

Review Artikel

Review: SNEDDS Gel Kombinasi Ekstrak Daun Pegagan dan Daun Sirih Merah Sebagai Agen Penyembuh Luka

Ni Putu Intan Satya Dewi^{1*}, Sagung Chandra Yowani²

¹Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Udayana, intansatyadewi51@gmail.com

²Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Udayana, cyowani@yahoo.com

*Penulis Korespondensi

Abstrak—Luka adalah keadaan terjadi putusnya jaringan tubuh yang menyebabkan fungsi tubuh terganggu dalam melakukan aktivitas. Luka apabila tidak diobati sesuai dengan pengobatan yang benar, maka rentan menyebabkan waktu penyembuhan luka menjadi lama. Ekstrak daun pegagan dan ekstrak daun sirih merah adalah kombinasi bahan aktif yang berpotensi dikembangkan dengan tujuan agar efektivitas penyembuhan luka meningkat, karena mengandung berbagai konstituen yang memiliki indikasi untuk mempercepat proses penyembuhan luka serta antibakteri. Namun, marker utama dari kedua zat aktif ini memiliki kelarutan yang buruk. *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) adalah suatu sistem penghantaran obat yang stabil sehingga sistem ini mampu membuat kelarutan dan bioavailabilitas zat aktif menjadi meningkat. Kecilnya ukuran partikel zat aktif akan meningkatkan luas permukaan kontak antara zat aktif dan pelarut, maka hal ini akan menyebabkan absorpsi, laju disolusi, serta kelarutan zat aktif meningkat. SNEDDS dibuat dengan mengkombinasikan ekstrak daun pegagan dan daun sirih merah sebagai bahan aktif dengan surfaktan dan ko-surfaktan dengan perbandingan 1: 6: 3 (1 mL capryol 90 (fase minyak), 6-mL tween 20 (surfaktan), dan 3-mL PEG 400 (ko-surfaktan)) lalu diformulasikan ke dalam sediaan gel dengan penggunaan karbopol sebagai *gelling agent*. Tujuan penelitian ini adalah untuk menambah wawasan serta memperbaharui pengetahuan masyarakat terkait kandungan kimia daun pegagan dan daun sirih merah sebagai agen terapi penyembuhan luka, beserta teknologi pembuatan SNEDDS-gel guna memperoleh hasil terbaik. Produksi agen terapi penyembuh luka berbahan dasar kombinasi kedua ekstrak ini dengan bentuk sediaan SNEDDS-gel berpotensi dikembangkan menjadi produk herbal fungsional yaitu sebagai agen penyembuhan luka.

Kata Kunci— Antibakteri, *Centella asiatica* L., penyembuhan luka, *Piper crocatum* Ruiz & Pav., SNEDDS.

1. PENDAHULUAN

Luka adalah keadaan yang menyebabkan jaringan di tubuh mengalami kerusakan. Terdapat banyak penyebab luka, yaitu goresan, trauma, gigitan hewan, dan lainnya. Apabila luka tidak ditangani dengan baik, maka hal ini dapat menimbulkan suatu infeksi. Maka dari itu, proses perawatan dan penyembuhan luka merupakan hal yang cukup penting diperhatikan untuk mencegah timbulnya infeksi. Adanya infeksi dapat menyebabkan luka menjadi semakin parah sehingga sulit disembuhkan. Proses penyembuhan luka adalah peristiwa atau kegiatan yang berlangsung secara alami, dalam hal ini tubuh dapat mengatasi kerusakan jaringan itu dengan sendirinya. Namun, proses penyembuhan luka secara alami dirasa relatif lambat serta kemungkinan terjadinya infeksi mikroba cukup tinggi[1].

Proses penyembuhan luka dilakukan untuk mengembalikan integritasnya dengan segera, serta merupakan proses dinamis dan kompleks dengan pola yang dapat diprediksi[2]. Untuk membantu proses penyembuhan luka, kerap kali digunakan salep atau obat luka. Pengobatan luka biasanya dilakukan dengan menggunakan salep antibiotika topikal, namun apabila tidak digunakan dengan baik kemungkinan bisa menyebabkan resistensi bakteri. Sebagai contoh adalah MRSA (Methicilin-Resistant *Staphylococcus aureus*) yaitu bakteri *Staphylococcus* yang telah resisten atau tidak mempan terhadap beberapa bahkan banyak jenis antibiotik seperti penisilin dan amoxicillin. Selain itu, pengobatan berbasis herbal di negara berkembang seperti contohnya di Indonesia sering menjadi pilihan. Tercatat sekitar 75-80% penggunaan obat tradisional menjadi kebutuhan primer kesehatan global masyarakat. Hal ini dikarenakan obat-obat tradisional lebih mudah diterima masyarakat dan efek samping yang ditimbulkan dipercaya lebih rendah [3]. Maka dari itu, perlu dikembangkan obat-obatan berbasis herbal untuk meminimalisir kemungkinan resistensi dan efek samping serta digemari masyarakat.

Tanaman yang berpotensi diolah menjadi obat tradisional adalah daun pegagan (*Centella asiatica*). Daun pegagan memiliki manfaat sebagai agen sintesis kolagen, agen penyembuh luka, antioksidan, serta agen antimikroba. Konstituen aktif yang terdapat dalam daun pegagan yang merupakan markernya adalah asiatikosida[3]. Daun pegagan juga mengandung senyawa kimia lain seperti flavonoid, saponin, tannin, dan alkaloid. Zat aktif asiatikosida yang merupakan agen penyembuh luka juga dapat bertindak sebagai penghambat bakteri *S.aureus* dan *E.coli* pada permukaan luka[4]. Senyawa asiatikosida adalah derivat dari saponin dan memiliki sifat lipofilik. Dengan adanya ikatan hidrogen, senyawa ini dapat membentuk lalu menghancurkan permeabilitas dinding sel bakteri sehingga bakteri menjadi lisis atau pecah. Namun, diketahui asiatikosida memiliki kelarutan buruk sehingga akan berdampak pada bioavailabilitasnya[5].

Selain pegagan, terdapat tanaman lain yang telah diujicobakan dan dapat dimanfaatkan sebagai penyembuh luka yaitu daun sirih merah. Telah dilakukan beberapa penelitian untuk mengetahui manfaat daun sirih merah, diantaranya sebagai antimikroba, antiinflamasi, serta antioksidan. Terdapatnya kandungan saponin, flavonoid, dan tanin pada daun sirih merah diketahui berpotensi sebagai agen antibakteri dan antiinflamasi sehingga akan membantu proses penyembuhan luka. Fungsi sebagai antibakteri menyebabkan luka yang terbentuk dapat lebih cepat sembuh karena berkurangnya kemungkinan kontaminasi bakteri[6]. Senyawa marker atau penanda dari daun sirih merah adalah kuersetin[7]. Diketahui bahwa kuersetin tergolong dalam BCS (*Biopharmaceutics Classification System*) kelas II, senyawa ini memiliki kelarutan rendah dan permeabilitas tinggi. Hal ini dapat membatasi aksesibilitas dan bioavailabilitasnya dalam bentuk sediaan jadi ketika digunakan[8].

Maka dari itu, untuk meningkatkan kelarutan dan penetrasinya ke dalam jaringan kulit, perlu dibuat suatu inovasi formulasi sediaan dengan teknologi nanoemulsi. Nanoemulsi merupakan dispersi heterogen yang berasal dari ketidakcampuran antar dua cairan, yaitu minyak dalam air (m/a) atau air dalam minyak (a/m), dengan ukuran droplet fase dispersinya lebih kecil dari 300 nm (<300 nm). Secara umum, metode pembuatan nanoemulsi dibagi menjadi *high energy emulsification* dan *low energy emulsification*. Salah satunya yaitu self-nanoemulsifying drug

delivery systems (SNEDDS) yang termasuk kedalam *low energy emulsification method*. SNEDDS merupakan campuran cairan homogen anhidrat, terdiri dari minyak, surfaktan, co-surfaktan, dan senyawa aktif lipofilik yang secara cepat dapat menyebabkan terbentuknya emulsi ketika bertemu air. SNEDDS mampu meningkatkan bioavailabilitas senyawa lipofilik, meningkatkan kelarutan obat dan transportasi, meningkatkan stabilitas zat aktif, serta memperbaiki absorpsi. SNEDDS juga mampu meningkatkan disolusi obat dan mengurangi waktu disolusi[9].

Sediaan ini akan diformulasikan dalam bentuk sediaan gel karena sifat dari sediaan gel yang mudah mengering, penggunaannya praktis, memberikan rasa dingin di kulit, sehingga diharapkan dapat disukai masyarakat[10]. Berdasarkan hal tersebut, penulis tertarik mengkaji mengenai potensi pemanfaatan kombinasi antara daun pegagan (*Centella asiatica*) daun sirih merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav) yang diformulasikan dalam bentuk sediaan gel berteknologi SNEDDS.

2. METODE

Review artikel ini menggunakan metode naratif *review* melalui penelusuran pustaka (*literature review*), identifikasi, pencarian, serta pengunduhan referensi jurnal nasional maupun internasional. Studi literatur dilakukan melalui beberapa portal seperti Pubmed, Elsevier, dan Google Scholar. Naratif *review* ini menyajikan informasi mengenai kombinasi daun pegagan serta daun sirih merah yang memiliki potensi dalam mempercepat proses penyembuhan luka. Studi literatur dilakukan dengan cara meringkas materi menjadi publikasi yang relevan, kemudian disajikan dalam bentuk *review* studi literatur ilmiah. Pencarian berdasarkan kata kunci didapatkan sebanyak 15 artikel. Artikel ini telah disesuaikan dengan kriteria inklusi yang telah ditetapkan. Kriteria inklusi ini jika pembahasannya berupa daun pegagan dan daun sirih merah yang memiliki aktivitas penyembuhan luka dan antibakteri pada luka. Artikel tidak digunakan apabila topik tidak relevan dan tidak tersedia *full text*. Pencarian jurnal penelitian yang dipublikasi di internet 5 tahun terakhir dari tahun 2017 - 2022.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Tanaman Pegagan (*Centella asiatica* L.) serta Kandungan Kimianya

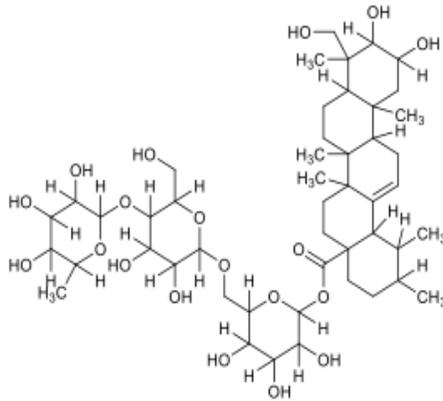
Tanaman pegagan merupakan herba liar dari Asia dengan beragam manfaat dan kandungan di dalamnya. Tanaman pegagan memiliki famili Umbelliferae (Apiaceae), dengan nama spesies *Centella asiatica* (L.) [11]. Sinonim dari tanaman pegagan adalah *Hydrocotyle asiatica* L. Pes. Pegagan juga memiliki beberapa nama lain yang berbeda sesuai dengan daerahnya, seperti misalnya di Bali kerap disebut don piduh, di Jawa disebut gagan-gagan, serta di Papua disebut gogauke [11].

Pengujian kandungan kimia memiliki tujuan untuk memberikan suatu gambaran atau pengetahuan awal terkait dengan komposisi kandungan kimia yang terkandung dalam suatu sampel. Dilakukan studi skrining fitokimia ekstrak daun pegagan dan didapatkan hasil penelitian yang menunjukkan bahwa di dalam ekstrak etanol daun pegagan terkandung beberapa senyawa kimia, diantaranya saponin, tanin, alkaloid, flavonoid, dan steroid. Seringnya tanaman pegagan dimanfaatkan sebagai tanaman obat karena adanya kandungan kimiawi yang terdiri atas alkaloid, flavonoid, triterpenoid, dan tanin. Dilaporkan pula bahwa biomarker atau senyawa penanda dari

pegagan adalah golongan senyawa steroid dan triterpenoid. Kedua golongan senyawa ini adalah komponen utama yang menyusun metabolit sekunder pegagan. Senyawa spesifik yang terdapat dalam pegagan dan berperan utama dalam aktivitas bioaktifnya adalah asiatikosida, asam madekasik, serta asam asiatic.



Gambar 1. Daun Pegagan Segar [11, 12]



Gambar 3. Struktur Kimia Senyawa Asiatikosida dalam Daun Pegagan [7]

Terdapat empat macam senyawa golongan triterpenoid yang terkandung dalam pegagan, yaitu madekasosida, asiatikosida, asam madekasosida, serta asam asiatica[13]. Keempat senyawa golongan triterpenoid ini memiliki karakteristiknya masing-masing yang menimbulkan bioaktivitas yang berbeda. Berdasarkan beberapa penelitian terkait, madekasosida dan asiatikosida akan menimbulkan aktivitas biologis ketika diubah bentuknya menjadi bentuk aglikonnya yaitu asam madekasosida dan asam asiatica [14].

Aktivitas Farmakologi Daun Pegagan sebagai Penyembuh Luka dan Antibakteri

Aktifitas penyembuhan luka dapat dilihat dari berbagai aspek. Persentase kontraksi luka adalah suatu gerakan centripetal yang ditarik dari tepi luka menuju arah tengah luka. Semakin banyak persentase kontraksi luka, maka semakin baik obat yang digunakan. Periode epitelisasi atau yang sering disebut waktu penyembuhan luka adalah waktu yang dibutuhkan untuk mencapai titik akhir kesembuhan luka tanpa meninggalkan bekas. Apabila waktu epitelisasi berjalan lambat, maka luka dan bekas luka akan bertahan lama, begitu juga sebaliknya. Sementara itu, kandungan hidrosiprolin diukur untuk mengukur sintesis kolagen pada jaringan luka yang sembuh. Kolagen adalah konstituen penting dari pertumbuhan sel, semakin tinggi konsentrasi hidrosiprolin

menandakan bahwa semakin cepat penyembuhan luka[15]. Data terkait aktivitas farmakologi daun pegagan sebagai agen penyembuh luka ditunjukkan oleh tabel 1.

Tabel 1. Data aktivitas penyembuhan luka daun pegagan

No	Pustaka	Sampel / Sediaan	Metode Uji	Aktivitas Penyembuhan Luka
1.	Azis <i>et al.</i> [15]	Fraksi metanol ekstrak <i>C. asiatica</i> (2,5%, 10%, dan 40%)	In vivo (kelinci yang dilukai)	<ul style="list-style-type: none"> a. Aktivitas kontraksi luka: Persentase kontraksi luka fraksi metanol ekstrak pegagan 10%, 2,5%, dan 40% lebih besar dibandingkan kontrol positif. b. Periode epitelisasi/ waktu penyembuhan luka: Luka dengan fraksi metanol ekstrak pegagan menunjukkan periode epitelisasi yang setara dengan kontrol positif, dan secara signifikan menunjukkan periode penyembuhan luka lebih cepat dibandingkan luka yang tidak diobati. c. Kandungan hidroksiprolin/ sintesis kolagen: Kandungan hidroksiprolin tidak terlalu signifikan, namun semua perlakuan menunjukkan peningkatan hidroksiprolin lebih dari 50% pada akhir penelitian.
2.	Frida <i>et al.</i> [16]	Ekstrak <i>C. asiatica</i> konsentrasi 0,1%; 0,5%; dan 1%	In vivo (tikus yang dilukai)	<ul style="list-style-type: none"> a. Aktivitas kontraksi luka: Persentase kontraksi luka ekstrak pegagan 1% dan 0,5% menghasilkan persentase kontraksi luka terbesar jika dibandingkan dengan kelompok lainnya. b. Periode epitelisasi/ waktu penyembuhan luka: Luka yang diberikan ekstrak pegagan 0,5% dan 1% menunjukkan periode epitelisasi tercepat yaitu selama 4-5 hari dibandingkan kelompok lainnya.
3.	Ahmed <i>et al.</i> [17]	Sediaan hidrogel fraksi asiaticosida <i>C. asiatica</i>	In vivo (tikus yang dilukai)	<ul style="list-style-type: none"> a. Periode epitelisasi/ waktu penyembuhan luka: Kecepatan penyembuhan luka tercepat terjadi

				pada tikus yang diberikan sediaan hidrogel fraksi asiaticosida, yaitu selama 5,33 hari. Peningkatan kecepatan penyembuhan luka ini 15% lebih cepat dari krim komersial dan 40% lebih cepat dari luka yang tidak dirawat.
4.	Anu dkk.[18]	Ekstrak kental C. asiatica	In vivo (tikus yang dilukai)	a. Periode epitelisasi/ waktu penyembuhan luka: Pemberian ekstrak pegagan memberikan hasil bahwa terjadi efek penyembuhan luka setara salep gentamisin. Percobaan dilakukan pada luka insisi tikus galur Sprague dawley yaitu selama 8-10 hari. Periode ini lebih cepat dibandingkan pemberian aquadest dengan waktu penyembuhan 9-12 hari.

Bakteri seringkali menempel pada luka sehingga menyebabkan infeksi yang berdampak pada semakin lama waktu penyembuhan luka. Infeksi piogenik adalah suatu infeksi yang muncul dengan ditandai oleh peradangan hingga terbentuk nanah (pus). Infeksi ini sering diakibatkan oleh invasi serta multiplikasi mikroorganisme patogen di jaringan yang terluka melalui berbagai mekanisme seluler. Bakteri penghasil pus (nanah) adalah *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus mutans*, dan *Escherichia coli*[19]. Dalam daun pegagan, kandungan kimia yang memiliki efek antibakteri adalah kandungan tanin, saponin, serta flavonoid [20]. Pengujian aktivitas antibakteri dilakukan mengacu dengan metode difusi. Indikator aktivitas antibakteri adalah diameter zona hambat, dimana semakin besar diameter zona hambat maka aktivitas antibakteri yang dihasilkan semakin baik. Kategori diameter zona hambat adalah (1) nilai zona hambat ≤ 5 mm tergolong lemah, (2) nilai zona hambat 6-10 mm tergolong sedang, (3) nilai zona hambat 11-20 mm tergolong kuat, dan (4) nilai zona hambat ≥ 21 mm tergolong sangat kuat [21]. Data terkait aktivitas antibakteri daun pegagan sebagai agen penyembuh luka ditunjukkan oleh tabel 2.

Tabel 2. Data aktivitas antibakteri daun pegagan sebagai penyembuh luka

No	Pustaka	Sampel	Metode Uji	Bakteri	Aktivitas Antibakteri
1.	Sandy dkk.[22]	Ekstrak dan fraksi daun pegagan	Difusi cakram	<i>Escherichia coli</i>	Ekstrak, fraksi n-heksan, fraksi etil asetat, dan fraksi air daun pegagan menunjukkan potensi antibakteri <i>Escherichia coli</i>

					dengan adanya daya hambat. Fraksi etil asetat 20% memiliki diameter zona hambat terbesar yaitu 13,67 mm yang termasuk dalam kategori kuat.
2.	Siregar dkk.[23]	Ekstrak daun pegagan dengan konsentrasi 25%, 50%, 75%, dan 100%	Difusi cakram	<i>Staphylococcus aureus</i>	Ekstrak daun pegagan mempunyai potensi sebagai antibakteri terhadap bakteri <i>Staphylococcus aureus</i> . Aktivitas antibakteri ditunjukkan dengan adanya pembentukan daya hambat, dimana pada konsentrasi 25%, 50%, 75%, dan 100% berturut-turut memiliki rata-rata 7,7 mm (sedang); 10,37 mm (sedang); 12,4 mm (kuat); dan 12,18 mm (kuat).
3.	Fatimah dkk.[24]	Ekstrak daun pegagan dengan konsentrasi 20%, 40%, 60%, 80%, dan 100%	Difusi cakram	<i>Staphylococcus aureus</i>	Terbentuk diameter zona hambat, dimana ekstrak daun pegagan 20%, 40%, 60%, 80%, dan 100% masing-masing menunjukkan diameter zona hambat sebesar 15 mm (kuat), 17,6 mm (kuat), 20 mm (kuat), 21,6 mm (sangat kuat), dan 25 mm (sangat kuat).
4.	Khusnul dkk.[25]	Ekstrak daun pegagan dengan konsentrasi 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, dan 100%	Difusi cakram	<i>Eschericia coli</i>	Terdapat aktivitas antibakteri ekstrak daun pegagan terhadap bakteri <i>Eschericia coli</i> yang dilihat dari terbentuknya diameter zona hambat. Ekstrak daun pegagan 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, dan 100% masing-masing menunjukkan diameter zona hambat sebesar 5 mm (kategori lemah), 10 mm (kategori

					sedang), 12 mm (kategori kuat), 16 mm (kategori kuat), dan 18 mm (kategori kuat), 20 mm (kategori kuat), 22 mm (kategori sangat kuat), dan 24 mm (kategori sangat kuat).
--	--	--	--	--	--

Tanaman Sirih Merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav.) serta Kandungan Kimianya

Tanaman sirih merah merupakan salah satu tanaman obat di Indonesia yang memiliki beragam kandungan dan manfaat dalam hal pengobatan penyakit. Sirih merah termasuk dalam famili Piperaceae dengan nama lain *Steffensia crocata* Kunth; *Artanthe crocata* Miq. Sirih merah juga memiliki beragam nama lokal yang berbeda pada tiap daerah, contohnya suruh di Jawa, ranuh di Aceh, dan base di Bali [26,27, 28].



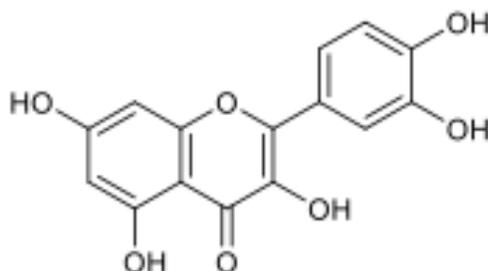
Gambar 4. Daun Sirih Merah Segar [27, 28]

Pengujian yang dilakukan sebagai pemeriksaan suatu golongan senyawa kimia tanaman adalah uji fitokimia. Dilaksanakannya pengujian ini memiliki tujuan untuk membuktikan adanya suatu kandungan kimia tertentu pada tanaman. Pembuktian ini nantinya dihubungkan dengan berbagai macam aktivitas biologis dalam tanaman tersebut agar dapat diketahui atau diperkirakan aktivitas farmakologinya. Beragam penelitian melaporkan bahwa berdasarkan uji yang dilakukan pada daun sirih merah, didapatkan hasil bahwa senyawa atau kandungan kimia dalam ekstrak daun sirih merah yaitu minyak atsiri, tanin, alkaloid, flavonoid, saponin, dan polifenol [27]. Daun sirih merah telah dilaporkan memiliki beberapa sifat, yaitu sebagai anti peradangan atau antiinflamasi, antimikroba, antifungi, dan anti-proliferasi[28].

Adanya kemampuan dalam menghambat pertumbuhan bakteri *E. coli* daun sirih merah juga disebabkan karena daun ini memiliki beragam senyawa metabolit yaitu terpenoid, flavonoid, saponin, steroid, dan tanin. Flavonoid yang terkandung pada daun sirih merah dalam membunuh bakteri memiliki mekanisme kerja dengan cara menghambat aktivitas membran sel, pembentukan asam nukleat, serta metabolisme energi. Terpenoid bekerja dengan menurunkan permeabilitas membran sel bakteri, steroid bekerja dengan menghambat sintesis protein sehingga komponen penyusun sel bakteri berubah. Sementara itu, tanin memiliki mekanisme mengkerutkan membran

sel sehingga permeabilitas sel menjadi kacau sehingga sel mati. Selain itu, terdapat pula senyawa lain yang mampu merusak permeabilitas membran sel bakteri adalah saponin. Rusaknya membran sel bakteri ini akan menyebabkan kandungan metabolit penting seperti asam nukleat, nukleotida, serta protein keluar dari dalam sel bakteri.

Efektivitas daun sirih merah sebagai antibakteri berhubungan dengan adanya banyak bakteri pada luka, sehingga bakteri tersebut mati dan proses penyembuhan luka semakin cepat terjadi. Senyawa identitas atau senyawa marker dari daun sirih merah adalah kuersetin yang termasuk flavonoid flavonol dan sering ditemukan dalam produk alam lainnya yang bermanfaat [7, 29]. Kuersetin diketahui memiliki aktivitas antioksidan dan antiinflamasi yang tinggi[30].



Gambar 6. Struktur Kimia Senyawa Kuersetin dalam Daun Sirih Merah [7]

Aktivitas Farmakologi Daun Sirih Merah sebagai Penyembuh Luka

Aktivitas penyembuhan luka dapat dilihat dari berbagai aspek. Persentase penyembuhan luka merupakan salah satu indikator percepatan penyembuhan suatu luka. Persentase daya penyembuhan luka yang meningkat akan berbanding terbalik dengan luas area luka. Maka, apabila luas area luka semakin kecil akan menyebabkan persentase daya penyembuhan luka semakin besar. Selain itu, periode epitelisasi atau yang sering disebut waktu penyembuhan luka adalah waktu yang dibutuhkan untuk mencapai titik akhir kesembuhan luka tanpa meninggalkan bekas. Apabila waktu epitelisasi berjalan lambat, maka luka dan bekas luka akan bertahan lama, begitu juga sebaliknya. Data terkait aktivitas farmakologi daun sirih merah sebagai agen penyembuh luka ditunjukkan oleh tabel 3.

Tabel 3. Data aktivitas penyembuhan luka daun sirih merah

No	Pustaka	Sampel / Sediaan	Metode Uji	Aktivitas Penyembuhan Luka
1.	Wardani dan Rachmania[6]	Ekstrak etil asetat dan etanol daun sirih merah	In vivo (tikus dilukai)	Dibandingkan dengan ekstrak etil asetat daun sirih merah, kelompok ekstrak etanol daun sirih merah menghasilkan aktivitas penyembuhan luka lebih baik serta lebih baik juga dibandingkan tikus yang diberikan povidone iodine konsentrasi 10%.

No	Pustaka	Sampel / Sediaan	Metode Uji	Aktivitas Penyembuhan Luka
2.	Pujiastutik dan Hapsari[31]	Lumatan daun sirih merah	In vivo (tikus dilukai)	Lumatan daun sirih merah mampu menyembuhkan luka bakar dengan rata-rata waktu penyembuhan selama 12 hari. Hasil penyembuhan luka ini lebih singkat dibandingkan pemberian NaCl 0,9% yang menghasilkan waktu penyembuhan luka selama 14,8 hari, namun lebih lama dibandingkan tikus yang diberikan ekstrak kulit buah naga yaitu selama 9,6 hari.
3.	Widyawati dkk.[32]	Salep ekstrak daun sirih merah dengan konsentrasi 30% dan 45%.	In vivo (tikus dilukai)	Terdapat pengaruh pemberian salep ekstrak daun sirih merah yang berefek pada perlekatan luka insisi. Salep dengan konsentrasi 45% memiliki efektivitas yang lebih baik, diyakini pemberian salep dapat meningkatkan gerakan peristaltik pada luka.

Bakteri seringkali menempel pada luka sehingga menyebabkan infeksi yang berdampak pada semakin lama waktu penyembuhan luka. Bakteri yang sering terdapat pada luka adalah *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus mutans*, *Escherichia coli*[19]. Dalam daun sirih merah, adanya kandungan tanin, saponin, dan flavonoid berfungsi sebagai antibakteri, karena minimnya bakteri pada luka akan membantu proses penyembuhan luka. Uji aktivitas antibakteri metode difusi memiliki indikator diameter zona hambat, dimana semakin besar diameter zona hambat maka aktivitas antibakteri semakin baik. Kategori diameter zona hambat berdasarkan penelitian Hanizar dan Sari[21], adalah (1) nilai zona hambat ≤ 5 mm yaitu lemah, (2) nilai zona hambat 6-10 mm tergolong sedang, (3) nilai zona hambat 11-20 mm tergolong kuat, dan (4) nilai zona hambat ≥ 21 mm tergolong sangat kuat. Data terkait aktivitas antibakteri daun sirih merah sebagai agen penyembuh luka ditunjukkan oleh tabel 4.

Tabel 4. Data aktivitas antibakteri daun sirih merah sebagai penyembuh luka

No	Pustaka	Sampel	Metode Uji	Bakteri	Aktivitas Antibakteri
----	---------	--------	------------	---------	-----------------------

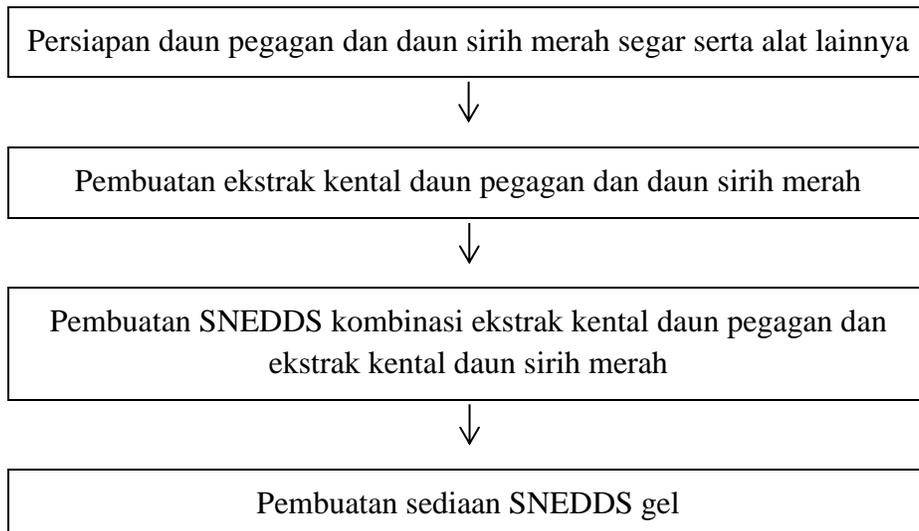
1.	Ratnaningsih dkk.[33]	Ekstrak daun sirih merah (konsentrasi 25%, 50%, 75%, dan 100%)	Difusi cakram	<i>Staphylococcus aureus</i>	Ekstrak daun sirih merah memiliki aktivitas antibakteri terhadap bakteri <i>S. aureus</i> ditandai adanya daya hambat pada beberapa konsentrasi. Konsentrasi 50% memiliki rata-rata 7,2 mm (sedang), konsentrasi 75% rata-rata 12,2 mm (kuat), dan pada konsentrasi 100% rata-rata 12,9 mm (kuat), namun, pada konsentrasi 25% tidak dihasilkan diameter daya hambat.
2.	Anas dkk.[34]	Ekstrak daun sirih merah (konsentrasi 0,1%, 1%, 10%, dan 100%)	Difusi cakram	<i>Streptococcus mutans</i>	Terdapat aktivitas antibakteri ekstrak daun sirih merah terhadap bakteri <i>Streptococcus mutans</i> dilihat dari perolehan diameter daya hambat. Ekstrak daun pegagan 0,1%, 1%, 10%, dan 100% masing-masing menunjukkan diameter zona hambat 9,9 mm (sedang), 10,59 mm (sedang), 13,642 mm (kuat), dan 26,796 mm (sangat kuat).
3.	Chairunisa dkk.[35]	Fraksi daun sirih merah berbagai pelarut (etanol, n-heksana, etil asetat, dan air)	Difusi cakram	<i>Escherichia coli pBR322</i>	Terdapat aktivitas antibakteri terhadap pertumbuhan bakteri <i>E. coli pBR322</i> . Aktivitas antibakteri terbaik dihasilkan oleh fraksi n-heksana daun sirih merah dengan konsentrasi 1000 ppm, dimana dihasilkan zona hambat sebesar nilai 2.40 mm ± 0.14 (lemah). Sementara itu, konsentrasi hambat minimum terbaik dihasilkan oleh fraksi n-heksana daun sirih merah dengan konsentrasi 100 ppm dengan zona hambat sebesar 0.60 mm ± 0.56 (lemah).

4.	Nabila dkk.[36]	Ekstrak daun sirih merah	Difusi disk	<i>Staphylococcus epidermidis</i> dan <i>Staphylococcus aureus</i>	Terdapat aktivitas antibakteri terhadap bakteri <i>Staphylococcus epidermidis</i> , dimana terbentuk zona hambat terhadap terbentuk pada konsentrasi 30% dan 60% yaitu sebesar 7,78 mm (sedang) dan 7,30 mm (sedang). Aktivitas antibakteri terhadap <i>Staphylococcus aureus</i> baru muncul pada konsentrasi 60% sebesar 7,96 mm (sedang).
----	-----------------	--------------------------	-------------	--	--

Pembuatan SNEDDS-Gel Kombinasi Daun Pegagan dan Daun Sirih Merah

Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) tersusun atas campuran minyak, surfaktan, dan kosurfaktan yang mampu membentuk suatu campuran isotropik stabil, dan sering digunakan untuk pembuatan serta pengembangan formulasi sediaan berbasis bahan alam. Salah satu tujuan digunakannya metode ini adalah untuk meningkatkan ketersediaan hayati atau bioavailabilitas zat aktif. Pada teknik ini, dilakukan pengecilan ukuran partikel sehingga luas permukaan sentuhan akan meningkat secara signifikan, yang akhirnya mampu meningkatkan kelarutan, absorpsi atau penyerapan zat aktif, serta laju disolusi [37].

Kombinasi ekstrak dengan teknologi nano ini akan diformulasikan ke dalam bentuk sediaan gel. Gel dipilih karena memiliki beberapa kelebihan diantaranya adalah tidak meninggalkan bekas setelah dioleskan, setelah digunakan timbul rasa dingin, penetrasi jauh ke dalam lapisan kulit, tidak mudah mengalir di permukaan kulit karena viskositas dan daya lekat tinggi, mudah merata ketika dioleskan, mudah tercuci dengan air, lebih disukai secara kosmetika, serta absorpsi baik pada kulit daripada krim[39]. Tahapan pembuatan SNEDDS gel kombinasi daun pegagan dan daun sirih merah dilakukan menurut skema berikut:



Setelah proses penyiapan alat dan bahan selesai, selanjutnya adalah pembuatan ekstrak kental daun pegagan dan daun sirih merah. Daun pegagan dan daun sirih merah yang telah terkumpul masing-masing dioven pada suhu 40°C untuk mengurangi kadar air dan dihaluskan untuk mendapatkan serbuk halus. Ekstrak etanol pegagan diperoleh dengan cara maserasi dengan pelarut etanol 96%, yang dilakukan selama 3 hari, dengan 2 kali remaserasi. Corong buchner digunakan untuk menyaring sehingga didapatkan filtrat. *Rotary evaporator* pada suhu 40°C untuk menghasilkan ekstrak kental daun pegagan dan ekstrak kental daun sirih merah[40].

Digunakan minyak, surfaktan, dan kosurfaktan dengan perbandingan formula optimal 1: 6: 3. Masing-masing ekstrak daun pegagan dan ekstrak daun sirih merah sebanyak 1 mg ditambahkan ke dalam 1 mL capryol 90 (minyak), 6-mL tween 20 (surfaktan), dan 3-mL PEG 400 (kosurfaktan) dilanjutkan dengan proses homogenisasi [41]. Proses homogenisasi dapat dilakukan dengan menggunakan vortex selama 1-2 menit, diinkubasi 45°C selama 10 menit. SNEDDS disentrifugasi pada 3000 rpm selama 15 menit pada suhu kamar[42]. SNEDDS dievaluasi untuk ukuran partikel menggunakan penganalisis ukuran partikel (PSA), dan indeks polidispersitas (PDI).

Stabilitas SNEDDS sangat dipengaruhi oleh ukuran droplet dari fase dispersi. Semakin kecil ukuran droplet maka stabilitas SNEDDS akan meningkat, hal ini dikarenakan berkurangnya pengaruh gravitasi yang dapat menyebabkan terjadinya flokulasi dan *creaming*. Pemilihan surfaktan yang sesuai dalam proses pembuatan sediaan SNEDDS berperan penting menciptakan formulasi yang stabil. Formulasi yang tepat dapat mengurangi energi antar muka melalui adhesi minyak-air dan membentuk *barrier* (penghalang) yang mampu mencegah terbentuknya koalesensi. Dalam proses pembuatan SNEDDS, ko-surfaktan digunakan karena kemampuannya meningkatkan pembentukan emulsi sub-mikro dari surfaktan. Adanya ko-surfaktan mampu memfasilitasi proses dispersi, menurunkan tegangan antar muka sediaan, membantu surfaktan meningkatkan kemampuan emulsifikasi, dan menginisiasi pembentukan SNEDDS spontan.

Pemilihan Tween 20 dan PEG 400 yang dipilih menjadi surfaktan dan ko-surfaktan untuk formulasi SNEDDS dikarenakan kedua bahan tersebut mampu mengurangi energi antarmuka dan meningkatkan penghalang mekanis terhadap koalesen. Hal ini mengarah pada peningkatan stabilitas termodinamika dari formulasi nanoemulsi yang dihasilkan. Selain itu, ko-surfaktan dapat meningkatkan fluiditas antarmuka dengan menembus lapisan film surfaktan dan membuat ruang antar molekul surfaktan[41]. Selanjutnya, sediaan ini diformulasikan ke dalam sediaan gel. Formulasi gel yang optimum untuk sediaan SNEDDS adalah sebagai berikut[42]:

Tabel 5. Formulasi SNEDDS kombinasi ekstrak daun pegagan dan daun sirih merah

Bahan	Jumlah (mg)
SNEDDS kombinasi daun pegagan dan daun sirih merah	2
Karbopol	0,063
Gliserin	10
Propilenglikol	15

Trietanolamin	1
Metil paraben	0,1
Aquadest	ad 100

Alasan pemilihan penggunaan karbopol 0,063% sebagai *gelling agent* atau sebagai agen pembentuk gel karena pada konsentrasi ini menunjukkan hasil terbaik untuk sediaan SNEDDS, syarat utama sebagai formula gel yang optimal terpenuhi berdasarkan beberapa parameter uji, seperti uji viskositas, pH, homogenitas, dan uji daya lekat yang baik[42].

4. KESIMPULAN

Daun pegagan dan daun sirih merah dilaporkan mengandung berbagai konstituen kimia yang berfungsi untuk mempercepat penyembuhan luka. Daun pegagan mengandung beberapa senyawa kimia diantaranya asiatikosida sebagai marker, alkaloid, flavonoid, tanin, steroid, dan saponin, sementara itu daun sirih merah mengandung kuersetin sebagai marker, terpenoid, flavonoid, tanin, steroid, dan saponin. Beragam zat tersebut dapat berfungsi untuk mempercepat penyembuhan luka serta sebagai antibakteri. Marker utama dari kedua tanaman tersebut memiliki kelarutan yang buruk sehingga diformulasikan dalam bentuk sediaan SNEDDS gel. Formulasi SNEDDS yang digunakan adalah 1: 6: 3 (1 mL capryol 90 sebagai minyak, 6-mL tween 20 sebagai surfaktan, dan 3-mL PEG 400 sebagai kosurfaktan) lalu diformulasikan ke dalam sediaan gel dengan penggunaan karbopol sebagai *gelling agent*.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terimakasih kepada dosen pembimbing yang berkenan membimbing dalam proses penyusunan artikel review ini. Terimakasih juga kepada pihak-pihak lain yang terlibat sehingga artikel review ini dapat diselesaikan dengan baik. Besar harapan penulis semoga artikel ini memberikan manfaat bagi khalayak pembaca.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] M. Andrie and D. Sihombing, "Efektivitas Sediaan Salep yang Mengandung Ekstrak Ikan Gabus (*Channa striata*) pada Proses Penyembuhan Luka Akut Stadium II Terbuka pada Tikus Jantan Galur Wistar The Effectiveness of Snakehead (*Channa striata*) Extract-Containing Ointment on Healing Proces," *Pharm Sci Res*, vol. 4, no. 2, pp. 88–101, 2018.
- [2] S. Megawati, "Formulasi Dan Uji Efektivitas Penyembuhan Luka Sayat Salep Ekstrak Metanol Bunga Ginje (*Thevetia Peruviana*) Terhadap Kelinci Jantan New Zealand White," *J. Farm. Udayana*, p. 180, 2020, doi: 10.24843/jfu.2020.v09.i03.p06.
- [3] F. C. Sabila and Muhartono, "Efektivitas Pemberian Ekstrak Daun Pegagan (*Centella asiatica*) Terhadap Penyembuhan Luka," *J. Agromedicine Univ. Lampung*, vol. 7, pp. 23–29, 2020.
- [4] S. Raudah, "Pengaruh Ekstrak Daun Pegagan (*Centella Asiatica* (L.) Urban) Terhadap

- Pertumbuhan Bakteri *Staphylococcus aureus* Pada Luka Penderita Diabetes Mellitus Secara Invitro,” *J. Med. Karya Ilm. Kesehat.*, vol. 5, no. 1, 2020, doi: 10.35728/jmkik.v5i1.124.
- [5] A. D. S. P. Dewi, M. Jufri, and Iskandarsyah, “Development and In Vitro penetration test of ethosomal cream-containing pegagan (*Centella asiatica*) herbal extract,” *Int. J. Appl. Pharm.*, vol. 10, no. Special Issue 1, pp. 120–125, 2018, doi: 10.22159/ijap.2018.v10s1.25.
- [6] E. Wardani and R. A. Rachmania, “Uji Aktivitas Ekstrak Etanol Dan Ekstrak Etil Asetat Daun Sirih Merah (*Piper Cf. Fragile. Benth*) Terhadap Penyembuhan Luka Terbuka Pada Tikus,” *Media Farm.*, vol. 14, no. 1, pp. 43–60, 2017.
- [7] Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, *Farmakope Herbal Indonesia Edisi II*, II. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2017.
- [8] Z. Gayo, H. Lucida, and E. Zaini, “Solid dispersion of quercetin-PVP K-30 and its effects on the antioxidant activity,” *J. Ilm. Farm.*, vol. 16, no. 2, pp. 144–154, 2020, doi: 10.20885/jif.vol16.iss2.art6.
- [9] S. Y. Putri Dina Pelita, Iis Wahyuningsih, “Formulasi Solid Snedds (Self-Nano Emulsifying Drug Delivery System) Furosemid Dengan Pengering Aerosil Dan Aktivitas Diuretiknya,” *Journals Ners Community*, vol. 13, no. 1, pp. 106–118, 2022.
- [10] S. F. Henny Sesanti Budi Hastuty, SKM, M. Kes, Priska Noviana Purba, S. Fram, Apt, M. Farm, Eka Nurfadillah, “Uji Stabilitas Fisik Formulasi Sediaan Gel Ekstrak Daun Ketepeng Cina (*Cassia alata* L.) Dengan Gelling Agent Na CMC Terhadap *Staphylococcus aureus* ATCC 230840,” *Gema Kesehat.*, vol. 10, no. 1, p. 6, 2018.
- [11] S. Sutardi, “Kandungan Bahan Aktif Tanaman Pegagan dan Khasiatnya untuk Meningkatkan Sistem Imun Tubuh,” *J. Penelit. dan Pengemb. Pertan.*, vol. 35, no. 3, p. 121, 2017, doi: 10.21082/jp3.v35n3.2016.p121-130.
- [12] A. Maruzy, M. Budiarti, and D. Subositi, “Autentikasi *Centella asiatica* (L.) Urb. (Pegagan) dan Adulterannya Berdasarkan Karakter Makroskopis, Mikroskopis, dan Profil Kimia,” *J. Kefarmasian Indones.*, vol. 10, no. 1, pp. 19–30, 2020, doi: 10.22435/jki.v10i1.1830.
- [13] P. Songvut, P. Chariyavilaskul, M. H. Tantisira, and P. Khemawoot, “Safety and Pharmacokinetics of Standardized Extract of *Centella asiatica* (ECa 233) Capsules in Healthy Thai Volunteers: A phase 1 Clinical Study,” *Planta Med.*, vol. 85, no. 6, pp. 483–490, 2019, doi: 10.1055/a-0835-6671.
- [14] B. Sun *et al.*, “Therapeutic Potential of *Centella asiatica* and Its Triterpenes: A Review,” *Front. Pharmacol.*, vol. 11, no. September, pp. 1–24, 2020, doi: 10.3389/fphar.2020.568032.
- [15] H. A. Azis *et al.*, “In Vitro and In Vivo Wound Healing Studies Of Methanolic Fraction Of *Centella asiatica* Extract,” *South African J. Bot.*, vol. 108, pp. 163–174, 2017, doi: 10.1016/j.sajb.2016.10.022.
- [16] M. Frida, L. Mwangengwa, and M. Ally, “Excision Wounds Healing Activity Of *Centella asiatica* (Gotukola) Extract On Laboratory Rats,” *Tanzan. J. Health Res.*, vol. 23, no. 1, pp. 1–12, 2022, doi: 10.4314/thrb.v23i1.7.
- [17] A. Sh Ahmed *et al.*, “Pharmacological Properties Of *Centella asiatica* Hydrogel In

- Accelerating Wound Healing In Rabbits,” *BMC Complement. Altern. Med.*, vol. 19, no. 1, pp. 1–7, 2019, doi: 10.1186/s12906-019-2625-2.
- [18] H. V. Anu, A. L. S. Amat, and I. N. Sasputra, “Perbandingan Efektivitas Ekstrak Pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban) Dengan Salep Gentamisin Terhadap Penyembuhan Luka Insisi Tikus Putih Sprague dawley,” *Cendana Med. J.*, vol. 18, no. 3, pp. 472–478, 2019.
- [19] E. R. Ekawati, S. N. Husnul Y., and D. Herawati, “Identifikasi Kuman Pada Pus Dari Luka Infeksi Kulit,” *J. SainHealth*, vol. 2, no. 1, p. 31, 2018, doi: 10.51804/jsh.v2i1.174.31-35.
- [20] D. Islammiaty, L. Syafnir, and K. M. Y., “Penelusuran Pustaka Pemanfaatan Potensi Ekstrak Herba Pegagan,” *Pros. Farm.*, vol. 7, no. 2, pp. 688–693, 2021, [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.29313/.v0i0.30353>.
- [21] E. Hanizar and D. N. R. Sari, “Aktivitas Antibakteri *Pleurotus ostreatus* Varietas Grey Oyster Pada *Staphylococcus aureus* dan *Pseudomonas aeruginosa*,” *Pustaka Kesehat.*, vol. 6, no. 3, p. 387, 2018, doi: 10.19184/pk.v6i3.9776.
- [22] M. Sandy, T. S. Wardani, and A. D. Septiarini, “Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak, Fraksi N-Heksan, Fraksi Etil Asetat, Fraksi Air Daun Pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urb) terhadap *Escherichia coli* ATCC 25922,” *Media Farm. Indones.*, vol. 16, no. 2, pp. 1–10, 2021.
- [23] A. Siregar, M. S. Mutia, and A. Napiah, “Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Daun Pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urb) Pada Bakteri *Staphylococcus aureus*,” *PHARMASIPHA Pharm. J. Islam. Pharm.*, vol. 6, no. 1, pp. 21–28, 2022, [Online]. Available: <https://ejournal.unida.gontor.ac.id/index.php/pharmasipha/article/view/7403>.
- [24] S. Fatimah, Y. Prasetyaningsih, and R. W. Astuti, “Efektifitas Antibakteri Ekstrak Daun Pegagan (*Centella asiatica*) Terhadap Pertumbuhan Bakteri *Staphylococcus aureus*,” *Lambung Farm. J. Ilmu Kefarmasian*, vol. 3, no. 1, p. 61, 2022, doi: 10.31764/lf.v3i1.7233.
- [25] R. Anggraeni, T. Arrizqiyani Program Studi DIII Analisis Kesehatan, S. Tinggi Ilmu Kesehatan Bakti Tunas Husada, J. Barat, and P. Studi DIII Analisis Kesehatan, “Khusus: Pengaruh Ekstrak Etanol Daun Pegagan (*Centella asiatica*) Terhadap Pertumbuhan *Escherichia coli* Secara In Vitro Pengaruh Ekstrak Etanol Daun Pegagan (*Centella asiatica*) Terhadap Pertumbuhan *Escherichia coli* Secara In Vitro Effect Of Pegagan Leaves,” *J. Farm. Galen.*, vol. 8, no. 1, pp. 1–12, 2021.
- [26] I. B. Januarti, R. Wijayanti, S. Wahyuningsih, and Z. Nisa, “Potensi Ekstrak Terpurifikasi Daun Sirih Merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav) Sebagai Antioksidan dan Antibakteri,” *JPSCR J. Pharm. Sci. Clin. Res.*, vol. 4, no. 2, p. 60, 2019, doi: 10.20961/jpscr.v4i2.27206.
- [27] T. Armansyah, A. Sutriana, and M. Hanif, “Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak N-Heksana, Etil Asetat, dan Etanol Daun Sirih Merah terhadap Bakteri *Escherichia coli* secara In Vitro,” *Bul. Vet. Udayana*, no. 158, p. 382, 2022, doi: 10.24843/bulvet.2022.v14.i04.p10.
- [28] N. Parfati and T. Windono, “Red betel (*Piper crocatum* Ruiz & Pav) Literature Review,” *Media Pharm. Indones.*, vol. 1, no. 2, pp. 106–115, 2016.
- [29] K. Maesaroh, D. Kurnia, and J. Al Anshori, “Perbandingan Metode Uji Aktivitas Antioksidan DPPH, FRAP dan FIC Terhadap Asam Askorbat, Asam Galat dan Kuersetin,” *Chim. Nat. Acta*, vol. 6, no. 2, p. 93, 2018, doi: 10.24198/cna.v6.n2.19049.

- [30] H. Diah, Sabaniah, and N. Indriyanti, "Evaluasi Formula dan Uji Penetrasi Gel Kuersetin Sebagai Obat Luka Sayat Pada Kelinci," *Proceeding Mulawarman Pharm. Conf.*, vol. 10, pp. 52–57, 2019, doi: 10.25026/mpc.v10i1.362.
- [31] Pujiastutik, Y. Eka, and A. Hapsari, "Perbandingan Ekstrak Kulit Buah Naga Merah (*Hylocereus polyrhizus*) dengan Daun Sirih Merah (*Piper crocatum*) terhadap Luka Bakar Derajat II Tikus (*Rattus novergicus*)," *J. Wiyata*, vol. 5, no. 1, pp. 34–43, 2018.
- [32] R. Widyawati, R. Yunani, F. Ksy, and J. Pratama, "Efektivitas Salep Ekstrak Daun Sirih Merah Terhadap Luka Insisi Mencit," *Cell Med.*, vol. 7, no. 2, pp. 59–66, 2015, [Online]. Available: Pubmed
- [33] D. M. K. Agustina Retnaningsih, Ade Maria Ulfa, "Uji Daya Hambat Anti Bakteri Infusa Daun Sirih Merah (*Piper Crocatum* Ruiz & Pav) & Daun Sirih Hijau (*Piper Betle* L) Terhadap Bakteri Staphylococcus Aureus Dengan Metode Difusi Test Anti Bacteria Inhibition Infuse Red Betel Leaf (*Piper crocatum* Ruiz & Pav)," *J. Anal. Farm.*, vol. 3, no. 1, pp. 1304–1307, 2018.
- [34] R. Anas, K. Kurniawan, and Y. Puspitasari, "Perbedaan Daya Hambat Antibakteri Antara Ekstrak Daun Sirih Merah (*Piper Crocatum*) Dan Ekstrak Daun Sirih Hijau (*Piper Betle* L.) Terhadap Bakteri Streptococcus mutans," *J. Ilm. As-Syifaa*, vol. 10, no. 1, pp. 120–125, 2018, doi: 10.33096/jifa.v10i1.396.
- [35] F. Chairunisa, M. Safithri, and M. Bintang, "Antibacterial Activity of Ethanol Extract of Red Betel Leaves (*Piper crocatum*) and Its Fractions against Escherichia coli pBR322," *Curr. Biochem.*, vol. 9, no. 1, pp. 1–15, 2022, doi: 10.29244/cb.9.1.1.
- [36] A. A. Nabila, R. Aisyah, E. M. Sutrisna, and L. M. Dewi, "Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Daun Sirih Merah (*Piper Crocatum* Ruiz & Pav.) Terhadap Pertumbuhan *Staphylococcus epidermidis* dan *Staphylococcus aureus*," *J. Farm.*, pp. 344–359, 2020.
- [37] M. A. Anindhita and N. Oktaviani, "Formulasi Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) Ekstak Daun Pepaya (*Carica papaya* L.) dengan Virgin Coconut Oil (VCO) sebagai Minyak Pembawa," *Pena Med. J. Kesehat.*, vol. 6, no. 2, pp. 103–111, 2016, [Online]. Available: <https://jurnal.unikal.ac.id/index.php/medika/article/view/395>.
- [38] Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, *Farmakope Indonesia Edisi V*, V. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2014.
- [39] Rosida, H. B. H. F. Sidiq, and I. P. Apriliyanti, "Evaluasi Sifat Fisik Dan Uji Iritasi Gel Ekstrak Kulit Buah Pisang (*Musa acuminata* Colla)," *J. Curr. Pharm. Sci.*, vol. 2, no. 1, pp. 131–135, 2018, [Online]. Available: <https://journal.umbjm.ac.id/index.php/jcps/article/view/174>.
- [40] N. T. Farida Hayati, Lutfi Chabib, Silmi Fauzi IT, Rizki Awaluddin, Sumayya, Wan Syarifah Faizah, Moh Hamzah Mohd Nasir, "Cover JPBS," *J. Pharm. Bioallied Sci.*, vol. 12, no. 4, pp. 369–507, 2020, doi: 10.4103/jpbs.JPBS_297_19.
- [41] Y. Syukri, R. Martien, E. Lukitaningsih, and A. E. Nugroho, "Novel Self-Nano Emulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) of Andrographolide Isolated From *Andrographis paniculata* Nees: Characterization, in-vitro and in-vivo assessment," *J. Drug Deliv. Sci.*

Technol., vol. 47, pp. 514–520, 2018, doi: 10.1016/j.jddst.2018.06.014.

- [42] D. E. Ermawati and C. Wulandari, “Influence of CMC-Na Concentration to Physical Properties of SNEDDS Kersen leaves Ethanolic Extract Gel,” *IOP Conf. Ser. Mater. Sci. Eng.*, vol. 578, no. 1, 2019, doi: 10.1088/1757-899X/578/1/012047.