

Potensi Krim *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) Kombinasi Ekstrak Bunga Gemitir dan Alga Merah untuk Mengatasi Jerawat akibat *Propionibacterium acnes*

The Potency of Solid Lipid Nanoparticle (SLN) Cream Containing Combination of Marigold Flower and Red Algae Extracts against Acne-causing Propionibacterium acnes

Anak Agung Istri Padma Suari¹, Ni Komang Triayu Cita Kartini¹, I Gede Yudistira Perdangga Bandem¹, Ni Kadek Dwi Cahyani Cipta Hantari¹, Ni Putu Eka Leliqia^{1,2} dan Ni Putu Ariantari^{1,2*}

¹Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Udayana, Bali, Indonesia

²Microbial Natural Products and Biomolecular Research Group, Universitas Udayana, Bali, Indonesia

*Corresponding author: putu_ariantari@unud.ac.id

Diterima: 19 September 2023; **Disetujui:** 3 Maret 2025; **Dipublikasi:** 10 April 2025

Abstrak

Bunga gemitir (*Tagetes erecta* L.) dan alga merah (*Kappaphycus alvarezii* (Doty) L.M.Liao) merupakan bahan alam yang telah dilaporkan memiliki aktivitas antibakteri dan antioksidan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek antibakteri kombinasi ekstrak etanol bunga gemitir dan alga merah terhadap bakteri penyebab jerawat, *Propionibacterium acnes* ATCC 1223, serta aktivitasnya setelah diformulasi dalam bentuk sediaan krim *solid lipid nanoparticle* (SLN). Serbuk kering bunga gemitir dan alga merah diekstraksi dengan metode maserasi menggunakan pelarut etanol 96%. Terhadap ekstrak yang diperoleh, dilakukan skrining fitokimia. Selanjutnya, masing-masing ekstrak diuji aktivitas antibakterinya terhadap *P. acnes* secara individual dengan metode mikrodilusi. Aktivitas antibakteri kombinasi kedua ekstrak selanjutnya diuji dengan metode mikrodilusi *checkerboard*. Berdasarkan hasil pengujian aktivitas antibakteri, 4 perbandingan kombinasi ekstrak dibuat dalam bentuk sediaan krim SLN yaitu formula F1, F2, F3, dan F4. Sediaan F1–F4 dievaluasi melalui uji organoleptis, homogenitas, pH, daya sebar, dan daya lekat. Aktivitas antibakteri krim SLN diuji dengan metode difusi sumuran. Berdasarkan uji skrining fitokimia yang dilakukan, flavonoid, alkaloid dan fenol terdeteksi pada kedua ekstrak, sedangkan steroid hanya terdeteksi pada ekstrak bunga gemitir. Pada pengujian aktivitas antibakteri ekstrak secara individual, ekstrak bunga gemitir dan alga merah memiliki aktivitas lemah dengan nilai konsentrasi hambat minimum (KHM) sebesar 4 dan 16 mg/mL. Kombinasi ekstrak bunga gemitir dan alga merah menghasilkan aktivitas antibakteri lebih tinggi daripada aktivitas masing-masing ekstrak secara individual terhadap *P. acnes*, dan dikategorikan memiliki efek aditif dengan nilai FKI sebesar 0,5312. Setelah diformulasi dalam bentuk krim SLN, hanya formula F4 yang mengandung 0,1 g ekstrak bunga gemitir dan 0,2 g ekstrak alga merah memberikan aktivitas antibakteri terhadap *P. acnes* dengan diameter zona hambat sebesar $16,76 \pm 2,46$ mm. Hasil penelitian ini menunjukkan sediaan krim SLN F4 yang mengandung kombinasi ekstrak bunga gemitir dan alga merah potensial untuk diinvestigasi lebih lanjut untuk pengembangan sediaan untuk mengatasi jerawat berbasis bahan alam.

Kata kunci: Alga merah; Bunga gemitir; *Kappaphycus alvarezii* (Doty) L.M.Liao; *Propionibacterium acnes*; *Tagetes erecta* L.

Abstract

Marigold flowers (*Tagetes erecta* L.) and red algae (*Kappaphycus alvarezii* (Doty) L.M.Liao) are natural ingredients reported to have antibacterial and antioxidant activities. This study aimed to determine the antibacterial effect of the combination of ethanol extract from marigold flowers and red algae against acne-causing bacteria, *Propionibacterium acnes* ATCC 1223, as well as its activity after being formulated into a solid lipid nanoparticle (SLN) cream. Dry marigold flowers and red algae powder were extracted using 96% ethanol. The obtained extract was subjected to phytochemical analysis employing colour reagents. Next, the microdilution method was used to individually test each extract for its antibacterial activity against *P. acnes*. The antibacterial activity of the combination of these extracts was further tested using the checkerboard microdilution method. Following the antibacterial test, four combination series of marigold flower and red algae were prepared into four SLN cream formulas, i.e., F1, F2, F3, and F4. All formulas were evaluated through organoleptic, homogeneity, pH, spreadability, and adhesiveness tests. Meanwhile, the antibacterial activity of SLN cream was tested using the well diffusion method. Phytochemical analysis indicated flavonoids, alkaloids, and phenols in marigold flower and red algae extracts, while steroid was only detected in marigold flower extract. The antibacterial test of marigold flower and red algae extracts revealed its weak activity with minimum inhibitory concentration (MIC) values of 4 and 16 mg/mL, respectively. Interestingly, the combination of marigold flower and red algae extracts produced higher antibacterial activity than its individual activity against *P. acnes*, resulting in an additive effect with an FCI value of 0.5312. After being formulated as SLN cream, formula F4 containing 0.1 g marigold flower and 0.2 g red algae extracts gave potent antibacterial activity against *P. acnes* with a diameter of zone inhibition of 16.76 ± 2.46 mm. The present study indicates the potency of the combination of marigold flower and red algae extracts against acne-causing *P. acnes*. Further investigation on SLN cream formulation containing the combination of these extracts is promising for developing natural products-based preparations for treating acne.

Keywords: Marigold flower; *Kappaphycus alvarezii* (Doty) L.M.Liao; *Propionibacterium acnes*; Red algae; *Tagetes erecta* L.

1. PENDAHULUAN

Kulit merupakan organ penyusun tubuh manusia yang terletak paling luar dan menutupi seluruh permukaan tubuh. Kulit merupakan organ yang pertama kali menerima rangsangan seperti sentuhan, rasa sakit, maupun pengaruh buruk dari luar. Hal tersebut menyebabkan kulit rentan terkena penyakit. Infeksi kulit merupakan penyakit kulit yang umum diderita oleh masyarakat di Indonesia. Salah satu infeksi kulit akibat bakteri yang banyak ditemui adalah jerawat yang diakibatkan oleh infeksi bakteri *Propionibacterium acnes*. Bakteri *P. acnes* merupakan flora normal yang umum ditemukan pada kulit manusia. Namun, terjadinya peningkatan jumlah bakteri pada kulit dapat menyebabkan timbulnya lesi inflamasi pada kulit (Wijaya *et al.*, 2024). Prevalensi penderita jerawat di Indonesia pada rentang usia remaja 15-18 tahun sebesar 80-85%, usia di atas 25 tahun sebesar 12%, dan pada rentang usia 35-44 tahun sebesar 3% (Sibero *et al.*, 2019). Timbulnya jerawat ini dapat berdampak pada kesehatan mental, emosi, serta rasa percaya diri seseorang (Ayu & Destiwati, 2022). Dalam upaya mengatasi masalah jerawat, tren pengobatan mulai beralih dengan penggunaan bahan alami

(*back to nature*) karena dianggap memiliki efek samping yang lebih ringan dibandingkan dengan pengobatan medis konvensional (Ismiyati & Trilestari, 2014).

Bunga gemitir (*Tagetes erecta* L.) dan alga merah (*Kappaphycus alvarezii* (Doty) L.M.Liao) merupakan bahan alami yang telah dilaporkan di berbagai studi memiliki aktivitas antibakteri dan potensial dikembangkan untuk mengatasi jerawat. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Pramitha *et al.* (2018), ekstrak etanol bunga gemitir diketahui mengandung senyawa alkaloid, terpenoid, saponin, fenolik dan flavonoid. Berbagai senyawa alkaloid dilaporkan memiliki aktivitas antibakteri melalui mekanisme penghambatan penyusunan lapisan dinding sel bakteri. Flavonoid menunjukkan aktivitas antibakteri antara lain dengan cara merusak membran sel bakteri melalui pembentukan senyawa kompleks dengan protein ekstraseluler (Amalia *et al.*, 2017). Mekanisme kerja terpenoid sebagai antibakteri yaitu melalui perusakan membran sel bakteri (Wulansari *et al.*, 2020). Fenol memiliki aktivitas antibakteri dengan cara mengganggu proses transpor aktif bakteri (Putri *et al.*, 2014). Saponin bekerja dengan cara menurunkan tegangan permukaan pada dinding sel bakteri, sehingga akan meningkatkan permeabilitas sel dan menyebabkan terjadinya kerusakan pada membran sel bakteri (Rasyid *et al.*, 2018). Selanjutnya, penelitian Cahyaningrum *et al.* (2020) menunjukkan bahwa ekstrak etanol bunga gemitir yang dibuat menjadi sediaan sabun menunjukkan aktivitas antibakteri sedang terhadap bakteri Gram positif *Staphylococcus aureus* dan Gram negatif *Escherichia coli*. Sedangkan, alga merah dilaporkan aktif sebagai antibakteri serta antioksidan (Lumbessy *et al.*, 2020). Ekstrak alga merah diketahui memiliki kandungan senyawa bioaktif dari golongan flavonoid, alkaloid, steroid, dan tanin (Marhaeny *et al.*, 2024). Selain itu, alga merah jenis ini juga memiliki kandungan karagenan dan senyawa fenol (Saifudin *et al.*, 2015). Berdasarkan penelitian oleh Marhaeny *et al.* (2024), diketahui bahwa ekstrak metanol alga merah memiliki aktivitas antibakteri terhadap bakteri Gram positif *S. aureus* dan Gram negatif *E. coli*.

Berdasarkan potensi aktivitas antibakteri dari masing-masing ekstrak bunga gemitir dan alga merah yang telah dilaporkan tersebut, kedua ekstrak ini berpotensi untuk dikombinasikan dalam bentuk sediaan krim dengan formulasi *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN), untuk mendapatkan sediaan dengan efek antibakteri lebih baik daripada aktivitas masing-masing ekstrak. Formulasi SLN adalah sebuah pendekatan dalam pengiriman obat yang dapat membantu meningkatkan stabilitas, kontrol pelepasan obat, dan penargetan yang lebih tepat (Paliwal *et al.*, 2020). SLN mampu mengatasi beberapa keterbatasan formulasi sediaan topikal tradisional seperti krim dan lotion, yang sering kali kurang efektif dalam mengontrol pelepasan dan penetrasi bahan aktif ke dalam kulit. Penghantaran obat topikal melalui nanopartikel lipid memungkinkan terjadinya pengendapan obat yang tinggi pada area yang ditargetkan secara spesifik, seperti folikel rambut, kelenjar sebaseus, dan kelenjar keringat, sehingga dapat meminimalkan efek samping obat secara sistemik (Ghasemiyeh & Samani, 2020). Formulasi SLN dapat meningkatkan durasi aksi, memudahkan dalam produksi skala besar, serta meningkatkan bioavailabilitas dan biodegradabilitas obat (Gupta *et al.*, 2022). Sistem penghantaran SLN dalam beberapa tahun terakhir banyak diaplikasikan dalam penghantaran

senyawa obat atau bahan aktif secara topikal (Aryani *et al.*, 2019; Chaturvedi & Sharma, 2023), akan tetapi aplikasinya sejauh ini digunakan untuk formulasi sediaan dengan satu bahan aktif. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi efek antibakteri kombinasi ekstrak etanol bunga gemitir dan alga merah terhadap bakteri penyebab jerawat, *Propionibacterium acnes* ATCC 1223, serta aktivitasnya setelah diformulasi dalam bentuk sediaan krim SLN. Kombinasi dari ekstrak bunga gemitir dan alga merah pada formulasi krim SLN ini diharapkan memberikan efek antibakteri yang lebih baik untuk bisa mengatasi jerawat yang disebabkan oleh bakteri *P. acnes*.

2. BAHAN DAN METODE

2.1. Alat dan bahan

Alat yang digunakan pada penelitian ini adalah *Laminar Air Flow* (JLabTech[®], Jerman), Spektrofotometri UV-VIS (Therm Scientific[®], USA), alat-alat gelas (Iwaki[®], Jepang), *magnetic stirrer*, seperangkat alat *rotary evaporator* (Heidolph[®], Jerman), pH meter (Mediatech[®], USA), inkubator (Binder[®], Jerman), timbangan analitik (Kern[®], Jerman), plat mikrodilusi (*microplate 96 well round bottom* IWAKI[®], Jepang), dan autoklaf (Biobase[®], China). Pelarut etanol 96%, metanol, dan kloroform, didestilasi ulang sebelum digunakan. Media *Mueller Hinton Agar* (Himedia[®], India), media *Mueller Hinton Broth* (Himedia[®], India), DMSO (Merck[®], Jerman), dan antibiotik klindamisin (Sanbe[®], Indonesia) digunakan dalam uji antibakteri. Gliseril monostearat, *Tween 80*, parafin cair, adeps lanae, asam stearat, optiphen, trietanolamin, digunakan sebagai bahan dalam formulasi sediaan.

2.2. Material tanaman

Bunga gemitir (*Tagetes erecta* L.) dibeli di pasar Badung, Bali, pada bulan April 2024. Alga merah didapatkan dari kawasan Pulau Serangan pada bulan Mei 2024. Determinasi sampel bunga gemitir dilakukan di Materia Medica Batu, Malang. Alga merah (*Kappaphycus alvarezii* (Doty) L.M.Liao), nama sebelumnya: *Eucheuma cottonii* Doty) yang digunakan dalam penelitian ini, diidentifikasi dan dideterminasi di Laboratorium Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Udayana. Terhadap material tanaman yang telah dikumpulkan, dilakukan pengolahan pasca panen mulai dari sortasi basah, pencucian bahan, penirisan bahan, proses pelayuan (penyinaran dengan sinar matahari dengan ditutupi kain hitam), dan pengeringan dengan oven pada suhu $\pm 60^{\circ}\text{C}$. Simplisia kering diubah menjadi serbuk dan diayak hingga diperoleh serbuk kering simplisia.

2.3. Ekstraksi

Serbuk simplisia bunga gemitir ditimbang sebanyak 417 g dan alga merah sebanyak 439 g. Serbuk simplisia kemudian diekstraksi dengan metode maserasi menggunakan etanol 96% dengan perbandingan (1:10) selama 24 jam. Setelah 24 jam, ekstrak disaring sehingga diperoleh ekstrak dan residu. Ekstrak selanjutnya ditampung dan residu diremaserasi dengan etanol 96% dengan volume setengah kali volume maserasi pertama. Kemudian dilakukan pemekatan ekstrak menggunakan alat *vacuum rotary evaporator* untuk memperoleh ekstrak kental.

Rendemen ekstrak kental dihitung berdasarkan perbandingan antara bobot ekstrak dan berat awal simplisia dalam b/b% menggunakan Persamaan 1.

$$\text{Rendemen (\% b/b)} = \frac{\text{Bobot ekstrak (g)}}{\text{Bobot simplisia (g)}} \times 100\%$$

Persamaan 1. Perhitungan rendemen ekstrak kental dalam persen bobot per bobot (% b/b).

2.4. Pengujian susut pengeringan simplisia bunga gemitir dan alga merah

Metode yang digunakan dalam pengujian susut pengeringan ini mengacu pada Farmakope Herbal Indonesia Edisi II (2017). Sebanyak 1 g serbuk simplisia dengan derajat halus nomor 8 ditimbang dalam botol timbang dangkal bertutup yang sebelumnya telah dipanaskan pada suhu 105°C dan ditara. Kemudian, botol timbang dimasukkan ke dalam oven dengan tutup botol yang dibuka dan dikeringkan pada suhu 105°C dengan interval waktu 30 menit hingga diperoleh bobot tetap. Perhitungan susut pengeringan dalam b/b% menggunakan Persamaan 2.

$$\text{Susut pengeringan (\% b/b)} = \frac{a-b}{a} \times 100\%$$

Persamaan 2. Perhitungan susut pengeringan dalam persen bobot per bobot (% b/b). Keterangan: a = bobot simplisia sebelum pemanasan (g) dan b = bobot simplisia setelah pemanasan (g).

2.5. Pengujian kadar air ekstrak etanol bunga gemitir

Metode pengujian kadar air ekstrak mengacu pada Farmakope Herbal Indonesia Edisi II (2017). Pengujian kadar air ekstrak etanol bunga gemitir dilakukan dengan metode azeotropis, dengan destilasi toluena. Ekstrak etanol bunga gemitir ditimbang sebanyak 5 g dan dimasukkan ke dalam labu. Kemudian sebanyak 100 mL toluena jenuh air ditambahkan ke dalam labu yang telah berisi ekstrak. Alat destilasi dirangkai dan dilapisi dengan *plastic wrap* pada bagian leher labu. Sebanyak 10 mL toluena jenuh air ditambahkan pada tabung penerima. Labu selanjutnya dipanaskan menggunakan *hot plate* dengan suhu $\pm 360^\circ\text{C}$. Volume air dibaca setelah air dan toluena memisah dengan sempurna. Perhitungan kadar air dalam %v/b menggunakan persamaan 3.

$$\text{Kadar air (\% v/b)} = \frac{\text{Volume air (mL)}}{\text{Bobot ekstrak (g)}} \times 100\%$$

Persamaan 3. Perhitungan kadar air dalam ekstrak etanol bunga gemitir, dinyatakan dalam persen volume per bobot ekstrak (% v/b).

2.6. Pengujian kadar air ekstrak etanol alga merah

Pengujian kadar air ekstrak etanol alga merah dilakukan dengan metode gravimetri yang mengacu pada Farmakope Herbal Indonesia Edisi II (2017). Sampel ditimbang saksama lebih kurang 10 g, lalu dimasukkan ke dalam wadah yang telah ditara. Kemudian sampel dikeringkan pada suhu 105°C selama 5 jam, lalu ditimbang. Pengeringan dilanjutkan dan dalam selang waktu 1 jam, dilakukan penimbangan kembali sampai perbedaan antara dua penimbangan berturut-turut tidak lebih dari 0,25%. Pengujian dilakukan dalam tiga kali replikasi. Syarat

kadar air ekstrak yang baik adalah tidak lebih dari 10% b/b. Perhitungan kadar air dalam %b/b menggunakan Persamaan 4.

$$\text{Kadar air (\% b/b)} = \frac{W_0 (g) - W_1 (g)}{\text{Bobot ekstrak (g)}} \times 100\%$$

Persamaan 4. Perhitungan kadar air dalam ekstrak etanol alga merah. Keterangan: W0 = Bobot cawan + ekstrak sebelum pemanasan dan W1 = Bobot cawan + ekstrak setelah pemanasan.

2.7. Skrining fitokimia ekstrak etanol bunga gemitir dan alga merah

Skrining fitokimia dilakukan menggunakan metode yang diadopsi dari penelitian oleh Putra *et al.* (2023). Beberapa pengujian yang dilakukan pada penelitian ini, yaitu uji flavonoid, alkaloid, terpenoid/steroid, saponin, dan fenol.

2.7.1. Uji flavonoid

Sebanyak 2 mL larutan uji dipipet, lalu dimasukkan ke dalam tabung reaksi. Larutan NaOH 10% ditambahkan sebanyak 2 tetes dan dikocok, hasil positif flavonoid ditandai dengan perubahan warna menjadi kuning, merah atau cokelat.

2.7.2. Uji alkaloid

Sebanyak 2 mL larutan uji dipipet dan dimasukkan ke dalam 2 tabung reaksi yang berbeda. Pada masing-masing tabung ditambahkan 1 mL HCl 2 N. Reagen Mayer sebanyak 2-3 tetes ditambahkan ke dalam tabung reaksi I, hasil positif alkaloid ditandai dengan adanya endapan putih. Reagen Dragendorff sebanyak 2-3 tetes ditambahkan ke dalam tabung reaksi II, hasil positif alkaloid ditunjukkan dengan adanya endapan jingga.

2.7.3. Uji terpenoid dan steroid

Sebanyak 2 mL larutan uji dimasukkan ke dalam tabung reaksi. Asam asetat glasial ditambahkan sebanyak 10 tetes dan asam sulfat pekat sebanyak 2 tetes. Hasil positif steroid ditunjukkan dengan terbentuknya warna biru atau hijau, sedangkan positif terpenoid ditandai dengan warna merah atau ungu.

2.7.4. Uji saponin

Sebanyak 2 mL larutan uji dimasukkan ke dalam tabung reaksi. Aquades ditambahkan ke dalam tabung reaksi. Tabung reaksi dikocok dan diamati busa yang terbentuk. Apabila terbentuk busa stabil tidak kurang dari 10 menit, maka dapat dinyatakan positif mengandung saponin.

2.7.5 Uji fenol

Sebanyak 2 mL larutan uji dimasukkan ke dalam tabung reaksi. Larutan FeCl₃ ditambahkan ke dalam tabung reaksi sebanyak 3-4 tetes. Hasil positif fenol ditandai dengan terbentuknya warna hijau, merah, atau hijau kehitaman.

2.8. Pembuatan suspensi bakteri uji

Media MHA dan MHB untuk kultivasi bakteri dan pengujian aktivitas antibakteri disiapkan sesuai prosedur dari produsen media. Bakteri uji yang digunakan adalah *P. acnes* ATCC 1223. Kultur bakteri dilakukan sesuai dengan prosedur pada pedoman *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI, 2022). Kultur bakteri uji kemudian diambil menggunakan mikropipet kemudian diinokulasikan ke dalam botol vial steril yang telah berisi media MHB dan diinkubasi selama 18-24 jam pada suhu 37°C. Suspensi bakteri uji diukur absorbansinya hingga diperoleh rentang 0,08-0,13 atau setara dengan absorbansi larutan standar 0,5 McFarland. Setelah itu, dilakukan pengenceran kultur bakteri dengan perbandingan volume 1:20 (1 untuk kultur bakteri dan 20 untuk media MHB), sehingga diperoleh jumlah koloni sebanyak 5×10^6 CFU/mL.

2.9. Uji aktivitas antibakteri tunggal ekstrak etanol bunga gemitir dan alga merah dengan metode mikrodilusi

Metode mikrodilusi yang digunakan dalam penelitian ini mengacu pada standar yang ditetapkan oleh *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI, 2022). Kontrol negatif yang digunakan adalah media MHB, dan klindamisin (0,05 mg/mL) digunakan sebagai kontrol positif. Larutan induk ekstrak etanol bunga gemitir dibuat dengan konsentrasi 16 mg/mL dan ekstrak etanol alga merah dengan konsentrasi 64 mg/mL. Pada setiap sumuran di pelat mikrodilusi, dimasukkan 100 μ L media MHB dan larutan ekstrak uji pada sumuran pertama. Selanjutnya, dilakukan pengenceran berseri hingga diperoleh seri konsentrasi ekstrak uji mulai dari $8-15,625 \times 10^{-3}$ mg/mL untuk ekstrak etanol bunga gemitir dan seri konsentrasi ekstrak uji mulai dari 32-0,25 mg/mL untuk ekstrak etanol alga merah. Plat mikrodilusi yang telah berisi sampel dan suspensi bakteri uji kemudian diinkubasi pada suhu $35 \pm 2^\circ\text{C}$ selama 18-24 jam. Pengujian aktivitas antibakteri tiap sampel dilakukan sebanyak 3 kali.

2.10. Uji aktivitas antibakteri kombinasi ekstrak etanol bunga gemitir dan alga merah dengan metode mikrodilusi *checkerboard*

Pengujian aktivitas antibakteri kombinasi ekstrak etanol bunga gemitir dan alga merah dilakukan menggunakan metode mikrodilusi *checkerboard*. Larutan induk ekstrak etanol bunga gemitir dibuat dengan konsentrasi 4 kali KHM dan ekstrak etanol alga merah dalam konsentrasi 2 kali KHM. Pengenceran ekstrak etanol bunga gemitir dilakukan di dalam *microplate well* dan pengenceran ekstrak etanol alga merah akan dilakukan di luar *microplate well*. Plat mikrodilusi yang telah berisi sampel dan suspensi bakteri uji diinkubasi pada suhu $35 \pm 2^\circ\text{C}$ selama 18-24 jam (Tayseer *et al.*, 2020). Pengujian aktivitas antibakteri tiap sampel dilakukan sebanyak 3 kali. Efek kombinasi ekstrak dievaluasi menggunakan rumus perhitungan Indeks Fraksi Konsentrasi Inhibisi (FKI) berdasarkan Persamaan 5 (Meletiadis *et al.*, 2010).

$$\text{Indeks FKI} = \frac{\text{KHM A dalam Kombinasi}}{\text{KHM A Tunggal}} + \frac{\text{KHM B dalam Kombinasi}}{\text{KHM B Tunggal}}$$

Persamaan 5. Perhitungan Indeks Fraksi Konsentrasi Inhibisi (FKI). Keterangan: A = Ekstrak etanol bunga gemitir dan B = Ekstrak etanol alga merah.

2.11. Formulasi dan evaluasi sediaan krim *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN)

Metode pembuatan dispersi *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) diadopsi dari penelitian oleh Jafar *et al.* (2019) dengan modifikasi pada komposisi ekstrak dan bahan tambahan. Dispersi SLN dibuat dengan basis gliseril monostearat yang dilelehkan. Selanjutnya dibuat campuran lipid dengan melarutkan sejumlah *Tween* 80 dan kombinasi ekstrak etanol bunga gemitir dan alga merah kemudian dipanaskan pada suhu 75°C. Campuran kemudian disonikasi selama 5 menit. Campuran lipid dimasukkan ke dispersi SLN sambil diaduk menggunakan *magnetic stirrer* selama 30 menit hingga larut dan terbentuk. Variasi konsentrasi ekstrak dibuat dalam F1, F2, F3, dan F4 serta dibuat satu formulasi kontrol (F0) tanpa penambahan ekstrak. Fase minyak (parafin cair, adeps lanae, dan asam stearat, dan propilparaben) dan fase air (trietanolamin dan aquades) dipanaskan di atas *waterbath* pada suhu 70°C hingga melebur. Dispersi SLN ekstrak kental bunga gemitir dan alga merah dimasukkan ke dalam basis krim lalu digerus hingga homogen. Evaluasi sediaan meliputi uji organoleptis, homogenitas, pH, dan daya sebar (Netto & Jose, 2017).

2.12. Uji aktivitas antibakteri sediaan krim *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) dengan metode difusi sumuran

Pengujian aktivitas antibakteri sediaan krim *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) kombinasi ekstrak etanol bunga gemitir dengan alga merah terhadap bakteri *P. acnes* dilakukan dengan menggunakan metode difusi sumuran. Suspensi bakteri dibuat dengan menggunakan metode sesuai dengan pedoman *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI, 2022). Suspensi bakteri kemudian diinokulasikan pada media MHA. Setelah itu dibuat sebanyak 6 lubang pada media untuk diisi dengan sediaan. Setiap formula krim *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN), kontrol positif krim klindamisin, dan kontrol negatif (F0) dimasukkan ke dalam sumuran hingga memenuhi lubang sumuran. Cawan Petri kemudian diinkubasi selama 24 jam pada suhu 37°C. Diameter zona terang (*clear zone*) yang terbentuk di area sekitar lubang diukur dengan menggunakan jangka sorong. Pengujian aktivitas antibakteri tiap sampel dilakukan sebanyak 3 kali.

2.13. Analisis data

Data pengujian aktivitas antibakteri dalam penelitian ini diperoleh dari 3 eksperimen. Hasil pengukuran diameter zona bening pada uji aktivitas antibakteri sediaan krim SLN dengan metode difusi sumuran, ditampilkan sebagai nilai rata-rata (mean)±SD.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

3.1. Ekstraksi

Ekstraksi merupakan suatu tahapan yang bertujuan untuk memisahkan komponen metabolit sekunder dengan campuran komponen lain menggunakan suatu pelarut yang sesuai (Candra *et al.*, 2021). Serbuk simplisia bunga gemitir dan alga merah diekstraksi menggunakan etanol 96% dan dilakukan remaserasi sebanyak dua kali. Hasil ekstraksi disaring kemudian

dipekatkan dengan *vacuum rotary evaporator* pada suhu 30°C. Hasil ekstraksi serbuk simplisia bunga gemitir dan alga merah dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Hasil ekstraksi serbuk simplisia bunga gemitir dan alga merah.

Sampel	Berat Simplisia (g)	Berat Ekstrak Kental (g)	Rendemen Ekstrak (%)
Bunga Gemitir	100	9,42	9,42
Alga Merah	200	4,84	2,42

Etanol memiliki beberapa keunggulan, seperti relatif tidak toksik, mudah diperoleh, murah, serta dapat digunakan untuk beberapa metode ekstraksi (Hakim & Saputri, 2020). Perhitungan nilai rendemen ekstrak menyatakan jumlah komponen bioaktif yang terkandung di dalam suatu ekstrak kental. Rendemen ekstrak kental bunga gemitir dan alga merah berturut-turut sebanyak 9,42 dan 2,42% b/b. Semakin besar nilai rendemen ekstrak yang diperoleh, maka semakin tinggi pula kandungan senyawa aktif yang terkandung di dalam suatu ekstrak (Senduk *et al.*, 2020).

Penelitian oleh Kusmiati *et al.* (2018) melaporkan rendemen ekstraksi sebanyak 20 g serbuk simplisia dari tiga jenis bunga gemitir menggunakan pelarut n-heksana masing-masing sebesar 5,28; 4,40; dan 3,68. Penelitian oleh Aristyanti *et al.* (2017), hasil rendemen ekstraksi bunga dengan pelarut n-heksana, kloroform, dan etil asetat berturut-turut sebesar 9,68%, 14,68%, dan 13,95%. Sementara itu, penelitian Fahrul *et al.* (2021) melaporkan hasil rendemen ekstrak alga merah dengan pelarut etanol 96% d sebesar 3,16% dan pelarut n-heksana sebesar 2,19%. Selanjutnya penelitian oleh Andriani *et al.* (2015), memperoleh nilai rendemen untuk ekstrak n-heksana sebesar 2,50%, petroleum eter sebesar 3,44%, kloroform 1,90%, dan etil asetat sebesar 7,17%. Variasi nilai rendemen disebabkan oleh beberapa faktor seperti ukuran partikel atau derajat halus serbuk simplisia, lama ekstraksi, dan konsentrasi pelarut yang digunakan pada saat ekstraksi (Kusmiati *et al.*, 2018).

3.2. Kadar susut pengeringan simplisia

Penetapan susut pengeringan perlu dilakukan untuk memastikan kualitas mutu simplisia. Penetapan susut pengeringan merupakan salah satu persyaratan yang harus dipenuhi dalam standarisasi tumbuhan yang berkhasiat obat dengan tujuan memberikan batas maksimal (rentang) tentang besarnya senyawa yang hilang pada proses pengeringan. Pemenuhan standar susut pengeringan dengan metode gravimetri menunjukkan bahwa proses pengeringan dilakukan dengan baik dan efisien. Hasil penetapan kadar susut pengeringan simplisia bunga gemitir dan alga merah dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Hasil penetapan kadar susut pengeringan simplisia bunga gemitir dan alga merah.

Replikasi Pengujian	Simplisia Bunga Gemitir (%b/b)	Simplisia Alga Merah (%b/b)
1	2,00	7,00
2	2,20	7,90
3	2,00	7,20
Rata-rata±SD	2,06 ±0,09	7,36 ±0,38

Hasil susut pengeringan simplisia bunga gemitir yaitu sebesar 2,06% b/b dan simplisia alga merah sebesar 7,36% b/b. Oleh karena itu, hasil pengujian telah sesuai dengan syarat kadar susut pengeringan simplisia menurut Farmakope Herbal Indonesia Edisi II (2017), yaitu tidak lebih dari 10%.

3.3. Kadar Air Ekstrak Kental

Standar kadar air menunjukkan bahwa kandungan air pada ekstrak kental sesuai rentang sehingga tidak mengganggu konsentrasi metabolit lainnya yang ada pada bahan. Bahan tanpa kandungan minyak atsiri seperti alga merah dapat diuji menggunakan metode gravimetri. Apabila terdapat kandungan minyak atsiri pada bahan seperti pada bunga gemitir, pengujian dilakukan dengan metode azeotropis dengan menggunakan pelarut toluen jenuh air. Prinsip dari metode ini adalah pencampuran sampel dengan pelarut yang bersifat *immiscible* (Maryam *et al.*, 2020). Hasil penetapan kadar air bunga gemitir dan alga merah dapat dilihat pada Tabel 3. Hasil pengujian kadar air ekstrak telah sesuai dengan syarat berdasarkan Farmakope Herbal Indonesia Edisi II (2017), yaitu tidak lebih dari 10%.

Tabel 3. Hasil penetapan kadar air ekstrak kental bunga gemitir dan alga merah.

Replikasi Pengujian	Ekstrak Bunga Gemitir (% v/b)	Ekstrak Alga Merah (%b/b)
1	6,00	6,20
2	6,00	6,00
3	6,00	6,80
Rata-rata $\pm$ SD	6,00 $\pm$ 0	6,35 $\pm$ 0,47

3.4. Skrining fitokimia

Skrining fitokimia merupakan suatu tahapan yang bertujuan untuk mengidentifikasi golongan metabolit sekunder yang terkandung di dalam suatu ekstrak secara kualitatif. Hasil uji skrining fitokimia ekstrak etanol bunga gemitir dan alga merah (Tabel 4).

Berdasarkan skrining fitokimia yang telah dilakukan, diketahui bahwa ekstrak etanol bunga gemitir mengandung senyawa flavonoid, alkaloid, steroid, dan fenol. Hasil skrining fitokimia ini sesuai dengan penelitian yang telah dilakukan oleh Kusmiati *et al.* (2018), yang melaporkan bahwa serbuk simplisia bunga gemitir memiliki kandungan senyawa dari golongan flavonoid, alkaloid, saponin, steroid/triterpenoid, dan tanin. Selain itu, berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Vijay *et al.* (2013) terhadap serbuk simplisia dan ekstrak metanol bunga gemitir, diperoleh hasil bahwa bunga gemitir mengandung senyawa metabolit berupa alkaloid, flavonoid, steroid/triterpenoid, saponin, tanin, dan fenol. Beberapa senyawa yang telah diisolasi dari bunga gemitir, antara lain lutein, patulitrin, dan rutin (Kusmiati *et al.*, 2018; Moravkar *et al.*, 2023; Rhama & Madhavan, 2011; Santi, 2021).

Hasil skrining fitokimia terhadap ekstrak etanol alga merah menunjukkan ekstrak tersebut mengandung golongan senyawa flavonoid, alkaloid, dan fenol. Hasil ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Kurnia *et al.* (2022) terhadap ekstrak etanol dan fraksi alga merah. Pada penelitian tersebut, ekstrak etanol, fraksi n-heksana dan etil asetat alga merah, dilaporkan mengandung senyawa flavonoid, alkaloid, fenol, dan steroid/triterpenoid,

sedangkan fraksi etanol diketahui hanya mengandung flavonoid, alkaloid, dan fenol. Hingga saat ini, karagenan, alkaloid, fenol, dan flavonoid merupakan metabolit yang sering dilaporkan dari alga merah (Alghazeer *et al.*, 2013; Arianto *et al.*, 2022; Rupert *et al.*, 2022).

Tabel 4. Skrining fitokimia ekstrak etanol bunga gemitir dan alga merah. Keterangan: (+) = Hasil positif/kandungan kimia terdeteksi, (-) = Hasil negatif/kandungan kimia tidak terdeteksi, *Sumber Pustaka = Putra *et al.* (2023).

Golongan Kandungan Kimia	Pereaksi	Hasil Positif Menurut Pustaka*	Hasil Skrining Ekstrak Etanol Bunga Gemitir	Hasil Skrining Ekstrak Etanol Alga Merah
Flavonoid	NaOH 10%	Kuning tua atau jingga	(+)	(+)
Alkaloid	Dragendorff Mayer	Endapan jingga	(+)	(+)
		Endapan putih	(+)	(+)
Steroid	Liebermann-Burchard	Biru atau hijau	(+)	(-)
Terpenoid	Liebermann-Burchard	Merah atau ungu	(-)	(-)
Saponin	HCl 2 N	Terbentuk busa stabil selama 15 menit	(-)	(-)
Fenol	FeCl ₃	Merah, hijau, atau hijau kehitaman	(+)	(+)

3.5. Uji aktivitas antibakteri ekstrak etanol bunga gemitir dan alga merah

Pengujian aktivitas antibakteri dengan metode mikrodilusi dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui nilai KHM dari ekstrak etanol bunga gemitir dan alga merah terhadap pertumbuhan bakteri *P. acnes* ATCC 1223. Pada penelitian ini, ekstrak etanol bunga gemitir dan alga merah, menunjukkan aktivitas hambatan lemah terhadap bakteri *P. acnes* dengan KHM masing-masing sebesar 4 dan 16 mg/mL, sedangkan kontrol positif klindamisin memberikan nilai KHM sebesar $0,7812 \times 10^{-3}$ mg/mL. Berdasarkan Sartoratto *et al.* (2004), aktivitas antibakteri dinyatakan lemah apabila nilai KHM yang diperoleh pada pengujian $> 1,5$ mg/mL. Ekstrak etanol bunga gemitir menghasilkan nilai KHM yang lebih kecil jika dibandingkan dengan ekstrak etanol alga merah. Nilai KHM yang lebih kecil menunjukkan bahwa ekstrak etanol bunga gemitir lebih kuat dalam menghambat bakteri *P. acnes* dibandingkan dengan ekstrak etanol alga merah.

Pada penelitian yang dilakukan sebelumnya oleh Verma & Verma (2012), ekstrak etanol bunga gemitir dengan konsentrasi 10 mg/mL dilaporkan memiliki aktivitas antibakteri kuat terhadap bakteri *S. lutea*, *B. subtilis*, *E. coli*, dan *B. circulence*, pada pengujian dengan metode difusi. Ekstrak etanol bunga gemitir pada konsentrasi yang sama juga dilaporkan memiliki aktivitas antibakteri kategori sedang terhadap bakteri *S. aureus*. Patulitrin, senyawa flavonoid yang diisolasi dari bunga gemitir dilaporkan aktif terhadap bakteri *Klebsiella pneumoniae* dengan zona hambat sebesar 29,50 mm pada konsentrasi 0,1 mg/mL. Terhadap bakteri *Proteus vulgaris*, patulitrin pada konsentrasi yang sama menunjukkan diameter zona hambat sebesar 28,75 mm. Kemudian, terhadap bakteri *Campylobacter coli*, *E. coli*, *Streptococcus mutans*, dan *Streptococcus pyogenes*, patulitrin pada konsentrasi 0,1 mg/mL memberikan efek antibakteri dengan zona hambat sebesar 26,50 mm. Senyawa ini juga aktif terhadap bakteri *Alcaligenes*

faecalis, *Bacillus cereus* dan *Pseudomonas aeruginosa* pada konsentrasi uji yang sama, dengan diameter zona hambat masing-masing sebesar 25,00; 21,50; dan 21,00 mm (Rhama & Madhavan, 2011).

Studi terhadap aktivitas antibakteri dari beberapa spesies alga juga telah banyak dilakukan. Ekstrak metanol alga merah (*E. cottonii*) pada konsentrasi 4% menunjukkan aktivitas antibakteri sedang terhadap bakteri *S. aureus* dan *E. coli* dengan zona hambat masing-masing sebesar 7,85 dan 6,25 mm (Andriani *et al.*, 2015). Ekstrak etanol alga merah (*E. cottonii*) dilaporkan tidak aktif terhadap *P. acnes* pada penelitian Kurnia *et al.* (2022), tetapi menunjukkan aktivitas hambatan terhadap *S. epidermidis* pada konsentrasi 5%. Selain itu, alkaloid dari alga *Cystoseira barbata* dilaporkan aktif terhadap bakteri *Klebsiella* spp. pada konsentrasi 100 mg/mL dengan zona hambat sebesar 35 mm. Ekstrak alkaloid dari alga *Dictyopteris membranacea* pada konsentrasi yang sama juga menunjukkan aksi antibakteri yang sangat kuat terhadap *S. typhi* dengan zona hambat sebesar 35 mm (Alghazeer *et al.*, 2013). Hal ini mengindikasikan kandungan alkaloid kemungkinan berkontribusi dalam aktivitas antibakteri ekstrak alga *C. barbata* dan *D. membranacea* yang dilaporkan sebelumnya, serta aktivitas antibakteri alga merah *K. alvarezii* (nama sebelumnya: *E. cottonii*) yang diuji pada penelitian ini.

3.6. Uji aktivitas antibakteri kombinasi ekstrak etanol bunga gemitir dan alga merah

Hasil uji antibakteri kombinasi ekstrak etanol bunga gemitir dan alga merah terhadap bakteri *P. acnes* ATCC (Tabel 5). Kombinasi ekstrak etanol bunga gemitir dan alga merah menghasilkan nilai KHM kombinasi yang lebih rendah dibandingkan dengan nilai KHM ekstrak secara individual. Dosis yang diperlukan dari masing-masing ekstrak menjadi lebih rendah agar tercapai efek antibakteri yang diinginkan. Efek antibakteri terhadap bakteri *P. acnes* memerlukan 1/2 KHM ekstrak etanol bunga gemitir dan 1/32 KHM ekstrak etanol alga merah. Efek kombinasi antibakteri kedua ekstrak terhadap bakteri *P. acnes* dilihat dari nilai indeks fraksi konsentrasi inhibitor (FKI). Efek sinergis terjadi apabila nilai FKI kurang atau sama dengan ($\leq$) 0,5; efek aditif ditunjukkan apabila nilai FKI 0,5 hingga kurang atau sama dengan ($\leq$) 1; efek *indifferent* ditunjukkan apabila nilai FKI 1 sampai 4, dan efek antagonis ditunjukkan apabila nilai FKI lebih besar ($>$) 4 (Costa *et al.*, 2019).

Tabel 5. Hasil efek kombinasi ekstrak etanol bunga gemitir dan alga merah terhadap bakteri *P. acnes* ATCC 1223. Keterangan: Data diperoleh dari 3 kali eksperimen. Indeks FKI dihitung dari nilai KHM tunggal dan KHM kombinasi masing-masing ekstrak.

Sampel Uji	KHM Tunggal	Sampel Uji	KHM Tunggal
Ekstrak Etanol Bunga Gemitir	4	2	0,5312
Ekstrak Etanol Alga Merah	16	0,5	(Efek Aditif)

Berdasarkan perhitungan indeks FKI yang telah dilakukan, diperoleh hasil sebesar 0,5312 yang menunjukkan adanya efek aditif kombinasi kedua ekstrak pada aktivitasnya terhadap bakteri *P. acnes*. Efek aditif merupakan suatu kondisi dimana efek kombinasi ekstrak sama dengan jumlah efek dari masing-masing ekstrak. Hal ini menunjukkan bahwa kedua ekstrak tersebut tidak

saling menghambat atau memperkuat, melainkan bekerja bersama-sama untuk menghasilkan efek antibakteri yang lebih baik (Kurniawidjaja *et al.*, 2021). Berdasarkan penelitian ini, kombinasi antara ekstrak etanol bunga gemitir dan alga merah dapat dipertimbangkan untuk menjadi bahan aktif dalam pengembangan sediaan farmasi untuk mengatasi infeksi yang disebabkan oleh bakteri *P. acnes*.

3.7. Formulasi dan evaluasi sediaan krim *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN)

Hasil pengujian mikrodilusi kombinasi ekstrak bunga gemitir dan alga merah dijadikan patokan dalam menentukan variasi konsentrasi ekstrak yang diterapkan pada formulasi sediaan krim *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) yaitu formula F1, F2, F3, dan F4 (Tabel 6).

Tabel 6. Formulasi sediaan krim *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) kombinasi ekstrak etanol bunga gemitir dan alga merah.

Bahan	Jumlah Bahan (g)				
	F0	F1	F2	F3	F4
Ekstrak Bunga Gemitir	-	0,1	0,1	0,1	0,1
Ekstrak Alga Merah	-	0,025	0,05	0,1	0,2
Gliseril Monostearat	1	1	1	1	1
<i>Tween</i> 80	3	3	3	3	3
Asam stearat	6	6	6	6	6
Adeps lanae	1	1	1	1	1
Setil alkohol	1	1	1	1	1
Trietanolamin	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Optiphen	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05

Variasi konsentrasi ekstrak berdasarkan aktivitas antibakteri terbaik dari pengujian mikrodilusi *checkerboard*. Formulasi krim *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) dimulai dengan pembuatan dispersi SLN, ekstrak bunga gemitir dan alga merah diinkorporasikan ke dalam lipid yang didispersikan menggunakan gliseril monostearat dan *Tween* 80. Campuran dispersi jernih kemudian diuji kualitatif melalui pengukuran persentase transmitan menggunakan spektrofotometri UV-Vis pada panjang gelombang 850 nm. Persentase transmitan yang mendekati 100% bahwa ukuran partikel lipid sudah dalam bentuk nanopartikel (Daskar dkk., 2024). Berdasarkan evaluasi fisik sediaan krim *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) (Tabel 7), formula F3 menunjukkan sediaan krim *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) dengan stabilitas fisik terbaik sedangkan formula F4 memenuhi parameter evaluasi sediaan krim *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) meliputi organoleptis, pH, daya sebar dan daya lekat, namun tekstur sediaan yang dihasilkan kurang rata, sehingga memerlukan optimasi formula lanjutan untuk memperoleh sediaan yang lebih homogen.

3.8. Aktivitas antibakteri sediaan krim *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) kombinasi ekstrak etanol bunga gemitir dan alga merah terhadap Bakteri *P. acnes*

Pengujian aktivitas antibakteri sediaan krim *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) kombinasi ekstrak etanol bunga gemitir dan alga merah dilakukan menggunakan metode difusi sumuran.

Aktivitas antibakteri yang dari sediaan dapat dilihat melalui zona bening yang terbentuk di area sekitar lubang sumuran (Retnaningsih *et al.*, 2019). Keunggulan dari metode difusi sumuran adalah kemudahan dalam menghitung diameter zona bening karena sediaan yang diuji tidak hanya beraktivitas di bagian permukaan agar saja, melainkan hingga mencapai bagian dasar agar (Kirtanayasa, 2022). Hasil pengujian aktivitas antibakteri sediaan krim *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) terhadap bakteri *P. acnes* (Tabel 8).

Kemampuan daya hambat antibakteri dapat dibedakan menjadi beberapa kategori, yaitu lemah (≤ 5 mm), sedang (5-10 mm), kuat (10-20 mm), dan sangat kuat (≥ 20 mm) (Fiana *et al.*, 2020). Data pada Tabel 8 menunjukkan bahwa hanya formula F4 memiliki aktivitas antibakteri yang kuat terhadap *P. acnes* dengan diameter zona bening sebesar 16,76 mm. Aktivitas antibakteri kombinasi ekstrak bunga gemitir dan alga merah atau sediaan yang mengandung kombinasi kedua ekstrak tersebut belum pernah dilaporkan sebelumnya. Akan tetapi, aktivitas antibakteri ekstrak atau sediaan yang mengandung ekstrak tersebut secara individual terhadap *S. aureus* maupun *P. acnes* telah dilaporkan dalam berbagai studi. Pada penelitian yang dilakukan oleh Meetong *et al.* (2023), sediaan gel topikal yang mengandung ekstrak bunga gemitir dengan konsentrasi 0,625% dan 0,125% dilaporkan memiliki aktivitas kuat terhadap bakteri *S. aureus* dengan diameter zona hambat sebesar 15,15 mm. Penelitian oleh Cahyaningrum *et al.* (2023) juga menunjukkan bahwa sediaan krim yang mengandung ekstrak etanol bunga gemitir memiliki mampu menghambat pertumbuhan bakteri *S. aureus* dengan diameter zona hambat terbesar 10,23 mm pada formula krim dengan konsentrasi ekstrak 100% dan diameter zona hambat terkecil sebesar 8,59 mm pada formula krim dengan konsentrasi ekstrak 25%.

Tabel 7. Hasil uji evaluasi sediaan krim *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) kombinasi ekstrak etanol bunga gemitir dan alga merah. Keterangan: *Sumber pustaka = Tungadi *et al.* (2023).

Uji Evaluasi	F0	F1	F2	F3	F4	Syarat Uji Evaluasi*
Organoleptis	Sesuai syarat	Sesuai syarat	Sesuai syarat	Sesuai syarat	Sesuai syarat	Bau tidak tengik dan warna tidak berubah
Homogenitas	Tekstur rata	Tekstur rata	Tekstur rata	Tekstur rata	Tekstur kurang rata	Tekstur rata
pH	6,32	5,92	5,84	5,79	5,55	pH 4,5-6,5
Daya Sebar (cm)	5,6	5,4	5,2	5,2	5	Daya sebar 5-7 cm
Daya Lekat (detik)	1	4	4	6	9	Tidak kurang dari 4 detik

Selanjutnya, pengujian aktivitas antibakteri sediaan gel ekstrak alga merah terhadap bakteri *P. acnes* menunjukkan aktivitas sangat kuat pada formula yang mengandung ekstrak dengan konsentrasi 1%, 3%, dan 5% dengan diameter zona hambat tertinggi sebesar 38,79 mm pada pengujian dengan metode difusi agar (Awaluddin *et al.*, 2023). Pada penelitian Sabaani *et al.* (2019), sediaan sabun cair yang mengandung kombinasi ekstrak *Sargassum* sp. dan *Eucheuma* sp. dilaporkan memiliki aktivitas antibakteri sangat kuat pada pengujian antibakteri

terhadap bakteri *P. acnes*, dan diperoleh diameter zona hambat tertinggi sebesar 25,60 mm pada formula yang mengandung 10 mL ekstrak *Sargassum* sp. dan 30 mL ekstrak *Eucheuma* sp. Sementara itu, diameter zona hambat terkecil yang diperoleh adalah 14,00 mm pada formula yang mengandung 20 mL ekstrak *Sargassum* sp. dan 20 mL ekstrak *Eucheuma* sp.

Tabel 8. Hasil uji aktivitas antibakteri sediaan krim *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) Kombinasi ekstrak etanol bunga gemitir dan alga merah terhadap *P. acnes* ATCC 1223. Data diperoleh dari 3 eksperimen; krim klindamisin digunakan sebagai kontrol positif dan formula krim *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) tanpa ekstrak (F0) digunakan sebagai kontrol negatif.

Formulasi Krim <i>Solid Lipid Nanoparticle</i> (SLN)	Diameter Zona Hambat (mm)			Rata-Rata Zona Hambat (mm)±SD
	1	2	3	
Kontrol positif	30,19	28,36	28,07	28,87±0,93
F0	-	-	-	-
F1	-	-	-	-
F2	-	-	-	-
F3	-	-	-	-
F4	13,42	17,59	19,28	16,76±2,46

Keempat formula sediaan krim *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) yang mengandung kombinasi ekstrak etanol bunga gemitir dan alga merah yang diuji dalam penelitian ini, formula F4 yang mengandung 0,1 g ekstrak etanol bunga gemitir dan 0,2 g ekstrak etanol alga merah menghasilkan aktivitas antibakteri terbaik pada uji terhadap *P. acnes* ATCC 1223 dengan diameter zona hambat sebesar 16,76±2,46 mm. Formula F1–F3 tidak memberikan daya hambat pada bakteri uji. Berdasarkan evaluasi dan stabilitas fisik sediaan, formula F4 menghasilkan krim dengan tekstur kurang rata, tetapi secara keseluruhan hasil evaluasi sediaan berdasarkan pengamatan organoleptis, pH, daya sebar dan daya lekat menunjukkan formula F4 masih memenuhi syarat nilai uji acuan. Penelitian lebih lanjut untuk pengembangan sediaan dalam bentuk *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) yang mengandung kombinasi ekstrak etanol bunga gemitir dan alga merah perlu dilakukan, untuk mendapatkan sediaan dengan aktivitas antibakteri yang baik, menghasilkan sediaan yang homogen dan stabilitas fisik sediaan yang konsisten dalam rentang waktu penyimpanan sediaan.

4. KESIMPULAN

Kombinasi ekstrak bunga gemitir dan alga merah menghasilkan aktivitas antibakteri lebih tinggi daripada aktivitas masing-masing ekstrak secara individual terhadap *P. acnes* ATCC 1223, dan dikategorikan memiliki efek aditif dengan nilai FKI sebesar 0,5312. Setelah diformulasi dalam bentuk sediaan krim SLN, formula F4 yang mengandung 0,1 g ekstrak etanol bunga gemitir dan 0,2 g ekstrak etanol alga merah memberikan aktivitas antibakteri terbaik pada uji terhadap *P. acnes* dengan diameter zona hambat sebesar 16,76±2,46 mm. Hasil penelitian ini menunjukkan potensi penggunaan kombinasi ekstrak etanol bunga gemitir dan alga merah sebagai alternatif sediaan untuk penanganan jerawat yang diakibatkan oleh infeksi *P. acnes*. Penelitian lebih lanjut untuk mendapatkan formula sediaan SLN yang mengandung

kombinasi ekstrak bunga gemitir dan alga merah yang memberikan stabilitas fisik sediaan dan aktivitas antibakteri yang optimum perlu dilakukan.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis menyampaikan terima kasih kepada Universitas Udayana dan Kementerian Pendidikan, Kebudayaan, Riset, dan Teknologi, Republik Indonesia, yang telah memberikan bantuan pendanaan dalam penelitian ini melalui Program PKM-RE Tahun 2024.

DEKLARASI KONFLIK KEPENTINGAN

Semua penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan terhadap naskah ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Alghazeer, R., Whida, F., Abduehrman, E., Gammoudi, F., & Naili, M. (2013). In Vitro Antibacterial Activity of Alkaloid Extracts from Green, Red and Brown Macroalgae from Western Coast of Libya. *African Journal of Biotechnology*, 12(51), 7086-7091. <https://doi.org/10.5897/AJB2013.13223>.
- Amalia, A., Sari, I., & Nursanty, R. (2017). Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etil Asetat Daun Sembung (*Bluema balsamifera* (L.) DC.) terhadap Pertumbuhan Bakteri *Methicillin Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA). *Prosiding Seminar Nasional Biotik 2017*, Aceh, 5(1), 387-391. <http://dx.doi.org/10.22373/pbio.v5i1.2160>.
- Andriani, Z., Fasya, A. G., & Hanapi, A. (2015). Antibacterial Activity of the Red Algae *Eucheuma cottonii* Extract from Tanjung Coast, Sumenep Madura. *ALCHEMY*, 4(2), 93-100. <https://doi.org/10.18860/al.v4i2.3197>.
- Arianto, A., Dalimunthe, A., & Aminah, S. (2022). Evaluation of Ethanol Extract of Red Algae (*Kappahycus alvarezii* Doty): Total Phenolic and Flavonoid Content. *Indonesian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 5(2), 30-38. <https://doi.org/10.32734/ijpcr.v5i2.8871>.
- Aristyanti, N. P. P., Wartini, N. M., & Gunam, I. B. W. (2017). Rendemen dan Karakteristik Ekstrak Pewarna Bunga Kenikir (*Tagetes erecta* L.) pada Perlakuan Jenis Pelarut dan Lama Ekstraksi. *Jurnal Rekayasa dan Manajemen Agroindustri*, 5(3), 13-23. <https://ojs.unud.ac.id/index.php/jtip/article/view/34075>.
- Aryani, R., Hidayat, A. F., Darma, G. C. E., & Utami, O. (2019). Effect of Solid Lipid Nanoparticles System on the Stability of Green Tea Leaves (*Camellia sinensis* L. Kuntze) Extract as Sunscreen. *Journal of Physics*, 1375, 1-8. [10.1088/1742-6596/1375/1/012078](https://doi.org/10.1088/1742-6596/1375/1/012078).
- Awaluddin, N., Thayeb, A. M. D. R., Utari, A. U., Awaluddin, A., & Caronge, N. P. (2023). Formulation and Activity Test of Red Algae Extract Gel (*Eucheuma cottonii*) Against *Propionibacterium acnes* Bacteria. *Jurnal Penelitian Pendidikan IPA*, 9(11), 1-8. <https://doi.org/10.29303/jppipa.v9i11.5513>.
- Ayu, D. I. & Destiwati, R. (2022). Komunikasi Intrapersonal Remaja Putri Berjerawat dalam Meningkatkan Kepercayaan Dirinya. *MEDIALOG: Jurnal Ilmu Komunikasi*, 5(1), 259-267. <http://dx.doi.org/10.35326/medialog.v5i1.1338>.
- Cahyaningrum, P. L. & Widyantari, A. A. A. S. S. (2023). Antibacterial Activity of Marigold Flower (*Tagetes erecta* L.) Ethanol Extract Cream against *Staphylococcus aureus*. *Journal of Vocational Health Studies*, 6, 165-172. <https://doi.org/10.20473/jvhs.V6.I3.2023.165-172>.
- Cahyaningrum, P. L., Yuliari, S. A. M., & Mediastari, A. P. A. (2020). Efektivitas Antibakteri Sediaan Sabun Bunga Gemitir (*Tagetes erecta* L.) terhadap *Staphylococcus aureus* dan

- Escherichia coli*. *The Journal of Muhammadiyah Medical Laboratory Technologist*, 3(2), 11-24. <https://doi.org/10.30651/jmlt.v3i2.5374>.
- Candra, L. M. M., Andayani, Y., & Wirasisya, D. G. (2021). Pengaruh Metode Ekstraksi terhadap Kandungan Fenolik Total dan Flavonoid Total pada Ekstrak Etanol Buncis (*Phaseolus vulgaris* L.). *Jurnal Pijar MIPA*, 16(3), 397-405. <https://doi.org/10.29303/jpm.v16i3.2308>.
- Chaturvedi, P. & Sharma, P. (2024). Formulation and In vitro Evaluation of *Holoptelea integrifolia* Planch. Extract Loaded Solid Lipid Nanoparticles. *Letters in Applied NanoBioScience*, 13(2), 1-10. <https://doi.org/10.33263/LIANBS132.088>.
- CLSI. (2022). *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing*, 32nd Edition. Detroit: Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA.
- Costa, R. A., Ortega, D. B., Fulgencio, D. L. A., Costa, F. S., Araujo, T. F., & Barreto, C.C. (2019). Checkerboard Testing Method Indicates Synergic Effect of Pelgipeptins against Multidrug Resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Biotechnology Research & Innovation*, 3(1), 187-191. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biori.2018.12.001>.
- Daskar, A., Utami, P. I., Astuti, I. Y., & Antoni, F. (2024). Formulasi Dan Karakterisasi Nanopartikel Ekstrak Daun Senggani (*Melastoma malabathricum* L.) pada Berbagai Variasi Komposisi Kitosan dengan Metode Gelasi Ionik. *Jurnal Farmasi Universitas Aisyah Pringsewu*, 3(2), 46-56. <https://journal.aisyahuniversity.ac.id/index.php/JFA/article/view/najimis>
- Depkes RI. (2014). *Farmakope Indonesia*. Edisi V. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Fahrul, M., Sari, I., & Iriani, D. (2021). Efektivitas Antibakteri Ekstrak Rumput Laut (*Euclima cottonii*) dengan Pelarut Berbeda. *Jurnal Agroindustri Halal*, 7(1), 1-8. <https://doi.org/10.30997/jah.v7i1.3253>.
- Fiana, F. M., Kiromah, N. Z. W., & Purwanti, E. (2022). Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Daun Sukun (*Artocarpus altilis*) terhadap Bakteri *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli*. *Jurnal Farmasi Indonesia*, 10-20. <https://doi.org/10.23917/pharmacon.v0i0.10108>.
- Ghasemiyeh, P. & Samani, S. M. (2020). Potential of Nanoparticles as Permeation Enhancers and Targeted Delivery Options for Skin: Advantages and Disadvantages. *Drug Design, Development and Therapy*, 14, 3271-3289. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S264648>.
- Gupta, G., Hamawandi, B., Sheward, D. J., Murrell, B., Hanke, L., McInerney, G., Blossi, M., Costa, A. L., Toprak, M. S., & Fadeel, B. (2022). Silver Nanoparticles with Excellent Biocompatibility Block Pseudotyped SARS-CoV-2 in the Presence of Lung Surfactant. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 10, 1-16. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.1083232>.
- Hakim, A. R. & Saputri, R. (2020). Narrative Review: Optimasi Etanol sebagai Pelarut Senyawa Flavonoid dan Fenolik. *Jurnal Surya Medika*, 6(1), 177-180. <https://doi.org/10.33084/jsm.v6i1.1641>.
- Ismiyati, N. & Tri Lestari. (2014). Pengembangan Formulasi Masker Ekstrak Air Daun Alpukat (*Persea americana* Mill) sebagai Antibakteri *Staphylococcus aureus* untuk Pengobatan Jerawat. *Pharmaciana*, 4(1), 1-9. <https://doi.org/10.12928/pharmaciana.v4i1.397>.
- Jafar, G., Agustin, E., & Puryani, D. (2019). Pengembangan Formula *Solid Lipid Nanoparticles* (SLN) Hidrokortison Asetat. *Jurnal Pharmascience*, 6(1), 83-96. <https://doi.org/10.20527/jps.v6i1.6080>.
- Kemenkes RI. (2017). *Farmakope Herbal Indonesia*, Edisi II. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Kirtanayasa, I. G. Y. A. (2022). Literatur Review: Aktivitas Antibakteri Beberapa Ekstrak Tanaman terhadap Bakteri *Klebsiella Pneumonia*. *Gema Agro*, 27(2), 107-111. <https://doi.org/10.22225/ga.27.2.5389.107-111>.

- Kurnia, D., Suhardiman, A., Nurdiansyah, H., & Ghazali, M. (2022). Aktivitas Antibakteri Ekstrak dan Fraksi Makroalga *Eucheuma cottoni* terhadap Bakteri Penyebab Jerawat. *Jurnal Agrotek Ummat*, 9(2), 86-94. <https://doi.org/10.31764/jau.v9i2.6161>.
- Kurniawidjaja, L. M., Lestari, F., Tejamaya, M., & Ramdhan, D. H. (2021). Konsep Dasar Toksikologi Industri. Jakarta: Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Indonesia.
- Kusmiati, Tamat, S. R., & Ilmiarti, T. A. (2015). Isolasi Lutein dari Bunga Kenikir (*Tagetes erecta* L.) dan Identifikasi Menggunakan Fourier Transformed Infra Red dan Kromatografi Cair Spektrometri Massa. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 13(2), 123-130. <http://jifi.farmasi.univpancasila.ac.id/index.php/jifi/article/view/64>.
- Lumbessy, S. Y., Setyowati, D. N., Mukhlis, A., Lestari, D. P., & Azhar, F. (2020). Komposisi Nutrisi dan Kandungan Pigmen Fotosintesis Tiga Spesies Alga Merah (*Rhodophyta sp.*) Hasil Budidaya. *Journal of Marine Research*, 9(4), 431-438. <https://doi.org/10.14710/jmr.v9i4.28688>.
- Marhaeny, A., Pramesti, R., & Suryono, S. (2024). Senyawa Bioaktif *Kappaphycus alvarezii* (Doty) Doty, 1988 Sebagai Antibakteri. *Journal of Marine Research*, 13(1), 121-126. <https://doi.org/10.14710/jmr.v13i1.40459>.
- Maryam, F., Taebe, B., & Toding, D. P. (2020). Pengukuran Parameter Spesifik Dan Non Spesifik Ekstrak Etanol Daun Matoa (*Pometia pinnata* J.R & G.Forst). *Jurnal Mandala Pharmacoon Indonesia*, 6(1), 1-12. <https://doi.org/10.35311/jmpi.v6i01.39>.
- Meetong, P., Ananchaiphaththana, P., Asawahame, C., Thanarangsarit, P., & Jutiviboonsuk, A. (2023). Formulation of Topical Gel Containing *Tagetes erecta* L. Floral Extract and Its Antibacterial Activity. *Pharmaceutical Sciences Asia*, 50(2), 157-162. <https://doi.org/10.29090/psa.2023.02.22.369>.
- Meletiadiis, J., Pournaras, S., Roilides, E., & Walsh, T. J. (2010). Defining Fractional Inhibitory Concentration Index Cutoffs for Additive Interactions Based on Self-Drug Additive Combinations, Monte Carlo Simulation Analysis, and In Vitro-In Vivo Correlation Data for Antifungal Drug Combinations against *Aspergillus fumigatus*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 54, 602-609. <https://doi.org/10.1128/aac.00999-09>.
- Moravkar, K. K., Laddha, U. D., Patil, M. D., Kale, S. S., Girase, N., Bhairav, B. A., Bhaumik, J., & Chalikwar, S. S. (2023). Extraction of Rutin from *Tagetes erecta* (Marigold) and Preparation of Peroral Nano-Suspension for Effective Antitussive/Expectorant Therapy. *Carbohydrate Polymer Technologies and Applications*, 5, 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.carpta.2023.100320>.
- Netto, G., & Jose, J. (2017). Development, Characterization, and Evaluation of Sunscreen Cream Containing Solid Lipid Nanoparticles of Silymarin. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 17(6), 1073-1083. <https://doi.org/10.1111/jocd.12470>.
- Paliwal, R., Paliwal, S. R., Kenwat, R., Kurmi, B. D., & Sahu, M. K. (2020). Solid Lipid Nanoparticles: a Review on Recent Perspectives and Patents. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 30(3), 179-194. <https://doi.org/10.1080/13543776.2020.1720649>.
- Pramitha, D. A. I., Suaniti, N. M., & Sibarani, J. (2018). Aktivitas Antioksidan Bunga Pacar Air Merah (*Impatiens balsamina* L.) dan Bunga Gemitir (*Tagetes erecta* L.) dari Limbah Canang. *Chimica et Natura Acta*, 6(1), 8-11. <https://doi.org/10.24198/cna.v6.n1.16447>.
- Putra, I. P. Y. A., Utami, K. S., Hardini, J., Wirasuta, I. M. A. G., Ujam, N. T., & Ariantari, N. P. (2023). Fermentation, Bioactivity and Molecular Identification of Endophytic Fungi Isolated from Mangrove *Ceriops tagal*. *Biodiversitas*, 24(5), 3091-3098. <https://doi.org/10.13057/biodiv/d240565>.
- Putri, D. D., Nurmagustina, D. E., & Chandra, A. A. (2014). Kandungan Total Fenol dan Aktivitas Antibakteri Kelopak Buah Rosela Merah dan Ungu sebagai Kandidat Feed Additive Alami pada Broiler. *Jurnal Penelitian Pertanian Terapan*, 14(3), 174-180. <https://doi.org/10.25181/jppt.v14i3.157>.

- Rasyid, A., Wahyuningsih, T., & Ardiansyah, A. (2018). Profil Metabolit Sekunder, Aktivitas Antibakteri dan Komposisi Senyawa yang Terkandung dalam Ekstrak Metanol Teripang *Stichopus horrens*. *Jurnal Ilmu dan Teknologi Kelautan Tropis*, 10(2), 333-340. <https://doi.org/10.29244/jitkt.v10i2.19480>.
- Retnaningsih, A., Primadhamanti, A., & Marisa, I. (2019). Uji Daya Hambat Ekstrak Etanol Biji Pepaya terhadap Bakteri *Escherichia coli* dan *Shigella dysenteriae* dengan Metode Difusi Sumuran. *Jurnal Analisis Farmasi*, 4(2), 122-129. <https://doi.org/10.33024/jaf.v4i2.2242>.
- Rhama, S. & Madhavan, S. (2011). Antibacterial Activity of the Flavonoid, Patulitrin Isolated from the Flowers of *Tagetes erecta* L. *International Journal of PharmTech Research*, 3(3), 1407-1409. [https://sphinxsai.com/Vol.3No.3/pharm/pdf/PT=30\(1407-1409\)JS11.pdf](https://sphinxsai.com/Vol.3No.3/pharm/pdf/PT=30(1407-1409)JS11.pdf).
- Rupert, R., Rodrigues, K. F., Thien, V. Y., & Yong, W. T. L. (2022). Carrageenan From *Kappaphycus alvarezii* (Rhodophyta, Solieriaceae): Metabolism, Structure, Production, and Application. *Frontiers*, 13, 1-16. <https://doi.org/10.3389/fpls.2022.859635>.
- Sabaani, N. J., Pnaredondo, M. A. E., & Sepe, M. C. (2019). Antibacterial Activity of Liquid Soap with Combined *Sargassum* sp. and *Eucheuma* sp. Seaweed Extracts. *AACL Bioflux*, 12(5), 1514-1523. <https://bioflux.com.ro/docs/2019.1514-1523.pdf>.
- Saifudin, A., Raharjo, S., & Eso, A. (2015). Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Metanol Rumput Laut (*Kappaphycus alvarezii*) pada Berbagai Tingkat Konsentrasi terhadap Pertumbuhan Bakteri *Streptococcus mutans*. *Medula*, 3(1), 185-191. <https://doi.org/10.46496/medula.v3i1.2541>.
- Santi, M. D. (2021). Review: Aktivitas Antioksidan Ekstrak Bunga Gemitir (*Tagetes erecta* Linn.). *Jurnal Farmagazine*, 8(1), 25-31. <https://doi.org/10.47653/farm.v8i1.534>.
- Sartoratto, A., Machado, A. L. M., Delarmelina, C., Figueira G. M., Marta, C. T. D., Vera, L., & Rehder, G. (2004). Composition and Antimicrobial Activity of Essential Oil from Aromatic Plants Used In Brazil. *Brazilian Journal of Microbiology*, 35(1), 275-280. <https://doi.org/10.1590/S1517-83822004000300001>.
- Senduk, T. W., Montolalu, L. A. D. Y., & Dotulong, V. (2020). Rendemen Ekstrak Air Rebusan Daun Tua Mangrove *Sonneratia alba*. *Jurnal Perikanan dan Kelautan Tropis*, 11(1), 9-15. <https://doi.org/10.35800/jpkt.11.1.2020.28659>.
- Sibero, H. T., Putra, I. W. A., & Anggraini, D. I. (2019). Tatalaksana Terkini Acne vulgaris. *JK Unila*, 3(2): pp.313-320. <https://doi.org/10.23960/jkunila.v3i2.pp313-320>.
- Tayseer, I., Azzam, H., Al-Karablieh, N., Mayyas, A., & Aburjai, T. (2020). Interaction of Folk Medicinal Plants with Levofloxacin against *Escherichia coli*. *Journal of Pure and Applied Microbiology*, 14(3), 1-7. <https://doi.org/10.22207/JPAM.14.3.01>.
- Tungadi, R., Pakaya, M. S., & Ali, P. D. A. (2023). Formulasi dan Evaluasi Stabilitas Fisik Sediaan Krim Senyawa Astaxanthin. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Education*, 3(1), 117-124. <https://doi.org/10.37311/ijpe.v3i1.14612>.
- Verma, P. & Verma, A. (2012). Evaluation of Antibacterial Activity of Different Parts of *Tagetes erecta*. *International Journal of Pharmacy & Life Science*, 3(6), 1766-1768. <https://scispace.com/pdf/international-journal-of-pharmacy-life-sciences-evaluation-srfln4rc0l.pdf>.
- Vijay, K. P., Laxman, B. C., Balasaheb, S. R., Yuvraj, N. R., & Janardhan, P. M. (2013). Pharmacognostic, Physicochemical and Phytochemical Investigation of *Tagetes erecta* Linn Flowers (Asteraceae). *Journal of Biological & Scientific Opinion*, 1(1), 21-24. [10.7897/2321-6328.01124](https://doi.org/10.7897/2321-6328.01124).
- Wijaya, S., Kuncahyani, I. D., & Soegianto, L. (2024). Potensi Daun Keji Beling (*Strobilanthes crispus*) sebagai Antibakteri dan Antibiofilm terhadap Bakteri *Cutibacterium acnes*.

Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research, 9(1), 151-163.
<https://doi.org/10.20961/jpscr.v9i1.74341>.

- Wulansari, E. D., Lestari, D., & Khoirunissa, M. A. (2020). Kandungan Terpenoid dalam Daun Ara (*Ficus carica* L.) sebagai Agen Antibakteri terhadap Bakteri *Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus*. *PHARMACON*, 9(2), 219-225.
<https://doi.org/10.35799/pha.9.2020.29274>.