

Formulasi Sediaan *Patch* dari Ekstrak Daun Salam (*Syzygium polyanthum* [Wight.] Walp.) dan Uji Aktivitas Antibakteri *Propionibacterium acne* Secara *In Vitro*

Mariadi^{*1,2} , Wilbert Bernardi³

¹Departemen Farmasetika dan Teknologi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Sumatera Utara, Medan, 20155, Indonesia

²Pusat Unggulan IPTEK (PUI) Nanomedisin, Universitas Sumatera Utara, Medan, 20155, Indonesia

³Program Studi S1 Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Sumatera Utara, Medan, 20155, Indonesia

*Corresponding Author: mariadi@usu.ac.id

ARTICLE INFO

Article history:

Received : 11 September 2023

Revised : 14 December 2023

Accepted : 16 December 2023

Available online 21 December 2023

E-ISSN: 2620-3731

P-ISSN: 2615-6199

How to cite:

Mariadi dan Wilbert Bernardi. Formulasi Sediaan *Patch* dari Ekstrak Daun Salam (*Syzygium polyanthum* [Wight.] Walp.) dan Uji Aktivitas Antibakteri *Propionibacterium acne* Secara *In Vitro*. Indonesian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research. 2023 Dec 21;6(2):01-12.

ABSTRACT

The use of *S. polyanthum* as an alternative to treat acne has been widely studied because it contains active substances that have antibacterial properties against *Propionibacterium acne*. The formulation of *S. polyanthum* extract into a patch preparation has many advantages. This study aimed to formulate and evaluate the physical properties of *S. polyanthum* extract patches, and determine their antibacterial activity against *Propionibacterium acne*. Patch preparations were made using the solvent casting method in 6 formulas with various polymer concentrations. Evaluation of the preparations included organoleptic tests, weight uniformity, thickness, pH, folding resistance, swelling, and turbidity. Antibacterial activity test against *Propionibacterium acne* was carried out on the resulting extract and patch preparations. The resulting patch provides a distinctive color and aroma of the extract, with a weight between 0.036–0.050 mm, thickness between 0.21–0.30 mm, pH between 4.43–5.06, folding power >500 folds, swelling percentage in medium phosphate buffer, pH 5.8, between 19.2%–30.8%, and distilled water between 18.8%–29.2%, and turbidity in medium phosphate buffer, pH 5.8, between 5.50–8.16 NTU, and distilled water between 4.02–5.57 NTU. *S. polyanthum* extract had the largest inhibition zone at 5% concentration, namely 13.56±1.40 mm. Meanwhile, patch preparations had the greatest inhibition in F1, namely 11.31±0.175 mm. *S. polyanthum* extract can be formulated into patches with a concentration of 5% at various concentrations of HPMC and chitosan. Patch preparations on F1 with a comparison of HPMC : chitosan (7:3) gave the largest inhibition zone against *Propionibacterium acne*, namely 11.31±0.175 mm.

Keyword: *Syzygium polyanthum*, Acne, Patch, *Propionibacterium acne*

ABSTRAK

Pemanfaatan daun salam sebagai alternatif mengatasi jerawat sudah banyak diteliti karena mengandung zat aktif yang berkhasiat sebagai antibakteri *Propionibacterium acne*. Formulasi ekstrak daun salam menjadi sediaan patch memiliki banyak keuntungan seperti simple, mudah, nyaman saat pemakaian, waktu kontak yang lebih lama, dan menyembunyikan jerawat secara bersamaan. Penelitian ini bertujuan untuk memformulasikan dan mengevaluasi sifat fisik patch ekstrak daun salam, serta mengetahui aktivitas antibakterinya terhadap *Propionibacterium acne*. Ekstrak daun salam dibuat dengan metode maserasi. Sediaan patch dibuat menggunakan metode *solvent casting* dalam 6 formula dengan berbagai variasi konsentrasi polimer. Evaluasi



This work is licensed under a Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International.

<http://doi.org/10.32734/idjpcr.v6i2.13523>

sediaan meliputi uji organoleptis, keseragaman bobot, ketebalan, pH, ketahanan lipat, *swelling*, dan turbiditas. Uji aktivitas antibakteri terhadap *Propionibacterium acne* dilakukan pada ekstrak dan sediaan patch yang dihasilkan. Sediaan patch yang dihasilkan memberikan warna dan aroma khas ekstrak, dengan bobot antara 0,036 – 0,050 mm, ketebalan antara 0,21 – 0,30 mm, pH antara 4,43 – 5,06, daya lipat > 500 lipatan, persentase *swelling* pada medium dapar fosfat pH 5,8 antara 19,2% – 30,8%, dan akuades antara 18,8% – 29,2%, serta turbiditas pada medium dapar fosfat pH 5,8 antara 5,50 – 8,16 NTU, dan akuades antara 4,02 – 5,57 NTU. Ekstrak daun salam memiliki zona hambat terbesar pada konsentrasi 5% yaitu $13,56 \pm 1,40$ mm. Sedangkan sediaan patch memiliki daya hambat terbesar pada F1 yaitu $11,31 \pm 0,175$ mm. Ekstrak daun salam dapat diformulasikan menjadi patch dengan konsentrasi 5% pada berbagai variasi konsentrasi HPMC dan kitosan. Sediaan patch pada formula 1 dengan perbandingan HPMC : kitosan (7:3) memberikan zona hambat terbesar terhadap *Propionibacterium acne* yakni $11,31 \pm 0,175$ mm.

Kata Kunci: *Syzygium polyanthum*, Jerawat, Patch, *Propionibacterium acne*

1. Pendahuluan

Jerawat merupakan penyakit peradangan yang terjadi akibat penyumbatan pada *pilosebacea* yang ditandai dengan adanya komedo, papul, pastul dan bopeng (*scar*) pada daerah wajah, leher, lengan atas, dada dan punggung. Salah satu pemicu utama peradangan pada jerawat yaitu bakteri *Propionibacterium acne*. Berdasarkan tingkat keparahannya, jerawat diklasifikasikan menjadi 3 kelompok yaitu ringan, sedang, dan berat [1]. Pengobatan jerawat dapat dilakukan dengan berbagai cara meliputi pengobatan topikal, pengobatan sistemik dan bedah kulit. Umumnya, jerawat diobati dengan obat-obatan dari bahan kimia sintesis, namun penggunaan bahan alam menjadi suatu alternatif dengan harapan mampu untuk meminimalisir efek samping yang tidak diinginkan. Salah satu bahan alam yang memiliki aktivitas antibakteri terhadap bakteri *Propionibacterium acne* adalah daun salam [2, 3]. Hal tersebut dikarenakan daun salam memiliki kandungan kimia yang berkhasiat seperti tanin (21,7%), flavonoid (0,4%), dan minyak atsiri (0,05%) [4].

Sampai saat ini, pemanfaatan ekstrak daun salam sebagai anti jerawat telah banyak diteliti seperti penelitian formulasi ekstrak daun salam menjadi gel anti jerawat [2], formulasi ekstrak daun salam sebagai salep anti jerawat [5], dan formulasi sediaan krim dari ekstrak daun salam sebagai anti jerawat [6]. Namun, untuk formulasi ekstrak daun salam menjadi patch masih belum pernah dilakukan. Salah satu bentuk sediaan kosmetik yang sedang marak di pasaran saat ini adalah *patch*. Hal tersebut disebabkan karena *patch* merupakan inovasi sediaan yang memiliki banyak keuntungan dan memberikan kenyamanan lebih bagi pengguna seperti formulasi *patch* ekstrak etanol daun murbei (*Morus alba* L.) [7]. Selain itu, penggunaan *patch* juga lebih diminati dibandingkan dengan sediaan pengobatan jerawat lainnya karena dapat menghindarkan kulit dari kontaminasi bakteri dan mengandung bahan yang mempunyai aktivitas terhadap bakteri [8]. Sediaan *patch* juga memiliki kemampuan untuk menyembunyikan sekaligus mengobati jerawat secara bersamaan sehingga dapat meningkatkan rasa percaya diri bagi para penggunanya, sehingga sediaan *patch* sudah umum digunakan untuk pengobatan jerawat terutama *patch* hidrogel, karena sifatnya yang tahan air dapat melindungi jerawat dari infeksi sekunder dan dapat menyerap cairan di dalam jerawat [9].

Salah satu komponen dasar dari *patch* adalah polimer. Polimer memberikan peranan penting dalam menghasilkan sediaan *patch* dengan sifat fisik yang baik. Polimer larut air (hidrofilik) memiliki kemampuan untuk mengembang dan membentuk konsistensi yang menyerupai gel. Kombinasi polimer hidrofilik dalam pembuatan *patch* akan mendukung penyerapan air, mengembang membentuk pori, sehingga memudahkan zat aktif untuk berdifusi sekaligus menjadi *barrier* dalam mengatur pelepasan zat aktif [10], [11]. Hidroksi Propil Metil Selulosa (HPMC) dan Kitosan merupakan kombinasi polimer hidrofilik yang cocok untuk diformulasikan menjadi sediaan *patch*. Hal tersebut dikarenakan polimer HPMC dapat membentuk film yang jernih, mudah terhidrasi, dan memiliki daya mengembang (*swelling*) matriks yang baik sehingga meningkatkan kecepatan pelepasan obat [12]. Sedangkan kitosan

merupakan polimer yang dapat membentuk film dengan sifat fisik yang kokoh dan elastis. Ditambah lagi dengan kitosan yang berfungsi sebagai antibakteri sehingga diharapkan dapat bersinergi dengan efek antibakteri dari ekstrak daun salam.

Berdasarkan hal diatas, peneliti tertarik untuk membuat sediaan *patch* dari kombinasi polimer HPMC dan kitosan yang mengandung ekstrak daun salam (*Syzygium polyanthum* [Wight.] Walp.) yang memiliki aktivitas antibakteri terhadap bakteri *Propionibacterium acne* yang merupakan bakteri penyebab jerawat.

2. Bahan dan Metode

2.1. Bahan

Hidroksi propil metil selulosa (HPMC) (Alpha Chem), kitosan (Sigma-Aldrich), Bakteri *Propionibacterium acne* diperoleh dari Laboratorium Mikrobiologi Farmasi Universitas Sumatera Utara. Propil paraben, propilen glikol, etanol 96%, dan medium dapar fosfat pH 5,8 merupakan produk Merck.

2.2. Persiapan Ekstrak Daun Salam

Pada penelitian ini, daun salam (*Syzygium polyanthum* [Wight.] Walp.) diperoleh dari Pasar Sei Sikambing kota Medan, dan telah diidentifikasi di Medanense Herbarium (MEDA), Departemen Biologi FMIPA USU, Medan, dengan nomor pengesahan 084/MEDA/2022. Tanaman tersebut diolah menjadi ekstrak daun salam di laboratorium fitokimia fakultas Farmasi USU. Serbuk simplisia daun salam dimaserasi sesuai Farmakope Herbal Indonesia [13], menggunakan 10 bagian etanol 96% selama 4 hari. Kemudian maserat tersebut diuapkan dengan *rotary evaporator* pada suhu 50°C dan tekanan 100 mbar sehingga diperoleh ekstrak kental daun salam.

2.3. Karakterisasi dan Skrining Fitokimia

Karakterisasi ekstrak dilakukan meliputi penentuan kadar air, penentuan kadar sari larut air, penentuan kadar sari larut dalam etanol, penentuan kadar abu total dan penentuan kadar abu asam tidak larut. Sedangkan skrining fitokimia dilakukan untuk mengetahui senyawa metabolit yang terdapat pada daun salam, meliputi skrining alkaloid, saponin, tanin, steroid/triterpenoid dan flavonoid.

2.4. Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Daun Salam

Pengujian aktivitas antibakteri dilakukan terhadap ekstrak daun salam dengan berbagai konsentrasi dengan metode difusi agar menggunakan pencadang kertas. Dilakukan penanaman bakteri dengan metode tuang dengan diambil 0,1 ml inokulum bakteri dimasukkan kedalam cawan petri steril, kemudian dituangkan 15 ml media *muller hinton agar* dengan suhu 45-50°C. Lalu, homogenkan campuran media dan ditunggu memadat. Dijenuhkan kertas pencadang steril dengan konsentrasi ekstrak daun salam yang telah ditetapkan dan diletakkan diatas media yang telah memadat. Media yang berisi bakteri dan kertas pecadang berisi larutan uji diinkubasi pada suhu 37°C selama kurang lebih 24 jam. Diameter hambat yang terbentuk diamati dan diukur dengan jangka sorong. Dilakukan tiga kali pengulangan pengujian [14].

2.5. Pembuatan Sediaan Patch Ekstrak Daun Salam

Sediaan *patch* ekstrak daun salam dibuat menggunakan kombinasi polimer HPMC dan kitosan sebagai basis *patch* dengan berbagai rasio dalam 6 formula yang berbeda. Propilen glikol digunakan sebagai *Plasticizer* dengan konsentrasi 2,5 % sesuai hasil orientasi yang telah dilakukan sebelumnya. Konsentrasi ekstrak daun salam yang digunakan dalam penelitian ini adalah 5%, merupakan konsentrasi optimum yang menunjukkan diameter zona hambat kategori kuat terhadap *Propionibacterium acne* yang telah dilakukan sebelumnya. Rancangan formula sediaan *patch* dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Formula sediaan *patch* ekstrak daun salam

Komposisi	Fungsi	Formula						
		F0	F1	F2	F3	F4	F5	F6
Ekstrak daun salam (g)	Zat Aktif	-	5	5	5	5	5	5
HPMC (g)	Polimer	45,24	62,53	53,81	45,24	38,17	27,33	18,09
Kitosan (g)	Polimer	47,73	28,80	39,02	47,73	57,68	66,48	75,96
Propil paraben (g)	Pengawet	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Propilen glikol (ml)	<i>Plasticizer</i>	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
Etanol 96% (ml)	Pelarut ekstrak	10	10	10	10	10	10	10
Akuades (ml)	Pelarut	ad	ad	ad	ad	ad	ad	ad
		100	100	100	100	100	100	100

Keterangan: F0 = *Patch* tanpa ekstrak daun salam kombinasi HPMC : Kitosan (5 : 5)

F1 = *Patch* ekstrak daun salam kombinasi HPMC : Kitosan (7 : 3)

F2 = *Patch* ekstrak daun salam kombinasi HPMC : Kitosan (6 : 4)

F3 = *Patch* ekstrak daun salam kombinasi HPMC : Kitosan (5 : 5)

F4 = *Patch* ekstrak daun salam kombinasi HPMC : Kitosan (4 : 6)

F5 = *Patch* ekstrak daun salam kombinasi HPMC : Kitosan (3 : 7)

F6 = *Patch* ekstrak daun salam kombinasi HPMC : Kitosan (2 : 8)

Formulasi sediaan *patch* dibuat dengan metode *solvent casting*, yaitu dibuat dengan melarutkan polimer dan plasticizer dalam pelarut yang mudah menguap, kemudian obat/bahan aktif dilarutkan atau disuspensikan ke dalamnya. Selanjutnya larutan dimasukkan ke dalam cetakan, diuapkan pelarutnya sampai kering, dan akhirnya diperoleh suatu film atau *patch* [15]. Dalam penelitian ini pembuatan sediaan *patch* diawali dengan mengembangkan masing-masing polimer menjadi hidrogel menggunakan pelarut yang sesuai, yakni HPMC dikembangkan dengan menggunakan akuades, sedangkan kitosan dikembangkan dengan menggunakan asam asetat 1%. dilarutkan ekstrak daun salam dalam pelarut etanol 96%, kemudian dimasukkan ke dalam campuran polimer HPMC dan kitosan yang sebelumnya sudah dikembangkan dan diaduk pada kecepatan 100 rpm sampai homogen selama selama 15-20 menit. Propilen glikol dan propil paraben ditambahkan ke dalam campuran dan diaduk kembali hingga homogen. Dicukupkan campuran dengan akuades hingga batas kalibrasi. Campuran lalu dituang ke dalam cetakan cawan petri berdiameter ± 9 cm dan dibiarkan kering sempurna pada suhu kamar selama 2 hari (2x24 jam). *Patch* yang telah kering kemudian dikeluarkan dari cetakan [15], [16].

2.6. Evaluasi Sediaan Patch Ekstrak Daun Salam

2.6.1. Uji Organoleptis dan Fisik Sediaan

Uji organoleptis dilakukan dengan mengamati tampilan sediaan secara visual yang meliputi bentuk, warna, tekstur, dan bau pada sediaan. Uji fisik sediaan meliputi uji ketebalan sediaan menggunakan jangka sorong (ketelitian 0,05 mm) [17], dan keseragaman bobot menggunakan *Electronic balance (Shimadzu ATX224 Analytical Balance)* [16].

2.6.2. Uji pH

Uji pH dilakukan dengan mengembangkan *patch* ke dalam cawan porselen yang berisi 50 ml *aquadest* selama 2 jam pada suhu ruangan. Kemudian dilakukan pengujian dengan menggunakan pH meter (pH Meter Ezdo).

2.6.3. Uji Ketahanan Lipat

Uji ketahanan lipat dilakukan dengan melipat *patch* berkali-kali pada posisi yang sama sampai sediaan tersebut terputus (rusak) atau hingga 500 kali lipatan. Jumlah pelipatan tersebut yang dianggap sebagai nilai ketahanan terhadap pelipatan [18].

2.6.4. Uji Swelling

Uji *swelling* dilakukan dengan mengukur diameter awal *patch* menggunakan jangka sorong. Kemudian diletakkan *patch* yang telah diukur ke dalam gelas *beaker* yang telah berisi larutan medium dan dipanaskan pada suhu $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Diangkat dan diukur panjang sisi *patch* pada setiap interval waktu 1, 2, dan 3 jam. Dicatat hasil yang diperoleh dan dihitung nilai persentase *swelling patch* dengan rumus berikut [19].

$$\% \text{ swelling} = \frac{D - D_0}{D_0} \times 100\%$$

Keterangan : D = diameter *patch* pada interval waktu tertentu

D₀ = diameter *patch* mula-mula

2.6.5. Uji Turbiditas

Uji turbiditas merupakan uji yang dilakukan untuk mengetahui tingkat kekeruhan larutan setelah pelepasan ekstrak dari *patch* yang mengalami *swelling* atau erosi. Uji turbiditas dilakukan menggunakan turbidimeter (*Benchtop turbidity meter, TB200*) dengan meletakkan *patch* yang telah diukur ke dalam gelas *beaker* yang telah berisi larutan medium. Kemudian dipanaskan pada suhu $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Pada setiap interval waktu 1, 2, dan 3 jam, diambil larutan uji hasil perendaman *patch*. Diukur larutan uji menggunakan turbidimeter dan dicatat hasil yang diperoleh.

2.7. Uji Aktivitas Antibakteri Patch Ekstrak Daun Salam

Pengujian aktivitas antibakteri *patch* dilakukan dengan metode difusi agar menggunakan pencadang kertas. Dilakukan penanaman bakteri dengan metode tuang dengan diambil 0,1 ml inokulum bakteri dimasukkan kedalam cawan petri steril, kemudian dituangkan 15 ml media *muller hinton agar* dengan suhu $45-50^{\circ}\text{C}$. Selanjutnya, dihomogenkan campuran media dan ditunggu hingga memadat. Pada media yang telah padat diletakkan sediaan *patch* ekstrak etanol daun salam, kontrol positif (klindamisin), dan kontrol negatif (*patch* yang tidak mengandung ekstrak daun salam) yang telah dibentuk lingkaran serta diinkubasi pada suhu 37°C selama kurang lebih 24 jam. Diameter hambat yang terbentuk diukur menggunakan jangka sorong. Dilakukan tiga kali pengulangan pengujian [20].

3. Hasil

3.1. Ekstrak Daun Salam

Ekstrak daun salam yang diperoleh pada penelitian ini berupa cairan kental berwarna coklat kehitaman dengan bau khas daun salam. Hasil rendemen ekstrak daun salam yang diperoleh adalah sebanyak 19,7%. Hasil rendemen tersebut telah sesuai dengan persyaratan, dimana tidak kurang dari 18,2% [21].

3.2. Karakterisasi dan Skrining Fitokimia

Hasil karakterisasi dan skrining fitokimia serbuk simplisia dan ekstrak daun salam dapat dilihat pada Tabel 2. Hasil karakterisasi serbuk simplisia dan ekstrak daun salam meliputi penetapan kadar air, kadar sari larut dalam air, kadar sari larut dalam etanol, kadar abu total dan kadar abu tidak larut asam telah memenuhi persyaratan sebagai simplisia dan ekstrak yang baik dan berkualitas [13], [21], [22].

Tabel 2. Hasil karakterisasi dan skrining serbuk simplisia dan ekstrak daun salam

No.	Karakterisasi			Skrining fitokimia		
	Parameter	Hasil pemeriksaan (%)		Golongan	Hasil	
		Serbuk	Ekstrak		Serbuk	Ekstrak
1.	Kadar air	5,99%	7,32%	Alkaloid	+	+
2.	Kadar sari larut air	16,65%	-	Tanin	+	+
3.	Kadar sari larut etanol	27,82%	-	Flavonoid	+	+
4.	Kadar abu total	2,28%	2,16%	Saponin	+	+
5.	Kadar abu tidak larut asam	1,61%	0,15%	Glikosida	+	+
				Triterpenoid/Steroid	+	+

Keterangan: (+) : Mengandung golongan senyawa
 (-) : Tidak mengandung golongan senyawa

Sedangkan hasil skrining fitokimia daun salam yang dilakukan menunjukkan bahwa daun salam mengandung metabolit sekunder alkaloid, tanin, flavonoid, saponin, glikosida, dan triterpenoid/steroid. Skrining fitokimia dilakukan sebagai tahap pendahuluan untuk memberikan gambaran mengenai kandungan senyawa tertentu dalam bahan alam yang akan diteliti [23].

3.3. Aktivitas Antibakteri Ekstrak Daun Salam

Hasil pengujian aktivitas antibakteri menunjukkan bahwa ekstrak daun salam dapat menghambat pertumbuhan bakteri *Propionibacterium acne* dengan data hasil uji yang dapat dilihat pada Tabel 3. Konsentrasi ekstrak daun salam yang memberikan diameter hambat paling besar terhadap pertumbuhan bakteri *Propionibacterium acne* adalah konsentrasi 50 mg/ml (5%) dengan diameter hambat sebesar $13,5 \pm 1,40$ mm. Konsentrasi tersebut dipilih sebagai konsentrasi ekstrak yang digunakan dalam formulasi *patch* karena konsentrasi 50 mg/ml (5%) merupakan konsentrasi yang memberikan daya hambat dengan kategori kuat dengan diameter zona hambat terbesar.

Tabel 3. Data diameter hambat ekstrak daun salam terhadap bakteri *P.acne*

No.	Konsentrasi (%)	Rata-rata diameter hambat (mm) \pm SD	No	Konsentrasi (%)	Rata-rata diameter hambat (mm) \pm SD
1.	0,1	$8,23 \pm 1,78$	6.	4	$10,03 \pm 0,66$
2.	0,5	$8,26 \pm 1,09$	7.	5	$13,56 \pm 1,40$
3.	1	$8,60 \pm 2,10$	8.	6	$12,10 \pm 0,35$
4.	2	$9,30 \pm 2,27$	9.	7,5	$11,46 \pm 0,30$
5.	3	$9,70 \pm 1,65$	10.	10	$9,63 \pm 1,20$

Pada umumnya, peningkatan konsentrasi ekstrak akan diikuti dengan peningkatan konsentrasi zat bioaktif sehingga efek antibakterinya semakin tinggi dan diameter zona hambat yang diberikan juga akan semakin besar. Akan tetapi, pernyataan tersebut justru berbanding terbalik dengan hasil pengujian diameter zona hambat yang diperoleh. Hal tersebut terlihat pada konsentrasi 5% hingga 10% yakni memberikan zona hambat yang semakin menurun atau tidak sesuai dengan teori sebelumnya, walaupun diameter zona hambat yang diberikan oleh konsentrasi 0,1% hingga 5% telah sesuai dengan teori.

Hasil ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yang memperoleh hasil serupa, yakni menunjukkan adanya penurunan diameter zona hambat dari konsentrasi 5% ke 10%. Hal tersebut dapat disebabkan karena pada rentang konsentrasi ekstrak daun salam 50 mg/ml (5%) hingga 100 mg/ml (10%) memiliki tingkat kepekatan yang tinggi sehingga akan mengurangi daya difusi dari zat aktif ekstrak daun salam pada media *Muller Hinton Agar* yang digunakan. Dengan demikian, meskipun konsentrasi ekstrak yang diberikan bertambah, jumlah zat bioaktif yang dapat berdifusi ke dalam medium lebih sedikit atau tidak akan bertambah sehingga akan berpengaruh pada pembentukan diameter zona hambat yang juga semakin kecil [4], [24], [25].

3.4. Evaluasi Sediaan Patch Ekstrak Daun Salam

3.4.1. Uji Organoleptis

Data hasil pengamatan organoleptis *patch* ekstrak daun salam dapat dilihat pada Tabel 4 dan Gambar 1. Hasil uji organoleptis menunjukkan bahwa keenam formula *patch* memiliki karakteristik tampilan yang bervariasi meliputi warna kecoklatan dengan aroma yang khas, tipis, permukaan yang halus dan terlihat adanya gelembung udara. Hal ini karena adanya pengaruh konsentrasi HPMC yang digunakan sebagai polimer. Semakin tinggi konsentrasi HPMC yang digunakan, maka kekentalan gel HPMC yang dihasilkan semakin meningkat. Peningkatan kekentalan tersebut membuat udara terperangkap dan tidak bebas sempurna pada saat pengadukan [26].

Tabel 4. Hasil pengamatan organoleptis sediaan *patch* ekstrak daun salam

	F1	F2	F3	F4	F5	F6
Diameter	8,8 cm	9,0 cm	8,7 cm	8,5 cm	8,7 cm	8,6 cm
Warna	Coklat tua					
Aroma	Aroma khas ekstrak					
Tekstur	Halus	Halus	Halus	Halus	Halus	Halus
Gelembung Udara	Sangat banyak	Banyak	Banyak	Banyak	Banyak	Cukup Banyak

Gambar 1. Sediaan *patch* ekstrak daun salam

3.4.2. Uji Ketebalan dan Keseragaman Sediaan Patch

Data hasil uji sifat fisik sediaan *patch* ekstrak daun salam dapat dilihat pada Tabel 5. Dari data menunjukkan hasil yang bervariasi namun secara umum masih memenuhi persyaratan mutu fisik sediaan meliputi, ketebalan *patch* tidak lebih dari 1 mm dan keseragaman bobot *patch* mempunyai nilai koefisien variasi (CV) yang tidak lebih dari atau sama dengan 5% [26].

Ketebalan *patch* dapat dipengaruhi oleh luas cetakan, volume larutan dan banyaknya total padatan dalam larutan, dan teknik penuangan larutan *patch* ke dalam cetakan. Sedangkan keseragaman bobot *patch* dapat dipengaruhi oleh ketebalan dari masing-masing formula. Selain itu, proses penuangan yang tidak rata atau saat pengeringan tidak diletakkan pada bidang datar sehingga *patch* yang terbentuk memiliki ketebalan yang berbeda sehingga mempengaruhi bobot tiap *patch* [26], [27].

Tabel 5. Data hasil uji sifat fisik sediaan *patch* ekstrak daun salam

Formula	Sifat fisik				
	Bobot (gram) \pm SD	CV	Ketebalan (mm) \pm SD	pH \pm SD	Uji ketahanan lipat
F1	0,050 \pm 0,00	0%	0,30 \pm 0,00	5,06 \pm 0,04	> 500 lipatan
F2	0,046 \pm 0,05	1,23%	0,23 \pm 0,06	4,88 \pm 0,04	> 500 lipatan
F3	0,036 \pm 0,05	1,57%	0,20 \pm 0,00	4,75 \pm 0,02	> 500 lipatan
F4	0,036 \pm 0,05	1,57%	0,23 \pm 0,06	4,64 \pm 0,01	> 500 lipatan
F5	0,046 \pm 0,05	1,23%	0,26 \pm 0,06	4,54 \pm 0,02	> 500 lipatan
F6	0,050 \pm 0,00	0%	0,30 \pm 0,00	4,43 \pm 0,01	> 500 lipatan

3.4.3. Uji pH

Data hasil uji pH pada sediaan *patch* ekstrak daun salam disajikan di Tabel 5. Hasil uji pH yang dilakukan menunjukkan bahwa semakin besar konsentrasi kitosan yang digunakan maka nilai pH sediaan semakin menurun, pada formula 1 (F1) sampai formula 5 (F5) telah memenuhi syarat pH kulit yakni berada dalam rentang 4,5 – 6,5. Namun, pada formula 6 (F6) memiliki nilai pH yang tidak memenuhi syarat pH kulit. Hal ini diduga karena adanya pengaruh pelarut yang digunakan untuk melarutkan kitosan yaitu asam asetat 1%, sehingga berpengaruh pada penurunan pH sediaan, oleh karena itu semakin besar konsentrasi kitosan yang ditambahkan pada sediaan, maka pH sediaan yang diperoleh juga terlihat akan semakin menurun [28], [29].

3.4.4. Uji Ketahanan Lipat (Folding endurance)

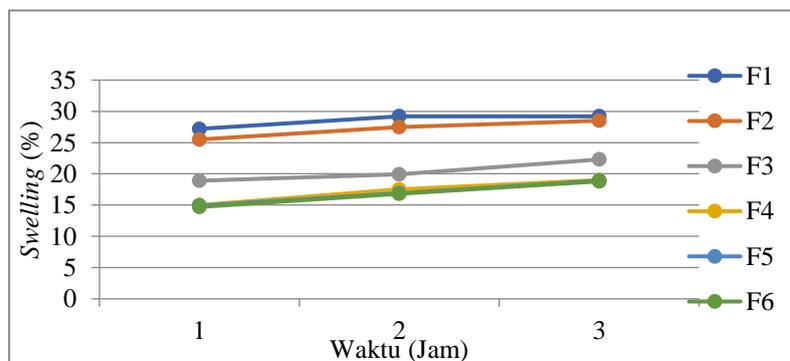
Data hasil uji ketahanan lipat dapat dilihat pada Tabel 5. Uji ketahanan lipat sediaan *patch* mempunyai nilai yang tinggi (>500 x lipatan) untuk semua formula yang mengindikasikan kekuatan mekanik dan sifat plastis dari sediaan *patch*. Hal ini dipengaruhi oleh kombinasi polimer HPMC dan kitosan serta rasio plastisizer yang sesuai telah menghasilkan sifat fisik yang lebih baik terhadap daya tahan lipat sediaan *patch*. Campuran hydrogel kedua polimer dan plastisizer yang homogen diduga juga menyebabkan terjadinya interaksi fisik antar polimer sehingga menghasilkan matriks membran *patch* yang kuat dan plastis. Hal ini sesuai dengan yang dilaporkan oleh peneliti sebelumnya [27], [29], [30], [31].

3.4.5. Uji Swelling

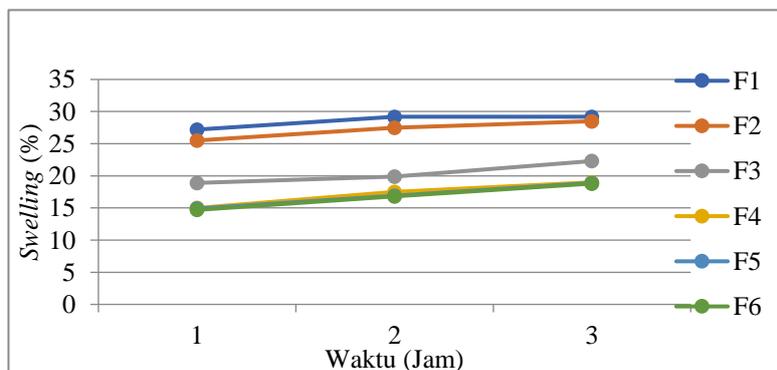
Pengujian *swelling* dilakukan pada 2 medium berbeda yaitu medium dapar fosfat 5,8 dan akuades dengan suhu yang menyesuaikan pada suhu normal tubuh manusia yakni $37^{\circ} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Medium dapar fosfat 5,8 digunakan sebagai gambaran kondisi pada pH kulit sedangkan akuades digunakan sebagai gambaran kondisi pada pH netral. Data hasil uji *swelling* pada sediaan *patch* ekstrak daun salam disajikan pada Tabel 6, Gambar 2 dan 3.

Tabel 6. Data hasil uji *swelling*

Formula	% Swelling					
	Dapar fosfat pH 5,8			Akuades		
	1 Jam (%)	2 Jam (%)	3 Jam (%)	1 Jam (%)	2 Jam (%)	3 Jam (%)
F1	23,3	26,7	30,8	27,2	29,2	29,2
F2	19,5	23,5	27,5	25,5	27,5	28,5
F3	18,3	21,9	23,9	18,9	19,9	22,3
F4	16,3	18,3	22,9	15,0	17,5	19,0
F5	17,4	19,9	21,3	14,9	16,9	18,9
F6	11,6	15,2	19,2	14,7	16,8	18,8



Gambar 1. Grafik hasil uji *swelling* pada medium dapar fosfat pH 5,8



Gambar 2. Grafik hasil uji *swelling* pada akuades

Hasil uji *swelling* yang diperoleh menunjukkan bervariasi, persen nilai *swelling* tertinggi diberikan oleh formula 1 (F1) secara konsisten baik pada medium air maupun dalam dapar pospat pH 5,8. Hasil ini juga menunjukkan bahwa nilai persentase *swelling* cenderung menurun dari formula 1 (F1) hingga formula 6 (F6) semakin kecil, baik pada medium dapar fosfat pH 5,8 maupun akuades. Formula (F1), formula 2 (F2), dan formula 3 (F3) merupakan 3 formula yang menunjukkan nilai *swelling* yang tertinggi atau hasil terbaik pada uji *swelling* dari formula lainnya. Hal tersebut terjadi karena kitosan adalah polimer dengan kemampuan pembasahan yang rendah dibanding HPMC sehingga mengurangi masuknya air ke dalam *patch*. Semakin tinggi konsentrasi kitosan maka susunan dari polimer *patch* juga semakin rapat sehingga perlu waktu mengembang lebih lama ketika berkontak dengan air [26], [32], [33].

Selain itu, pada Tabel 6, sebagian sediaan *patch* menunjukkan nilai *swelling* pada medium dapar fosfat pH 5,8 lebih besar dari pada dalam akuades meskipun tidak signifikan. Hal tersebut disebabkan karena salah satu polimer yang digunakan, yaitu kitosan lebih mudah larut dalam senyawa yang bersifat asam sehingga *patch* yang diformulasi lebih mudah *swelling* pada medium dapar fosfat pH 5,8 dari pada akuades [28], [33].

3.4.6. Uji Turbiditas

Uji turbiditas ini dilakukan untuk melihat indikasi pelepasan ekstrak dari matriks sediaan *patch* ke medium atau adanya erosi sediaan *patch* dalam rangkaian proses disintegrasi sediaan menjadi partikel atau bagian-bagian yang menjadi lebih kecil dalam medium yang ditunjukkan dengan adanya peningkatan kekeruhan medium. Pengujian turbiditas diukur dengan turbidimeter, dengan satuan pengukuran yaitu *Nephelometric Turbidity Units* (NTU). Data hasil uji turbiditas sediaan *patch* ekstrak daun salam disajikan di Tabel 7.

Tabel 7. Data hasil uji turbiditas

Formula	Nilai kekeruhan					
	Dapar fosfat pH 5,8			Air suling		
	1 Jam (NTU)	2 Jam (NTU)	3 Jam (NTU)	1 Jam (NTU)	2 Jam (NTU)	3 Jam (NTU)
F1	2,87	4,26	8,16	2,07	3,75	5,57
F2	2,12	5,18	7,62	2,11	3,68	5,51
F3	4,29	5,68	7,4	1,79	2,49	5,31
F4	3,63	4,36	6,99	2,55	3,66	5,16
F5	3,02	4,7	6,73	3,44	4,67	5,01
F6	2,58	3,66	5,5	2,04	2,77	4,02

Hasil pengujian turbiditas yang diperoleh menunjukkan bahwa larutan uji dari medium dapar fosfat pH 5,8 lebih keruh dibandingkan dengan larutan uji dari akuades. Selain itu, dari hasil yang diperoleh juga menunjukkan bahwa nilai NTU cenderung menurun dari formula 1 (F1) ke Formula 6 (F6). Nilai NTU terbesar secara konsisten ditunjukkan oleh formula 1 (F1) baik pada medium air maupun dalam dapar pospat pH 5,8. Hasil yang diperoleh tersebut berbanding lurus atau konsisten dengan hasil uji *swelling* yang dilakukan sebelumnya. Semakin tinggi nilai persentase *swelling* sediaan *patch*, maka pelepasan zat aktif yang dikandung juga akan semakin besar. Semakin besar pelepasan zat aktif yang dikandung, maka akan semakin keruh pula larutan uji hasil perendaman sediaan *patch* tersebut. Formula (F1), formula 2 (F2), dan formula 3 (F3) merupakan 3 formula yang menunjukkan nilai NTU yang tertinggi atau hasil terbaik pada uji turbiditas dari formula lainnya.

3.4.7. Aktivitas Antibakteri Patch Ekstrak Daun Salam

Pengujian aktivitas antibakteri sediaan *patch* ekstrak daun salam dilakukan pada 3 dari 6 formula, yaitu formula 1 (F1), formula 2 (F2), dan formula 3 (F3). Alasan dipilihnya ketiga formula tersebut adalah karena ketiganya memiliki sifat fisik yang baik, memenuhi syarat uji evaluasi sediaan, serta memiliki hasil terbaik pada uji *swelling* dan uji turbiditas sehingga diyakini dapat memberikan

hasil yang baik pula terhadap uji aktivitas antibakteri. Data pengujian aktivitas antibakteri sediaan *patch* dapat dilihat pada Tabel 8.

Tabel 8. Data diameter hambat sediaan *patch* ekstrak daun salam terhadap *P. acne*

Sampel	Diameter hambat (mm) ± SD
F1	11,31 ± 0,18
F2	9,60 ± 0,13
F3	8,85 ± 0,10
Kontrol positif	35,7 ± 0,36
Kontrol negatif	14,63 ± 3,35

Keterangan: kontrol positif (larutan antibiotik klindamisin); kontrol negatif (formula blanko mengandung HPMC dan kitosan pada rasio 5 : 5)

Berdasarkan pada hasil pengujian aktivitas antibakteri, didapatkan bahwa sediaan *patch* yang memberikan diameter hambat tertinggi adalah formula 1 (F1). Sedangkan sediaan *patch* yang memberikan diameter hambat terendah adalah formula 3 (F3). Hasil yang diperoleh tersebut berbanding lurus dengan hasil uji *swelling* dan uji turbiditas yang menggambarkan kemampuan pelepasan ekstrak yang terkandung oleh sediaan. Semakin tinggi nilai persentase *swelling* dan turbiditas sediaan, maka semakin tinggi pula ekstrak (zat aktif) yang terlepas dari matriks sehingga nilai diameter hambat yang diperoleh juga akan semakin besar [3], [4], [25]. Kontrol positif yang digunakan pada penelitian ini adalah larutan antibiotik klindamisin. Diameter zona hambat pada kontrol positif yang diperoleh sebesar $35,7 \pm 0,360$ mm menunjukkan bahwa antibiotik klindamisin efektif dalam menghambat pertumbuhan bakteri *Propionibacterium acne*. Sedangkan kontrol negatif yang digunakan adalah sediaan *patch* tanpa ekstrak daun salam (F0). Kontrol negatif juga menunjukkan adanya aktivitas diameter zona hambat terhadap pertumbuhan bakteri *Propionibacterium acne* yakni sebesar $14,63 \pm 3,35$ mm. Hal tersebut terjadi dapat dipahami karena beberapa faktor antara lain, polimer kitosan selain digunakan sebagai eksipien dalam banyak penelitian juga dapat berfungsi dan menunjukkan adanya aktivitas sebagai antibakteri. Kitosan merupakan polimer poli kation mempunyai potensi mengikat banyak komponen seperti protein, mengakibatkan terjadinya kerusakan pada dinding sel bakteri, sehingga tidak mampu mengatur pertukaran zat-zat dari dan ke dalam sel membran, akhirnya sel bakteri mengalami lisis dan kematian. Hal ini sesuai dengan laporan peneliti sebelumnya [34], [35], [36].

Zona hambat yang diperoleh dari kontrol negatif lebih besar daripada zona hambat dari ketiga sediaan *patch* ekstrak daun salam yang turut diuji aktivitas antibakterinya. Hal tersebut dapat terjadi karena diduga adanya interaksi antagonis dari segi farmakologis yang terjadi dikarenakan kedua komponen antara kitosan dan zat aktif/senyawa yang terkandung dalam ekstrak daun salam memiliki mekanisme antibakteri yang mirip yaitu masuk ke dalam sel untuk mendenaturasi protein bakteri sehingga mempengaruhi permeabilitas membran sel. Sehingga keduanya berkompetisi untuk masuk ke dalam sel bakteri tersebut kemudian menyebabkan efek antagonistik dalam menghambat pertumbuhan bakteri *Propionibacterium acne* [34], [35].

Selain itu, beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa pengaruh ekstrak biasanya memiliki aktivitas antibakteri yang lebih tinggi dibandingkan adanya campuran dengan komponen lain yang mempunyai potensi interaksi seperti kitosan, karena adanya efek antagonis yang dilaporkan [35], [37], [38], [39], [40].

4. Kesimpulan

Dari hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa ekstrak daun salam (*Syzygium polyanthum* [Wight.] Walp.) dapat diformulasikan menjadi sediaan *patch* dengan konsentrasi 5% menggunakan kombinasi polimer HPMC dan kitosan yang memenuhi persyaratan uji sifat fisik sediaan. Sediaan *patch* ekstrak daun salam (*Syzygium polyanthum* [Wight.] Walp.) memiliki aktivitas antibakteri terhadap *Propionibacterium acne* dengan diameter hambat terbesar ditunjukkan pada rasio polimer HPMC : kitosan (7:3) pada formula 1 (F1) yaitu $11,31 \pm 0,175$ mm.

Daftar Pustaka

- [1] Tan AU, Schlosser BJ, Paller AS. *A review of diagnosis and treatment of acne in adult female patients. International journal of women's dermatology.* 2018 Jun 1;**4**(2):56-71.
- [2] Purba JS, Manullang HF. Aktivitas Formulasi Sediaan Gel Ekstrak Etanol Daun Salam (*Syzygium polyanthum*) Terhadap Bakteri *Propionibacterium acne* dan *Staphylococcus aureus* Tahun 2021. *BEST Journal (Biology Education, Sains and Technology).* 2021 Sep 2;**4**(2):56-63.
- [3] Apriliana E, Soleha TU, Ramadhian MR. Potensi Ekstrak Daun Salam (*Syzygium polyanthum* [Wight.] Walp.) sebagai Antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus* secara *In Vitro*. *Agromedicine Unila.* 2018;**5**(2):562-6.
- [4] Saputri TE. Pengaruh Konsentrasi Ekstrak Etanol Daun Salam (*Syzygium Polyanthum*) Terhadap Hambatan Pertumbuhan Bakteri *Enterococcus Faecalis* Dominan di Saluran Akar *In Vitro* (Doctoral dissertation, Universitas Muhammadiyah Surakarta). 2015
- [5] Kilis TN, Karauwan FA, Sambou CN, Lengkey YK. Formulasi sediaan salep ekstrak daun salam *Syzygium polyanthum* sebagai antibakteri *Staphylococcus aureus*. *Biofarmasetikal Tropis (The Tropical Journal of Biopharmaceutical).* 2020 May 11;**3**(1):46-53.
- [6] Kurniawati R. Formulasi Sediaan Krim Antijerawat Ekstrak Daun Salam (*Syzygium polyanthum*) Dan Aktivitas Antibakterinya Terhadap *Staphylococcus aureus* (Doctoral dissertation, Universitas Muhammadiyah Purwokerto). 2015
- [7] Fatmawaty A, Nisa M, Irmayani I, Sunarti S. Formulasi patch ekstrak etanol daun murbei (*Morus alba* L.) dengan variasi konsentrasi polimer polivinil pirolidon dan etil selulosa. *Journal of Pharmaceutical and Medicinal Sciences.* 2017 Oct 20;**2**(1).
- [8] Yulianti T, Puspitasari D, Wahyudi D. Optimasi Formula Patch Dan Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Biji Pepaya (*Carica papaya* L.) Dengan Kombinasi Matriks HPMC Dan PEG 400 Terhadap *Staphylococcus aureus*. *Jurnal Insan Farmasi Indonesia.* 2021 Dec 29;**4**(2):256-65.
- [9] Qothrunnadaa TA, Hasanah AN. *Patches for acne treatment: an update on the formulation and stability test.* *Int. J. Appl. Pharm.* 2021;**13**:21-6.
- [10] Zakaria N, Bangun H, Vonna A, Oesman F, Fajriana F. Pengaruh penggunaan polimer HPMC dan polivinil pirolidon terhadap karakteristik fisik transdermal *patch* natrium diklofenak. *Jurnal Sains Dan Kesehatan Darussalam.* 2021 Dec 31;**1**(2):58-66.
- [11] Yudhantara SM, Febrianto Y. Formulasi *Patch Buccal Mucoadhesive* Nifedipin Menggunakan Kombinasi Matriks Carbopol® 940p Dan Hidroksi Propil Metil Selulosa (HPMC) K15m. *Jurnal Farmasi & Sains Indonesia.* 2019 Oct 20;**2**(1):32-9.
- [12] Ermawati DE, Prilantri HU. Pengaruh Kombinasi Polimer Hidroksipropilmetilcelulosa dan Natrium Karboksimetilselulosa terhadap Sifat Fisik Sediaan *Matrix-based Patch* Ibuprofen. *J. Pharm Sci C.* 2019;**2**(1):109-19.
- [13] Kemenkes RI. *Farmakope Herbal Indonesia. Edisi II.* Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2017.
- [14] Ditjen POM. *Farmakope Indonesia. Edisi Keempat.* Jakarta: Departemen Kesehatan RI. 1995.
- [15] Deng L, Kang X, Liu Y, Feng F, Zhang H. *Characterization of gelatin/zein films fabricated by electrospinning vs solvent casting.* *Food Hydrocolloids.* 2018 Jan 1;**74**:324-32.
- [16] Wardani VK, Saryanti D. Formulasi transdermal patch ekstrak etanol biji pepaya (*Carica papaya* L.) dengan basis Hydroxypropil Metilcellulose (HPMC). *Smart Medical Journal.* 2021;**4**(1):38-44.
- [17] Puspitasari KD, Nurahmanto D, Ameliana L. Optimasi Hidroksipropil Metilselulosa dan Carbopol terhadap Moisture Content dan Laju Pelepasan Patch Ibuprofen *In Vitro* (*Optimization of Hydroxypropyl Methylcellulose and Carbopol for Moisture Content and Release Rate of Ibuprofen Patch In Vitro*). *Pustaka Kesehatan.* 2016 May 6;**4**(2):229-34.
- [18] Febriani A, Kusuma IM. Formulasi dan Uji Iritasi Sediaan Gel Kombinasi Ekstrak Etanol Rimpang Kencur (*Kaempferia galanga* L.) dan Ekstrak Etanol Herba Pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban. *Sainstech Farma Jurnal Ilmu Kefarmasian.* 2020;**13**(1):46-54.
- [19] Jaydatt KJ, dan Sreenivas. *Formulation and Invitro Evaluation of Endometachin Transdermal Patches Using Polimes PVP and Etil Cellulose.* *Pharmaceutical Sciences.* 2012;**4**(1):1-7.
- [20] Ardiyana RI, Putri NE, Prasetya F. Formulasi Sediaan Patch Bukal Ekstrak Daun Sirih Hitam (*Piper betle* L. var *Nigra*): *Buccal Patch Preparation Formulation of Black Betel Leaf Extract*

- (*Piper betle L. var Nigra*). In *Proceeding of Mulawarman Pharmaceuticals Conferences*. 2021 Apr 10 (Vol. 13, pp. 171-174).
- [21] Depkes RI. *Farmakope Herbal Indonesia*. Edisi I. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia; 2008.
- [22] Group TW. *The World Health Organization quality of life assessment (WHOQOL): development and general psychometric properties. Social science & medicine*. 1998 Jun 15;46(12):1569-85.
- [23] Widiyastuti L, Putranti W. Penetapan Parameter Non Spesifik Dan Spesifik Ekstrak Daun Salam (*Syzygium polyanthum*). *Jurnal Ilmiah Ibnu Sina*. 2019 Mar 31;4(1):107-16.
- [24] Vifta RL, Advistasari YD. Skrining Fitokimia, Karakterisasi, dan Penentuan Kadar Flavonoid Total Ekstrak dan Fraksi-Fraksi Buah Parijoto (*Medinilla speciosa B.*). In *Prosiding Seminar Nasional Unimus 2018* (Vol. 1).
- [25] Nugroho DA, Wardani TS. Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Dan Fraksi N-Heksan, Fraksi Etil Asetat, Fraksi Air Daun Salam (*Syzygium polyanthum*) terhadap bakteri *Staphylococcus aureus* ATCC 25923. In *Prosiding Seminar Informasi Kesehatan Nasional 2022* Jun 18 (pp. 376-388).
- [26] Ismiyati N. Formulasi dan Uji Sifat Fisik Patch Transdermal Ekstrak Etanol Daun Binahong (*Anredera cardifolia* (Tenore) Steenis) Dengan Matriks HPMC-PVP. *Jurnal Ilmu Kesehatan Bhakti Setya Medika*. 2019 Sep 1;4:29-35.
- [27] Shirsand SB, Ladhane GM, Prathap S, Prakash PV. Design and evaluation of matrix transdermal patches of meloxicam. *RGUHS J Pharm Sci*. 2012;2(4):58-65.
- [28] Afriani K, Ismail I, Agustin PA. Pembuatan dan Pengujian Efektifitas Antibakteri Gel Pembersih Tangan Berbahan Aktif Kitosan. *Warta akab*. 2021 Sep 6;45(1).
- [29] Banne Y, Angelina AA. Pembuatan Sediaan Gel Basis Hidroksipropil Metilselulosa (HPMC) Dari Ekstrak Umbi Bakung Putih (*Crinum Asiaticum L.*). In *Prosiding Seminar Nasional Tahun 2018* ISBN: 2549-0931 2018 Oct 31 (Vol. 1, No. 3, pp. 657-663).
- [30] Ismail I, Ningsi S, Putrianti N. Formulasi, Karakterisasi dan Uji Penetrasi In Vitro Patch Ekstrak Biji Kopi Robusta (*Coffea canephora*) Sebagai Sediaan Anti Selulit. *Jurnal farmasi UIN Alauddin Makassar*. 2017 Feb 15;2(3):87-92.
- [31] Kandavilli S, Nair V, Panchagnula R. Polymers in transdermal drug delivery systems. *Pharmaceutical technology*. 2002 May;26(5):62-81.
- [32] Patel VM, Prajapati BG, Patel MM. Design and characterization of chitosan-containing mucoadhesive buccal patches of propranolol hydrochloride. *Acta pharmaceutica*. 2007 Mar 1;57(1):61-72.
- [33] Rowe RC, Sheskey P, Quinn M. *Handbook of pharmaceutical excipients. 6th Edition*. *Libros Digitales-Pharmaceutical Press*; 2009
- [34] Zheng LY, Zhu JF. Study on antimicrobial activity of chitosan with different molecular weights. *Carbohydrate polymers*. 2003 Dec 1;54(4):527-30.
- [35] Goy RC, Britto DD, Assis OB. A review of the antimicrobial activity of chitosan. *Polímeros*. 2009;19:241-7.
- [36] Mardyaningsih, M., Leki, A., dan Rerung, O. D. Pembuatan Kitosan dari Kulit dan Kepala Udang Laut Perairan Kupang Sebagai Pengawet Ikan Teri Segar. *Jurnal Rekayasa Proses*. 2014;8(2):72.
- [37] Davidson PM, Parish ME. Methods for testing the efficacy of food antimicrobials.
- [38] Gill AO, Delaquis P, Russo P, Holley RA. Evaluation of antilisterial action of cilantro oil on vacuum packed ham. *International journal of food microbiology*. 2002 Feb 25;73(1):83-92.
- [39] Mourey A, Canillac NJ. Anti-*Listeria monocytogenes* activity of essential oils components of conifers. *Food control*. 2002 Jun 1;13(4-5):289-92.
- [40] Bassolé, I.H.N., dan Juliani, H. R. 2012. Essential Oils in Combination and their Antimicrobial Properties. *Molecules* 17(4):3989–4006