,809	Sedang
K1 (+)	23,960± 0,057	Sangat kuat
K2 (+)	6,160± 0,160	Sedang

Keterangan:

K1 (+) = Kloramfenikol *paper disk*

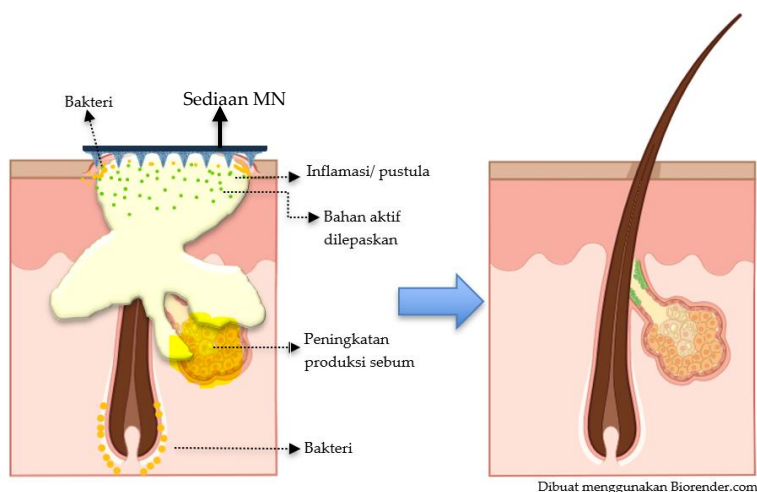
K2 (+) = *Oxy anti bacterial acne patch (Mentholatum®)*

F0 = MN tanpa ekstrak etanol daun *A. bilimbi*



Gambar 4. Hasil uji aktivitas antibakteri terhadap *S. epidermidis*

Berdasarkan penelitian Hutabarat & Dhea (2022), melakukan uji aktivitas antibakteri gel ekstrak etanol daun *A. bilimbi* terhadap bakteri *S. epidermidis* dengan variasi konsentrasi berturut-turut 30%, 35% dan 40% menunjukkan daya hambat sebesar 3,17; 4,37 dan 7,53 mm dengan kategori lemah dan sedang. Hasil tersebut menunjukkan bahwa sediaan MN *acne patch* yang terkandung ekstrak etanol daun *A. bilimbi* memiliki daya hambat antibakteri terhadap *S. epidermidis* lebih besar dibandingkan sediaan gel. Faktor-faktor yang memengaruhi hal tersebut yaitu metode dan jenis sediaan yang digunakan (Pendit *et al.*, 2016).



Gambar 5. Penggunaan MN pada terapi akne

Bentuk sediaan gel merupakan semi padat, umumnya transparan dan cara pemakaiannya dioleskan pada kulit. Mekanisme gel akan menghantarkan zat aktif melalui pori-pori kulit sehingga butuh waktu untuk diabsorpsi dengan sempurna hingga memberikan efeknya. Sedangkan MN *acne patch*

menunjukkan keunggulan daripada sediaan gel karena mekanisme MN yaitu dengan difusi, ketika diaplikasikan pada lapisan kulit maka jarum berukuran mikro akan membentuk rongga sebagai jalur kemudian zat aktif akan larut secara seluruhnya. Oleh karena itu, sediaan MN tidak memerlukan waktu yang lama untuk menunjukkan efeknya, *onset of action* lebih cepat dalam menghambat aktivitas antibakteri (Annisa, 2020; Waghule et al., 2019).

Hasil dari analisis data SPSS pengukuran wilayah zona bening sediaan MN *acne patch* menggunakan uji *Kruskal-Wallis* menunjukkan nilai *p* sebesar 0,02 sehingga disimpulkan bahwa adanya pengaruh konsentrasi ekstrak etanol daun *A. bilimbi* dalam sediaan *acne patch*, kontrol positif dan negatif terhadap diameter zona bening yang diperoleh. Data dilanjutkan ke uji *Mann-Whitney*.

Berdasarkan hasil *output Mann-Whitney* memiliki kesimpulan bahwa sediaan MN ekstrak etanol daun *A. bilimbi* memiliki perbedaan yang bermakna secara statistik antara tiap formula yaitu 1%, 5%, 10%, 20% dan 25%. Hal tersebut menunjukkan semakin tinggi konsentrasi ekstrak sediaan MN *acne patch*, semakin banyak senyawa bioaktif yang terdapat di dalamnya maka adanya peningkatan kemampuan untuk menghambat aktivitas antibakteri (Hutabarat & Ismail, 2022).

F4 dan F5 memiliki aktivitas yang baik seperti kontrol positif yang digunakan yakni sediaan *acne patch* yang telah beredar dipasaran. Kandungan zat aktif pada kontrol positif sediaan tersebut yaitu klorheksidin asetat yang memiliki mekanisme kerja berinteraksi dengan sel bakteri yang bermuatan negatif mengakibatkan pecahnya lapisan sel luar (Zhu et al., 2019). Berdasarkan hasil tersebut dapat disimpulkan bahwa F4 dan F5 sediaan MN *acne patch* berpotensi bisa dijadikan alternatif dalam mengatasi jerawat.

Kesimpulan dan Saran

Kesimpulan pada penelitian adalah adanya pengaruh konsentrasi ekstrak etanol daun *A. bilimbi* yang terkandung dalam sediaan *microneedle acne patch* terhadap aktivitas antibakteri *S. Epidermidis* berdasarkan diameter zona bening yang dihasilkan. Selain itu, F4 dan F5 juga berpotensi sebagai alternatif sediaan anti akne dikarenakan aktivitasnya yang menyerupai kontrol positif yang digunakan.

Ucapan Terima Kasih

Ucapan Terimakasih kepada Universitas Lambung Mangkurat yang telah mendukung kegiatan penelitian ini.

Daftar Pustaka

- Amalina, A. N., Lejap, T. Y. T., & Luthfiah, U. (2023). Pengaruh Lama Waktu Penggilingan Beras dan Jenis Ayakan terhadap Nilai Rendemen Tepung Beras. *Journal of Innovative Food Technology and Agricultural Product*, 01(01), 14–17. <https://doi.org/10.31316/jitap.vi.5767>
- Annisa, V. (2020). Sistem Penghantaran Obat Transdermal Dissolving Microneedle (DMN) Serta Potensinya Sebagai Penghantaran Vaksin. *Acta Pharmaciae Indonesia : Acta Pharm Indo*, 8(1), 36. <https://doi.org/10.20884/1.api.2020.8.1.2591>
- Fitriana, M., Sarwo, L., & Maharani, N. A. (2024). Formulasi Microneedle Acne Patch Ekstrak Daun Belimbing Wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.). *Borneo Journal of Pharmascientech*, 08, 157–167. <https://doi.org/10.51817/bjp.v7i1.574>
- Hasanah, N., & Novian, D. R. (2020). Daya Hambat Ekstrak Daun Belimbing Wuluh (*Averrhoa bilimbi* L) Terhadap Bakteri Penyebab Jerawat (*Propionibacterium acnes*). *Parapemikir : Jurnal Ilmiah Farmasi*, 9(1), 46. <https://doi.org/10.30591/pjif.v9i1.1753>
- Hou, X., Li, J., Hong, Y., Ruan, H., Long, M., Feng, N., & Zhang, Y. (2023). Advances and Prospects for Hydrogel-Forming Microneedles in Transdermal Drug Delivery. In *Biomedicines* (Vol. 11, Issue 8). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/biomedicines11082119>
- Hutabarat, R., & Ismail, D. D. (2022). Formulasi dan Uji Aktivitas Gel Ekstrak Etanol 96% Daun Belimbing Wuluh (*Averrhoa bilimbi* Linn) terhadap Bakteri *Staphylococcus epidermidis*. *Indonesia Natural Research Pharmaceutical Journal*, 7(1), 32–43. <https://doi.org/10.52447/inrpj.v7i1.5931>
- Mariyatin, H., Ekiyantini, W., & Sri, L. (2014). Mariyatin et al., Efektivitas Antibakteri Ekstrak Daun sirih Merah (*Piper Crocatum*) Efektivitas Antibakteri Ekstrak Daun Sirih Merah (*Piper Crocatum*) dan. *Jurnal Pustaka Kesehatan*, 2(3), 556–562.
- Sembiring, B. B., & Suhirman, S. (2014). Pengaruh Cara Pengeringan dan Teknik Ekstraksi Terhadap Kualitas *Simplisia* dan Ekstrak Meniran. 509–513.
- Sifatullah, N., & Zulkarnain, Z. (2021). Jerawat (*Acne vulgaris*): Review penyakit infeksi pada kulit. *Prosiding Seminar Nasional Biologi*, November, 19–23.
- Simanullang, M., Khaitami, M., Sihotang, S., & Budi, A. (2021). Uji Efektivitas Ekstrak Etanol Daun Belimbing Wuluh (*Averrhoa Bilimbi* L.) Terhadap *Staphylococcus Epidermidis* Dan *Pityrosporum Ovale*. *Jurnal Kedokteran STM (Sains Dan Teknologi Medik)*, 4(1), 26–32. <https://doi.org/10.30743/stm.v4i1.72>
- Waghule, T., Singhvi, G., Dubey, S. K., Pandey, M. M., Gupta, G., Singh, M., & Dua, K. (2019). Microneedles: A smart approach and increasing potential for transdermal drug delivery system. In *Biomedicine and Pharmacotherapy* (Vol. 109, pp. 1249–1258). Elsevier Masson SAS. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.10.078>
- Wijaya, H., Jubaidah, S., Kurniawan, Muh. D., & Handayani, S. (2023). Aktivitas ekstrak etanol 70% daun rambai laut (*Sonneratia caseolaris* (L.) Engl.) terhadap bakteri *Propionibacterium acnes*. *Jurnal Jamu Kusuma*, 3(2), 69–80.
- Yonanda, C. R., Wahyuni, D., & Murdiah, S. (2016). Pengaruh Ekstrak Etanol Daun Belimbing Wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.) Terhadap Daya Hambat *Staphylococcus epidermidis*. *Prosiding Seminar Nasional Pendidikan Biologi II*.

Zarwinda, I., Fauziah, F., Shevalinda, S., & Rejeki, D. P. (2021). Uji Daya Hambat Ekstrak Etanol Daun Belimbing Wuluh (*Averrhoa blimbi* L.) Terhadap Pertumbuhan *Staphylococcus epidermidis*. *Jurnal Serambi Engineering*, 6(1), 1541–1546. <https://doi.org/10.32672/jse.v6i1.2609>

Zhu, J., Huang, Y., Chen, M., Hu, C., & Chen, Y. (2019). Functional synergy of antimicrobial peptides and chlorhexidine acetate against gram-negative/ gram-positive bacteria and a fungus in vitro and in vivo. *Infection and Drug Resistance*, 12, 3227–3239. <https://doi.org/10.2147/IDR.S218778>

