

Luaran Klinis dan Evaluasi Biaya Ceftazidim-Avibactam Pada Terapi Pneumonia didapat di Rumah Sakit dan Pneumonia akibat Pemakaian Ventilator: Tinjauan Naratif

Clinical Outcomes and Economic Evaluation of Ceftazidim-avibactam in Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia : A Narrative Review

Ayunda Nur Hidayatiningsih¹, Nanang Munif Yasin^{2*}, Tri Murti Andayani²

¹Faculty of Pharmacy, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia

²Department of Pharmacology and Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia

Article Info	ABSTRAK
Article history: Received 11 08, 2025 Revised 01 06, 2026 Accepted 03 10, 2026	Pneumonia terkait ventilator (VAP) memiliki angka morbiditas, mortalitas, dan beban biaya kesehatan yang tinggi, terutama jika disebabkan oleh <i>Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae</i> (CRE). Selama ini, terapi standar menggunakan meropenem atau kolistin. Namun, ceftazidime-avibactam (CAZ-AVI) muncul sebagai alternatif potensial. Tujuan tinjauan naratif ini adalah untuk menilai efektivitas klinis serta dampak ekonomis penggunaan CAZ-AVI. Penelusuran literatur dilakukan melalui basis data PubMed, ScienceDirect, Google Scholar, dan Scopus untuk publikasi dari tahun 2015 hingga Juli 2025. Studi yang memenuhi syarat meliputi uji coba acak, studi observasional, dan analisis pemodelan ekonomi yang mengevaluasi CAZ-AVI pada pasien dengan HAP/VAP atau infeksi yang disebabkan oleh organisme resisten karbapenem. Studi observasional melaporkan bahwa CAZ-AVI dikaitkan dengan penurunan angka kematian dibandingkan dengan beberapa rejimen konvensional. Analisis pemodelan ekonomi menunjukkan bahwa CAZ-AVI hemat biaya, dengan rasio efektivitas biaya inkremental (ICER) berkisar dari USD 3.317 hingga USD 35.328 per tahun kehidupan yang disesuaikan kualitas (QALY). CAZ-AVI dapat memberikan hasil klinis yang menguntungkan dan potensi nilai ekonomi dalam pengobatan HAP/VAP, khususnya pada infeksi yang disebabkan oleh organisme resisten. Namun, temuan ini sebagian besar berasal dari studi observasional dan model ekonomi. Oleh karena itu, studi klinis lebih lanjut diperlukan untuk mendefinisikan dampak klinis dan ekonominya dengan lebih baik.
Kata kunci Ceftazidim-avibactam VAP Efektivitas biaya Luaran klinis	ABSTRACT
Keywords: Ceftazidim-avibactam VAP Cost-effectiveness Clinical outcomes	Ventilator-associated pneumonia (VAP) is associated with high morbidity, mortality, and substantial healthcare costs, particularly when caused by carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE). Conventional treatment strategies have primarily relied on antibiotics such as meropenem or colistin. However, ceftazidime-avibactam (CAZ-AVI) has emerged as a potential alternative therapeutic option. The objective of this narrative review was to evaluate the clinical effectiveness and economic impact of CAZ-AVI therapy. A literature search was conducted using PubMed, ScienceDirect, Google Scholar, and Scopus for studies published between 2015 and July 2025. Eligible studies included randomized controlled trials, observational studies, and economic modeling analyses evaluating CAZ-AVI in patients with hospital-acquired pneumonia (HAP), ventilator-associated pneumonia (VAP), or infections caused by carbapenem-resistant organisms. Observational studies reported that CAZ-AVI therapy was associated with lower mortality compared with several conventional treatment regimens. Economic modeling analyses indicated that CAZ-AVI may be cost-effective, with incremental cost-effectiveness ratios (ICERs) ranging from USD 3,317 to USD 35,328 per quality-adjusted life year (QALY) gained. CAZ-AVI may provide favorable clinical outcomes and potential economic value in the treatment of HAP/VAP, particularly in infections caused by resistant pathogens. However, these findings are largely derived from observational studies and economic modeling analyses. Therefore, further clinical studies are required to better define its clinical and economic impact.

1. INTRODUCTION

Corresponding Author:

Nanang Munif Yasin

Faculty of Pharmacy, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

Jl. Sekip Utara, Sendowo, Sinduadi Kec. Mlati, Kabupaten Sleman, Daerah Istimewa Yogyakarta 55281

email: yasin_nm@ugm.ac.id

This is an open-access article under the [CC BY-SA](#) license.



Journal homepage: <http://jfi.setiabudi.ac.id>



Ventilator-Associated Pneumonia (VAP) is a severe type of hospital-acquired pneumonia that occurs in patients undergoing mechanical ventilation for more than 48 hours [1]. It represents a major burden in intensive care units (ICUs), both clinically and economically [2]. The incidence of VAP exhibits significant variability. Epidemiological data reveal a range of incidence rates, from 2 to 16 episodes per 1,000 ventilator days, with a prevalence of approximately 18%, affecting 5-40% of patients on mechanical ventilation [3]. The mortality rates associated with VAP are particularly concerning, exceeding 30% in many cases [4]. It associated with prolonged hospital stays, elevated healthcare costs, and significant mortality, especially in resource-limited settings. Antibiotic therapy remains the cornerstone of VAP management [5]. However, the rising prevalence of multidrug-resistant (MDR) pathogens has posed significant challenges to effective treatment. Inappropriate or delayed antibiotic administration is strongly associated with poor clinical outcomes [6], [7]. Among the various antibiotic regimens, meropenem, a broad-spectrum carbapenem, and ceftazidime-avibactam (CAZ-AVI), a novel β -lactam/ β -lactamase inhibitor combination, are widely used in the treatment of VAP caused by resistant Gram-negative bacteria [8].

Despite the clinical recommendations that support the use of both medications, ongoing research is underway to ascertain their comparative clinical efficacy and cost implications. In contrast to meropenem, which is frequently used as a first-line treatment but may be hampered by rising resistance rates, ceftazidime-avibactam has demonstrated robust effectiveness against carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (Tompkins and van Duin, 2021). CAZ-AVI offers a wide range of efficacy against MDR germs by combining a non-beta-lactam beta-lactamase inhibitor with a third-generation cephalosporin [10]. The emergence of such agents offers new hope for managing VAP, particularly in settings where conventional treatments are becoming less effective. Evaluating the clinical efficacy and economic viability of CAZ-AVI is essential to guide rational antibiotic use and support health policy planning.

In recent years, several studies have evaluated the clinical outcomes and economic value of ceftazidime-avibactam in the management of nosocomial pneumonia and infections caused by carbapenem-resistant organisms. However, available evidence originates from heterogeneous sources, including randomized trials, observational studies, and economic modeling analyses conducted in different healthcare settings. A comprehensive synthesis of this evidence is needed to better understand the potential clinical benefits and economic implications of this therapy. Therefore, this narrative review aims to summarize and critically evaluate current evidence regarding the clinical outcomes and economic evaluations of ceftazidime-avibactam in the treatment of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia.

2. METHODS

Study design

This study was conducted as a narrative review to summarize available evidence regarding the clinical outcomes and economic evaluation of ceftazidime-avibactam in the treatment of hospital-acquired pneumonia (HAP) and ventilator-associated pneumonia (VAP). The review was guided by the Scale for the Assessment of Narrative Review Articles (SANRA). A literature search was conducted in four electronic databases: PubMed, Scopus, ScienceDirect, and Google Scholar. The search included studies



published between January 2015 and July 2025. Keywords used in the search strategy included “ceftazidime-avibactam,” “ventilator-associated pneumonia,” “hospital-acquired pneumonia,” “clinical outcomes,” and “cost-effectiveness.” Relevant studies were identified through title and abstract screening, followed by full-text evaluation to determine eligibility.

Eligibility criteria

The inclusion criteria are studies evaluating CAZ-AVI in VAP and HAP or infections caused by carbapenem-resistant pathogens; reported clinical (e.g., mortality, clinical cure, nephrotoxicity) or economic outcomes (e.g., ICER, QALY, healthcare costs); full-text available in English, randomized trials, observational studies, or economic evaluation studies, articles published between 2015-2025. The exclusion criteria included case reports or narrative commentaries, studies that only discuss antibiotic in animal or in vitro, studies without relevant clinical or economic outcomes., not available in English.

Data Extraction

Data from eligible studies were extracted using a standardized data collection form. Extracted information included study design, country, study population, intervention, comparator, reported clinical outcomes, and economic outcomes. Findings from the included studies were synthesized descriptively.

3. RESULTS

The flowchart in Figure 1 illustrates the literature search and study selection process conducted for this narrative review, commencing with the identification of 386 records from four prominent databases: Scopus, PubMed, Google Scholar, and ScienceDirect. During the screening phase, 286 articles were excluded based on irrelevant titles, reducing the sample size to 100 articles. To ascertain the relevance of the remaining papers, they underwent a more thorough screening procedure based on their abstracts and titles. The chart also shows that 10 of these were identified as duplicates and removed from consideration. Consequently, a total of 90 full-text articles were reviewed to ascertain their eligibility for the subsequent phase. Of the 90 full-text articles assessed, 83 were excluded for various reasons, including the absence of clear clinical outcomes, language barriers (e.g., Arabic), and populations that did not meet the inclusion criteria. Five studies were identified that met all the specified requirements and were thus incorporated into the final analysis.



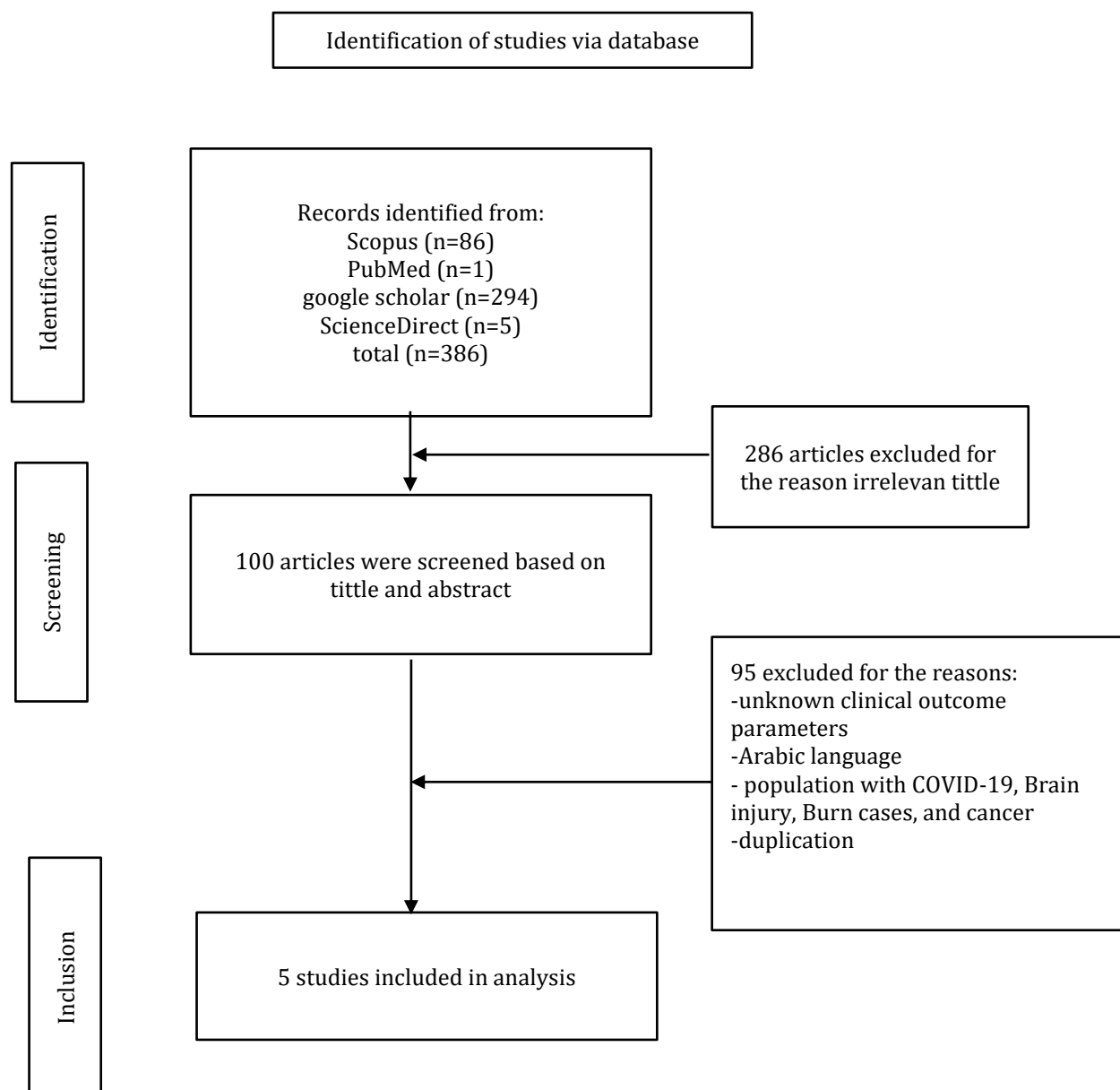


Figure 1. Literature Search and Study Selection Process for The Narrative Review

Table 1. Articles shorted by study design, Population, Clinical Outcomes, Key Findings

No	Country	Study Design	Population	Intervention	Comparator	Clinical Outcomes	Key Findings	References
1	Brazil	Economic modelling (Markov model)	Simulated adult ICU patients with CRE/CRPa VAP	CAZ-AVI	Polymyxin B	28-day mortality, nephrotoxicity	The use of CAZ-AVI has been shown to result in significantly fewer mortality and nephrotoxic events compared to polymyxin-based regimens	[11]
2	Saudi Arabia	Retrospective cohort study	157 patients with CRE	CAZ-AVI	Best Available Therapy	14-day mortality and 30-day mortality	ceftazidime-avibactam therapy was associated with a lower 14-day mortality (HR=0,46), while 30-day mortality outcomes were not significantly different between treatment groups.	[12]
3	Italy	Economic model based on RCT data	Simulated HAP/VAP patients	CAZ-AVI	Meropenem	Clinical cure, life years	Compared to meropenem followed by colistin and high-dose meropenem, ceftazidime-avibactam (CAZ-AVI) demonstrated better clinical outcomes, including a higher cure rate (72.42% vs. 58.90%), a lower in-hospital mortality rate (16.32% vs. 20.54%), and greater life-years and QALYs gained. However, a modestly elevated rate of adverse outcomes was associated with CAZ-AVI (8.66% vs. 5.02%).	[13]
4	Colombia	Economic modelling (decision tree)	Simulated patients with CRE Klebsiella	CAZ-AVI	Colistin + Meropenem	30-day mortality	CAZ-AVI reducing mortality and lowering the need for additional antibiotic therapy. In a modeled cohort of 1,000 patients, CAZ-AVI was associated with 228 fewer deaths	[14]
5	China	Economic modelling study	Simulated HAP/VAP patients	CAZ-AVI	Meropenem	Cure rate, mortality	The CAZ-AVI regimen demonstrated marginally improved clinical efficacy over the meropenem regimen, with only a modest 3.35% increase in clinical cure rate and a minimal reduction of 0.1 day in hospital stay.	[15]

4. DISCUSSION

Clinical effectiveness of ceftazidime-avibactam in HAP/VAP

Ceftazidime-avibactam (CAZ-AVI) has emerged as an important therapeutic option for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP) and ventilator-associated pneumonia (VAP), particularly in infections caused by multidrug-resistant Gram-negative pathogens. Evidence from randomized controlled trials and observational studies has evaluated the clinical effectiveness of this antibiotic combination in the treatment of severe nosocomial infections. The REPROVE randomized clinical trial demonstrated that ceftazidime-avibactam was non-inferior to meropenem in achieving clinical cure and mortality outcomes among patients with HAP and VAP. This finding suggests that CAZ-AVI may serve as an alternative empirical therapy in nosocomial pneumonia caused by Gram-negative bacteria, particularly in settings with increasing carbapenem resistance. However, because the trial was designed with a non-inferiority framework, it was not intended to demonstrate superiority over existing carbapenem therapy [13].

In addition to randomized trials, observational studies have reported favorable outcomes associated with CAZ-AVI in infections caused by carbapenem-resistant Enterobacterales (CRE). A retrospective cohort study conducted in Saudi Arabia reported that treatment with CAZ-AVI was associated with a significantly lower risk of 14-day mortality compared with best available therapy (BAT), with an adjusted hazard ratio of 0.45. These findings indicate that CAZ-AVI may improve survival outcomes in patients with CRE infections, although the observational nature of the study limits the ability to establish causality[12].

Overall, current clinical evidence suggests that CAZ-AVI provides clinical outcomes comparable to existing therapies and may offer additional benefits in infections caused by carbapenem-resistant organisms. Nevertheless, further prospective and real-world studies are required to better define its comparative effectiveness across different clinical settings.

Comparison with colistin-based regimens

Historically, polymyxins such as colistin and polymyxin B have been widely used for the treatment of infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative pathogens. However, the use of these agents is often limited by significant nephrotoxicity and suboptimal clinical efficacy. Economic and clinical studies comparing CAZ-AVI with polymyxin-based regimens suggest that CAZ-AVI may provide improved clinical outcomes and safety profiles. An economic evaluation conducted in Brazil reported that CAZ-AVI therapy was associated with lower mortality and reduced nephrotoxicity compared with polymyxin B in patients with ventilator-associated pneumonia. The improved clinical outcomes contributed to increased quality-adjusted life years (QALYs), supporting the potential clinical value of CAZ-AVI despite higher drug acquisition costs[11].

Safety profile and resistance considerations of Ceftazidime-Avibactam (CAZ-AVI)

Ceftazidime-Avibactam has exhibited a favorable safety profile, particularly in comparison with traditional agents such as colistin and polymyxins, which are frequently



utilized to treat infections caused by carbapenem-resistant organisms. A notable benefit of CAZ-AVI is its reduced risk of nephrotoxicity. Colistin-based therapies, while historically standard in treating MDR-negative infections, have a well-documented history of causing acute kidney injury. This has clinical implications, particularly in critically ill patients who are already at risk for organ dysfunction [11].

CAZ-AVI is particularly efficacious in combating a wide spectrum of resistant gram-negative bacteria, including *Klebsiella pneumoniae* strains that produce OXA-48 and KPC carbapenemase. This property renders it a valuable instrument in microbiological research and clinical applications. These resistance mechanisms are increasingly prevalent on a global scale and they pose significant challenges, particularly in the context of VAP and other hospital-acquired infections. In Saudi Arabia, for example, OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae* has been indentified as predominant cause of CRE infections, highlighting the need for treatment options that can effectively overcome these enzymes. The incorporation of avibactam, a component of CAZ-AVI, results in the inhibition of Class A, C, and certain Class D β -lactamases, thereby addressing this critical therapeutic need [12].

Despite these advantages, resistance to CAZ-AVI is an emerging concern. Resistance may develop during treatment, particularly in the presence of mutations in porin proteins or upregulation of efflux pumps in some bacterial strains. However, compared to carbapenems and colistin, CAZ-AVI appears to select for resistance at a slower rate and is still effective against many strains resistant to traditional agents [15]. Antimicrobial care and continuous surveillance are therefore essential to maintain the efficacy of these medications and prevent the development of bacterial resistance.

In summary, CAZ-AVI offers a compelling combination of safety and efficacy, making it a preferred option in the treatment of severe hospital-acquired and ventilator-associated infections due to resistant gram-negative pathogens. Its lower toxicity, especially regarding renal function, along with its robust spectrum of activity against critical resistance mechanisms such as OXA-48 and KPC, reinforces its role in modern antimicrobial therapy. Nevertheless, meticulous observation of resistance patterns and judicious utilization in empirical regimens remain crucial to extending its clinical utility and preventing resistance development.

Economic evaluation and cost-effectiveness of Ceftazidime-Avibactam (CAZ-AVI)

Ceftazidime-Avibactam (CAZ-AVI) has undergone extensive evaluation for its clinical efficacy and economic value in treating HAP, including VAP. Several cost-effectiveness analyses have evaluated the economic value of ceftazidime-avibactam in patients with HAP and VAP, particularly in settings with a high prevalence of carbapenem-resistant pathogens as seen in table 2. The REPROVE trial, which demonstrated CAZ-AVI's clinical non-inferiority to meropenem, served as the basis for several economic models that examined the downstream financial implications of each treatment strategy [13]. A cost-effectiveness analysis of the treatment of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) was conducted in Italy. The analysis compared a typical treatment sequence of meropenem followed by colistin and high-dose meropenem with a sequence of CAZ-AVI followed by colistin and high-dose meropenem.



The model demonstrated that CAZ-AVI enhanced clinical cure rates by 13.52%, reduced hospital stay by 0.4 days per patient, and resulted in incremental gains of 0.195 life-years and 0.350 QALYs. The quality-adjusted life year (QALY) gained was shown to have an incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of €3,581, which is substantially less than Italy's willingness-to-pay threshold of €30,000/QALY. These findings suggest that CAZ-AVI may represent a cost-effective treatment strategy within the Italian healthcare system [13].

A decision-tree economic model conducted in China evaluated the cost-effectiveness of CAZ-AVI compared with meropenem using real-world antimicrobial resistance data. The base-case analysis estimated an ICER of \$35,328.2 per QALY gained, which was slightly below China's willingness-to-pay threshold of \$36,598 per QALY. Sensitivity analyses demonstrated that the prevalence of antibiotic resistance substantially influenced the cost-effectiveness results, suggesting that the economic value of CAZ-AVI may be greater in settings with higher carbapenem resistance rates [15]. Economic evaluations in Latin America have also assessed the value of CAZ-AVI in treating infections caused by carbapenem-resistant organisms. In Colombia, a cost-utility analysis comparing CAZ-AVI with a colistin-meropenem regimen reported an incremental gain of 1.76 QALYs per patient and an ICER of \$3,317 per QALY gained. Although this ICER slightly exceeded the national willingness-to-pay threshold of \$2,438, the analysis indicated that CAZ-AVI may provide additional health benefits compared with colistin-based therapy, particularly in the context of resistant infections [14]. Similarly, a cost-effectiveness analysis conducted in Brazil compared CAZ-AVI with polymyxin B for the treatment of ventilator-associated pneumonia caused by resistant Gram-negative pathogens. The analysis estimated an ICER of BRL 35,298.65 per QALY gained. These results were partly influenced by the higher rates of nephrotoxicity and poorer survival outcomes associated with polymyxin-based therapy, which contributed to the relatively favorable economic profile of CAZ-AVI in the model [11].

Overall, current economic evidence suggests that ceftazidime-avibactam may provide economic value in the management of nosocomial pneumonia caused by multidrug-resistant pathogens. Nevertheless, these findings are largely derived from modeling studies and may depend on local epidemiological conditions, healthcare costs, and willingness-to-pay thresholds. Therefore, the economic value of CAZ-AVI should be interpreted within the context of individual healthcare systems.

This review has several limitations that should be acknowledged. First, the number of available studies specifically evaluating CAZ-AVI in VAP remains limited. Second, many of the included studies were economic modeling analyses or observational studies rather than randomized clinical trials. As a result, the findings may be influenced by modeling assumptions or potential confounding factors. Additionally, the included studies were conducted in different healthcare systems with varying antimicrobial resistance patterns and cost structures, which may limit the generalizability of the economic findings. Future research should focus on prospective real-world studies evaluating both clinical outcomes and economic impact of CAZ-AVI in diverse healthcare settings.



Table 2. Articles shorted by study design, Population, Economic Outcomes, Key Findings

No	Country	Study Design	Population (N)	Intervention	Comparator	Economic Outcomes	Key Findings	References
1	Brazil	Economic modeling (Markov model)	Simulated adult ICU patients with CRE/CRPa VAP	CAZ-AVI	Polymyxin B	QALY, ICER	CAZ-AVI has been demonstrated to be a safer and more affordable option, with an ICER BRL 35,298/QALY ratio. In 55% and 89% of the interactions in the PSA, CAZ-AVI was determined to be cost-effective, employing WTP criteria of BRL 40,000 and 120,000/QALY gained, respectively.	[11]
2	Italy	Economic modeling	Simulated HAP/VAP patients	CAZ-AVI	Meropenem	QALY, ICER	CAZ-AVI superior: +0.35 QALY; ICER €3,581/QALY	[13]
3	Colombia	Economic modeling (decision tree)	Simulated patients with CRE Klebsiella	CAZ-AVI	Colistin + Meropenem	QALY, ICER	CAZ-AVI: +1.76 QALY; ICER \$3,317/QALY	[14]
4	Iran	Observational descriptive	1,395 ICU patients	Not specific	Not specific	Antibiotic cost	VAP spent €105,000 on antibiotics	[16]
5	China	Economic modeling (decision tree)	Simulated HAP/VAP patients	CAZ-AVI	Meropenem	QALY, ICER	ICER \$35,328/QALY; borderline cost-effective under Chinese WTP	[15]



5. CONCLUSION

Available evidence suggests that ceftazidime-avibactam is associated with favorable clinical outcomes in the treatment of hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia, particularly in infections caused by carbapenem-resistant organisms. Economic evaluations conducted in several countries also indicate that ceftazidime-avibactam may be a cost-effective treatment option under specific healthcare settings and willingness-to-pay thresholds. However, the current evidence base is largely derived from observational studies and economic modeling analyses. Therefore, the clinical and economic benefits of ceftazidime-avibactam should be interpreted with caution and may vary across healthcare systems. Further prospective studies and real-world evaluations are needed to better clarify its clinical effectiveness and economic value.

6. ACKNOWLEDGMENT

The author wishes to express profound gratitude to the Master Program in Clinical Pharmacy at Universitas Gadjah Mada. Expressions of profound gratitude are directed towards the academic supervisors, whose contributions have proven to be of inestimable value. Their guidance, constructive feedback, and encouragement have been instrumental in facilitating the process of writing.

REFERENCES

- [1] L. Papazian, M. Klompas, and C. E. Luyt, "Ventilator-associated pneumonia in adults: a narrative review," May 01, 2020, *Springer*. doi: 10.1007/s00134-020-05980-0.
- [2] M. I. Restrepo *et al.*, "Economic Burden of Ventilator-Associated Pneumonia Based on Total Resource Utilization," *Infect. Control Hosp. Epidemiol.*, vol. 31, no. 5, pp. 509–515, May 2010, doi: 10.1086/651669.
- [3] F. Howroyd, C. Chacko, A. MacDuff, N. Gautam, B. Pouchet, and B. Tunnicliffe, "Ventilator-associated pneumonia: pathobiological heterogeneity and diagnostic challenges," Dec. 01, 2024, *Nature Research*. doi: 10.1038/s41467-024-50805-z.
- [4] Y. Mo, S. Booraphun, A. Y. Li, P. Domthong, G. Kayastha, and Y. H. Lau, "Individualised, Short-Course Antibiotic Treatment Versus Usual Long-Course Treatment for Ventilator-Associated Pneumonia (REGARD-VAP): A Multicentre, Individually Randomised, Open-Label, Non-Inferiority Trial," *Lancet Respir. Med.*, vol. 12, no. 5, pp. 399–408, May 2024, doi: 10.1016/S2213-2600(23)00418-6.
- [5] X. Xie, J. Lyu, T. Hussain, and M. Li, "Drug prevention and control of ventilator-associated pneumonia," *Front. Pharmacol.*, vol. 10, no. MAR, 2019, doi: 10.3389/fphar.2019.00298.
- [6] N. M. Joseph, S. Sistla, T. K. Dutta, A. S. Badhe, D. Rasitha, and S. C. Parija, "Outcome of ventilator-associated pneumonia: Impact of antibiotic therapy and other factors," *Australasian Medical Journal*, vol. 5, no. 2, pp. 135–140, 2012, doi: 10.4066/AMJ.2012.1004.

Corresponding Author:

Nanang Munif Yasin

Faculty of Pharmacy, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

Jl. Sekip Utara, Sendowo, Sinduadi Kec. Mlati, Kabupaten Sleman, Daerah Istimewa Yogyakarta 55281

email: yasin_nm@ugm.ac.id

This is an open-access article under the [CC BY-SA](#) license.

- [7] A. Tariq *et al.*, "Risk factors and outcomes of inadequate empirical antibiotic therapy in ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis," *Annals of Medicine & Surgery*, vol. 87, no. 6, pp. 3786–3793, Jun. 2025, doi: 10.1097/ms9.0000000000003289.
- [8] M. Bassetti, A. Mularoni, D. R. Giacobbe, N. Castaldo, and A. Vena, "New Antibiotics for Hospital-Acquired Pneumonia and Ventilator-Associated Pneumonia," *Semin. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 43, no. 2, pp. 280–294, Apr. 2022, doi: 10.1055/s-0041-1740605.
- [9] K. Tompkins and D. van Duin, "Treatment for carbapenem-resistant Enterobacterales infections: recent advances and future directions," Oct. 01, 2021, *Springer Science and Business Media Deutschland GmbH*. doi: 10.1007/s10096-021-04296-1.
- [10] P. Gaibani *et al.*, "Resistance to Ceftazidime/Avibactam, Meropenem/Vaborbactam and Imipenem/Relebactam in Gram-Negative MDR Bacilli: Molecular Mechanisms and Susceptibility Testing," May 01, 2022, *MDPI*. doi: 10.3390/antibiotics11050628.
- [11] J. Matuoka, D. V. Pachito, F. Piastrelli, L. Cristina, C. Fehlberg, and H. Alves De Oliveira Junior, "Economic evaluation of ceftazidime-avibactam vs. polymyxin B for treatment of hospital-acquired and ventilator-associated bacterial pneumonia," 2025, doi: 10.17605/OSF.IO/SP2EJ.
- [12] N. Alhamed, M. Hashhoush, R. Al-Omari, M. Alomani, and R. S. AlOmar, "Mortality and clinical outcomes of ceftazidime/avibactam vs best available therapy in treating carbapenem-resistant enterobacterales infections: A retrospective cohort study," *Clin. Epidemiol. Glob. Health*, vol. 34, Jul. 2025, doi: 10.1016/j.cegh.2025.102061.
- [13] E. Tichy *et al.*, "Cost-effectiveness Comparison of Ceftazidime/Avibactam Versus Meropenem in the Empirical Treatment of Hospital-acquired Pneumonia, Including Ventilator-associated Pneumonia, in Italy," *Clin. Ther.*, vol. 42, no. 5, pp. 802–817, May 2020, doi: 10.1016/j.clinthera.2020.03.014.
- [14] F. A. Varón-Vega, E. Lemos, G. N. Castaño, and J. M. Reyes, "Cost-utility analysis of ceftazidime-avibactam versus colistin-meropenem in the treatment of infections due to Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Colombia," *Expert Rev. Pharmacoecon. Outcomes Res.*, vol. 22, no. 2, pp. 235–240, 2022, doi: 10.1080/14737167.2021.1964960.
- [15] H. Mai, Y. Liang, A. Feng, Y. Fu, J. Lyu, and L. Su, "A Cost-Effectiveness Analysis Comparing Ceftazidime-Avibactam with Meropenem for the Treatment of Hospital-Acquired Pneumonia (Including Ventilator-Associated Pneumonia)," Mar. 19, 2024. doi: 10.21203/rs.3.rs-4082842/v1.
- [16] A. Torres *et al.*, "Randomized trial of ceftazidime-avibactam vs meropenem for treatment of hospital-acquired and ventilator-associated bacterial pneumonia (REPROVE): Analyses per US FDA-specified end points," *Open Forum Infect. Dis.*, vol. 6, no. 4, Apr. 2019, doi: 10.1093/ofid/ofz149.
- [17] M. Zolfaghari *et al.*, "Burden of nosocomial infections in intensive care units: Cost of antibiotics, the extra length of stay and mortality rate," *Caspian J. Intern. Med.*, vol. 15, no. 3, pp. 478–483, Jun. 2024, doi: 10.22088/cjim.15.3.478.



- [18] Y. Cai *et al.*, "Cost-effectiveness of a short-course antibiotic treatment strategy for the treatment of ventilator-associated pneumonia: an economic analysis of the REGARD-VAP trial," *Lancet Glob. Health*, vol. 12, no. 12, pp. e2059–e2067, Dec. 2024, doi: 10.1016/S2214-109X(24)00327-9.



Luaran Klinis dan Evaluasi Biaya Ceftazidim-Avibactam Pada Terapi Pneumonia didapat di Rumah Sakit dan Pneumonia akibat Pemakaian Ventilator: Tinjauan Naratif

Clinical Outcomes and Economic Evaluation of Ceftazidime-avibactam in Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia : A Narrative Review

Ayunda Nur Hidayatiningsih¹, Nanang Munif Yasin^{2*}, Tri Murti Andayani²

¹Faculty of Pharmacy, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia

²Department of Pharmacology and Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia

Article Info	ABSTRAK
Article history: Received mm dd, yyyy Revised mm dd, yyyy Accepted mm dd, yyyy	Pneumonia terkait ventilator (VAP) memiliki angka morbiditas, mortalitas, dan beban biaya kesehatan yang tinggi, terutama jika disebabkan oleh <i>Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae</i> (CRE). Selama ini, terapi standar menggunakan meropenem atau kolistin. Namun, ceftazidime-avibactam (CAZ-AVI) muncul sebagai alternatif potensial. Tujuan tinjauan naratif ini adalah untuk menilai efektivitas klinis serta dampak ekonomis penggunaan CAZ-AVI. Penelusuran literatur dilakukan melalui basis data PubMed, ScienceDirect, Google Scholar, dan Scopus untuk publikasi dari tahun 2015 hingga Juli 2025. Studi yang memenuhi syarat meliputi uji coba acak, studi observasional, dan analisis pemodelan ekonomi yang mengevaluasi CAZ-AVI pada pasien dengan HAP/VAP atau infeksi yang disebabkan oleh organisme resisten karbapenem. Studi observasional melaporkan bahwa CAZ-AVI dikaitkan dengan penurunan angka kematian dibandingkan dengan beberapa rejimen konvensional. Analisis pemodelan ekonomi menunjukkan bahwa CAZ-AVI hemat biaya, dengan rasio efektivitas biaya inkremental (ICER) berkisar dari USD 3.317 hingga USD 35.328 per tahun kehidupan yang disesuaikan kualitas (QALY). CAZ-AVI dapat memberikan hasil klinis yang menguntungkan dan potensi nilai ekonomi dalam pengobatan HAP/VAP, khususnya pada infeksi yang disebabkan oleh organisme resisten. Namun, temuan ini sebagian besar berasal dari studi observasional dan model ekonomi. Oleh karena itu, studi klinis lebih lanjut diperlukan untuk mendefinisikan dampak klinis dan ekonominya dengan lebih baik.
Kata kunci Ceftazidim-avibactam VAP Efektivitas biaya Luaran klinis	ABSTRACT Ventilator-associated pneumonia (VAP) is associated with high morbidity, mortality, and substantial healthcare costs, particularly when caused by carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE). Conventional treatment strategies have primarily relied on antibiotics such as meropenem or colistin. However, ceftazidime-avibactam (CAZ-AVI) has emerged as a potential alternative therapeutic option. The objective of this narrative review was to evaluate the clinical effectiveness and economic impact of CAZ-AVI therapy. A literature search was conducted using PubMed, ScienceDirect, Google Scholar, and Scopus for studies published between 2015 and July 2025. Eligible studies included randomized controlled trials, observational studies, and economic modeling analyses evaluating CAZ-AVI in patients with hospital-acquired pneumonia (HAP), ventilator-associated pneumonia (VAP), or infections caused by carbapenem-resistant organisms. Observational studies reported that CAZ-AVI therapy was associated with lower mortality compared with several conventional treatment regimens. Economic modeling analyses indicated that CAZ-AVI may be cost-effective, with incremental cost-effectiveness ratios (ICERs) ranging from USD 3,317 to USD 35,328 per quality-adjusted life year (QALY) gained. CAZ-AVI may provide favorable clinical outcomes and potential economic value in the treatment of HAP/VAP, particularly in infections caused by resistant pathogens. However, these findings are largely derived from observational studies and economic modeling analyses. Therefore, further clinical studies are required to better define its clinical and economic impact.
Keywords: Ceftazidim-avibactam VAP Cost-effectiveness Clinical outcomes	

7. PENDAHULUAN

Ventilator-Associated Pneumonia (VAP) merupakan bentuk pneumonia yang serius yang terjadi pada pasien yang menggunakan ventilasi mekanik selama lebih dari 48 jam [1]. Kondisi ini merupakan salah satu beban utama di unit perawatan intensif (ICU), baik dari sisi klinis maupun ekonomi [2]. Insidensi VAP menunjukkan variasi yang cukup besar. Data epidemiologi menunjukkan bahwa angka kejadian VAP berkisar antara 2 hingga 16 kasus per 1.000 hari penggunaan ventilator, dengan prevalensi sekitar 18%,



dan dapat memengaruhi 5–40% pasien yang menggunakan ventilasi mekanik [3]. Angka mortalitas akibat VAP juga cukup tinggi dan dalam banyak kasus dapat melebihi 30% [4]. VAP berkaitan dengan peningkatan lama rawat inap di rumah sakit, peningkatan biaya pelayanan kesehatan, serta tingginya angka kematian, terutama pada negara dengan sumber daya terbatas. Terapi antibiotik tetap menjadi dasar utama dalam penatalaksanaan VAP [5]. Namun demikian, meningkatnya prevalensi patogen *multidrug-resistant* (MDR) telah menjadi tantangan besar dalam terapi yang efektif. Pemberian antibiotik yang tidak tepat atau terlambat diketahui berhubungan kuat dengan luaran klinis yang buruk [6], [7]. Di antara berbagai regimen antibiotik yang digunakan, meropenem, suatu karbapenem spektrum luas, serta ceftazidime-avibactam (CAZ-AVI), kombinasi baru β -laktam dan β -laktamase inhibitor, banyak digunakan dalam pengobatan VAP yang disebabkan oleh bakteri Gram-negatif resisten [8].

Meskipun rekomendasi klinis mendukung penggunaan kedua obat tersebut, penelitian masih terus dilakukan untuk mengevaluasi efektivitas klinis dan implikasi biaya dari masing-masing terapi. Berbeda dengan meropenem yang sering digunakan sebagai terapi lini pertama namun menghadapi peningkatan angka resistensi, ceftazidime-avibactam telah menunjukkan aktivitas yang kuat terhadap karbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) [9]. CAZ-AVI mengombinasikan sefalosporin generasi ketiga dengan *inhibitor β -laktamase non- β -laktam* sehingga memberikan spektrum aktivitas yang luas terhadap bakteri MDR [10]. Kehadiran agen baru ini memberikan harapan baru dalam penatalaksanaan VAP, khususnya pada kondisi di mana terapi konvensional menjadi kurang efektif. Evaluasi terhadap efektivitas klinis dan kelayakan ekonomi penggunaan CAZ-AVI menjadi penting untuk mendukung penggunaan antibiotik yang rasional serta membantu perencanaan kebijakan kesehatan.

Dalam beberapa tahun terakhir, sejumlah penelitian telah mengevaluasi luaran klinis dan nilai ekonomi penggunaan CAZ-AVI dalam penatalaksanaan pneumonia nosokomial serta infeksi yang disebabkan oleh organisme resisten karbapenem. Namun demikian, bukti yang tersedia berasal dari berbagai jenis penelitian yang heterogen, termasuk uji klinis teracak, studi observasional, serta analisis pemodelan ekonomi yang dilakukan dalam berbagai sistem pelayanan kesehatan. Oleh karena itu, diperlukan sintesis komprehensif dari bukti yang ada untuk memahami secara lebih baik manfaat klinis dan implikasi ekonomi dari terapi ini. Dengan demikian, tinjauan naratif ini bertujuan untuk merangkum dan mengevaluasi secara kritis bukti ilmiah terkait luaran klinis serta evaluasi ekonomi penggunaan CAZ-AVI dalam pengobatan HAP/VAP.

8. METODE

Desain Penelitian

Penelitian ini dilakukan dalam bentuk tinjauan naratif yang bertujuan untuk merangkum bukti ilmiah terkait luaran klinis dan evaluasi ekonomi penggunaan CAZ-AVI pada pengobatan HAP/VAP. Tinjauan ini disusun dengan mengacu pada *Scale for the Assessment of Narrative Review Articles* (SANRA) untuk memastikan kualitas metodologis yang baik. Penelusuran literatur dilakukan melalui empat basis data elektronik, yaitu PubMed, Scopus, ScienceDirect, dan Google Scholar. Artikel yang disertakan dalam tinjauan ini merupakan publikasi yang diterbitkan antara Januari 2015 hingga Juli 2025. Kata kunci yang digunakan dalam strategi pencarian meliputi “ceftazidime-avibactam”, “ventilator-associated pneumonia”, “hospital-acquired pneumonia”, “clinical outcomes”,



dan “cost-effectiveness.” Artikel yang relevan diidentifikasi melalui proses penyaringan judul dan abstrak, kemudian dilanjutkan dengan evaluasi teks lengkap untuk menentukan kelayakan artikel.

Kriteria Eligibilitas

Kriteria inklusi dalam penelitian ini meliputi studi yang mengevaluasi penggunaan CAZ-AVI pada HAP/VAP, atau infeksi yang disebabkan oleh patogen resisten karbapenem; melaporkan luaran klinis (mortalitas, clinical cure, atau nefrotoksisitas) maupun luaran ekonomi (*incremental cost-effectiveness ratio/ICER, quality-adjusted life years/QALY*, atau biaya pelayanan kesehatan); tersedia dalam teks lengkap berbahasa Inggris; memiliki desain penelitian berupa uji klinis teracak, studi observasional, atau studi evaluasi ekonomi; serta dipublikasikan pada periode 2015–2025. Kriteria eksklusi meliputi laporan kasus atau komentar naratif, studi yang hanya membahas antibiotik pada model hewan atau penelitian *in vitro*, studi yang tidak melaporkan luaran klinis maupun ekonomi yang relevan, serta artikel yang tidak tersedia dalam bahasa Inggris.

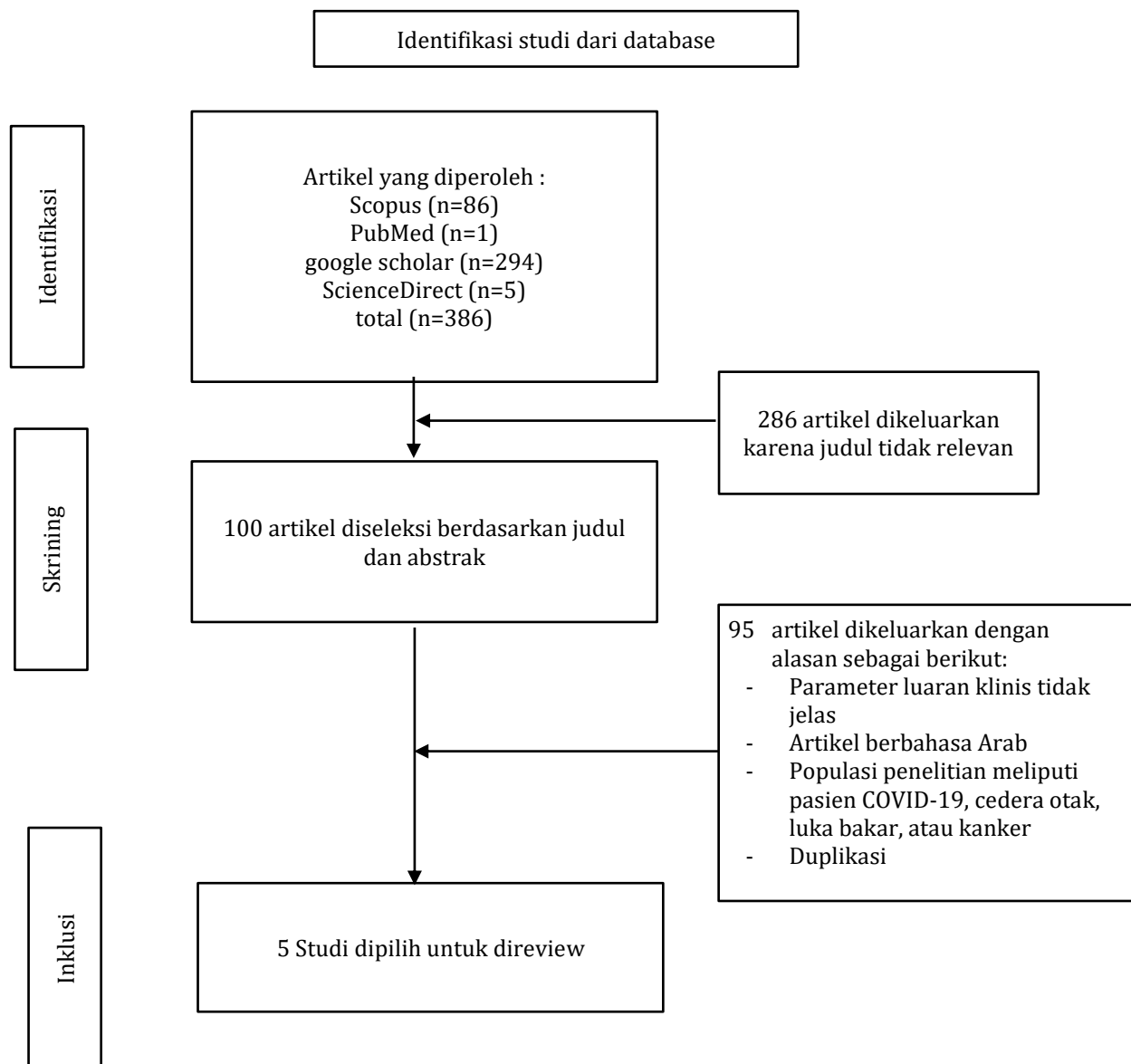
Ekstraksi Data

Data dari studi yang memenuhi kriteria inklusi diekstraksi menggunakan formulir ekstraksi data yang telah distandarisasi. Informasi yang dikumpulkan meliputi desain penelitian, negara penelitian, karakteristik populasi studi, intervensi, komparator, luaran klinis yang dilaporkan, serta hasil evaluasi ekonomi. Temuan dari studi-studi yang diikutsertakan kemudian disintesis secara deskriptif.

9. HASIL

Bagan alur pada Gambar 1 menggambarkan proses penelusuran literatur dan seleksi studi yang dilakukan dalam tinjauan naratif ini. Proses dimulai dengan identifikasi 386 artikel yang diperoleh dari empat basis data utama, yaitu Scopus, PubMed, Google Scholar, dan ScienceDirect. Pada tahap penyaringan awal, sebanyak 286 artikel dikeluarkan karena judulnya tidak relevan dengan topik penelitian, sehingga tersisa 100 artikel. Artikel-artikel yang tersisa kemudian melalui proses penyaringan yang lebih lanjut berdasarkan judul dan abstrak untuk memastikan relevansinya dengan tujuan penelitian. Diagram tersebut juga menunjukkan bahwa 10 artikel diidentifikasi sebagai duplikat dan kemudian dikeluarkan dari analisis. Dengan demikian, sebanyak 90 artikel teks lengkap ditinjau untuk menentukan kelayakannya pada tahap berikutnya. Dari 90 artikel teks lengkap yang dievaluasi, sebanyak 83 artikel dikeluarkan karena berbagai alasan, antara lain tidak melaporkan luaran klinis yang jelas, adanya kendala bahasa (misalnya artikel berbahasa Arab), serta populasi penelitian yang tidak memenuhi kriteria inklusi. Pada akhirnya, lima studi memenuhi seluruh kriteria yang telah ditetapkan dan dimasukkan ke dalam analisis akhir.





Gambar 1. Diagram alur penelusuran literatur dan proses seleksi studi dalam tinjauan naratif

Tabel 1. Artikel yang diklasifikasikan berdasarkan desain penelitian, populasi, luaran klinis, dan temuan utama

No	Negara	Desain Studi	Populasi	Intervensi	Pembandingan	Luaran Klinis	Temuan Utama	Referensi
1	Brazil	Pemodelan ekonomi (Markov model)	Pasien dewasa ICU yang disimulasikan dengan VAP akibat CRE/CRPa	CAZ-AVI	Polymyxin B	<i>28-day mortality, nefrotoksitas</i>	CAZ-AVI dikaitkan dengan mortalitas dan nefrotoksitas yang lebih rendah dibandingkan regimen berbasis polimiksin	[11]
2	Saudi Arabia	Studi kohort retrospektif	157 pasien dengan infeksi RE	CAZ-AVI	Terapi yang terseida	<i>14-day mortality dan 30-day mortality</i>	CAZ-AVI dikaitkan dengan penurunan mortalitas 14 hari (HR = 0,46), namun tidak terdapat perbedaan signifikan pada mortalitas 30 hari.	[12]
3	Italia	Model ekonomi berbasis data uji klinis teracak (RCT)	Pasien HAP/VAP yang disimulasikan	CAZ-AVI	Meropenem	<i>Clinical cure, life years</i>	Dibandingkan dengan meropenem yang diikuti kolistin dan meropenem dosis tinggi, ceftazidime-avibactam (CAZ-AVI) menunjukkan luaran klinis yang lebih baik, termasuk tingkat kesembuhan yang lebih tinggi (72,42% vs 58,90%), angka mortalitas di rumah sakit yang lebih rendah (16,32% vs 20,54%), serta peningkatan life-years dan QALYs. Namun, CAZ-AVI juga dikaitkan dengan tingkat kejadian efek samping yang sedikit lebih tinggi (8,66% vs 5,02%).	[13]
4	Colombia	Model ekonomi (decision tree)	Pasien dengan infeksi klebsiella CRE	CAZ-AVI	Colistin + Meropenem	<i>30-day mortality</i>	CAZ-AVI dikaitkan dengan penurunan mortalitas serta berkurangnya kebutuhan terapi antibiotik tambahan. Dalam kohort simulasi sebanyak 1.000 pasien, penggunaan CAZ-AVI diperkirakan dapat mencegah sekitar 228 kematian	[14]
5	Cina	Studi pemodelan ekonomi	Pasien HAP/VAP yang disimulasikan	CAZ-AVI	Meropenem	<i>Cure rate, mortality</i>	Regimen CAZ-AVI menunjukkan efektivitas klinis yang sedikit lebih baik dibandingkan regimen meropenem, dengan peningkatan tingkat kesembuhan sebesar 3,35% serta penurunan lama rawat inap sekitar 0,1 hari.	[15]

10. PEMBAHASAN

Efektivitas klinis ceftazidime-avibactam pada HAP/VAP

Ceftazidime-avibactam (CAZ-AVI) telah berkembang sebagai salah satu pilihan terapi yang penting dalam penatalaksanaan hospital-acquired pneumonia (HAP) dan ventilator-associated pneumonia (VAP), khususnya pada infeksi yang disebabkan oleh bakteri Gram-negatif multiresisten. Sejumlah penelitian, baik uji klinis teracak maupun studi observasional, telah mengevaluasi efektivitas klinis kombinasi antibiotik ini dalam pengobatan infeksi nosokomial yang berat. Uji klinis teracak REPROVE menunjukkan bahwa ceftazidime-avibactam tidak inferior dibandingkan meropenem dalam mencapai clinical cure serta luaran mortalitas pada pasien dengan HAP dan VAP. Hasil ini menunjukkan bahwa CAZ-AVI dapat menjadi alternatif terapi empiris pada pneumonia nosokomial yang disebabkan oleh bakteri Gram-negatif, terutama pada kondisi dengan peningkatan prevalensi resistensi terhadap karbapenem [13].

Selain uji klinis teracak, studi observasional juga melaporkan hasil yang mendukung penggunaan CAZ-AVI pada infeksi yang disebabkan oleh carbapenem-resistant Enterobacterales (CRE). Sebuah studi kohort retrospektif di Arab Saudi melaporkan bahwa terapi CAZ-AVI berhubungan dengan penurunan risiko mortalitas 14 hari dibandingkan dengan best available therapy (BAT), dengan nilai hazard ratio sebesar 0,45. Temuan ini menunjukkan bahwa CAZ-AVI berpotensi meningkatkan luaran klinis pada pasien dengan infeksi CRE, meskipun desain observasional penelitian tersebut membatasi kemampuan untuk menyimpulkan hubungan kausal secara langsung [12].

Secara keseluruhan, bukti klinis yang tersedia menunjukkan bahwa CAZ-AVI memiliki efektivitas klinis yang sebanding dengan terapi antibiotik konvensional dan berpotensi memberikan manfaat tambahan pada infeksi yang disebabkan oleh patogen resisten karbapenem. Namun demikian, penelitian prospektif dan studi dunia nyata masih diperlukan untuk memperkuat bukti mengenai efektivitas komparatif terapi ini dalam berbagai kondisi klinis.

Perbandingan dengan terapi berbasis kolistin

Secara historis, antibiotik golongan polimiksin, seperti kolistin dan polymyxin B, telah digunakan sebagai terapi lini terakhir untuk infeksi yang disebabkan oleh bakteri Gram-negatif resisten karbapenem. Namun demikian, penggunaan antibiotik ini sering dibatasi oleh risiko nefrotoksisitas yang tinggi serta efektivitas klinis yang terbatas pada beberapa kondisi. Beberapa studi klinis dan evaluasi ekonomi yang membandingkan CAZ-AVI dengan regimen berbasis polimiksin menunjukkan bahwa CAZ-AVI berpotensi memberikan luaran klinis dan profil keamanan yang lebih baik. Sebuah studi evaluasi ekonomi yang dilakukan di Brasil melaporkan bahwa penggunaan CAZ-AVI pada pasien dengan ventilator-associated pneumonia berhubungan dengan penurunan mortalitas dan kejadian nefrotoksisitas dibandingkan terapi polymyxin B. Perbaikan luaran klinis ini berkontribusi pada peningkatan quality-adjusted life years (QALY), sehingga mendukung potensi nilai klinis CAZ-AVI meskipun biaya obatnya relatif lebih tinggi [11].

Profil keamanan dan pertimbangan resistensi Ceftazidime-Avibactam (CAZ-AVI)



Ceftazidime-avibactam (CAZ-AVI) menunjukkan profil keamanan yang baik, terutama bila dibandingkan dengan agen konvensional seperti kolistin dan polimiksin, yang sering digunakan untuk mengobati infeksi yang disebabkan oleh organisme resisten karbapenem. Salah satu keunggulan utama CAZ-AVI adalah risiko nefrotoksisitas yang lebih rendah. Terapi berbasis kolistin, meskipun secara historis digunakan sebagai terapi standar untuk infeksi Gram-negatif multiresisten, telah diketahui memiliki risiko tinggi menyebabkan cedera ginjal akut. Hal ini memiliki implikasi klinis yang penting, terutama pada pasien kritis yang sudah memiliki risiko disfungsi organ[11].

CAZ-AVI juga memiliki efektivitas yang baik terhadap berbagai bakteri Gram-negatif resisten, termasuk strain *Klebsiella pneumoniae* yang memproduksi enzim karbapenemase OXA-48 dan KPC. Karakteristik ini menjadikan CAZ-AVI sebagai pilihan terapi yang penting dalam praktik klinis. Mekanisme resistensi tersebut semakin banyak ditemukan secara global dan menimbulkan tantangan besar dalam penatalaksanaan VAP dan infeksi nosokomial lainnya. Sebagai contoh, di Arab Saudi, *Klebsiella pneumoniae* penghasil OXA-48 telah diidentifikasi sebagai penyebab dominan infeksi CRE, sehingga menekankan pentingnya ketersediaan terapi yang mampu mengatasi enzim tersebut. Komponen avibactam dalam CAZ-AVI mampu menghambat β -laktamase kelas A, kelas C, dan beberapa kelas D, sehingga membantu mengatasi kebutuhan terapi yang penting tersebut[12].

Meskipun memiliki berbagai keunggulan, munculnya resistensi terhadap CAZ-AVI tetap menjadi perhatian yang perlu diwaspadai. Resistensi dapat berkembang selama terapi, terutama akibat mutasi pada protein porin atau peningkatan aktivitas efflux pump pada beberapa strain bakteri. Namun demikian, dibandingkan dengan karbapenem dan kolistin, CAZ-AVI tampaknya memiliki laju seleksi resistensi yang lebih lambat dan tetap efektif terhadap banyak strain bakteri yang telah resisten terhadap agen konvensional [15]. Oleh karena itu, penerapan program pengendalian penggunaan antibiotik (antimicrobial stewardship) serta pemantauan pola resistensi secara berkelanjutan sangat penting untuk mempertahankan efektivitas terapi ini dan mencegah perkembangan resistensi bakteri.

Secara keseluruhan, CAZ-AVI menawarkan kombinasi efektivitas dan keamanan yang baik, sehingga menjadi salah satu pilihan terapi yang menjanjikan dalam pengobatan infeksi nosokomial berat, termasuk hospital-acquired pneumonia dan ventilator-associated pneumonia, yang disebabkan oleh patogen Gram-negatif resisten. Tingkat toksisitas yang lebih rendah, khususnya terhadap fungsi ginjal, serta spektrum aktivitas yang luas terhadap mekanisme resistensi penting seperti OXA-48 dan KPC, semakin memperkuat peran CAZ-AVI dalam terapi antimikroba modern. Meskipun demikian, pemantauan pola resistensi dan penggunaan antibiotik secara rasional tetap menjadi faktor penting untuk mempertahankan efektivitas klinisnya serta mencegah munculnya resistensi di masa mendatang.

Economic evaluation and cost-effectiveness of Ceftazidime-Avibactam (CAZ-AVI)



Ceftazidime-avibactam (CAZ-AVI) telah banyak dievaluasi terkait efektivitas klinis dan nilai ekonominya dalam pengobatan hospital-acquired pneumonia (HAP), termasuk ventilator-associated pneumonia (VAP). Beberapa analisis cost-effectiveness telah menilai nilai ekonomi penggunaan ceftazidime-avibactam pada pasien dengan HAP dan VAP, khususnya pada kondisi dengan prevalensi patogen resisten karbapenem yang tinggi sebagaimana ditunjukkan pada Tabel 2. Uji klinis REPROVE, yang menunjukkan bahwa CAZ-AVI tidak inferior secara klinis dibandingkan meropenem, menjadi dasar bagi beberapa model ekonomi yang mengevaluasi implikasi biaya dari masing-masing strategi terapi [13]. Sebuah analisis cost-effectiveness terhadap terapi infeksi yang disebabkan oleh carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) dilakukan di Italia. Analisis tersebut membandingkan urutan terapi konvensional berupa meropenem yang diikuti dengan kolistin dan meropenem dosis tinggi dengan urutan terapi menggunakan CAZ-AVI yang diikuti oleh kolistin dan meropenem dosis tinggi. Model tersebut menunjukkan bahwa CAZ-AVI meningkatkan clinical cure rate sebesar 13,52%, mengurangi lama rawat inap di rumah sakit sebesar 0,4 hari per pasien, serta menghasilkan peningkatan 0,195 life-years dan 0,350 quality-adjusted life years (QALYs). Nilai incremental cost-effectiveness ratio (ICER) yang dihasilkan adalah €3.581 per QALY, yang jauh lebih rendah dibandingkan ambang willingness-to-pay di Italia sebesar €30.000 per QALY. Temuan ini menunjukkan bahwa CAZ-AVI berpotensi menjadi strategi terapi yang cost-effective dalam sistem pelayanan kesehatan di Italia [13].

Sebuah model ekonomi berbasis decision tree yang dilakukan di China juga mengevaluasi cost-effectiveness CAZ-AVI dibandingkan dengan meropenem menggunakan data resistensi antimikroba dari praktik klinis nyata. Analisis dasar (base-case analysis) menunjukkan nilai ICER sebesar \$35.328,2 per QALY, yang sedikit lebih rendah dibandingkan ambang willingness-to-pay di China sebesar \$36.598 per QALY. Analisis sensitivitas menunjukkan bahwa tingkat prevalensi resistensi antibiotik memiliki pengaruh yang signifikan terhadap hasil cost-effectiveness, sehingga nilai ekonomi CAZ-AVI dapat lebih besar pada wilayah dengan tingkat resistensi karbapenem yang tinggi [15]. Evaluasi ekonomi di wilayah Amerika Latin juga menilai nilai penggunaan CAZ-AVI dalam pengobatan infeksi yang disebabkan oleh organisme resisten karbapenem. Di Kolombia, analisis cost-utility yang membandingkan CAZ-AVI dengan regimen kolistin-meropenem melaporkan adanya peningkatan sebesar 1,76 QALY per pasien dengan nilai ICER sebesar \$3.317 per QALY. Meskipun nilai ICER ini sedikit melebihi ambang willingness-to-pay nasional sebesar \$2.438, analisis tersebut menunjukkan bahwa CAZ-AVI berpotensi memberikan manfaat kesehatan tambahan dibandingkan terapi berbasis kolistin, khususnya pada infeksi yang disebabkan oleh patogen resisten [14]. Demikian pula, analisis cost-effectiveness yang dilakukan di Brasil membandingkan CAZ-AVI dengan polymyxin B dalam pengobatan ventilator-associated pneumonia yang disebabkan oleh patogen Gram-negatif resisten. Analisis tersebut menghasilkan nilai ICER sebesar BRL 35.298,65 per QALY. Hasil ini sebagian dipengaruhi oleh tingginya kejadian nefrotoksitas serta luaran kelangsungan hidup yang lebih buruk pada terapi berbasis polimiksin, yang pada akhirnya memberikan profil ekonomi yang lebih menguntungkan bagi CAZ-AVI dalam model tersebut [11].



Secara keseluruhan, bukti ekonomi yang tersedia menunjukkan bahwa ceftazidime–avibactam berpotensi memberikan nilai ekonomi yang baik dalam pengelolaan pneumonia nosokomial yang disebabkan oleh patogen multiresisten. Namun demikian, sebagian besar temuan tersebut berasal dari studi pemodelan ekonomi dan dapat dipengaruhi oleh kondisi epidemiologi lokal, biaya pelayanan kesehatan, serta ambang willingness-to-pay di masing-masing negara. Oleh karena itu, nilai ekonomi CAZ-AVI perlu diinterpretasikan dalam konteks sistem pelayanan kesehatan yang spesifik.

Tinjauan ini memiliki beberapa keterbatasan yang perlu dipertimbangkan. Pertama, jumlah studi yang secara khusus mengevaluasi CAZ-AVI pada ventilator-associated pneumonia masih terbatas. Kedua, sebagian besar studi yang disertakan merupakan analisis pemodelan ekonomi atau studi observasional, bukan uji klinis teracak. Akibatnya, hasil penelitian dapat dipengaruhi oleh asumsi model atau faktor perancu yang tidak sepenuhnya dapat dikendalikan. Selain itu, studi-studi yang dianalisis dilakukan dalam sistem pelayanan kesehatan yang berbeda dengan pola resistensi antimikroba dan struktur biaya yang bervariasi, sehingga dapat membatasi generalisasi temuan ekonomi yang diperoleh. Penelitian selanjutnya diharapkan dapat berfokus pada studi prospektif berbasis praktik klinis nyata yang mengevaluasi baik luaran klinis maupun dampak ekonomi penggunaan CAZ-AVI dalam berbagai sistem pelayanan kesehatan.



Tabel 2. Artikel yang diklasifikasikan berdasarkan desain penelitian, populasi, luaran ekonomi, dan temuan utama

No	Country	Study Design	Population	Intervention	Comparator	Economic Outcomes	Key Findings	References
1	Brazil	Pemodelan ekonomi (Markov model)	Pasien ICU dewasa yang disimulasikan dengan VAP akibat CRE/CRPa	CAZ-AVI	Polymyxin B	QALY, ICER	CAZ-AVI menunjukkan profil keamanan yang lebih baik dan dinilai cost-effective dengan nilai ICER sebesar BRL 35.298/QALY. Pada analisis sensitivitas probabilistik (PSA), CAZ-AVI dinilai cost-effective pada 55% dan 89% simulasi dengan menggunakan ambang willingness-to-pay (WTP) masing-masing sebesar BRL 40.000 dan BRL 120.000 per QALY.	[11]
2	Italia	Pemodelan ekonomi	Pasien HAP/VAP yang disimulasikan	CAZ-AVI	Meropenem	QALY, ICER	CAZ-AVI menunjukkan hasil yang lebih baik dengan tambahan sebesar +0,35 QALY dan nilai ICER sebesar €3.581/QALY.	[13]
3	Colombia	Pemodelan ekonomi (decision tree)	Pasien dengan infeksi Klebsiella CRE yang disimulasikan	CAZ-AVI	Colistin + Meropenem	QALY, ICER	CAZ-AVI memberikan tambahan sebesar +1,76 QALY dengan nilai ICER sebesar \$3.317/QALY.	[14]
5	Cina	Pemodelan ekonomi (decision tree)	Pasien HAP/VAP yang disimulasikan	CAZ-AVI	Meropenem	QALY, ICER	ICER \$35.328/QALY; mendekati cost-effective berdasarkan ambang WTP di China.	[15]



11. KESIMPULAN

Bukti yang tersedia menunjukkan bahwa ceftazidime-avibactam berhubungan dengan luaran klinis yang baik dalam pengobatan hospital-acquired pneumonia (HAP) dan ventilator-associated pneumonia (VAP). terutama pada infeksi yang disebabkan oleh organisme resisten karbapenem. Evaluasi ekonomi yang dilakukan di beberapa negara juga menunjukkan bahwa ceftazidime-avibactam berpotensi menjadi pilihan terapi yang cost-effective dalam kondisi sistem pelayanan kesehatan tertentu serta berdasarkan ambang willingness-to-pay yang berlaku. Namun demikian, sebagian besar bukti yang tersedia saat ini masih berasal dari studi observasional dan analisis pemodelan ekonomi. Oleh karena itu, manfaat klinis dan ekonomi dari penggunaan ceftazidime-avibactam perlu diinterpretasikan secara hati-hati dan dapat berbeda pada setiap sistem pelayanan kesehatan. Penelitian prospektif lebih lanjut serta evaluasi berbasis praktik klinis nyata masih diperlukan untuk memperjelas efektivitas klinis dan nilai ekonomi terapi ini.

12. UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada Program Studi Magister Farmasi Klinik Universitas Gadjah Mada. Ucapan terima kasih juga disampaikan kepada para dosen pembimbing yang telah memberikan kontribusi yang sangat berharga. Bimbingan, masukan yang konstruktif, serta dukungan yang diberikan telah sangat membantu dalam proses penyusunan dan penulisan artikel ini.

PUSTAKA

- [1] L. Papazian, M. Klompas, and C. E. Luyt, "Ventilator-associated pneumonia in adults: a narrative review," May 01, 2020, *Springer*. doi: 10.1007/s00134-020-05980-0.
- [2] M. I. Restrepo *et al.*, "Economic Burden of Ventilator-Associated Pneumonia Based on Total Resource Utilization," *Infect. Control Hosp. Epidemiol.*, vol. 31, no. 5, pp. 509–515, May 2010, doi: 10.1086/651669.
- [3] F. Howroyd, C. Chacko, A. MacDuff, N. Gautam, B. Pouchet, and B. Tunnicliffe, "Ventilator-associated pneumonia: pathobiological heterogeneity and diagnostic challenges," Dec. 01, 2024, *Nature Research*. doi: 10.1038/s41467-024-50805-z.
- [4] Y. Mo, S. Booraphun, A. Y. Li, P. Domthong, G. Kayastha, and Y. H. Lau, "Individualised, Short-Course Antibiotic Treatment Versus Usual Long-Course Treatment for Ventilator-Associated Pneumonia (REGARD-VAP): A Multicentre, Individually Randomised, Open-Label, Non-Inferiority Trial," *Lancet Respir. Med.*, vol. 12, no. 5, pp. 399–408, May 2024, doi: 10.1016/S2213-2600(23)00418-6.
- [5] X. Xie, J. Lyu, T. Hussain, and M. Li, "Drug prevention and control of ventilator-associated pneumonia," *Front. Pharmacol.*, vol. 10, no. MAR, 2019, doi: 10.3389/fphar.2019.00298.
- [6] N. M. Joseph, S. Sistla, T. K. Dutta, A. S. Badhe, D. Rasitha, and S. C. Parija, "Outcome of ventilator-associated pneumonia: Impact of antibiotic therapy and other factors," *Australasian Medical Journal*, vol. 5, no. 2, pp. 135–140, 2012, doi: 10.4066/AMJ.2012.1004.
- [7] A. Tariq *et al.*, "Risk factors and outcomes of inadequate empirical antibiotic therapy in ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis," *Annals of Medicine & Surgery*, vol. 87, no. 6, pp. 3786–3793, Jun. 2025, doi: 10.1097/ms9.0000000000003289.
- [8] M. Bassetti, A. Mularoni, D. R. Giacobbe, N. Castaldo, and A. Vena, "New Antibiotics for Hospital-Acquired Pneumonia and Ventilator-Associated Pneumonia," *Semin. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 43, no. 2, pp. 280–294, Apr. 2022, doi: 10.1055/s-0041-1740605.

- [9] K. Tompkins and D. van Duin, "Treatment for carbapenem-resistant Enterobacterales infections: recent advances and future directions," Oct. 01, 2021, *Springer Science and Business Media Deutschland GmbH*. doi: 10.1007/s10096-021-04296-1.
- [10] P. Gaibani *et al.*, "Resistance to Ceftazidime/Avibactam, Meropenem/Vaborbactam and Imipenem/Relebactam in Gram-Negative MDR Bacilli: Molecular Mechanisms and Susceptibility Testing," May 01, 2022, *MDPI*. doi: 10.3390/antibiotics11050628.
- [11] J. Matuoka, D. V. Pachito, F. Piastrelli, L. Cristina, C. Fehlberg, and H. Alves De Oliveira Junior, "Economic evaluation of ceftazidime-avibactam vs. polymyxin B for treatment of hospital-acquired and ventilator-associated bacterial pneumonia," 2025, doi: 10.17605/OSF.IO/SP2EJ.
- [12] N. Alhamed, M. Hashhoush, R. Al-Omari, M. Alomani, and R. S. AlOmar, "Mortality and clinical outcomes of ceftazidime/avibactam vs best available therapy in treating carbapenem-resistant enterobacterales infections: A retrospective cohort study," *Clin. Epidemiol. Glob. Health*, vol. 34, Jul. 2025, doi: 10.1016/j.cegh.2025.102061.
- [13] E. Tichy *et al.*, "Cost-effectiveness Comparison of Ceftazidime/Avibactam Versus Meropenem in the Empirical Treatment of Hospital-acquired Pneumonia, Including Ventilator-associated Pneumonia, in Italy," *Clin. Ther.*, vol. 42, no. 5, pp. 802–817, May 2020, doi: 10.1016/j.clinthera.2020.03.014.
- [14] F. A. Varón-Vega, E. Lemos, G. N. Castaño, and J. M. Reyes, "Cost-utility analysis of ceftazidime-avibactam versus colistin-meropenem in the treatment of infections due to Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Colombia," *Expert Rev. Pharmacoecon. Outcomes Res.*, vol. 22, no. 2, pp. 235–240, 2022, doi: 10.1080/14737167.2021.1964960.
- [15] H. Mai, Y. Liang, A. Feng, Y. Fu, J. Lyu, and L. Su, "A Cost-Effectiveness Analysis Comparing Ceftazidime-Avibactam with Meropenem for the Treatment of Hospital-Acquired Pneumonia (Including Ventilator-Associated Pneumonia)," Mar. 19, 2024. doi: 10.21203/rs.3.rs-4082842/v1.
- [16] A. Torres *et al.*, "Randomized trial of ceftazidime-avibactam vs meropenem for treatment of hospital-acquired and ventilator-associated bacterial pneumonia (REPROVE): Analyses per US FDA-specified end points," *Open Forum Infect. Dis.*, vol. 6, no. 4, Apr. 2019, doi: 10.1093/ofid/ofz149.
- [17] M. Zolfaghari *et al.*, "Burden of nosocomial infections in intensive care units: Cost of antibiotics, the extra length of stay and mortality rate," *Caspian J. Intern. Med.*, vol. 15, no. 3, pp. 478–483, Jun. 2024, doi: 10.22088/cjim.15.3.478.
- [18] Y. Cai *et al.*, "Cost-effectiveness of a short-course antibiotic treatment strategy for the treatment of ventilator-associated pneumonia: an economic analysis of the REGARD-VAP trial," *Lancet Glob. Health*, vol. 12, no. 12, pp. e2059–e2067, Dec. 2024, doi: 10.1016/S2214-109X(24)00327-9.



Faktor-Faktor yang Berhubungan dengan Pemakaian Kontrasepsi KB Suntik pada Peningkatan Tekanan Darah di Wilayah Puskesmas Geneng Ngawi

Factors Associated with The Use of Injectable Contraception on Increased Blood Pressure in The Geneng Community Ngawi Community Health Center Area

Dela Alfina^{1*}, Samuel Budi Harsono L.¹, Santi Dwi Astuti¹

¹Faculty of Pharmacy, Universitas Setia Budi Surakarta, Surakarta, Indonesia

Article Info	ABSTRAK
Article history: Received 02 18, 2026 Revised 04 23, 2026 Accepted 04 24, 2026	Kenaikan tekanan darah pada wanita yang mengalami gangguan keseimbangan hormon terjadi karena sekresi dari angiotensinogen dari hati di bawah kontrol endokrin. Penelitian ini bertujuan mengetahui gambaran tekanan darah, demografi pengguna kontrasepsi KB serta faktor-faktor yang mempengaruhi peningkatan tekanan darah di wilayah Puskesmas Geneng, Kabupaten Ngawi. Desain penelitian menggunakan <i>cohort</i> retrospektif. Teknik pengambilan sampel <i>purposive sampling</i> yang disesuaikan dengan kriteria inklusi dan eksklusi. Analisis data dilakukan dengan uji <i>univariate</i> untuk karakteristik profil pasien, uji <i>bivariate</i> untuk perbedaan tiap variabel pada kejadian tekanan darah dan analisis <i>multivariate</i> dengan regresi untuk menganalisis pengaruh penggunaan KB suntik pada tekanan darah. Hasil penelitian ini menunjukkan faktor usia memiliki pengaruh paling signifikan terhadap peningkatan tekanan darah dengan kontrasepsi KB suntik injeksi 3 bulan Progestin maupun Kombinasi dengan nilai p masing-masing sebesar $0.046 < 0.05$ (KB 3 bulan progestin) dan $0.01 < 0.05$ (KB 3 bulan kombinasi). Potensi kejadian hipertensi pada penggunaan KB injeksi 3 bulan progestin 2.891x dan KB injeksi 3 bulan kombinasi sebesar 5.204 kalinya. Faktor lain seperti IMT, jumlah anak, pekerjaan dan pendidikan tidak memberikan pengaruh bermakna pada kejadian hipertensi. Tidak terdapat hubungan signifikan antara pemakaian kontrasepsi KB suntik dengan peningkatan tekanan darah wanita di wilayah Puskesmas Geneng, Kabupaten Ngawi dengan nilai $p=0.365$
Kata kunci kontrasepsi KB suntik tekanan darah Keywords: contraception injectable contraception blood pressure	ABSTRACT Increased blood pressure in women with hormonal imbalance occurs due to the secretion of angiotensinogen from the liver under endocrine control. This study aimed to determine the blood pressure profile, demographics of contraceptive users, and factors that influence increased blood pressure in the Geneng Community Health Center area, Ngawi Regency. The study design used a retrospective cohort. The sampling technique was purposive sampling adjusted to the inclusion and exclusion criteria. Data analysis was carried out using univariate tests, bivariate tests and multivariate analysis with regression to analyze the effect of injectable contraceptive use on blood pressure. The results of this study indicated that age had the most significant influence on increased blood pressure with 3-month injectable contraceptives using progestin and combination contraceptives with p values of $0.046 < 0.05$ (3-month progestin contraceptive) and $0.01 < 0.05$ (3-month combination contraceptive), respectively. The potential for hypertension in the use of 3-month progestin injectable contraceptives was 2,891 times and 3-month combination contraceptive injections was 5,204 times. Other factors such as BMI, number of children, occupation, and education did not significantly influence the incidence of hypertension. There was no significant association between injectable contraceptive use and increased blood pressure with a p-value of 0.365.

Corresponding Author:

Dela Alfina

Faculty of Pharmacy, Universitas Setia Budi Surakarta

Jl. Letjen Sutoyo, Mojosongo, Kec. Jebres, Kota Surakarta, Jawa Tengah 57127 email:

alfinadela4@gmail.com

This is an open-access article under the [CC BY-SA](#) license.



Journal homepage: <http://jfi.setiabudi.ac.id>



1. PENDAHULUAN

Keluarga Berencana (KB) merupakan salah satu program strategis pemerintah Indonesia dalam upaya pengendalian pertumbuhan penduduk serta peningkatan kesejahteraan ibu dan anak. Berdasarkan data Survei Demografi dan Kesehatan Indonesia (SDKI) tahun 2023, prevalensi pemakaian kontrasepsi modern di Indonesia mencapai 63,8%, dengan kontrasepsi suntik sebagai metode yang paling banyak dipilih oleh peserta KB, yaitu sekitar 58,6% dari seluruh akseptor KB modern (1). Tingginya minat terhadap kontrasepsi suntik didorong oleh faktor kemudahan penggunaan, efektivitas yang tinggi, harga yang terjangkau, serta ketersediaannya yang luas di fasilitas kesehatan tingkat pertama seperti puskesmas (2).

Kontrasepsi suntik terbagi menjadi dua jenis utama, yaitu suntik kombinasi yang mengandung hormon estrogen dan progesteron, serta suntik progestin (DMPA) yang hanya mengandung hormon progesteron. Meskipun efektif dalam mencegah kehamilan, pemakaian kontrasepsi hormonal jangka panjang diketahui memiliki berbagai efek samping, salah satunya adalah peningkatan tekanan darah (3). Mekanisme peningkatan tekanan darah pada pengguna kontrasepsi suntik berkaitan dengan efek hormonal terhadap sistem renin-angiotensin-aldosteron, retensi natrium dan air, serta peningkatan resistensi pembuluh darah perifer (4).

Secara fisiologis, kontrasepsi hormonal, terutama yang mengandung progestin seperti Depot Medroxyprogesterone Acetate (DMPA), diduga dapat memengaruhi sistem renin-angiotensin-aldosteron, retensi cairan, fungsi endotel, dan resistensi vaskular perifer sehingga berpotensi meningkatkan tekanan darah pada sebagian wanita. Meskipun mekanisme tersebut telah dijelaskan dalam berbagai literatur, bukti ilmiah mengenai hubungan penggunaan kontrasepsi suntik dengan peningkatan tekanan darah masih menunjukkan hasil yang beragam. Beberapa penelitian melaporkan adanya kecenderungan peningkatan tekanan darah pada pengguna kontrasepsi hormonal, sedangkan penelitian lain menyatakan bahwa perubahan tekanan darah lebih banyak dipengaruhi oleh faktor usia, indeks massa tubuh (IMT), riwayat hipertensi keluarga, gaya hidup, serta lama penggunaan kontrasepsi daripada jenis kontrasepsi itu sendiri (5).

Data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2023 menunjukkan bahwa prevalensi hipertensi di Indonesia mencapai 34,1% pada populasi usia dewasa, dan angka ini cenderung meningkat seiring dengan bertambahnya usia (6). Pada akseptor KB suntik, risiko hipertensi diketahui meningkat 1,5–2 kali lipat dibandingkan dengan pengguna kontrasepsi non-hormonal (7). Hal ini menjadi perhatian serius terutama di wilayah pedesaan dengan akses terbatas terhadap monitoring tekanan darah secara rutin. Kabupaten Ngawi merupakan salah satu daerah di Provinsi Jawa Timur dengan tingkat partisipasi KB yang cukup tinggi, berdasarkan data Dinas Pengendalian Penduduk dan Keluarga Berencana (DPPKB) Kabupaten Ngawi (2024) (8), cakupan peserta KB aktif di Kecamatan Geneng mencapai 72,4%, dengan kontrasepsi suntik mendominasi sebanyak 61,3% dari total akseptor. Puskesmas Geneng sebagai fasilitas kesehatan tingkat pertama di wilayah tersebut mencatat bahwa prevalensi hipertensi pada akseptor KB suntik mengalami peningkatan dari 12,8% pada tahun 2022 menjadi 16,5% pada tahun 2024 (9).

Penelitian yang dilakukan oleh (10) menemukan bahwa durasi pemakaian kontrasepsi suntik lebih dari 2 tahun memiliki hubungan signifikan dengan peningkatan tekanan darah sistolik ($p=0,003$). Sementara itu, studi oleh (11) menunjukkan bahwa

faktor usia ≥ 35 tahun dan indeks massa tubuh (IMT) ≥ 25 kg/m² merupakan faktor risiko dominan terjadinya hipertensi pada akseptor KB suntik dengan nilai OR berturut-turut 2,45 (95% CI: 1,32–4,56) dan 3,12 (95% CI: 1,67–5,83). Penelitian (12) di wilayah kerja Puskesmas Paciran, Lamongan, melaporkan bahwa riwayat hipertensi dalam keluarga dan kebiasaan merokok pada suami (perokok pasif) berkontribusi terhadap peningkatan tekanan darah pada akseptor KB suntik. Temuan serupa juga diungkapkan oleh (13) yang meneliti 180 akseptor KB suntik di Kota Malang dan menemukan bahwa faktor durasi pemakaian, frekuensi penyuntikan, dan kepatuhan kontrol tekanan darah secara signifikan berhubungan dengan kejadian hipertensi ($p < 0,05$).

Di sisi lain, penelitian oleh (14) di Jawa Tengah justru menemukan hasil yang berbeda, di mana tidak terdapat hubungan signifikan antara durasi pemakaian kontrasepsi suntik dengan peningkatan tekanan darah apabila dilakukan monitoring tekanan darah secara rutin setiap bulan. Temuan ini mengindikasikan bahwa faktor monitoring dan deteksi dini memegang peranan penting dalam pencegahan hipertensi pada akseptor KB suntik. Kajian pustaka yang dilakukan oleh (15) mengenai keamanan kontrasepsi hormonal juga menjelaskan bahwa sebagian besar kontrasepsi hormonal dapat menimbulkan perubahan fisiologis, termasuk peningkatan tekanan darah pada sebagian pengguna. Namun demikian, penulis menyimpulkan bahwa bukti mengenai efek kontrasepsi suntik terhadap kejadian hipertensi masih terbatas dan belum konsisten karena adanya variasi desain penelitian, karakteristik responden, jenis kontrasepsi, serta lama masa observasi. Kondisi tersebut menunjukkan bahwa masih diperlukan penelitian dengan pendekatan epidemiologi yang mempertimbangkan berbagai faktor risiko secara bersamaan.

Meskipun berbagai mengenai kontrasepsi hormonal telah banyak dilakukan, masih terdapat kesenjangan penelitian, antara lain sebagian besar penelitian sebelumnya dilakukan di wilayah perkotaan atau semi-perkotaan, sehingga belum merepresentasikan karakteristik populasi pedesaan seperti di Kecamatan Geneng, Kabupaten Ngawi. Selain itu, belum ada penelitian spesifik yang mengkaji secara komprehensif faktor-faktor yang berhubungan dengan peningkatan tekanan darah pada akseptor KB suntik di wilayah Puskesmas Geneng dan terlebih lagi hasil penelitian terdahulu menunjukkan temuan yang belum konsisten, di mana sebagian penelitian melaporkan adanya peningkatan tekanan darah, sedangkan penelitian lainnya tidak menemukan hubungan yang bermakna setelah dilakukan pengendalian terhadap variabel perancu seperti usia, obesitas, aktivitas fisik, dan riwayat hipertensi. Temuan yang belum konsisten antara penelitian satu dengan lainnya menunjukkan perlunya kajian lebih lanjut dengan mempertimbangkan karakteristik lokal, termasuk faktor sosial budaya, akses pelayanan kesehatan, dan pola monitoring yang dilakukan di tingkat puskesmas sehingga bukti ilmiah lokal yang dapat dijadikan dasar pengambilan keputusan di fasilitas pelayanan kesehatan primer masih terbatas.

Berdasarkan uraian tersebut, penelitian mengenai "Faktor-Faktor yang Berhubungan dengan Pemakaian Kontrasepsi KB Suntik pada Peningkatan Tekanan Darah di Wilayah Puskesmas Geneng Ngawi" menjadi penting untuk dilakukan. Penelitian ini diharapkan mampu mengidentifikasi faktor-faktor yang berhubungan dengan peningkatan tekanan darah pada akseptor KB suntik sehingga dapat menjadi dasar dalam meningkatkan kualitas pelayanan keluarga berencana, memperkuat kegiatan skrining hipertensi, serta

memberikan edukasi yang lebih tepat kepada calon maupun akseptor KB hormonal sekaligus menjadi dasar pengembangan program intervensi yang tepat sasaran.

2. METODE

Penelitian ini adalah non-eksperimental dengan desain studi data *cohort retrospektif* melalui data rekam medis akseptor KB suntik di Puskesmas Geneng Kabupaten Ngawi yang berisi pemakaian jenis KB dan tekanan darah selama pemeriksaan berturut-turut minimal 3 bulan sampai 9 bulan. Peneliti menggunakan desain injeksi KB 3 bulan kombinasi dan 3 bulan progestin, dimana untuk injeksi KB 3 bulan kombinasi peneliti menggunakan KB Suntik Kombinasi: Mengandung *Cyclofem* atau *Cyclogeston* yang mengandung MPA dan estradiol cipat dan KB Suntik 3 Bulan Progestin: Mengandung hormon progestin atau *medroxyprogesterone*. Variabel bebas penelitian ini adalah faktor-faktor penggunaan KB suntik sedangkan variabel tergangungnya adalah tekanan darah. Faktor-faktor yang berhubungan dengan penggunaan KB suntik yang diamati antara lain usia, indeks masa tubuh (IMT), jumlah anak, pekerjaan dan pendidikan.

Sampel pada penelitian 178 data rekam medis pasien yang diambil dengan teknik sampling berupa *stratified random sampling* pada data pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditetapkan. Analisis univariat dilakukan dengan menghitung persentase dan frekuensi dari variabel-variabel yang berkaitan dengan penelitian sedangkan analisis bivariate dilakukan menggunakan *cisquere* yang dilengkapi dengan pembacaan *odd ratio* (OR) dengan taraf kepercayaan 95% ($p=0,05$).

3. HASIL

Faktor-faktor yang Berpengaruh pada Peningkatan Tekanan Darah pada Pengguna Kontrasepsi KB Suntik di wilayah Puskesmas Geneng Kabupaten Ngawi

Gambaran hubungan usia dengan peningkatan tekanan darah pada akseptor KB injeksi dapat dilihat pada Tabel 9 berikut.

Tabel 1. Pengaruh Usia dengan Peningkatan Tekanan Darah pada Akseptor Pengguna KB Injeksi 3 Bulan Progestin di wilayah Puskesmas Geneng Ngawi

KB injeksi 3 bulan Progestin	Potensi Hipertensi				Nilai p (keterangan)	Nilai Odd ratio
	Tekanan Darah Normal	(%)	Tekanan Darah Tinggi	(%)		
Usia Akseptor KB	N	%	N	%	0,046 < 0,05 (ada pengaruh signifikan antara usia dengan tekanan darah	2,891 (95%:0,996-8,391)
<25 tahun	46	51,68	25	28,09		
26-45 tahun	7	7,87	11	12,36		
Total	53	59,55	36	40,45		

Sumber : Data penelitian primer tahun 2025

Tabel 2. Pengaruh Usia dengan Peningkatan Tekanan Darah pada Akseptor Pengguna KB injeksi 3 bulan Kombinasi di wilayah Puskesmas Geneng Ngawi

KB Injeksi 3 Bulan Kombinasi	Potensi Hipertensi				Nilai p (keterangan)	Nilai Odd ratio
	Tekanan Darah Normal	(%)	Tekanan Darah Tinggi	(%)		
					0,01<0,05 (ada pengaruh signifikan antara	5,204 (95%:1,34-20,212)

Usia Akseptor KB	N	%	N	%	usia dengan tekanan darah)
<25 tahun	44	49,44	31	34,83	
26-45 tahun	3	3,36	11	12,37	
Total	47	52,8	42	47,2	

Sumber : Data penelitian primer tahun 2025

Hubungan antara IMT dengan kejadian hipertensi pada penggunaan KB injeksi 3 bulan Kombinasi maupun Progesterin dapat dilihat pada Tabel 11 berikut.

Tabel 3. Pengaruh IMT dengan Peningkatan Tekanan Darah pada Akseptor Pengguna KB Injeksi 3 Bulan Progesterin di wilayah Puskesmas Geneng Ngawi

KB injeksi 3 bulan Progesterin	Potensi Hipertensi				Nilai p (keterangan)	Nilai Odd Ratio
	Tekanan Darah Normal	(%)	Tekanan Darah Tinggi	(%)		
IMT	N	%	N	%	0,052>0,05	
Tidak beresiko obesitas (IMT ≤ 24,99)	29	32,6	27	30,3	(tidak ada pengaruh signifikan dengan tekanan darah)	0,403 (95%:0,159 -1,019)
Beresiko obesitas (IMT ≥ 25)	24	27	9	10,1		
Total	53	59,6	36	40,4		

Sumber : Data penelitian primer tahun 2025

Tabel 4. Pengaruh IMT dengan Peningkatan Tekanan Darah pada Akseptor Pengguna KB Injeksi 3 bulan Kombinasi di wilayah Puskesmas Geneng Ngawi

KB Injeksi 3 Bulan Kombinasi	Potensi Hipertensi				Nilai p (keterangan)	Nilai Odd Ratio
	Tekanan Darah Normal	(%)	Tekanan Darah Tinggi	(%)		
IMT	N	%	N	%	0,853>0,05	
Tidak beresiko obesitas (IMT ≤ 24,99)	26	29,2	25	28,1	(tidak ada pengaruh signifikan dengan tekanan darah)	0,842 (95%:0,362 -1,956)
Beresiko obesitas (IMT ≥ 25)	21	23,6	17	19,1		
Total	47	52,8	42	47,2		

Sumber : Data penelitian primer tahun 2025

Hubungan jumlah anak dengan potensi hipertensi dapat dilihat pada Tabel 13 berikut.

Tabel 5. Pengaruh Jumlah Anak dengan Peningkatan Tekanan Darah pada Akseptor Pengguna KB Injeksi 3 Bulan Progesterin di wilayah Puskesmas Geneng Ngawi

KB injeksi 3 bulan Progesterin	Potensi Hipertensi				Nilai p (keterangan)	Nilai Odd Ratio
	Tekanan Darah Normal	(%)	Tekanan Darah Tinggi	(%)		
Jumlah Anak	N	%	N	%	0,670 > 0,05 (tidak ada pengaruh signifikan pada tekanan darah)	1,226 (95%:0,481 -3,125)
1 anak sampai 2 anak	39	43,8	25	28,1		
3 anak sampai 4 anak	14	15,7	11	12,4		
Total	53	59,6	36	40,4		

Sumber : Data penelitian primer tahun 2025

Tabel 1. Pengaruh Jumlah Anak dengan Peningkatan Tekanan Darah pada Akseptor Pengguna KB Injeksi 3 bulan Kombinasi di wilayah Puskesmas Geneng Ngawi

KB Injeksi 3 Bulan Kombinasi	Potensi Hipertensi				Nilai p (keterangan)	Nilai Odd Ratio
	Tekanan Darah Normal	(%)	Tekanan Darah Tinggi	(%)		
Jumlah Anak	N	%	N	%	0,427 > 0,05 (tidak ada pengaruh signifikan pada tekanan darah)	1,498 (95%:0,551-4,075)
1 anak sampai 2 anak	38	42,7	31	34,8		
3 anak sampai 4 anak	9	10,1	11	12,4		
Total	47	52,8	42	47,2		

Sumber : Data penelitian primer tahun 2025

Gambaran pengaruh penggunaan KB injeksi pada pengguna di wilayah Puskesmas Geneng Ngawi dapat dilihat pada Tabel 15 berikut.

Tabel 6. Pengaruh Pekerjaan dengan Peningkatan Tekanan Darah pada Akseptor Pengguna KB Injeksi 3 Bulan Progestin di wilayah Puskesmas Geneng Ngawi

KB injeksi 3 bulan Progestin	Potensi Hipertensi				Nilai p (keterangan)	Nilai Odd Ratio
	Tekanan Darah Normal	(%)	Tekanan Darah Tinggi	(%)		
Pekerjaan Ibu	N	%	N	%	p=0,078>0,05 (tidak ada pengaruh pada tekanan darah)	0,348 (95%:0,104-1,163)
IRT dan tidak bekerja di luar	39	43,8	32	36		
IRT dan bekerja di luar	14	15,7	4	4,5		
Total	53	59,6	36	40,4		

Sumber : Data penelitian primer tahun 2025

Tabel 7. Pengaruh Pekerjaan dengan Peningkatan Tekanan Darah pada Akseptor Pengguna KB Injeksi 3 bulan Kombinasi di wilayah Puskesmas Geneng Ngawi

KB Injeksi 3 Bulan Kombinasi	Potensi Hipertensi				Nilai p (keterangan)	Nilai Odd Ratio
	Tekanan Darah Normal	(%)	Tekanan Darah Tinggi	(%)		
Pekerjaan Ibu	N	%	N	%	p=0,369>0,05 (tidak ada pengaruh pada tekanan darah)	0,643 (95%:0,245-1,690)
IRT dan tidak bekerja di luar	33	37,1	33	37,1		
IRT dan bekerja di luar	14	15,7	9	10,1		
Total	47	52,8	42	47,2		

Sumber : Data penelitian primer tahun 2025

Pengaruh tingkat pendidikan pengguna KB injeksi Progestin dan Kombinasi di wilayah kerja Puskesmas Geneng Ngawi dapat dilihat pada Tabel 17 berikut.

Tabel 8. Pengaruh Pendidikan dengan Peningkatan Tekanan Darah pada Akseptor Pengguna KB Injeksi 3 Bulan Progestin di wilayah Puskesmas Geneng Ngawi

KB injeksi 3 bulan Progestin	Potensi Hipertensi				Nilai P dan ODD Ratio
	Tekanan Darah Normal	(%)	Tekanan Darah Tinggi	(%)	
					p=0,043<0,05 (berpengaruh signifikan)

Pendidikan	N	%	N	%	
pendidikan rendah ($\leq$ SMP)	8	9	12	13,5	ODD ratio = 0,356 (95%:0,128-0,989)
pendidikan tinggi ($\geq$ SMA)	45	50,6	24	27	
Total	53	59,6	36	40,4	

Sumber : Data penelitian primer tahun 2025

Tabel 9. Pengaruh Pendidikan dengan Peningkatan Tekanan Darah pada Akseptor Pengguna KB Injeksi 3 bulan Kombinasi di wilayah Puskesmas Geneng Ngawi

KB Injeksi 3 Bulan Kombinasi	Potensi Hipertensi				Nilai P dan ODD Ratio
	Tekanan Darah Normal	(%)	Tekanan Darah Tinggi	(%)	
Pendidikan	N	%	N	%	p=0,469>0,05 (tidak berpengaruh pada tekanan darah)
pendidikan rendah ($\leq$ SMP)	4	4,5	8	9	
pendidikan tinggi ($\geq$ SMA)	43	48,3	34	38,2	ODD ratio = 0,395 (95%:0,110-1,424)
Total	47	52,8	42	47,2	

Sumber : Data penelitian primer tahun 2025

4. PEMBAHASAN

Faktor-faktor yang Berpengaruh pada Peningkatan Tekanan Darah pada Pengguna Kontrasepsi KB Suntik di wilayah Puskesmas Geneng Kabupaten Ngawi

Berdasarkan hasil di atas (Tabel 1 dan 2) menunjukkan bahwa usia akseptor KB baik pada penggunaan KB injeksi 3 bulan Progestin maupun Kombinasi memiliki pengaruh signifikan pada potensi kejadian hipertensi dengan nilai p masing-masing sebesar $0,046 < 0,05$ (pada KB 3 bulan progestin) dan $0,01 < 0,05$ (pada KB 3 bulan kombinasi). Potensi kejadian hipertensi pada penggunaan KB injeksi 3 bulan progestin lebih rendah daripada penggunaan KB injeksi 3 bulan kombinasi. Hal ini dilihat dari nilai ODD rasio penggunaan KB injeksi progestin sebesar 2,891x kejadian hipertensi lebih rendah dari KB injeksi 3 bulan kombinasi sebesar 5,204 kalinya. Hal ini berarti usia menjadi salah satu faktor penting yang dapat berpengaruh pada respon tekanan darah jika menggunakan kontrasepsi hormonal jangka panjang (3).

Usia adalah faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi dan berperan secara signifikan pada peningkatan tekanan darah seseorang. Seiring bertambahnya usia, maka terjadi perubahan fisiologis pada sistem kardiovaskular seperti penurunan elastisitas pembuluh darah, peningkatan resistensi vascular perifer dan perubahan fungsi endotel pembuluh darah (9). Menurut (18) pada usia muda terjadi peningkatan risiko secara progresif kejadian hipertensi dan semakin jelas pada usia produktif sampai usia lanjut. Penelitian (24) menyatakan bahwa peningkatan tekanan darah pada usia dewasa bersifat gradual dan tidak disadari, sehingga banyak usia produktif telah mengalami prehipertensi atau hipertensi tahap awal tanpa gejala klinis yang jelas. Usia produktif rentan terhadap peningkatan tekanan darah karena faktor biologis, hormonal dan gaya hidup (9). Usia ini seringkali mengalami peningkatan beban kerja, stress psikososial dan perubahan pola hidup seperti kurang aktivitas fisik dan pola makan tinggi garam (seperti makanan instan).

Penelitian (25) menyatakan bahwa prevalensi hipertensi pada kelompok usia produktif terus meningkat hal ini disebabkan karena perubahan gaya hidup dan meningkatnya paparan faktor risiko kardiovaskular. Selain itu, perempuan produktif

yang menggunakan kontrasepsi hormonal akan meningkatkan faktor risiko kontribusi yang besar pada perubahan tekanan darah akibat hormone tersebut. Hormone progestin dalam kontrasepsi mampu mempengaruhi sisten renin-angiotensi-aldosteron yang berperan pada regulasi tekanan darah sehingga berpotensi meningkatkan retensi natrium dan cairan (21). Kontrasepsi injeksi 3 bulan yang mengandung medroxyprogesterone acetate diketahui dapat memengaruhi sistem renin-angiotensin serta metabolisme lipid serum. Penggunaan kontrasepsi ini cenderung menurunkan kadar high-density lipoprotein (HDL) dan meningkatkan low-density lipoprotein (LDL), sehingga berpotensi meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular (22). Selain itu, efek yang lebih dominan dari penggunaan KB injeksi progestin adalah peningkatan berat badan. Kondisi ini diduga terjadi karena progestin dapat merangsang pusat pengendalian nafsu makan di hipotalamus, yang menyebabkan peningkatan asupan makanan pada pengguna (23).

Kontrasepsi injeksi 3 bulan kombinasi mengandung estrogen dan progesteron, yang digunakan untuk menurunkan risiko efek samping apabila estrogen diberikan secara tunggal. Pemberian estrogen tanpa progesteron dapat meningkatkan risiko hiperplasia hingga karsinoma endometrium, sehingga kombinasi dengan progesteron diperlukan sebagai efek protektif terhadap endometrium (24). Estrogen juga berperan dalam menjaga fungsi pembuluh darah dan mencegah peningkatan kekentalan darah. Oleh karena itu, gangguan keseimbangan hormonal akibat penggunaan kontrasepsi hormonal dapat memengaruhi regulasi tekanan darah dan berpotensi meningkatkan tekanan darah (3). KB injeksi 3 bulan kombinasi ini bisa dikatakan memiliki pengaruh secara langsung pada peningkatan tekanan darah dengan mekanisme yang dihubungkan pada kejadian hipertropi jantung dan peningkatan respon presor angiotensi II. Hal ini melibatkan jalur RAS, menyebabkan aktivitas berlebih pada RAS karena angiotensinogen yang meningkat akibat hormon estrogen (16). Peningkatan konsentrasi angiotensinogen diduga mempengaruhi peningkatan kejadian hipertensi (22). Hal ini sesuai dengan hasil penelitian ini, dimana resiko kejadian KB injeksi 3 bulan kombinasi 5x lebih tinggi daripada penggunaan KB injeksi 3 bulan progestin yang hanya 2x menyebabkan resiko hipertensi.

Beberapa penelitian menyatakan bahwa penggunaan kontrasepsi hormonal dapat mempengaruhi tingkat nafsu makan akseptor yang berujung pada kenaikan berat badan serta IMT terutama bagi wanita subur (25). Berdasarkan penelitian (24) menyatakan bahwa wanita yang menggunakan kontrasepsi hormonal akan meningkatkan kejadian hipertensi 1,428 kalinya, begitu pula faktor IMT akseptor akan meningkatkan kejadian hipertensi 1,904 kalinya. Menurut (*Redefining Obesity WHO Western Pacific Region, 2000*) Klasifikasi obesitas pada orang dewasa dengan IMT tidak beresiko obesitas adalah $IMT \leq 24,99$ sedangkan IMT dengan resiko obesitas yaitu $IMT \geq 25$. Hasil penelitian pada Tabel 3 dan 4 menunjukkan bahwa indeks massa tubuh (IMT) pada pengguna KB injeksi 3 bulan, baik progestin maupun kombinasi, tidak berpengaruh signifikan terhadap kejadian hipertensi, yang ditunjukkan oleh nilai $p > 0,05$. Temuan ini sejalan dengan Tabel 8, di mana sebagian besar akseptor KB injeksi 3 bulan berada pada kategori IMT normal, sehingga tidak meningkatkan risiko terjadinya hipertensi. Hasil ini menunjukkan bahwa pada populasi penelitian ini, IMT bukan merupakan faktor dominan yang berpengaruh pada peningkatan tekanan darah pada pengguna KB injeksi baik Progestin maupun 3 bulan Kombinasi.

Penelitian ini berbeda dengan penelitian (2) yang menyatakan bahwa kejadian hipertensi ada hubungannya dengan indeks massa tubuh (IMT) pada akseptor KB hormonal. Hal ini ditunjukkan dengan nilai $p=0,001<0,05$ dan nilai PR 1,1, yang artinya jika IMT akseptor tinggi maka resiko hipertensi sebesar 1,1 kalinya pada penggunaan kontrasepsi hormonal. Secara teori, penggunaan KB dengan kandungan Progestin dapat meningkatkan lipoprotein sehingga beresiko terjadi hipertensi dan kejadian stroke pada akseptornya (16). Berdasarkan hasil penelitian ini, IMT tidak terbukti menjadi faktor yang berpengaruh terhadap kejadian hipertensi pada akseptor KB injeksi 3 bulan, baik progestin maupun kombinasi. Berdasarkan pernyataan (26), meskipun obesitas menjadi salah satu faktor risiko terjadinya penyakit kardiovaskular, termasuk hipertensi, namun WHO juga menekankan bahwa hubungan antara IMT dengan hipertensi bersifat multifactorial yang dipengaruhi oleh banyak faktor seperti usia, hormonal, aktivitas fisik maupun lama waktu pejanan faktor risiko. Hal ini yang menyebabkan pengaruh IMT pada hasil penelitian ini tidak terlalu dominan dalam mempengaruhi peningkatan tekanan darah pengguna KB injeksi. Pada penelitian ini, mayoritas responden berada pada kategori IMT yang tidak berpotensi obesitas sehingga beban metabolic akibat lemak yang berlebih tidak cukup kuat untuk mempengaruhi regulasi tekanan darah secara signifikan (27). Penelitian (28) menyatakan bahwa efek obesitas terhadap tekanan darah menjadi lebih signifikan pada kejadian obesitas dengan derajat sedang hingga berat serta durasi obesitas yang cukup lama.

Jumlah anak diduga memberikan pengaruh pada keputusan untuk menggunakan kontrasepsi, dan jenis yang dipilih kebanyakan KB suntik. Hubungan jumlah anak dengan potensi hipertensi dapat dilihat pada Tabel 13 dan 14. Hasil tersebut menunjukkan bahwa jumlah anak tidak mempengaruhi potensi kejadian hipertensi. Jumlah anak paling banyak antara 1 sampai 2 dengan persentase tidak beresiko hipertensi sebesar 42,7% (KB Kombinasi) dan 43,8% (KB Progestin). Nilai korelasi (29) menunjukkan tidak ada hubungan atau pengaruh bermakna antara jumlah anak dengan kejadian hipertensi baik pada KB Progestin maupun KB Kombinasi, dengan nilai $p=0,670>0,05$ pada KB Progestin dan $p=0,427>0,05$ pada KB Kombinasi. Hasil analisis statistik ini menunjukkan bahwa perbedaan tekanan darah yang ditemukan antar kategori jumlah anak kemungkinan terjadi secara kebetulan sehingga tidak mencerminkan hubungan kausal yang bermakna.

Jumlah anak akan berhubungan dengan kejadian hipertensi saat wanita mengalami kehamilan, di mana pada saat kehamilan, jumlah anak atau paritas akan memberikan pengaruh terhadap peningkatan resiko hipertensi kehamilan (preeklamsi/eklamsia). Perempuan dengan kejadian paritas tinggi atau melahirkan lebih dari >4 kali maka akan beresiko terjadi hipertensi selama kehamilan (30). Pengaruh jumlah anak pada kejadian hipertensi menurut penelitian (31) pada kondisi tidak hamil, kebanyakan akan mengalami potensi hipertensi jika jumlah anaknya > 5 dibandingkan dengan kelompok paritas lainnya. Hal ini diduga salah satu penyebabnya adalah stress ($p=0,0001<0,05$), terlebih jika pekerjaannya ibu rumah tangga (31). Pengaruh jumlah anak terhadap tekanan darah tidak selalu bersifat secara langsung, menurut (6) faktor risiko peningkatan tekanan darah pada perempuan dewasa lebih dipengaruhi oleh usia, status hormonal, genetic dibandingkan dengan faktor paritas atau jumlah anak secara tunggal.

Hal ini berarti jumlah anak bukan determinan utama dalam terjadinya hipertensi, meskipun kehamilan berulang menyebabkan perubahan sistem kardiovaskular sementara, namun efek tersebut bersifat reversible setelah masa nifas sehingga tidak

berlanjut pada kejadian hipertensi kronis (30). Jarak kelahiran anak yang cukup dan penggunaan kontrasepsi setelah melahirkan dapat membantu pemulihan fungsi kardiovaskuler sehingga dapat mengurangi risiko hipertensi (17).

Pekerjaan yang mengandalkan aktivitas fisik mampu melindungi tubuh dari potensi hipertensi sedangkan yang tidak menggunakan banyak aktivitas fisik berpotensi terhadap kejadian hipertensi (16). Orang yang bekerja dapat terhindar dari risiko hipertensi sebesar 0,73 sampai 0,88 kali di wilayah Urban, dan 0,79 sampai 0,81 kali pada wilayah rural dibandingkan dengan yang tidak bekerja di negara Brazil. Bahkan di Indonesia orang yang tidak bekerja memiliki risiko 1,42 kali terkena hipertensi (32). Namun penelitian (33) menyatakan bahwa pekerjaan ibu tidak memiliki pengaruh signifikan pada kejadian hipertensi khususnya hipertensi sistolik pada pengguna KB hormonal injeksi. Gambaran pengaruh penggunaan KB injeksi pada pengguna di wilayah Puskesmas Geneng Ngawi dapat dilihat pada Tabel 6 dan 7.

Hasil pada Tabel 6 dan 7 di atas menunjukkan bahwa ibu rumah tangga yang tidak bekerja di luar pada kelompok KB Progestin memiliki jumlah terbanyak tidak beresiko terkena hipertensi sebesar 43,8% sedangkan 36% beresiko hipertensi, sedangkan ibu rumah tangga yang bekerja di luar memiliki persentase 15,7% yang tidak berpotensi hipertensi dan 4,5% berpotensi hipertensi. Pada kelompok KB Kombinasi, jumlah ibu rumah tangga yang tidak bekerja di luar memiliki persentase yang sama antara tidak beresiko hipertensi dan beresiko hipertensi sebesar 37,1%. Hasil analisis data menunjukkan bahwa pekerjaan ibu rumah tangga yang juga bekerja di luar maupun tidak bekerja di luar tidak memiliki pengaruh signifikan pada potensi kejadian hipertensi baik pada pengguna KB injeksi Progestin maupun Kombinasi dengan nilai masing-masing p sebesar 0,078 (KB Progestin) dan 0,369 (KB Kombinasi).

Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh (16) yang menyatakan bahwa pekerjaan memang tidak berpengaruh signifikan pada kejadian hipertensi jika dikaitkan dengan penggunaan alat kontrasepsi dalam hal ini KB injeksi dengan nilai $p=0,684$. Penelitian (25) menyatakan bahwa pekerjaan berhubungan erat dengan pemilihan jenis alat kontrasepsi dengan nilai $p=0,038<0,05$, namun tidak memberikan makna signifikan pada kejadian peningkatan potensi hipertensi. Penelitian ini berbeda dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh (2) menunjukkan bahwa pekerjaan berhubungan sangat erat dan memiliki pengaruh signifikan dengan kejadian hipertensi sebesar 1,08 kalinya dengan nilai $p=0,0001<0,05$. Menurut (34) pekerjaan memiliki potensi kejadian hipertensi akibat stress dan beban kerja yang banyak dibandingkan tidak bekerja. Selain itu juga faktor jam kerja yang cukup panjang serta kondisi lingkungan kerja juga memiliki potensi terhadap risiko hipertensi pada pekerja. Jam kerja yang panjang akan mengurangi waktu istirahat sehingga berpotensi memiliki ketidakteraturan waktu istirahat yang berdampak pada gaya hidup dan perilaku kurang baik seperti begadang, merokok serta diet tidak sehat (35). Lingkungan atau kondisi di tempat kerja yang bising dan panas berpotensi pada kejadian hipertensi, karena mempengaruhi viskositas plasma sehingga menyebabkan pembuluh darah menyempit (36).

Pengaruh tingkat pendidikan pengguna KB injeksi Progestin dan Kombinasi di wilayah kerja Puskesmas Geneng Ngawi dapat dilihat pada Tabel 8 dan 9. Hasil pada tersebut di atas menunjukkan bahwa pengguna baik KB Kombinasi maupun Progestin berada pada level pendidikan tinggi, hampir 50% memiliki jenjang SMA ke atas. Pada

kelompok KB Progestin, pendidikan tinggi tidak berpotensi hipertensi sebesar 50,6% sedangkan pada KB Kombinasi sebesar 48,3%, sedangkan jumlah yang berpotensi hipertensi pada kelompok KB Progestin lebih rendah sebesar 27% dibandingkan dengan KB Kombinasi sebesar 38,2%. Hubungan tingkat pendidikan pada kelompok KB Progestin dengan kejadian hipertensi memberikan pengaruh yang signifikan dengan nilai p sebesar $0,043 < 0,05$ dengan nilai potensi resiko sebesar 0,356 kalinya daripada tingkat pendidikan rendah. Namun pada kelompok KB Kombinasi tingkat pendidikan tidak memberikan pengaruh signifikan pada kejadian hipertensi dengan nilai p sebesar $0,469 > 0,05$.

Penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh (2) yang menyatakan bahwa tingkat pendidikan, baik tinggi, menengah maupun rendah memiliki pengaruh pada kejadian hipertensi dengan nilai p sebesar $0,0001 < 0,05$. Namun berbeda dengan penelitian (24) yang menyatakan bahwa faktor pendidikan tidak berpengaruh pada kejadian hipertensi dengan nilai p sebesar $0,628 > 0,05$, namun yang paling memberikan pengaruh pada kejadian hipertensi adalah IMT dan jenis pilihan kontrasepsi. Menurut (16) pendidikan ibu berhubungan secara signifikan dengan kejadian prehipertensi terutama tekanan darah sistolik pada pengguna KB injeksi hormonal. Hasil penelitian tersebut menyatakan bahwa pendidikan rendah akan meningkatkan kejadian prehipertensi sistolik dibandingkan dengan pendidikan ibu tinggi. Hal ini terjadi karena dengan level pendidikan tinggi seseorang, maka mereka akan mampu mengolah, memahami dan kemudian menerapkan informasi-informasi yang penting untuk kesehatannya kemudian menjaga dan mengatasinya sehingga lebih cepat tanggap daripada seseorang dengan level pendidikan lebih rendah (33).

Penyakit hipertensi memiliki kontribusi terhadap kematian penduduk sebesar 9,4 juta kematian di seluruh dunia tiap tahunnya dan menyebabkan berbagai permasalahan kardiovaskuler lainnya (37). Salah satu faktor yang diduga menyebabkan kejadian hipertensi adalah penggunaan alat kontrasepsi hormonal, di mana hal ini dikaitkan dengan perubahan hormone yang disebabkan karena pemakaian alat kontrasepsi tersebut (38). Penelitian ini berusaha untuk mencari hubungan atau pengaruh penggunaan alat kontrasepsi khususnya KB injeksi dengan kejadian hipertensi di wilayah Puskesmas Geneng Ngawi. Beberapa penelitian menyatakan bahwa penggunaan KB hormonal salah satunya injeksi memiliki pengaruh pada potensi kejadian hipertensi.

5. KESIMPULAN

Kesimpulan penelitian ini bahwa rerata tekanan darah sistolik responden sebelum menggunakan KB injeksi di wilayah Puskesmas Geneng Kabupaten Ngawi adalah 116,29 mmHg sedangkan tekanan darah diastoliknya sebesar 81,45 mmHg (optimal). Demografi pengguna KB paling banyak usia < 25 tahun sebesar 83,15% - 86,52%; dengan IMT normal paling banyak sebesar 50,56% - 57,30%; jumlah anak paling banyak 2 sebesar 38,20% - 41,57%; pekerjaan paling banyak IRT sebesar 71,91% - 79,78% serta pendidikan paling banyak SMA/SMK sebesar 62,92% - 64,04%. Faktor usia berpengaruh paling signifikan terhadap peningkatan tekanan darah wanita sebesar $0,046 < 0,05$ (pada KB 3 bulan progestin) dan $0,01 < 0,05$ (pada KB 3 bulan kombinasi). Potensi kejadian hipertensi pada penggunaan KB injeksi 3 bulan progestin 2,891x dan KB injeksi 3 bulan kombinasi sebesar 5,204 kalinya. Tidak terdapat hubungan signifikan antara pemakaian kontrasepsi KB

suntik dengan peningkatan tekanan darah wanita di wilayah Puskesmas Geneng, Kabupaten Ngawi dengan nilai $p=0,365$.

REFERENCES

1. BKKBN. Laporan Tahunan Layanan Informasi Publik PPID BKKBN Tahun 2023 Badan Kependudukan dan Keluarga Berencana Nasional. In: Laporan Tahunan. Jakarta: Layanan Informasi Publik PPID BKKBN; 2023. p. 27.
2. Febriyanti S, Ronoatmodjo S, Riyadina W, Endarti AT. HUBUNGAN PENGGUNAAN KONTRASEPSI HORMONAL DENGAN. 2025;6:6707–18.
3. Rima Eka Pratiwi, Susanti Pratamaningtyas, Dwi Estuning Rahayu. Hubungan Pemakaian Kb Suntik 3 Bulan dengan Kenaikan Berat Badan pada Akseptor: Studi Literatur. Indones Heal Issue. 2023;2(1):1–8.
4. Tarigan, RVB; Lase, DM; Situmorang P. ANALISIS JUMLAH LEUKOSIT DAN ERITROSIT PADA URINE LENGKAP PASIEN INFEKSI SALURAN KEMIH (ISK) DI RUMAH SAKIT SANTA ELISABETH MEDAN TAHUN 2023. 2023;4(2):95–103.
5. Chhabra P, Behera S, Sharma R. Gender-specific factors associated with hypertension among women of childbearing age : Findings from a nationwide survey in India. Front Cardiovasc Med. 2022;14(December):1–9.
6. Kesehatan K. Riset Hasil Kesehatan Dasar Masyarakat Republik Indonesia. Kemenkes. 2023. 235 p.
7. Shufelt C, Levee A. Hormonal Contraception in Women with Hypertension. JAMA. 2021;324(14):1451–2.
8. DPPKB. Laporan Kinerja Instansi Pemerintah. In: LKJIP. Ngawi: Dinas Pengendalian Penduduk dan Keluarga Berencana; 2024. p. 49.
9. Ngawi D. Puskesmas geneng. Standar Pelayanan. 2025;(13).
10. Prabawati RA, Martini DE, Magfuroh L, Tyas LC, Yanti RD, Fitriana NY. Hubungan Lama Pemakaian Kontrasepsi Terhadap Tekanan Darah Dan Kadar Kolesterol Total Pada Akseptor KB Suntik 3 Bulan. J Ilm BIOSAINTROPIS. 2025;11(1):150–8.
11. Prasida D. FAKTOR-FAKTOR YANG MEMPENGARUHI PEMILIHAN ALAT KONTRASEPSI. 2023;4(2):809–13.
12. Sari D, Yanti JS, Triana A, Maita L, Ardhiyanti Y. Faktor - Faktor Yang Berhubungan Dengan Kejadian Hipertensi Pada Akseptor Kb Suntik Di Pmb Marlina Desa Panipahan Tahun 2025. J Innov Creat. 2025;5(2):14699–712.
13. Prameswari L, Mukhoirotn, Prihartini SD. Analisis faktor yang berpengaruh terhadap kejadian hipertensi pada akseptor kb suntik. J Nurs Heal. 2023;8(4):414–21.
14. Susiloningtyas I, Ediyono S. HUBUNGAN LAMA PENGGUNAAN KONTRASEPSI SUNTIKAN DENGAN HIPERTENSI. MAJORY. 2023;5(1):37–44.
15. Gregory S, Booi L, Jenkins N, Bridgeman K, Muniz-terrera G, Farina FR. Hormonal contraception and risk for cognitive impairment or Alzheimer's disease and related dementias in young women: a scoping review of the evidence. Front Glob Women's Heal. 2023;13(November):1–9.
16. Widyaningsih A, Isfaizah I. Faktor – faktor yang Berhubungan dengan Kejadian Hipertensi Pada Akseptor KB Suntik. Indones J Midwifery. 2020;3(1):23–30.
17. Tri Gesela Arum Y. Hipertensi pada Penduduk Usia Produktif (15-64 Tahun). HIGEIA J Public Heal Res Dev [Internet]. 2019;3(3):346–58. Available from: <http://journal.unnes.ac.id/sju/index.php/higeia>
18. WHO. The WHO AWARE (Acces, Watch, Reserve). Geneva: Web Annex. Infografis; 2022. 160 halaman.
19. Cheng W, Du Y, Zhang Q, Wang X, He C, He J, et al. Age-related changes in the risk of high blood pressure. Front Cardiovasc Med. 2022;9(September):1–10.
20. Mills K, Joshua D, Tanika N, Jennifer E, Patricia M, Reynold K, et al. Global Disparities of hypertension. Physiol Behav. 2017;176(3):139–48.
21. Shiferaw M, Kassahun W, Zawdie B. Anthropometric indices, blood pressure, and lipid profile status among women using progestin-only contraceptives: comparative cross-sectional study. BMC Womens Health [Internet]. 2021;21(1):1–9. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12905-021-01178-8>

22. Cahyo AB. Pengaruh penggunaan kb suntik terhadap peningkatan tekanan darah akseptor kb suntik di puskesmas induk kebonsari kabupaten madiun pada januari-februari 2018. *J Kebidanan dan Kesehatan*. 2019;7(1):4–14.
23. Setyoningsih FY. Efek Samping Akseptor Kb Suntik Depo Medroksi Progesteron Asetat (Dmpa) Di Bpm Fitri Hayati. *J Kebidanan Malahayati*. 2020;6(3):298–304.
24. Setiyowati, E dan Ronoatmodjo S. HUBUNGAN KONTRASEPSI HORMONAL DENGAN KEJADIAN HIPERTENSI PADA WANITA DI INDONESIA (ANALISIS DATA IFLS 5 TAHUN 2014). 2019;8:25–32.
25. Sari, AN dan Sulistyorini E. ANALISIS FAKTOR YANG MEMPENGARUHI PEMILIHAN METODE KONTRASEPSI JANGKA PANJANG DI PUSKESMAS KARTASURA. 2017;48–57.
26. WHO. Global Nutrition Targets Tracking Tool. 2023.
27. Asmarani A, Tahir AC, Adryani A. Analisis Faktor Risiko Obesitas dan Hipertensi dengan Kejadian Diabetes Melitus Tipe 2 di Rumah Sakit Umum Daerah Kota Kendari. *Medula*. 2017;4(2):322–31.
28. El Meouchy P, Wahoud M, Allam S, Chedid R, Karam W, Karam S. Hypertension Related to Obesity: Pathogenesis, Characteristics and Factors for Control. *Int J Mol Sci*. 2022;23(20).
29. Ngantung SE, Umboh A, Manopo J. Risk Factors Related to Hypertension in Children. *e-Clinic*. 2022;10(28):320–9.
30. Yurianti R, Umar MY, Wardhani PK, Kameliawati F. Hubungan Umur dan Paritas Ibu dengan Kejadian Hipertensi pada Ibu Hamil di Puskesmas Rajabasa Indah. *J Ilmu Kesehat Indones*. 2020;1(2):1–7.
31. Musa I, Osman, Adas I. The association between parity and hypertension: a cross- sectional, community-based study. *Frontiers (Boulder) [Internet]*. 2023;(October):1–7. Available from: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1247244>
32. Amu DA. FAKTOR-FAKTOR YANG BERHUBUNGAN DENGAN HIPERTENSI DI WILAYAH PERKOTAAN DAN PEDESAAN INDONESIA TAHUN 2013 SKRIPSI. Skripsi. [Jakarta]: UIN Syarif Hidayatullah; 2015.
33. Iswandari ND, Hasanah SN, Mulia US. FAKTOR - FAKTOR YANG MEMPENGARUHI HIPERTENSI WANITA MENOPAUSE DI PUSKESMAS TERMINAL. *Midwifery Complement Care*. 2023;2(2):72–84.
34. Sukmawati. hubungan penggunaan kontrasepsi suntik dan pil KB terhadap kejadian hipertensi pada wanita usia subur di wilayah kerja Puskesmas Ciputat tahun 2018. *Nucleic Acids Res [Internet]*. 2018;6(1):1–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gde.2016.09.008><http://dx.doi.org/10.1007/s00412-015-0543-8><http://dx.doi.org/10.1038/nature08473><http://dx.doi.org/10.1016/j.jmb.2009.01.007><http://dx.doi.org/10.1016/j.jmb.2012.10.008><http://dx.doi.org/10.1038/s4159>
35. Rahmawati D, Pratamaningtyas S, Titisari I. Hubungan Lama Pemakaian Kontrasepsi Suntik Hormonal Kombinasi dengan Kejadian Hipertensi di Kelurahan Mojoroto. *J Kebidanan*. 2023;12(02):133–9.
36. Susanti ET, Arthaty RN. Gambaran Faktor yang Mempengaruhi Pemilihan Kontrasepsi Suntik pada Akseptor KB. 2022;8(1):41–9.
37. Kemenkes. Profil Kesehatan Indonesia 2024. 2025.
38. Rosyada Y dan. Hubungan antara penggunaan kontrasepsi hormonal dengan kejadian hipertensi pada wanita usia subur di Indonesia. *J Kesehat Masy*. 2021;16(2):2004.



Efek Kombinasi Ekstrak Etanol Daun Anting-Anting (*Staphylococcus aureus*) dan Kulit Jeruk Manis (*Citrus sinensis*) terhadap Bakteri *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 dengan Metode Pita Kertas

Combination Effect of Ethanol Extract of Anting-Anting Leaves (*Staphylococcus aureus*) and Sweet Orange Peel (*Citrus sinensis*) against *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 Using the Paper Strip Method

Isnaini Nurendra Hidayati¹, Ana Indrayati¹, Ghani Nurfiana Fadma Sari^{1*},
Destik Wulandari¹, Ismi Puspitasari¹

¹⁾ Faculty of Pharmacy, Universitas Setia Budi Surakarta, Surakarta, Indonesia

Article Info	ABSTRAK
Article history: Received 04 28, 2026 Revised 04 04, 2026 Accepted 04 07, 2026 Kata kunci Daun anting- anting Kulit jeruk manis Pita kertas Antibakteri <i>Staphylococcus aureus</i> Keywords: Anting-anting leaves Sweet orange peel Paper strip method Antibacterial <i>Staphylococcus aureus</i>	Infeksi <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923 terus meningkat akibat resistensi antibiotik, sehingga pemanfaatan bahan alam sebagai alternatif antibakteri menjadi solusi yang potensial. Penelitian ini bertujuan mengetahui aktivitas antibakteri dan efek kombinasi ekstrak etanol daun anting-anting (<i>Staphylococcus aureus</i>) dan kulit jeruk manis (<i>Citrus sinensis</i>) terhadap <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923. Ekstraksi dilakukan dengan metode maserasi menggunakan etanol 96%. Uji aktivitas antibakteri menggunakan metode difusi cakram, penentuan KHM dan KBM dengan metode dilusi, serta penentuan sifat kombinasi dengan metode pita kertas pada perbandingan 1:1, 1:2, dan 2:1. Data dianalisis menggunakan One- Way ANOVA dan uji Tukey HSD. Hasil menunjukkan KHM dan KBM kedua ekstrak tunggal pada konsentrasi 12,5%. Rata-rata zona hambat ekstrak tunggal daun anting-anting dan kulit jeruk manis masing-masing 15,80 mm dan 9,33 mm. Kombinasi 1:1 menghasilkan zona hambat terbesar (18,57 mm). Metode pita kertas menunjukkan efek sinergis pada kombinasi 1:1. ABSTRACT Infections caused by <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923 continue to increase due to antibiotic resistance, making natural product-based antibacterials a promising alternative. This study aimed to evaluate the antibacterial activity and combination effect of ethanol extracts of anting-anting leaves (<i>Staphylococcus aureus</i>) and sweet orange peel (<i>Citrus sinensis</i>) against <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923. Extraction was performed by maceration using 96% ethanol. Antibacterial activity was assessed by disc diffusion, MIC and MBC by dilution method, and combination effects by the paper strip method at ratios of 1:1, 1:2, and 2:1. Data were analyzed using One-Way ANOVA and Tukey's HSD test. Results showed that MIC and MBC of both single extracts were at 12.5%. Average inhibition zones of anting-anting leaves and sweet orange peel single extracts were 15.80 mm and 9.33 mm, respectively. The 1:1 combination produced the largest inhibition zone (18.57 mm). The paper strip method revealed a synergistic effect for the 1:1

Corresponding Author:

Ghani Nurfiana Fadma Sari

Faculty of Pharmacy, Universitas Setia Budi Surakarta

Jl. Letjen Sutoyo, Mojosongo, Kec. Jebres, Kota Surakarta, Jawa Tengah 57127

email: ghaninurfiana@setiabudi.ac.id ; ghaninurfiana@gmail.com

This is an open-access article under the [CC BY-SA](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/) license.

Journal homepage: <http://jfi.setiabudi.ac.id>



1. PENDAHULUAN

Penyakit infeksi adalah penyakit yang dapat ditimbulkan oleh mikroba patogen dan bersifat dinamis [1]. Pada negara beriklim tropis seperti Indonesia, terdapat banyak penyakit infeksi seperti pada saluran pernafasan dan saluran pencernaan yang banyak disebabkan bakteri Gram positif seperti *Staphylococcus aureus* dan bakteri Gram negatif seperti *Salmonella typhi* [2]. *Staphylococcus aureus* merupakan bakteri Gram positif yang memiliki bentuk bulat dengan diameter 0,7–1,2 μm , berbentuk seperti buah anggur, tidak membentuk spora, fakultatif anaerob, dan tidak bergerak. Suhu optimum pada pertumbuhannya adalah 37°C. Lebih dari 90% isolat klinik menunjukkan morfologi *Staphylococcus aureus* dengan kapsul polisakarida atau selaput tipis yang berperan dalam virulensi bakteri [3].

Pada pengobatan penyakit infeksi bakteri, pemberian antibiotik merupakan salah satu cara paling efektif. Namun, penggunaan antibiotik yang berlebihan dapat menyebabkan bakteri resisten sehingga mengurangi manfaat dari antibiotik itu sendiri. Oleh karena itu, pemanfaatan bahan alam sebagai antibakteri alternatif menjadi solusi yang potensial.

Tumbuhan anting-anting (*Staphylococcus aureus*) telah lama digunakan sebagai obat herbal secara turun-temurun di masyarakat. Daun anting-anting mengandung komponen seperti β -sitosterol, daucosterol, saponin, tanin, flavonoid, dan minyak atsiri yang dapat digunakan sebagai antibakteri. Pada penelitian sebelumnya, ekstrak daun anting-anting dengan konsentrasi 20 mg/mL menghasilkan rata-rata zona hambat sebesar 14,53 mm terhadap *Staphylococcus aureus*, dan pada konsentrasi 80–100 mg/mL rata-rata zona hambat mencapai 20,65–23,14 mm [4].

Kulit jeruk manis (*Citrus sinensis*) biasa ditemukan di sekitar masyarakat dan umumnya hanya berakhir sebagai limbah. Kulit jeruk manis mengandung flavonoid, minyak atsiri, terpenoid, tanin, glikosida, dan fenol yang memiliki aktivitas farmakologis sebagai antioksidan, antijamur, dan antibakteri [5]. Pada penelitian sebelumnya, ekstrak kulit jeruk manis pada konsentrasi 20% sudah mampu menghambat pertumbuhan *Staphylococcus aureus* dengan rata-rata diameter zona hambat 12,3 mm, dan pada konsentrasi 100% rata-rata zona hambat mencapai 21,4 mm [6].

Kombinasi antara daun anting-anting dan kulit jeruk manis dilakukan untuk melihat efek interaksi kedua sampel terhadap bakteri *Staphylococcus aureus*. Metode pita kertas digunakan untuk menentukan sifat kombinasi, yaitu sinergis, aditif, atau antagonis. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui Konsentrasi Hambat Minimum (KHM) dan Konsentrasi Bunuh Minimum (KBM), mengevaluasi efektivitas, serta mengidentifikasi kombinasi yang paling efektif dalam menghambat pertumbuhan *Staphylococcus aureus* ATCC 25923.

2. METODE

2.1 Alat dan Bahan

Alat yang digunakan meliputi bejana maserasi, cawan petri (Pyrex), batang pengaduk, timbangan analitik (Mettler Toledo AL204), timbangan digital (Precisa XB620C), inkubator (Mettmert IN30), Laminar Air Flow (LAF), autoklaf (All American 75x), rotary evaporator (DP IKA RV 10), alat-alat gelas (Pyrex), serta kertas Whatmann No.1 dan paper disk. Bahan yang digunakan meliputi daun anting-anting (*Staphylococcus aureus*) dan kulit jeruk manis (*Citrus sinensis*) dari Tawangmangu, etanol 96%, bakteri *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, medium Nutrient Agar (NA), Mueller Hinton Agar



(MHA), Vogel Johnson Agar (VJA), Brain-heart Infusion Broth (BHI), Manitol Salt Agar (MSA), NaCl 0,9%, larutan DMSO, dan ciprofloxacin sebagai kontrol positif.

2.2 Determinasi dan Pengambilan Sampel

Determinasi tanaman dilakukan di UPF Yankestard Tawangmangu, B2P2T00T, Karanganyar, Jawa Tengah. Sampel daun anting-anting dan kulit jeruk manis diperoleh dari Tawangmangu pada bulan Maret 2025 dalam keadaan segar, sehat, bebas dari penyakit, dan tidak berjamur.

2.3 Pembuatan Ekstrak

Daun anting-anting dan kulit jeruk manis dikeringkan dalam oven pada suhu 55°C selama 24 jam hingga kadar air kurang dari 10%, kemudian diblender dan diayak dengan ayakan nomor 60. Sebanyak 500 g serbuk simplisia diekstraksi menggunakan metode maserasi dengan pelarut etanol 96% selama 24 jam, diikuti remaserasi dengan 50% volume pelarut. Maserat diuapkan menggunakan rotary evaporator hingga diperoleh ekstrak kental.

2.4 Identifikasi Senyawa Kimia

Identifikasi kandungan kimia serbuk dan ekstrak dilakukan secara kualitatif menggunakan metode tabung untuk flavonoid (pereaksi magnesium dan HCl pekat), tanin (FeCl_3 1%), saponin (air panas), dan alkaloid (pereaksi Mayer, Dragendorff, Bouchardat). Identifikasi lebih lanjut menggunakan Kromatografi Lapis Tipis (KLT) dengan fase diam silika gel GF₂₅₄ dan fase gerak yang sesuai untuk masing-masing golongan senyawa [7].

2.5 Uji Aktivitas Antibakteri Metode Dilusi

Uji dilusi cair dilakukan untuk menentukan KHM dan KBM dari masing-masing ekstrak tunggal. Konsentrasi yang diuji meliputi 100%; 50%; 25%; 12,5%; 6,25%; 3,12%; 1,56%; dan 0,78%. Setelah inkubasi 37°C selama 24 jam, tabung yang jernih ditetapkan sebagai KHM. Penentuan KBM dilakukan dengan menggoreskan hasil uji dilusi cair pada media *Vogel Johnson Agar* (VJA) [8].

2.6 Uji Aktivitas Antibakteri Metode Difusi

Uji difusi cakram dilakukan pada media MHA menggunakan kertas cakram steril yang ditetesi larutan ekstrak sebanyak 20 µL dengan variasi kombinasi 1:1, 1:2, dan 2:1. Suspensi bakteri *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 disesuaikan dengan standar McFarland 0,5 ($1,5 \times 10^8$ CFU/mL). Cawan petri diinkubasi pada suhu 37°C selama 24 jam, kemudian diameter zona hambat diukur menggunakan jangka sorong dalam satuan mm. Pengujian dilakukan sebanyak tiga kali ulangan [8].

2.7 Uji Efek Kombinasi dengan Metode Pita Kertas

Pita kertas (kertas Whatman No.1) dipotong dengan ukuran 0,5 × 4 cm, kemudian direndam dalam larutan ekstrak masing-masing pada konsentrasi KBM. Kedua pita kertas diletakkan di atas media MHA yang telah dioleskan bakteri *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, dengan posisi tegak lurus dan saling tindih membentuk sudut 90°. Cawan petri diinkubasi 24 jam pada 37°C, kemudian pola zona hambat diamati untuk menentukan sifat interaksi (sinergis, aditif, atau antagonis) [9].

2.8 Analisis Data

Data hasil uji difusi dianalisis menggunakan uji Shapiro-Wilk untuk distribusi normal, dilanjutkan dengan uji One-Way ANOVA (taraf kepercayaan 95%) dan uji Tukey HSD menggunakan IBM SPSS Statistics

26.



3. HASIL

3.1 Determinasi Tanaman dan Pembuatan Serbuk

Hasil determinasi tanaman dari UPF Yankestand Tawangmangu mengkonfirmasi keaslian sampel dengan nomor TL.02.04/D.XI.6/19537.670/2025 untuk kulit jeruk manis (*Citrus sinensis*). Persentase rendemen berat basah terhadap berat kering daun anting-anting adalah 6,6% (dari 15.000 g menjadi 1.000 g), sedangkan kulit jeruk manis adalah 35% (dari 4.000 g menjadi 1.400 g).

Tabel 1. Rendemen berat basah daun anting-anting dan kulit jeruk manis terhadap berat kering

Sampel	Bobot Simplisia Basah (g)	Bobot Simplisia Kering (g)	Rendemen (%)
Daun Anting-anting	15,000	1,000	6,6
Kulit Jeruk Manis	4,000	1,400	35

3.2 Penetapan Susut Pengeringan

Penetapan susut pengeringan serbuk daun anting-anting dan kulit jeruk manis menggunakan metode gravimetri pada suhu 105°C. Hasil rata-rata susut pengeringan serbuk daun anting-anting sebesar $4,58 \pm 0,0030\%$ dan kulit jeruk manis sebesar $4,72 \pm 0,0024\%$, keduanya memenuhi syarat kurang dari 10% sesuai Farmakope Herbal Indonesia.

Tabel 2. Penetapan susut pengeringan serbuk daun anting-anting

Replikasi	Bobot Kurs Kosong (g)	Bobot Kurs+Ekstrak Sebelum Oven (g)	Bobot Kurs+Ekstrak Setelah Oven (g)	Bobot Awal Ekstrak (g)	Bobot Akhir Ekstrak (g)	Susut Pengeringan (%)
I	46,5114	48,5135	47,0677	2,0019	1,9247	4,62
II	43,5890	46,1851	44,0554	2,006	1,932	4,26
III	44,1801	46,1851	46,0999	2,005	1,9198	4,87
Rata-rata	-	-	-	-	-	$4,58 \pm 0,0030$

Tabel 3. Penetapan susut pengeringan kulit jeruk manis

Replikasi	Bobot Kurs Kosong (g)	Bobot Kurs+Ekstrak Sebelum Oven (g)	Bobot Kurs+Ekstrak Setelah Oven (g)	Bobot Awal Ekstrak (g)	Bobot Akhir Ekstrak (g)	Susut Pengeringan (%)
I	45,143	48,5135	48,4401	2,0021	1,9198	4,87
II	42,1234	45,6001	45,5174	2,0111	1,9284	4,44
III	44,1801	46,1851	46,0999	2,005	1,9198	4,87
Rata-rata	-	-	-	-	-	$4,72 \pm 0,0024$

3.3 Rendemen Ekstrak dan Kadar Air

Hasil rendemen ekstrak kental daun anting-anting dari 1.000 g serbuk adalah 74 g (rendemen 7,4%), sedangkan kulit jeruk manis menghasilkan 187 g ekstrak kental (rendemen 18,7%). Penetapan kadar air ekstrak daun anting-anting dengan metode gravimetri menghasilkan rata-rata $4,19 \pm 0,0144\%$, dan ekstrak kulit jeruk manis dengan



metode destilasi menghasilkan rata-rata $7 \pm 1\%$. Kedua hasil memenuhi persyaratan Farmakope Herbal Indonesia yaitu tidak lebih dari 10%.

Tabel 4. Hasil rendemen ekstrak daun anting-anting dan kulit jeruk manis

Sampel	Bobot Serbuk (g)	Bobot Ekstrak (g)	Rendemen (%)
Daun Anting-anting	1.000	74	7,4
Kulit Jeruk Manis	1.000	187	18,7

3.4 Identifikasi Kandungan Kimia

Hasil identifikasi kandungan kimia menggunakan metode tabung menunjukkan bahwa ekstrak daun anting-anting dan kulit jeruk manis positif mengandung flavonoid, tanin, saponin, dan alkaloid. Identifikasi KLT mengkonfirmasi keberadaan senyawa-senyawa tersebut seperti yang tertera pada Tabel 5.

Tabel 5. Hasil identifikasi kandungan kimia ekstrak daun anting-anting dan kulit jeruk manis

Golongan Senyawa	Pereaksi	Daun Anting-anting	Kulit Jeruk Manis
Flavonoi	Mg + HCl pekat	+	+
Tanin	FeCl ₃ 1%	+	+
Saponin	Air panas	+	+
Alkaloid (Mayer)	Reagen Mayer	+	+
Alkaloid (Dragendorff)	Reagen Dragendorff	+	+

Tabel 6. Hasil identifikasi KLT ekstrak daun anting-anting dan kulit jeruk manis

Kandungan Kimia	Ekstrak Daun Anting-anting	Ekstrak Kulit Jeruk Manis
Flavonoid	+(Rf = 0,93)	+(Rf = 0,87)
Alkaloid	-(tidak terdeteksi)	+(Rf = 0,76)
Tanin	+(Rf = 0,96)	+(Rf = 0,96)
Saponin	+(Rf = 0,83)	+(Rf = 0,98)

3.5 Identifikasi Bakteri *Staphylococcus aureus* ATCC 25923

Identifikasi bakteri *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 pada media VJA menunjukkan pembentukan koloni berwarna hitam dengan zona kuning di sekitarnya setelah inkubasi 37°C selama 24 jam. Hasil pewarnaan Gram menunjukkan bentuk coccus bergerombol seperti buah anggur dan berwarna ungu (Gram positif). Uji katalase menunjukkan hasil positif ditandai dengan terbentuknya gelembung gas, sedangkan uji koagulasi menunjukkan hasil positif dengan terbentuknya gumpalan.

Tabel 7. Hasil uji katalase dan koagulasi bakteri *Staphylococcus aureus* ATCC 25923

Bakteri	Katalase	Koagulasi
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	+	+

3.6 Uji Aktivitas Antibakteri Metode Dilusi

Hasil uji dilusi menunjukkan bahwa Konsentrasi Hambat Minimum (KHM) ekstrak daun anting- anting dan kulit jeruk manis masing-masing terdapat pada konsentrasi 12,5%. Konsentrasi Bunuh Minimum (KBM) diperoleh pada konsentrasi 12,5%, 25%,



50%, dan 100%, ditandai dengan tidak adanya pertumbuhan bakteri *Staphylococcus aureus* pada media VJA.

Tabel 8. Hasil uji aktivitas antibakteri metode dilusi

Konsentrasi	EDA Rep.1	EDA Rep.2	EDA Rep.3	EKJ Rep.1	EKJ Rep.2	EKJ Rep.3
Kontrol (-)	-	-	-	-	-	-
100	-	-	-	-	-	-
50	-	-	-	-	-	-
25	-	-	-	-	-	-
12,5	-	-	-	-	-	-
6,25	+	+	+	+	+	+
3,12	+	+	+	+	+	+
1,56	+	+	+	+	+	+
0,78	+	+	+	+	+	+
Kontrol (+)	+	+	+	+	+	+

Keterangan: EDA = Ekstrak Daun Anting-anting; EKJ = Ekstrak Kulit Jeruk Manis; (+) = ada pertumbuhan bakteri; (-) = tidak ada pertumbuhan bakteri

3.7 Uji Aktivitas Antibakteri Metode Difusi

Hasil uji difusi cakram menunjukkan bahwa ekstrak tunggal dan kombinasi daun anting-anting dan kulit jeruk manis memiliki aktivitas antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus* ATCC 25923. Diameter zona hambat disajikan pada Tabel 9.

Tabel 9. Hasil uji aktivitas antibakteri metode difusi cakram

Sampel Uji	Replikasi 1 (mm)	Replikasi 2 (mm)	Replikasi 3 (mm)	Rata-rata $\pm$ SD (mm)
Kontrol Positif (Ciprofloxacin)	31,4	27,9	24,3	27,87 $\pm$ 3,55
Kontrol Negatif (DMSO)	0	0	0	0 $\pm$ 0
Kombinasi 1:1	18,8	18,9	18,0	18,57 $\pm$ 0,49
Kombinasi 1:2	17,6	18,7	13,7	16,67 $\pm$ 2,63
Kombinasi 2:1	18,1	8,9	10,8	12,60 $\pm$ 4,86
Tunggal Daun Anting-anting	13,4	18,5	15,5	15,80 $\pm$ 2,56
Tunggal Kulit Jeruk Manis	8,8	10,1	10,9	9,93 $\pm$ 1,06

Keterangan: 1:1 = 1 mL ekstrak anting-anting : 1 mL ekstrak kulit jeruk manis; 1:2 = 1 mL ekstrak anting-anting : 2 mL ekstrak kulit jeruk manis; 2:1 = 2 mL ekstrak anting-anting : 1 mL ekstrak kulit jeruk manis

3.8 Analisis Statistik

Hasil uji statistik One-Way ANOVA dengan uji lanjut Tukey HSD pada tingkat kepercayaan 95% menunjukkan terdapat perbedaan signifikan antar perlakuan ($p < 0,05$). Hasil pengelompokan subset homogen dapat dilihat pada Tabel 10.

Tabel 10. Hasil analisis statistik Tukey HSD ($\alpha = 0,05$)

Kelompok	N	Subset 1	Subset 2	Subset 3	Subset 4
Kontrol Negatif (KN)	3	0,0000			
Tunggal Kulit Jeruk Manis	3	9,9333			
Kombinasi 2:1	3	12,6000	12,6000		



Tunggal Daun Anting-anting	3	15,8000	15,8000		
Kombinasi 1:2	3	16,6667	16,6667		
Kombinasi 1:1	3		18,5667		
Kontrol Positif (KP)	3				27,8667
Signifikansi		1,000	0,094	0,167	1,000

3.9 Uji Efek Kombinasi dengan Metode Pita Kertas

Hasil uji kombinasi dengan metode pita kertas menggunakan perbandingan 1:1 (konsentrasi KBM masing-masing ekstrak) menunjukkan adanya daya hambat yang melebar dan membentuk setengah lingkaran di antara pita kertas yang saling tindih pada sudut 90°. Pola ini mengindikasikan bahwa kombinasi ekstrak daun anting-anting dan kulit jeruk manis bersifat sinergis terhadap bakteri *Staphylococcus aureus* ATCC 25923.

4. PEMBAHASAN

Determinasi tanaman bertujuan untuk memastikan keaslian sampel yang digunakan sehingga hasil penelitian yang diperoleh seobjektif mungkin [10]. Hasil determinasi mengkonfirmasi bahwa sampel yang digunakan benar-benar merupakan daun anting-anting (*Staphylococcus aureus*) dan kulit jeruk manis (*Citrus sinensis*).

Hasil penetapan susut pengeringan serbuk daun anting-anting sebesar 4,58% dan kulit jeruk manis sebesar 4,72%, keduanya memenuhi syarat kurang dari 10% sesuai Farmakope Herbal Indonesia [11]. Kadar air yang kurang dari 10% dapat mencegah pertumbuhan kapang dan aktivitas enzim sehingga bahan lebih awet dan kandungan zat aktifnya tidak berkurang.

Metode maserasi dipilih karena memiliki banyak keuntungan, antara lain biaya operasional terjangkau, mudah dilakukan, menggunakan peralatan sederhana, dan tidak menggunakan pemanasan yang dapat merusak senyawa termolabil [12]. Pelarut etanol 96% digunakan karena memiliki kemampuan melarutkan berbagai senyawa kimia polar dan nonpolar. Rendemen ekstrak daun anting-anting (7,4%) lebih rendah dibandingkan kulit jeruk manis (18,7%), yang dipengaruhi oleh jenis senyawa aktif dan karakteristik simplisia masing-masing.

Hasil identifikasi kandungan kimia menunjukkan bahwa kedua ekstrak mengandung flavonoid, tanin, saponin, dan alkaloid. Flavonoid diketahui bekerja sebagai antibakteri melalui mekanisme penghambatan enzim dan kerusakan membran sel bakteri. Tanin bekerja dengan mengendapkan protein dan merusak dinding sel. Saponin mengganggu stabilitas membran sel sehingga menyebabkan keluarnya komponen penting dalam sel bakteri. Alkaloid mengganggu komponen penyusun peptidoglikan pada sel bakteri sehingga dinding sel tidak terbentuk secara utuh [13].

Identifikasi bakteri *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 memperlihatkan hasil positif pada semua uji yang dilakukan, yaitu identifikasi morfologi koloni pada VJA, pewarnaan Gram, uji katalase, dan uji koagulase. Hal ini sesuai dengan karakteristik *Staphylococcus aureus* yang merupakan bakteri Gram positif, katalase positif, dan koagulase positif [14].

Hasil uji dilusi menunjukkan bahwa nilai KHM dan KBM masing-masing ekstrak tunggal terdapat pada konsentrasi 12,5%. Hal ini menunjukkan bahwa ekstrak daun anting-anting dan kulit jeruk manis memiliki potensi antibakteri yang baik pada konsentrasi yang relatif rendah.



Pada uji difusi cakram, kombinasi 1:1 menghasilkan diameter zona hambat terbesar (18,57 mm) dibandingkan kombinasi 1:2 (16,67 mm) dan 2:1 (12,60 mm), serta lebih besar dari ekstrak tunggal daun anting-anting (15,80 mm) dan kulit jeruk manis (9,93 mm). Peningkatan diameter zona hambat pada kombinasi ekstrak dibandingkan ekstrak tunggal menunjukkan adanya efek sinergis atau aditif dari kandungan bioaktif kedua tanaman [15]. Berdasarkan hasil uji Tukey HSD, beberapa kombinasi berada dalam subset homogen yang sama, sehingga secara statistik tidak berbeda signifikan satu sama lain, mengindikasikan bahwa peningkatan aktivitas pada kombinasi ekstrak bersifat aditif.

Kontrol positif ciprofloxacin menghasilkan zona hambat terbesar (27,87 mm), menunjukkan bahwa antibiotik pembanding masih memiliki efektivitas yang jauh lebih tinggi dibandingkan ekstrak tanaman. Namun, ekstrak daun anting-anting dan kombinasinya tetap menunjukkan potensi sebagai agen antibakteri alami.

Hasil uji kombinasi dengan metode pita kertas menunjukkan pola zona hambat yang melebar membentuk setengah lingkaran di antara pita yang saling tindih, yang mengindikasikan efek sinergis. Efek sinergis ini dikarenakan kedua ekstrak mengandung senyawa dengan mekanisme kerja antibakteri yang berbeda-beda, sehingga saling berinteraksi dan memperkuat aktivitas antibakteri satu sama lain [9]. Kandungan flavonoid, alkaloid, saponin, dan tanin dari kedua ekstrak bekerja melalui beberapa target pada sel bakteri secara bersamaan, mulai dari merusak membran sel, menghambat sintesis dinding sel, hingga mengganggu metabolisme bakteri [13].

Penelitian ini memiliki keterbatasan dalam hal tidak dilakukannya uji aktivitas antibakteri terhadap jenis bakteri patogen lain, serta belum dilakukan identifikasi dan kuantifikasi senyawa aktif secara lebih mendalam. Penelitian lanjutan disarankan untuk mengevaluasi efektivitas kombinasi dengan variasi perbandingan konsentrasi yang lebih luas dan mengkaji potensi efek sinergis menggunakan metode indeks fraksional inhibitor (FICI).

5. KESIMPULAN

Ekstrak daun anting-anting dan kulit jeruk manis terbukti memiliki aktivitas antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 dengan nilai KHM dan KBM pada konsentrasi 12,5%. Kombinasi 1:1 merupakan kombinasi paling efektif dengan zona hambat terbesar (18,57 mm) dan menunjukkan efek sinergis berdasarkan metode pita kertas.

6. UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Universitas Setia Budi Surakarta, UPF Yankestad Tawangmangu, serta seluruh dosen dan staf Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi yang telah memberikan bimbingan, fasilitas, dan dukungan dalam penyelesaian penelitian ini.

7. REFERENCES

- [1] N. Wikansari, "Pemeriksaan Total Kuman Udara Dan *Staphylococcus aureus* Di Ruang Rawat Inap Rumah Sakit X Kota Semarang," *Jurnal Kesehatan Masyarakat Universitas Diponegoro*, vol. 1, no. 2, pp. 384–392, 2012.
- [2] M. Salim, N. Sulistyaningrum, A. Isnawati, H. Sitorus, Y. Yahya, and T. Ni'mah, "Karakterisasi Simplisia dan Ekstrak Kulit Buah Duku (*Lansium domesticum* Corr) dari Provinsi Sumatera Selatan dan Jambi," *Jurnal Kefarmasian Indonesia*, vol. 6, no. 2, pp. 117–128, 2017, doi: 10.22435/jki.v6i2.6226.117-128.



- [3] S. U. Niswah, A. Indrayati, and G. N. F. Sari, "Efek Kombinasi Ekstrak Etanol Daun Jeruk Purut (*Citrus hystrix* D.C.) dan Daun Kemangi (*Ocimum sanctum* L.) terhadap Bakteri *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 dengan Metode Pita Kertas," *Majalah Farmasi dan Farmakologi*, vol. 27, no. 3, pp. 110–118, 2023, doi: 10.20956/mff.v27i3.27092.
- [4] A. Nuanza, A. Siti, H. Bintari, and I. Mubarak, "Penentuan Konsentrasi Minimum Ekstrak Daun Anting- Anting (*Staphylococcus aureus* L.) sebagai Antibakteri pada *Staphylococcus aureus*," *Life Science*, vol. 6, no. 1, pp. 34–40, 2017.
- [5] S. Marfu'ah, F. Fajaroh, W. A. Romadhona, and D. Dwi Taufina, "Aktivitas Ekstrak Kulit Jeruk Manis sebagai Antioksidan dan Toksisitasnya Terhadap *Artemia Salina*," *Journal Cis-Trans*, vol. 4, no. 2, pp. 7–14, 2020, doi: 10.17977/um0260v4i22020p007.
- [6] E. Arman, R. Pebriansyah, and R. Novita Yusuf, "Uji Efektivitas Antibakteri Ekstrak Kulit Jeruk Manis (*Citrus sinensis*) Terhadap Pertumbuhan Bakteri *Staphylococcus aureus*," *Jurnal Kesehatan Sainika Meditory*, vol. 6, pp. 296–296, 2021.
- [7] C. R. Aura, R. Handayani, R. Kurniaty, and A. Adriani, "Uji aktivitas antioksidan teh herbal daun anting- anting (*Staphylococcus aureus* L.) menggunakan metode DPPH," vol. 1, no. 2, pp. 71–75, 2024.
- [8] S. R. Pakadang, S. T. R. Dewi, T. Ahmad, I. Prihartini, and F. Razak, "Potensi Antibakteri Ekstrak Daun Jarak Pagar (*Jatropha curcas* L.) terhadap *Staphylococcus aureus* dengan Metode Dilusi Cair Termomodifikasi dan Difusi Agar," *Media Farmasi*, vol. 17, no. 1, p. 43, 2021, doi:10.32382/mf.v17i1.1968.
- [9] S. U. Niswah, A. Indrayati, and G. N. F. Sari, "Efek Kombinasi Ekstrak Etanol Daun Jeruk Purut (*Citrus hystrix* D.C.) dan Daun Kemangi (*Ocimum sanctum* L.) terhadap Bakteri *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 dengan Metode Pita Kertas," *Majalah Farmasi dan Farmakologi*, vol. 27, no. 3, pp. 110–118, 2023.
- [10] F. Sari, F. Hasanah, I. Kristianingsih, and A. Sukmana, "Identifikasi Senyawa Metabolit Ekstrak Etanol Daun Beluntas (*Pluche Indica*) Secara Kualitatif dengan Kromatografi Lapis Tipis," *Jurnal Sintesis: Penelitian Sains, Terapan dan Analisisnya*, vol. 3, no. 1, pp. 1–7, 2023, doi: 10.56399/jst.v3i1.25.
- [11] Kemenkes RI, *Suplemen I Farmakope Herbal Indonesia* Edisi II. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 2022.
- [12] F. R. Suryadi, "Uji Aktivitas Ekstrak Daun Anting-Anting (*Staphylococcus aureus* L.) terhadap Penyembuhan Luka Sayat pada Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*)," *Artikel Ilmiah*, pp. 1–12, 2018.
- [13] S. Chekuri, L. Lingfa, S. Panjala, K. C. S. Bindu, and R. R. Anupalli, "*Staphylococcus aureus* L. - An Important Medicinal Plant: A Brief Review of Its Pharmacological Properties and Restorative Potential," *European Journal of Medicinal Plants*, July, pp. 1–10, 2020, doi: 10.9734/ejmp/2020/v31i1130294.
- [14] A. Hidayat, S. Idawati, A. D. Pertiwi, and Hardani, "Formulasi Sediaan Sabun Mandi Padat dari Ecoenzyme Kulit Buah sebagai Antibakteri terhadap Bakteri *Staphylococcus aureus*," *Pharmaceutical and Traditional Medicine*, vol. 6, no. 2, pp. 58–70, 2022, doi: 10.33651/ptm.v6i2.625.
- [15] Anita, M. Basarang, D. Arisanti, Rahmawati, and A. Fatmawati, "Analisis Daya Hambat Ekstrak Etanol Daun Miana (*Coleus atropurpureus*) terhadap *Staphylococcus aureus*



- dan *Vibrio Cholera*," Seminar Nasional Sains, Teknologi, Dan Sosial Humaniora UIT 2019, vol. 1, no. 1, pp. 1–9, 2019.
- [16] Z. Mutaqqin, T. M. Arts, and L. Hadi, "Uji Efektivitas Ekstrak Etanol Kulit Jeruk Manis (*Citrus sinensis*) terhadap Bakteri *Propionibacterium acnes*," *Jurnal Ilmiah Mahasiswa Kesehatan Masyarakat*, vol. 6, no. 2, pp. 56–67, 2021.
- [17] E. Haryati, S. Pandanwangi TW, E. R. Nabila, and N. Nurpatmawati, "Pembuatan Media Pertumbuhan Bakteri Menggunakan Tepung Biji Nangka (*Artocarpus heterophyllus* Lamk) untuk Pertumbuhan Bakteri *Staphylococcus aureus*," *PRAEPARANDI: Jurnal Farmasi dan Sains*, vol. 7, no. 1, p. 1, 2023, doi: 10.58365/ojs.v7i1.215.
- [18] J. K. Marpaung, D. J. Barus, and Putri, "Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Daun Porang (*Amorphophallus oncophyllus* Prain.) terhadap Bakteri *Escherichia coli* dan Bakteri *Salmonella typhi*," vol. 3, no. 2, p.311, 2021.
- [19] D. Arivo, Annissatussholeh, and Nurul, "Pengaruh Tekanan Osmotik pH, dan Suhu Terhadap Pertumbuhan Bakteri," *Jurnal Ilmu Kedokteran dan Kesehatan*, vol. 4, no. 3, pp. 153–160, 2017.
- [20] P. L. Cahyaningrum, "Analisis Proksimat Serbuk Instan Kombinasi Rimpang Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb.) dan Daun Anting-Anting," *Widya Kesehatan*, vol. 2, no. 1, pp. 1–10, 2020, doi: 10.32795/widyakesehatan.v2i1.600.



Nilai *Sun Protection Factor* (SPF) dan Antioksidan Ekstrak Bunga Mawar Merah (*Rosa damascena* Mill.) Sebagai Potensi Tabir Surya

Sun Protection Factor (SPF) and Antioxidant Values of Red Rose (*Rosa damascena* Mill.) Flower Extract as a Potential Sunscreen

Diyan Sakti Purwanto^{1*}, Dewi Weni Sari², Vivin Nurkharimah³

¹⁻³D3 Farmasi, Politeknik Indonusa Surakarta

Article Info	ABSTRAK
Article history: Received 03 02, 2026 Revised 05 02, 2026 Accepted 04 23, 2026	Paparan sinar ultraviolet (UV) secara berlebihan dapat menyebabkan berbagai gangguan pada kulit, seperti penuaan dini hingga kanker kulit. Sunscreen berbahan alami menjadi solusi efektif untuk melindungi kulit dari sinar UV. Bunga mawar merah berpotensi sebagai pelindung UV dan antioksidan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui nilai SPF dan aktivitas antioksidan dari ekstrak bunga mawar merah. Sampel yang digunakan bunga mawar merah dengan metode ekstraksi yaitu maserasi menggunakan pelarut etanol 96% dengan rasio 1:5 (b/v) selama 3x24 jam. Nilai SPF dan antioksidan ditentukan dengan metode spektrofotometri UV-Vis, dengan larutan pembanding asam askorbat untuk uji antioksidan. Hasil dari pengukuran SPF yaitu 34.61538 yang termasuk ke dalam jenis perlindungan ultra (>15) sedangkan antioksidan ekstrak bunga mawar didapatkan nilai IC₅₀ sebesar 15,09 ppm dan vitamin C sebagai pembanding didapatkan hasil sebesar 9,59 ppm, keduanya termasuk dalam kategori antioksidan sangat kuat (IC₅₀<50 ppm). Sehingga, ekstrak bunga mawar merah memiliki aktivitas sebagai tabir surya dan sumber antioksidan alami.
Kata kunci Bunga Mawar Merah Maserasi Spf Antioksidan Vitamin C Keywords: Red Rose Flower Maceration Spf Antioxidant Vitamin C	ABSTRACT Excessive exposure to ultraviolet (UV) rays can cause various skin disorders, such as premature aging to skin cancer. Sunscreen made natural and red rose flower has the potential as a UV protector and antioxidant. This study aims to determine the SPF value and antioxidant activity of red rose flower extract. Samples used red rose flowers with the extraction method, namely maceration using 96% ethanol solvent with a ratio of 1: 5 (b/v) for 3x24 hours. SPF and antioxidant values were determined by UV-Vis spectrophotometric method, with ascorbic acid comparison solution for antioxidant test. The result of the SPF measurement is 34.61538 which is included in the ultra protection type (>15) while the antioxidant rose flower extract obtained IC₅₀ value of 15.09 ppm and vitamin C as a comparison obtained a result of 9.59 ppm, both of which are included in the very strong antioxidant category (IC₅₀ <50 ppm). Thus, red rose flower extract has activity as a sunscreen and a source of natural antioxidants.

Corresponding Author:

Diyan Sakti Purwanto

D3 Farmasi, Politeknik Indonusa Surakarta

Jl. K.H. Samanhudi No.31, Bumi, Kec. Laweyan, Kota Surakarta, Jawa Tengah 57142

email: diyansaktipurwanto@gmail.com

This is an open-access article under the [CC BY-SA](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/) license.



Journal homepage: <http://jfi.setiabudi.ac.id>



1. PENDAHULUAN

Sebagai salah satu negara yang beriklim tropis, dapat memungkinkan Indonesia terpapar sinar matahari pada intensitas yang tinggi. Sinar matahari, sebagai gelombang elektromagnetik, terbagi menjadi beberapa spektrum diantaranya, infra merah dengan panjang gelombang 780 nm – 100 μ m, sinar tampak (400 nm – 700 nm), serta sinar UV (200 nm – 400 nm) (Fauziah *et al.*, 2024). Pada data Globocan tahun 2020 dilaporkan kasus kanker kulit di Indonesia mencapai 18.000 dengan angka kematian sekitar 3000 (Ferlay *et al.*, 2021). Dengan dampak buruk tersebut, perlindungan terhadap radiasi UV menjadi sangat penting. *Sunscreen* merupakan salah satu solusi perlindungan efektif yang dirancang untuk menyerap dan memantulkan sinar UV (Sulistiyowati *et al.*, 2022). Efektivitas *sunscreen* diukur melalui nilai *Sun Protection Factor* (SPF) yang menunjukkan kemampuan produk melindungi kulit dari radiasi UV. Semakin tinggi nilai *Sun Protection Factor* (SPF), semakin besar perlindungan yang diberikan terhadap efek buruk radiasi UV (Aloanis *et al.*, 2021).

Selain tabir surya yang bermanfaat dalam perlindungan UV, antioksidan juga berperan penting untuk menangkal radikal bebas yang dihasilkan oleh paparan sinar UV (Hoang *et al.*, 2021). Penelitian terhadap pengujian antioksidan ekstrak bunga mawar dengan metode DPPH yang dilakukan oleh Munira *et al.* (2024) menunjukkan nilai IC₅₀ sebesar 18,39 μ g/mL (kategori antioksidan sangat kuat). Sehingga, selain mempunyai efektivitas pada nilai *Sun Protection Factor* (SPF) bagian bunga mawar juga memiliki potensi antioksidan yang sangat kuat. Salah satu bahan alami potensial untuk *sunscreen* dan antioksidan adalah bunga mawar merah (*Rosa damascena* Mill.). Bunga ini mengandung flavonoid, tannin, nerol, geraniol, citronellol, serta pigmen antosianin seperti glikosida peonidin, sianidin (47%), malvidin (32%), dan pelargonidin (18%). Antosianin berfungsi melindungi kulit dari kerusakan akibat UV berlebih (Imran, 2023). Penelitian Nugraheni *et al.* (2021) membuktikan keberadaan senyawa antosianin, flavonoid, tannin, dan polifenol pada ekstrak bunga mawar merah.

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan, penulis tertarik untuk melakukan penelitian tentang Penentuan Nilai *Sun Protection Factor* (SPF) dan Antioksidan Ekstrak Etanol Bunga Mawar Merah (*Rosa damascena* Mill.) dengan Spektrofotometer UV-Vis. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan rekomendasi mengenai penggunaan ekstrak bunga mawar merah sebagai bahan aktif dalam produk kosmetik, khususnya *sunscreen* alami, yang dapat memberikan perlindungan terhadap sinar UV sekaligus memberikan antioksidan bagi kulit.

Tujuan pada penelitian ini yaitu, Untuk menentukan nilai *Sun Protection Factor* (SPF) dan antioksidan dari ekstrak bunga mawar merah agar dapat diketahui potensinya sebagai pelindung terhadap sinar UV dan efek antioksidannya.

2. METODE

Pelaksanaan penelitian bertempat di Laboratorium Teknologi Farmasi D3 Farmasi Politeknik Indonusa Surakarta. Penelitian yang dilakukan merupakan penelitian deskriptif kuantitatif. Variabel bebas pada penelitian ini yaitu ekstrak bunga mawar merah (*Rosa damascene* Mill.) dengan variable terikatnya yaitu nilai *Sun Protection Factor* (SPF) dan antioksidan yang diukur menggunakan spektrofotometer Uv-Vis.

Alat yang digunakan adalah grinder, toples kaca, *rotary evaporator*, oven, *waterbath*, cawan porselen, kaca arloji, kertas saring, gelas beaker, plat KLT, pipa kapiler,



chamber, lampu UV 254 nm dan 366 nm, gelas ukur, alumunium foil, kertas saring, corong kaca, erlenmeyer, batang pengaduk, spatula, pipet tetes, mikropipet, timbangan analitik, labu ukur, tabung reaksi, rak tabung reaksi, vortex, kuvet, dan spektrofotometer UV-Vis. Bahan yang digunakan yaitu bunga mawar merah yang didapatkan dari Daerah Musuk, Kabupaten Boyolali, etanol p.a, etanol 96%, air suling, *n*-heksana, etil asetat, vitamin C, DPPH (*2,2-difenil-1-pikrilhidrazil*), FeCl₃, NaOH, AgNO₃, reagen Lieberman, dan reagen Wagner.

Bunga mawar merah yang digunakan sebagai sampel diambil di Desa Sruni, Kecamatan Musuk, Boyolali. Determinasi tanaman bunga mawar merah dilaksanakan di Departemen Biologi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada. Tahap pengolahan simplisia dimulai dengan pengumpulan 2 kg bahan baku. Kemudian, bunga mawar merah dipisahkan dari batang dan daunnya. Kelopak bunga mawar merah dipilah untuk memilih yang baik dan memisahkannya dari yang tidak layak digunakan. Bunga mawar merah dicuci untuk menghilangkan tanah dan kotoran lain yang melekat pada sampel. Pencucian dilakukan dengan air bersih. Setelah proses pencucian, bunga mawar merah dikeringkan dengan oven dengan suhu 50°C. Setelah itu, sortasi kering dilakukan untuk memisahkan dari benda asing, lalu dicek kadar LOD dengan alat *Moisture Analyzer*. Dilakukan proses penyerbukan dengan *grinder* dan diayak dengan ayakan mesh 40.

Simplisia bunga mawar merah ditimbang sebanyak 280 gram dan ditempatkan dalam wadah maserasi. Kemudian ditambahkan etanol 96% dengan perbandingan (1:5) merata. Maserasi dilakukan selama 3x24 jam, dengan tiga kali pengadukan setiap harinya. Hasil maserasi di filter untuk mendapatkan filtrat etanol bunga mawar merah, yang kemudian dipekatkan menggunakan alat *rotary evaporator* untuk mendapatkan ekstrak kental bunga mawar merah. Lalu, diuapkan diatas *waterbath* dan dicek kadar airnya dengan alat *Moisture Analyzer*. Skrining fitokimia ekstrak dan limbah bunga mawar meliputi:

1. Uji Alkaloid

Sampel ditambahkan pereaksi wagner, apabila terbentuk endapan merah coklat menunjukkan bahwa sampel tersebut mengandung alkaloid (Kurnianto *et al.*, 2021).

2. Uji Fenol

Sampel ditambah dengan larutan FeCl₃ 10%, , apabila terbentuk larutan berwarna hitam kebiruan menunjukkan sampel tersebut mengandung senyawa fenol (Walid & Putri, 2023).

3. Uji Fitosterol

Sampel ditambah dengan beberapa tetes asetat anhidrat, dipanaskan di penangas air dan didinginkan. Ditambahkan asam sulfat pada dinding tabung. Pembentukan cincin cokelat menunjukkan kehadiran fitosterol (Tim Dosen Fitokimia, 2024).

4. Uji Flavonoid

Uji Reagen Alkali: Sampel ditambahkan dengan beberapa tetes larutan NaOH. Apabila sampel berwarna kuning terang maka positif mengandung flavonoid (Susilowati & Sari, 2021).



5. Uji Vitamin C

Sebanyak 1 ml sampel dimasukkan ke dalam tabung reaksi, kemudian ditambahkan 5 ml aquadest dan larutan perak nitrat (AgNO_3), yang menghasilkan endapan hitam (Yulianis *et al.*, 2020).

6. Uji Triterpenoid

Sampel ditambahkan asam asetat anhidrat dan asam sulfat pekat, apabila terbentuk warna merah, merah muda atau ungu, sampel positif mengandung senyawa triterpenoid (Karlina & Nasution, 2022).

7. Uji *Sun Protection Factor* (SPF) dengan menimbang ekstrak sebanyak 20 mg kemudian diencerkan dengan menggunakan etanol p.a hingga 10 ml sehingga didapatkan larutan dengan konsentrasi 2000 ppm (Widyawati *et al.*, 2019). Absorbansi sampel diukur pada panjang gelombang 290-320 nm dengan interval setiap 5 nm menggunakan spektrofotometer UV-Vis, dengan etanol p.a. sebagai blanko. Pengukuran dilakukan sebanyak tiga kali untuk setiap panjang gelombang (Ramdani *et al.*, 2021).8. Uji antioksidan dimulai dengan pembuatan larutan DPPH Sebanyak 0,1 gram senyawa DPPH ditimbang dengan kaca arloji, lalu dilarutkan dalam sejumlah kecil etanol p.a dan dipindahkan dalam labu ukur berkapasitas 100 ml. Ditambahkan pelarut etanol p.a hingga mencapai tanda batas dan dikocok hingga homogen (Rahayu *et al.*, 2023). pengenceran ke 100 ppm dalam labu ukur 50 ml ditambahkan etanol p.a hingga mencapai tanda batas. Sesudah itu, diencerkan ke 40 ppm di labu ukur 100 ml dengan penambahan pelarut etanol p.a sampai tanda batas, digojog sampai homogen (Putri & Mahfur, 2023). Larutan baku DPPH 40 ppm dituang pada kuvet dan analisis dilakukan menggunakan spektrofotometer UV-Vis. Absorbansi larutan diukur pada rentang 400-700 nm, dengan etanol p.a yang digunakan sebagai blanko. Dari kurva hasil pengukuran, panjang gelombang maksimum dapat ditentukan (Cahyaningsih *et al.*, 2019). Pada penentuan *operating time* pada uji antioksidan, Sejumlah 1 ml larutan DPPH 40 ppm diambil menggunakan pipet, dicampur dengan 4 ml ekstrak bunga mawar pada konsentrasi 20 ppm, lalu vortex selama 1 menit. Blanko yang digunakan yaitu 4 ml etanol p.a dan 2 ml etanol 96%. Selama periode 120 menit, absorbansi diukur secara berkala setiap 5 menit menggunakan panjang gelombang maksimum yang telah ditentukan (Samodra *et al.*, 2023).

Dilanjutkan pengukuran larutan ekstrak bunga mawar merah, ekstrak etanol dari bunga mawar merah dilarutkan menggunakan etanol untuk memperoleh larutan stok konsentrasi 1000 ppm dalam 25 ml etanol 96% (Wibowo *et al.*, 2023). Dari larutan induk ekstrak diencerkan ke 100 ppm dalam labu ukur 50 ml dengan penambahan etanol 96%, mencapai batas tanda. Dibuat seri konsentrasi yaitu 10 ppm, 15 ppm, 20 ppm, 25 ppm, 30 ppm, 35 ppm. Masing-masing konsentrasi dimasukkan ke dalam labu ukur 10 ml, kemudian ditambah pelarut etanol 96% hingga volume mencapai garis penanda, lalu larutan di vortex agar larutan uji homogen. Setiap seri konsentrasi larutan uji ekstrak etanol 96% bunga mawar merah diambil sebanyak 1 ml ditambahkan 4 ml larutan DPPH 40 ppm, ditutup dengan penutup yang telah dibuat. Di vortex selama 1 menit, lalu diinkubasi selama 2 jam. Setelah itu, absorbansi setiap larutan diukur menggunakan panjang gelombang maksimum yang telah ditentukan. Blanko yang digunakan yaitu 4 ml etanol p.a dan 2 ml etanol 96% (Putri & Mahfur, 2023).



Pembandingan yang digunakan pada uji antioksidan yaitu vitamin C. Larutan stok vitamin C disiapkan dalam pelarut etanol p.a pada labu ukur 25 mL hingga mencapai batas volume, digojok hingga larut. Dilakukan seri pengenceran dengan konsentrasi 2;4;6;8;10 ppm. Setiap konsentrasi dimasukkan ke dalam labu ukur 10 mL dan ditambahkan etanol p.a sampai mencapai garis batas. Dari setiap larutan seri konsentrasi larutan pembandingan vitamin C dipipet sebanyak 1 mL, kemudian dicampurkan DPPH 40 ppm sebanyak 4 mL, di vortex selama 1 menit, lalu diinkubasi selama 120 menit. Setelah proses inkubasi, dilakukan pengukuran absorbansi diukur pada panjang gelombang maksimum yang telah ditentukan (Indrawati *et al.*, 2022).

Analisis data pada uji Nilai *Sun Protection Factor* (SPF) dihitung menggunakan rumus metode Mansur.

$$SPF_{spectrophotometric} = CF \times \sum_{290}^{320} EE(\lambda) \times I(\lambda) \times Abs(\lambda)$$

Setelah itu, hasil perhitungan dilihat sesuai dengan tabel nilai *Sun Protection Factor* (SPF) terbagi menjadi beberapa jenis perlindungan yang digolongkan menurut Fikri (2022).

Tabel 3.3 Jenis Perlindungan SPF

Jenis Perlindungan	Nilai SPF
Rendah	1-4
Sedang	4-6
Tinggi	6-8
Maksimal	8-15
Ultra	>15

Sumber : (Fikri, 2022)

Kemudian, pada uji antioksidan Menurut Putri & Mahfur (2023) penghambatan penangkal radikal bebas dihitung menggunakan rumus persen penghambatan:

$$\text{Persen Inhibisi (\%)} = \frac{A_{blanko} - A_{sampel}}{A_{blanko}} \times 100\%$$

Dari persen penghambatan yang diperoleh, nilai IC_{50} ditentukan sebagai konsentrasi yang mampu menghambat 50% radikal bebas yang dihitung menggunakan persamaan regresi linear: $Y = bx + a$.

Konsentrasi ekstrak (ppm) sebagai variabel bebas (sumbu x) dan nilai %inhibisi antioksidan sebagai variabel terikat (sumbu y).

Setelah mendapatkan IC_{50} dilanjutkan dengan perhitungan AAI (*Antioxidant Activity Index*). Nilai AAI yang diperoleh digunakan untuk menggolongkan aktivitas antioksidan dari ekstrak dengan rumus: (Fitriansyah *et al.*, 2023)

$$AAI = \frac{\text{Konsentrasi akhir DPPH } (\mu\text{g/mL})}{IC_{50} (\mu\text{g/mL})}$$

Hasil perhitungan AAI (*Antioxidant Activity Index*) dilihat dan dikategorikan nilainya menurut penggolongan oleh Fitriansyah *et al.*, (2023)

Tabel 3.1 Kategori Penggolongan Nilai AAI

Nilai AAI (ppm)	Kategori
>2,0	Sangat Kuat
1,0-2,0	Kuat
0,5-1,0	Sedang
<0,5	Lemah



3. HASIL

Hasil Ekstraksi dan Evaluasi Mutu Ekstrak Bunga Mawar Merah

Pembuatan simplisia menggunakan bunga mawar merah yang masih segar sebanyak 2 kg. Pengeringan berfungsi untuk mengurangi kadar air, sehingga simplisia akan lebih tahan lama untuk disimpan dan tidak mudah ditumbuhi kapang dan mencegah penurunan mutu simplisia atau kerusakan simplisia (Handoyo & Pranoto, 2020). Suhu 50°C dipilih untuk proses pengeringan karena dianggap sebagai suhu yang sesuai dan efektif untuk mengeringkan kelopak bunga (Hayati *et al.*, 2011). Simplisia yang didapatkan dari pengeringan bunga mawar merah sebanyak 280 gram. Didapatkan susut pengeringan sebesar 86% yang termasuk kategori tinggi. Kadar air didapatkan hasilnya 6,37%. Parameter standar yang berlaku kadar air simplisia tidak boleh melebihi 10% (Maryam *et al.*, 2020). Sehingga, kadar air simplisia telah memenuhi persyaratan ekstrak yang lebih banyak. Berdasarkan Farmakope Herbal Indonesia (2017), rendemen ekstrak kental harus memiliki nilai minimal 10%. Dengan demikian, rendemen yang diperoleh telah sesuai standar yang telah ditentukan.

Pada pengujian organoleptis didapatkan hasil bahwa ekstrak bunga mawar memiliki bentuk dan tekstur kental, aroma khas bunga mawar dengan warna merah pekat keunguan. Aroma khas yang tercium dari ekstrak bunga mawar merah berkaitan dengan kandungan minyak atsiri yang terdapat secara alami dalam bunga mawar. Minyak atsiri ini terdiri atas berbagai senyawa aromatik, seperti sitral, geraniol, sitronelol, linalol, farnesol, eugenol, nerol, fenil etil alkohol, dan nonilaldehida (Dami, 2011). Sementara itu, warna merah pekat keunguan pada ekstrak bunga mawar merah mengindikasikan keberadaan senyawa pigmen alami, yaitu antosianin (Dami, 2011). Secara keseluruhan, hasil karakteristik ekstrak yang diamati mencerminkan kualitas ekstrak bunga mawar yang baik dan sesuai dengan ciri khas tanaman asalnya. Data ini menunjukkan kesesuaian dengan hasil penelitian sebelumnya oleh Sinambela *et al.* (2024) yang melaporkan jika ekstrak bunga mawar mempunyai bentuk kental dengan ekstrak berwarna merah serta mempunyai aroma harum.

Skrining fitokimia adalah tahap awal yang bertujuan untuk mengidentifikasi jenis-jenis senyawa kimia yang terdapat dalam ekstrak tanaman. Penelitian oleh Sinambela *et al.*, (2024) membuktikan ekstrak bunga mawar merah mengandung senyawa saponin, tannin, fenolat, flavonoid, dan terpenoid. Berikut hasil uji skrining fitokimia ekstrak mawar.

Tabel 2. Hasil Skrining Fitokimia

Senyawa	Reagen Uji	Hasil Pengamatan	Keterangan
Alkaloid	Pereaksi Wagner	Endapan cokelat	+
Fenol	FeCl ₃ 10%	Warna biru kehitaman	+
Fitosterol	Asetat anhidrat & asam sulfat pekat	Pembentukan cincin cokelat	+
Flavonoid	Reagen Alkali (NaOH)	Warna kuning intens	+
Vitamin C	AgNO ₃	Endapan hitam	+
Triterpenoid	Asam asetat anhidrat & asam sulfat pekat	Warna merah	+



Berdasarkan hasil skrining fitokimia pada tabel ekstrak bunga mawar merah mengandung senyawa alkaloid, fenol, fitosterol, flavonoid, vitamin C, dan triterpenoid. Hasil identifikasi alkaloid menunjukkan terbentuknya endapan coklat, hal ini menandakan pada ekstrak bunga mawar mengandung senyawa alkaloid. Senyawa alkaloid memiliki aktivitas antioksidan dengan keberadaan atom nitrogen dalam strukturnya, di mana pasangan elektron bebas yang dimiliki atom tersebut berperan dalam menetralkan radikal bebas di dalam tubuh.

Uji Fenol menggunakan pereaksi FeCl_3 dan didapatkan reaksi warna biru kehitaman yang menandakan ekstrak bunga mawar merah mengandung senyawa fenol. Senyawa fenol dikenal memiliki gugus hidroksil ($-\text{OH}$) yang berperan penting dalam menetralkan radikal bebas, sehingga berkontribusi terhadap efek antioksidan (Hasan *et al.*, 2022).

Hasil Uji *Sun Protection Factor* (SPF)

Tabel 3. Hasil Perhitungan Nilai SPF

Perhitungan Nilai SPF dengan Metode Mansur	
R1	34,60019
R2	34,48516
R3	34,7608
Rata-Rata	34,61538

Rata-rata nilai *Sun Protection Factor* (SPF) yang didapatkan dari sampel ekstrak bunga mawar merah yang dihitung menggunakan metode mansur yaitu sebesar 34,61538. Menurut jenis perlindungan *Sun Protection Factor* (SPF) yang digolongkan oleh Fikri (2022) ekstrak bunga mawar merah pada penelitian ini termasuk ke dalam jenis perlindungan ultra karena nilai *Sun Protection Factor* (SPF) melebihi 15. Tingginya nilai ini menunjukkan bahwa ekstrak mampu memberikan perlindungan yang kuat terhadap sinar UV. Nilai SPF tersebut menunjukkan kemampuan ekstrak untuk memperpanjang waktu aman kulit terhadap paparan sinar matahari dibandingkan kulit tanpa perlindungan. Senyawa yang berfungsi efektif sebagai pelindung dari sinar matahari biasanya mengandung gugus kromofor, yang dapat menyerap sinar UV. Kemampuan ini terjadi karena adanya perubahan energi dalam molekul tabir surya yang sesuai dengan energi sinar UV. Gugus kromofor biasanya ditemukan pada cincin aromatik. Misalnya, flavonoid yang dapat menyerap sinar UV A dan UV B secara efektif karena strukturnya yang mempunyai ikatan diena terkonjugasi. Oleh karena itu, flavonoid sering digunakan dalam produk kosmetik untuk melindungi kulit (Filho *et al.*, 2016).

Seiring dengan meningkatnya konsentrasi ekstrak, nilai *Sun Protection Factor* (SPF) yang dihasilkan juga cenderung naik. Hal ini menunjukkan bahwa semakin tinggi konsentrasi, maka kemampuan perlindungan terhadap sinar UV menjadi lebih kuat dan efektivitas aktivitas sebagai tabir surya pun semakin meningkat (Puspita *et al.*, 2023). Hal ini juga didukung oleh penelitian Nugraheni *et al.* (2021), yang menunjukkan bahwa ekstrak bunga mawar merah dengan pelarut etanol 96% memiliki nilai *Sun Protection Factor* (SPF) sebesar 2,10 dan 3,12 pada konsentrasi 40 dan 60 ppm yang termasuk kategori perlindungan lemah. Serta nilai *Sun Protection Factor* (SPF) meningkat menjadi 4,15; 5,21; dan 6,19 pada konsentrasi 80, 100, dan 120 ppm yang termasuk kategori proteksi sedang. Bila dibandingkan dengan hasil penelitian ini pada konsentrasi 2000 ppm, nilai *Sun Protection Factor* (SPF) meningkat secara signifikan menjadi 34,61538



yang menunjukkan bahwa konsentrasi ekstrak sangat berpengaruh terhadap efektivitas perlindungan UV. Dengan demikian, ekstrak bunga mawar merah berpotensi besar untuk digunakan sebagai bahan aktif dalam tabir surya.

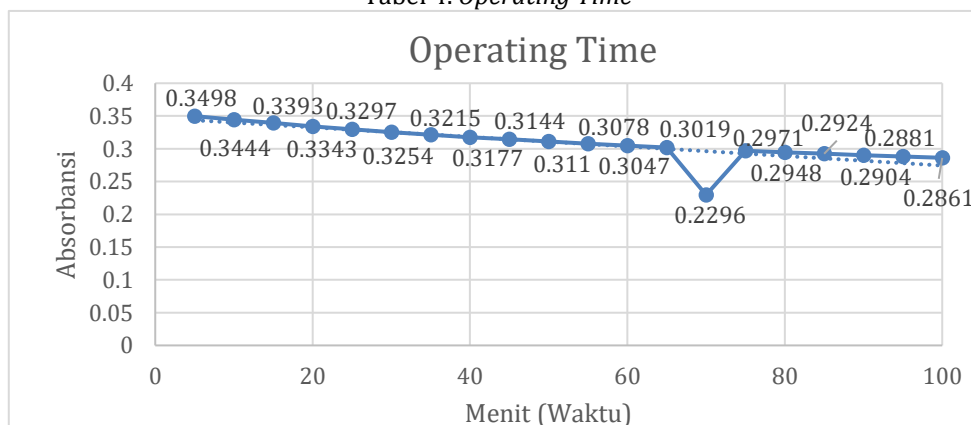
Hasil Uji Antioksidan

Uji antioksidan dilakukan untuk mengetahui apakah ekstrak bunga mawar merah memiliki potensi sebagai antioksidan. Penelitian ini menggunakan metode DPPH karena telah terkenal luas dan diakui validitasnya dalam menilai kemampuan senyawa atau ekstrak dalam menangkal radikal bebas. Salah satu keunggulan metode ini terletak pada penggunaan radikal DPPH yang bersifat stabil, sehingga memungkinkan reaksi langsung antara senyawa antioksidan dan radikal tersebut. Interaksi ini ditandai dengan perubahan warna larutan dari ungu menjadi kuning pucat, yang mencerminkan besarnya aktivitas antioksidan yang dimiliki sampel (Kedare & Singh, 2011).

Penentuan panjang gelombang dilakukan menggunakan larutan DPPH dengan konsentrasi 40 ppm, yang diambil dari larutan 100 ppm. Selanjutnya, diukur serapannya pada rentang 400-700 nm, dengan etanol p.a digunakan sebagai blangko. Larutan blangko merupakan larutan yang tidak mengandung analit maupun sampel, dan umumnya digunakan sebagai larutan pembanding dalam proses kalibrasi (Sadik & Zulfian, 2023). Hasil dari panjang gelombang maksimum diperoleh 516,80 dengan nilai absorbansi 0,967. Penetapan panjang gelombang maksimum merujuk pada panjang gelombang dalam spektrofotometri UV-Vis yang menunjukkan nilai absorbansi tertinggi (Suoth *et al.*, 2024).

Operating time bertujuan untuk mengetahui waktu optimal bagi larutan uji dapat menetralkan radikal bebas DPPH. Parameter ini menunjukkan bahwa interaksi antara larutan uji dan DPPH telah mencapai tahap akhir atau reaksi yang sempurna. Penetapan *operating time* didasarkan pada titik waktu ketika nilai absorbansi larutan uji terhadap DPPH mulai menunjukkan kestabilan, atau ketika perbedaan absorbansi antar interval waktu yang diamati semakin kecil (Putri & Mahfur, 2023). *Operating time* dilakukan selama 120 menit dan mulai stabil setelah menit ke-75 sampai menit ke-100, ini dikarenakan perubahan nilai absorbansi pada menit tersebut relatif kecil yaitu berkisar antara 0,2971 hingga 0,2681. Hal ini mengindikasikan bahwa reaksi antara larutan uji dan DPPH mulai mencapai kesetimbangan atau tahap akhir pada rentang waktu tersebut.

Tabel 4. *Operating Time*



Metode yang digunakan untuk uji aktivitas antioksidan pada ekstrak bunga mawar merah adalah DPPH (*1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl*). Pada uji aktivitas antioksidan



metode DPPH, penurunan absorbansi radikal DPPH diukur pada panjang gelombang maksimum setelah penambahan larutan reagen DPPH. Penambahan ini menyebabkan konsentrasi DPPH menjadi sebanding dengan tingkat penghambatan radikal bebas oleh senyawa uji (Asrifaturofingah *et al.*, 2024). Asam askorbat dipilih sebagai pembanding karena perannya sebagai antioksidan sekunder, yang dapat menetralkan radikal bebas dan menghambat reaksi berantai. Vitamin C tergolong antioksidan sekunder yang efektif dalam melawan berbagai jenis radikal bebas di luar sel. Pemilihan larutan pembanding juga didasarkan pada penelitian Rodiatullah *et al.* (2023) yang menunjukkan bahwa vitamin C termasuk ke dalam antioksidan sangat kuat dengan IC_{50} sebesar 24,49 mg/L dan mampu menetralkan radikal bebas.

Tabel 5. Hasil Uji Antioksidan

Hasil penelitian menunjukkan bahwa konsentrasi IC_{50} dari ekstrak bunga mawar merah memiliki nilai sebesar 15,09 ppm. Sedangkan, vitamin C sebagai larutan

Konsentrasi	Persentase Inhibisi (%)	IC_{50}	AAI
10 ppm	38.36	15,09	2,65
15 ppm	46.53		
20 ppm	66.49		
25 ppm	68.56		
35 ppm	79.62		

pembanding nilai IC_{50} sebesar 9,592 ppm. Berdasarkan karakteristik aktivitas antioksidan, suatu senyawa dikategorikan memiliki aktivitas sangat kuat apabila nilai IC_{50} -nya berada di bawah 50 ppm (Wahdaniah *et al.*, 2020). Semakin rendah nilai IC_{50} terhadap DPPH, maka semakin tinggi kekuatan senyawa dalam menangkap radikal bebas (Fitriansyah *et al.*, 2023). Dengan demikian, baik ekstrak bunga mawar merah maupun vitamin C termasuk dalam kelompok antioksidan dengan aktivitas sangat kuat. Temuan serupa juga dilaporkan dalam penelitian yang dilakukan oleh Sinambela *et al.*, (2024), aktivitas antioksidan ekstrak etanol 96% bunga mawar merah didapatkan nilai IC_{50} sebesar 32,27 % yang termasuk ke dalam kategori sangat kuat.

Beberapa faktor dapat memengaruhi hasil penelitian ini salah satunya yaitu perbedaan kondisi lingkungan tempat tumbuh meskipun berasal dari spesies yang sama, termasuk dalam hal komposisi dan jumlah senyawa kimia yang dikandung oleh tanaman. Kandungan senyawa bioaktif dalam sampel memiliki peran penting dalam menentukan tingkat aktivitas antioksidannya. Beberapa faktor yang mempengaruhi kandungan senyawa tanaman mencakup faktor genetik dan lingkungan. Secara genetik, gen berperan sebagai pembawa sifat keturunan dari induk tanaman, dan dapat menentukan karakteristik tanaman seperti warna bunga, tinggi batang, dan bentuk morfologi lainnya. Gen juga berpengaruh terhadap kemampuan metabolik tanaman, yang berdampak pada kadar senyawa yang dihasilkan serta proses pertumbuhannya. Di sisi lain, faktor eksternal seperti suhu, intensitas cahaya matahari, pH tanah, kelembapan, serta ketinggian tempat tumbuh juga memiliki kontribusi besar. Sebagai contoh, paparan sinar matahari dapat meningkatkan aktivitas enzim yang terlibat dalam pembentukan metabolit sekunder (Ramli *et al.*, 2024).

Nilai IC_{50} tersebut diperkuat oleh perhitungan AAI (*Antioxidant Activity Index*) yang berfungsi sebagai indikator yang digunakan untuk menentukan kategori atau



tingkat efektivitas aktivitas antioksidan suatu senyawa. Berdasarkan hasil perhitungan didapatkan hasil nilai AAI (*Antioxidant Activity Index*) pada ekstrak bunga mawar yaitu sebesar 2,65 ppm dan vitamin C didapatkan hasil sebesar 4,17 ppm. Menurut AAI (*Antioxidant Activity Index*) yang digolongkan oleh Fitriansyah *et al.* (2023), ekstrak bunga mawar dan vitamin C termasuk ke dalam kategori antioksidan sangat kuat dengan nilai AAI lebih dari 2 ppm.

Berdasarkan nilai IC_{50} dan AAI (*Antioxidant Activity Indeks*) yang diperoleh, ekstrak bunga mawar merah dikategorikan memiliki aktivitas antioksidan sangat kuat. Penggunaan etanol 96% sebagai pelarut polar mampu menghasilkan nilai aktivitas antioksidan yang tinggi. Tingginya aktivitas tersebut kemungkinan berkaitan dengan kandungan metabolit sekunder yang berhasil terlarut selama proses ekstraksi, khususnya senyawa flavonoid yang berperan dalam meningkatkan kemampuan antioksidan ekstrak (Susiloningrum & Mugita Sari, 2021).

4. KESIMPULAN

Nilai *Sun Protection Factor* (SPF) yang didapatkan dari sampel ekstrak bunga mawar merah yaitu sebesar 34,61538. Ekstrak bunga mawar merah pada penelitian ini termasuk ke dalam jenis perlindungan ultra karena nilai *Sun Protection Factor* (SPF) melebihi 15. Sedangkan pada antioksidan, konsentrasi IC_{50} dari ekstrak bunga mawar merah memiliki nilai sebesar 15,09 ppm. Vitamin C yang digunakan sebagai larutan pembanding nilai IC_{50} sebesar 9,592 ppm. Keduanya, memiliki nilai $IC_{50} < 50$ ppm yang termasuk ke dalam antioksidan sangat kuat.

5. UCAPAN TERIMA KASIH

Memuat ucapan terimakasih kepada Politeknik Indonusa Surakarta dan instansi yang bekerjasama dalam penelitian ini.

REFERENCES

- Aloanis, A. A., Karundeng, M., Paat, V. I., Tengker, S. M. T., & Siwu, O. (2021). Sun Protecting Factor Value of the *Ficus benjamina* Linn. fruits extract. *Journal of Physics: Conference Series*, 1968(1), 1–5.
- Asrifaturofingah, A., Listiowati, E., Matsna, F. U., Putriliana, S. Z., & Ulya, N. A. H. (2024). Analisis Aktivitas Senyawa Antioksidan Pada Berbagai Daun Tanaman Herbal dengan Metode DPPH. *Jurnal Pharmascience*, 11(1), 98.
- Cahyaningsih, E., Yuda, P. E. S. K., & Santoso, P. (2019). Skrining Fitokimia dan Uji aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol Bunga Telang (*Clitoria ternatea* L.) dengan Metode Spektrofotometri UV-Vis. *Jurnal Ilmiah Medicamento*, 5(1), 51–57.
- Dami, T. R. R. (2011). Studi Pembuatan Tablet Effervescent dengan Ekstrak Bunga Mawar Merah (*Rosa* sp.) pada Pasca Potong Bunga Mawar dan Jenis Filler ($NaHCO_3$, $KHCO_3$, $CaCO_3$). *Agrica*, 4(1), 9–37.
- Fauziah, N. Z., Sudarti, & Yushardi. (2024). Mekanisme Terjadinya Kanker Kulit Akibat Radiasi Sinar Ultraviolet. *Saintifik: Jurnal Matematika, Sains, Dan Pembelajarannya*, 10(1), 152–156.
- Ferlay, J., Colombet, M., Soerjomataram, I., Parkin, D. M., Piñeros, M., Znaor, A., & Bray, F. (2021). Cancer



statistics for the year 2020: An overview. *International Journal of Cancer*, 149(4), 778–789.

Fikri, A. N. (2022). *Bioteknologi dan Penerapannya dalam Penelitian dan Pembelajaran Sains*.

Filho, J. M. T. de A., Sampaio, P. A., Pereira, E. C. V., Júnior, R. G. de O., Silva, F. S., Almeida, J. R. G. da S., Rolim, L. A., Nunes, X. P., & Araújo, E. C. da C. (2016). Flavonoids as photoprotective agents: A systematic review. *Journal of Medicinal Plants Research*, 10(47), 848–864.

Fitriansyah, S. N., Fadhilah, S., Ruslan, K., Hartati, R., & Fidrianny, I. (2023). Antioxidant Activity and Sun Protection Factor of Different Parts of Sawo Walanda (*Pouteria Campechiana* (Kunth.) B.) Extract. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology Journal Homepage*, 5(2), 207–214.

Handoyo, D. L. Y., & Pranoto, M. E. (2020). Pengaruh Variasi Suhu Pengeringan Terhadap Pembuatan Simplisia Daun Mimba (*Azadirachta Indica*). *Jurnal Farmasi Tinctura*, 1(2), 45–54.

Hasan, H., Ain Thomas, N., Hiola, F., Nuzul Ramadhani, F., & Ibrahim, A. S. (2022). Skrining Fitokimia dan Uji Aktivitas Antioksidan Kulit Batang Matoa (*Pometia pinnata*) Dengan Metode 1,1-Diphenyl-2 picrylhydrazyl (DPPH). *Indonesian Journal of Pharmaceutical Education*, 2(1), 67–73.

Hayati, R., Nurhayati, & Annisa, N. (2011). Pengaruh Suhu Pengeringan terhadap Mutu Rosella Kering (*Hibiscus sabdariffa*). *J. Floratek*, 6, 1–7.

Hoang, H. T., Moon, J. Y., & Lee, Y. C. (2021). Natural antioxidants from plant extracts in skincare cosmetics: Recent applications, challenges and perspectives. *Cosmetics*, 8(4), 1–24.

Imran, A. (2023). Literature Review : Potensi Tanaman Mawar Merah (*Rosa damascena*) Beserta Kandungan Senyawa di Dalamnya. *Biocaster : Jurnal Kajian Biologi*, 3(3), 119–129.

Indrawati, A., Baharuddin, S., & Kahar, H. (2022). Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Batang Tanaman Ungu (*Graptophyllum pictum* (L.) Griff) Kabupaten Takalar Menggunakan Pereaksi DPPH Secara Spektrofotometri Visibel. *Lambung Farmasi: Jurnal Ilmu Kefarmasian*, 3(1), 69–77.

Karlina, V. R., & Nasution, H. M. (2022). Skrining Fitokimia dan Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Daun Jeruk Purut (*Citrus hystrix* DC) Terhadap Bakteri *Staphylococcus Aureus* dan *Escherichia Coli*. *Journal of Health and Medical Science*, 1(2), 132–139.

Kedare, S. B., & Singh, R. P. (2011). Genesis and development of DPPH method of antioxidant assay. *Journal of Food Science and Technology*, 48(4), 412–422.

Kementerian Kesehatan RI. (2017). Farmakope Herbal Indonesia Edisi II. In *Kementrian Kesehatan Republik Indonesia*.

Kurnianto, E., Rahman, I. R., & Hairunnisa. (2021). Skrining Fitokimia Ekstrak Etanol Daun Matoa yang Berasal dari Pontianak Timur dengan Variasi Konsentrasi Pelarut. *Jurnal Komunitas Farmasi Nasional*, 1(2), 131–138.

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 Pharmacon Indonesia*, 6(01), 1–12.

Munira, Nasir, M., & Halimatussakdiah. (2024). Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Beberapa Jenis Bunga dengan Metode DPPH (1,1-diphenyl-2-picrylhydrazil). *JIFS: Jurnal Ilmiah Farmasi Simplisia*, 4(1), 21–27.

Nugraheni, B., Rininingsih, U., & Swandari, M. T. K. (2021). Pengaruh Konsentrasi Etanol dan Konsentrasi Ekstrak



- Bunga Mawar Merah (*Rosa hybrida Hora Syn damascena* Mill.) terhadap Nilai Sun Protection Factor (SPF). *Indonesian Journal of Pharmacy and Natural Product*, 4(1), 45–50.
- Puspita, W., Puspasari, H., Masykuroh, A., & Fitria, R. (2023). Penentuan Nilai SPF (*Sun Protecting Factor*) Ekstrak Etanol Daun Kalakai Muda (*Stenochlaena palustris* (Burm. F.) Bedd). *Jurnal Komunitas Farmasi Nasional*, 3(1), 509–517.
- Putri, I. A., & Mahfur. (2023). Skrining Fitokimia dan Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol 70% Batang Nilam (*Pogostemon cablin* Benth.) dengan Metode DPPH. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Sciences and Clinical Research (IJPSCR)*, 1(2), 1–16.
- Rahayu, S. T., Sari, R. Y., Mahayasih, P. G. M. W., Utami, T. P., & Eden, Y. (2023). Penentuan Sun Protection Factor (SPF) dan Antioksidan Ekstrak Alga Hijau (*Ulva reticulata* Forsskal) sebagai Tabir Surya dengan Spektrofotometer UV-Vis. *Archives Pharmacia*, 5(1), 50–62.
- Ramdani, Y., Ananto, A. D., & Hajrin, W. (2021). Variasi Metode Ekstraksi dan Penetapan Nilai SPF Ekstrak Rumput Laut Merah (*Eucheuma cottonii*). *Acta Pharmaciae Indonesia : Acta Pharm Indo*, 9(1), 31.
- Ramli, M. M. ., Tahira, H., & Iqbal, M. (2024). Penetapan Kadar Flavonoid Total dan Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol 70 % Bunga Kamboja Jepang (*Adenium obesum* (Forssk.) Roem. & Schult) dengan Metode DPPH. *Jurnal Novem Medika Farmasi*, 3(2), 22–31.
- Rodiatullah, Fardani, R. A., Halid, I., & Atfal, B. (2023). Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Bunga Rosella (*Hibiscus Sabdariffa*) Menggunakan Metode 1,1-difenil-2-pikrilhidrazyl (DPPH). *JSN : Jurnal Sains Natural*, 1(4), 97–100.
- Sadik, F., & Zulfian, M. (2023). Penetapan Kadar Flavonoid Total Ekstrak Metanol Daun Jarak Pagar (*Jatropha curcas* L.) dengan Spektrofotometer UV-Vis. *Kieraha Medical Journal*, 5(1), 48–53.
- Samodra, G., Alfathani, N. F., & Octaviani, P. (2023). Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol Kombinasi Daun Kersen (*Muntingia calabura* L.) dan Daun Kelor (*Moringa oleifera* L) dengan Metode DPPH (2,2-Diphenyl-1-Picrylhydrazyl). *Pharmacon: Jurnal Farmasi Indonesia*, 20(1), 19–26.
- Sinambela, R. W., Sulastri, T., Suwitono, M. R., & Turuallo, D. (2024). Skrining Fitokimia dan Aktivitas Antioksidan Ekstrak Bunga Mawar (*Rosa damascena* Mill). *INNOVATIVE: Journal Of Social Science Research*, 4(4), 9191–9198.
- Sulistiyowati, A., Yushardi, & Sudarti. (2022). Potensi Keberagaman SPF (*Sun Protection Factor*) Sunscreen terhadap Perlindungan Paparan Sinar Ultraviolet Berdasarkan Iklim di Indonesia. *Jurnal Bidang Ilmu Kesehatan*, 12(3), 261–269.
- Suoth, E., Lifie, K., & Datu, R. (2024). Aktivitas Penurunan Kadar Glukosa Ekstrak Daun Leilem (*Clerodendrum minahassae* L) Secara In-vitro dengan Metode Spektrofotometri UV-Vis. *Chem. Prog.*, 17(2), 130–137.
- Susiloningrum, D., & Mugita Sari, D. E. (2021). Uji Aktivitas Antioksidan Dan Penetapan Kadar Flavonoid Total Ekstrak Temu Mangga (*Curcuma Mangga* Valetton & Zijp) Dengan Variasi Konsentrasi Pelarut. *Cendekia Journal of Pharmacy*, 5(2), 117–127.
- Susilowati, S., & Sari, I. N. (2021). Perbandingan Kadar Flavonoid Total Seduhan Daun Benalu Cengkeh (*Dendrophthoe Petandra* L.) pada Bahan Segar dan Kering. *Jurnal Farmasi (Journal of Pharmacy)*, 9(2), 33–40.
- Tim Dosen Fitokimia. (2024). *Modul Praktikum Fitokimia*. Politeknik Indonusa Surakarta.



- Walid, M., & Putri, D. N. (2023). Skrining Senyawa Metabolit Sekunder dan Total Fenol Kopi Robusta (*Coffea canephora* Pierre Ex a. Froehner) di Daerah Petungkriyono Pekalongan. *Pena: Jurnal Ilmu Pengetahuan Dan Teknologi*, 37(1), 1–10.
- Wibowo, G. A., Afriani, T., & Rahmi, A. (2023). Antioxidant Activity Test (DPPH) and Cytotoxicity of Jengkol Peel Ethanol Extract (*Pithecellobium jiringa*) on Shrimp Larvae (*Artemia salina* Leach). *Biology, Medicine, & Natural Product Chemistry*, 12(2), 533–537.
- Widyawati, E., Ayuningtyas, N. D., & Pitarisa, A. P. (2019). Penentuan Nilai SPF Ekstrak dan Losio Tabir Surya Ekstrak Etanol Daun Kersen (*Muntingia calabura* L.) dengan Metode Spektrofotometri UV-Vis. *Jurnal Riset Kefarmasian Indonesia*, 1(3), 189–202.
- Yulianis, Hairani, & Sutrisno, D. (2020). Analisa Vitamin C Kulit Jeruk Manis (*Citrus Sinesis* (L.) Osbeck) dengan Spektrofotometri Uv-Visible. *Jurnal Katalisator*, 3(2), 135–144.



artikel akan dinilai sesuai dengan rubrik penilaian berikut:

No ID Artikel	:		
Judul Artikel	:		
Aspek		Indikator (rubrik penilaian)	Nilai Saran
Kesesuaian dengan template artikel		5 : header, footer, penempatan posisi, sitasi, daftar pustaka, font, ukuran, spasi, tabel, gambar, istilah dan penempatan elemen sesuai 4 : penempatan posisi, sitasi, daftar pustaka, font, ukuran, spasi, tabel, gambar istilah dan penempatan elemen sesuai 3 : sitasi, daftar pustaka, font, ukuran, spasi, tabel, gambar, istilah dan penempatan elemen 2 : font, ukuran, spasi, tabel, gambar dan istilah dan penempatan elemen 1 : font, ukuran, istilah dan penempatan elemen 0 : Tidak sesuai dengan panduan	
Judul		5 : Efektif, spesifik, Jelas (sesuai dengan isi), novelty, dan menarik 4 : Efektif, spesifik, Jelas (sesuai dengan isi), dan novelty 3 : Efektif, spesifik, dan jelas (sesuai dengan isi) 2 : Efektif dan spesifik 1 : Efektif 0 : Tidak sesuai	



Abstrak	5 : Informasi lengkap, tujuan, novelty, metode jelas, dan tidak lebih dari 200 kata. 4 : Informasi lengkap, tujuan, novelty, dan metode jelas 3 : Informasi lengkap, tujuan, dan novelty 2 : Informasi lengkap, dan tujuan 1 : informasi lengkap 0 : Tidak sesuai		
Pendahuluan	5 : Latar belakang, tujuan, reserch gap, novelty dan urgensi 4 : Latar belakang, tujuan, reserch gap, dan novelty 3 : Latar belakang, tujuan dan reserch gap 2 : Latar belakang dan tujuan 1 : Latar belakang 0 : Tidak sesuai		
Metodologi	5 : Jenis penelitian, alat bahan, metode analisis lengkap, sitasi metode/ lisensi instrumen dan kebaruan metode 4 : Jenis penelitian, alat bahan, metode analisis lengkap, dan sitasi metode/ lisensi instrumen 3 : Jenis penelitian, alat bahan, dan metode analisis lengkap 2 : Jenis penelitian dan alat bahan 1 : Jenis penelitian		



	0 : Tidak sesuai		
Hasil	5 : Hasil sesuai dengan metode, ketepatan parameter, urutan hasil, kejelasan hasil, dan disajikan dengan menarik 4 : Hasil sesuai dengan metode, ketepatan parameter, urutan hasil, dan kejelasan hasil 3 : Hasil sesuai dengan metode, ketepatan parameter, dan urutan hasil 2 : Hasil sesuai dengan metode, dan ketepatan parameter. 1 : Hasil sesuai dengan metode 0 : Tidak sesuai		
Pembahasan dan Analisis	5 : Interpretasi hasil yang didapatkan (logis, jelas, mendalam), Pembahasan relevan dengan hasil, membandingkan dengan artikel sejenis, memunculkan novelty hasil yang didapatkan, dan keterbatasan serta rekomendasi penelitian. 4 : Interpretasi hasil yang didapatkan (logis, jelas, mendalam), Pembahasan relevan dengan hasil, membandingkan dengan artikel sejenis, dan memunculkan novelty hasil yang didapatkan. 3 : Interpretasi hasil yang didapatkan (logis, jelas, mendalam), Pembahasan relevan dengan hasil, dan membandingkan dengan artikel sejenis 2 : Interpretasi hasil yang didapatkan (logis, jelas, mendalam), dan Pembahasan relevan dengan hasil.		



	1 : Interpretasi hasil yang didapatkan (logis, jelas, mendalam) 0 : Tidak sesuai		
Kesimpulan	5 : Jelas, relevansi tujuan, informatif, konsisten dengan hasil, dan tidak lebih dari 50 kata 4 : Jelas, relevansi tujuan, konsisten dengan hasil, dan tidak lebih dari 50 kata 3 : Jelas, relevansi tujuan, dan tidak lebih dari 50 kata 2 : Jelas, dan tidak lebih dari 50 kata 1 : jelas 0 : Tidak sesuai		
Pustaka	5 : cara kutipan benar (sesuai style), relevansi sumber acuan, minimal 15 artikel, lebih dari 80% adalah acuan primer (10 th terakhir) dan mengutip 8 artikel bereputasi internasional. 4 : cara kutipan benar (sesuai style), relevansi sumber acuan, minimal 15 artikel, dan lebih dari 80% adalah acuan primer (10 th terakhir) 3 : cara kutipan benar (sesuai style), relevansi sumber acuan, dan minimal 15 artikel 2 : cara kutipan benar (sesuai style), dan relevansi sumber acuan 1 : cara kutipan benar (sesuai style)		



	0 : Tidak sesuai		
TOTAL NILAI			
Komentar secara keseluruhan			
Rekomendasi (tebalkan salah satu)	• Artikel layak diterbitkan • artikel perlu diperbaiki • artikel perlu diperbaiki secara keseluruhan • artikel tidak dapat diterbitkan		



Formulasi Tablet Lquisolid Glibenklamid Menggunakan Transcutol dan Laktosa: Pengaruh terhadap Sifat Fisik dan Disolusi

Formulation of Glibenclamide Lquisolid Tablets Using Transcutol and Lactose: Effects on Physical Properties and Dissolution

Muhammad Hafidh Adani^{1*}, Ilham Kuncahyo¹, Endang Sri Rejeki¹

¹Faculty of Pharmacy, Universitas Setia Budi Surakarta, Surakarta, Indonesia

Article Info	ABSTRAK
Article history: Received 04 28, 2025 Revised 04 28, 2025 Accepted 05 07, 2025	Glibenklamid merupakan obat antidiabetes tipe 2 dengan kelarutan air rendah yang menyebabkan keterbatasan disolusi dan bioavailabilitas oral. Pendekatan liquisolid menggunakan Transcutol® sebagai pelarut non-volatil dan laktosa sebagai bahan pembawa menjadi strategi potensial untuk meningkatkan kinerja disolusi obat ini. Penelitian ini bertujuan mengevaluasi pengaruh variasi konsentrasi Transcutol® terhadap sifat fisik dan profil disolusi tablet liquisolid glibenklamid serta menentukan formula optimum. Tablet diformulasikan menjadi empat formula, yaitu F0 (kontrol), F1 (20%), F2 (30%), dan F3 (40%) Transcutol®, menggunakan metode kempa langsung. Evaluasi meliputi sifat alir granul, mutu fisik tablet, dan uji disolusi, dengan analisis statistik menggunakan ANOVA satu arah dan uji Tukey. Hasil menunjukkan bahwa peningkatan konsentrasi Transcutol® berpengaruh signifikan ($p < 0,05$) terhadap sifat fisik dan disolusi tablet. Transcutol® meningkatkan kekerasan dan disolusi serta menurunkan kerapuhan, namun memperpanjang waktu hancur, sedangkan laktosa memperbaiki sifat alir dan penyerapan medium. Formula F3 menunjukkan hasil yang terbaik dengan profil disolusi tertinggi. Disimpulkan bahwa sistem liquisolid dengan kombinasi Transcutol® dan laktosa efektif menghasilkan mutu fisik yang baik dan meningkatkan disolusi tablet glibenklamid.
Kata kunci Glibenklamid Kempa langsung Laktosa, Tablet liquisolid Transcutol® Keywords: Glibenclamide Direct Compression Lactose Lquisolid tablets Transcutol®	ABSTRACT Glibenclamide is an oral antidiabetic drug with poor water solubility, resulting in limited dissolution and low oral bioavailability. The liquisolid approach, employing Transcutol® as a non-volatile solvent and lactose as a carrier, represents a potential strategy to enhance its dissolution performance. This study aimed to evaluate the effect of varying Transcutol® concentrations on the physical properties and dissolution profile of glibenclamide liquisolid tablets, as well as to determine the optimal formulation. Tablets were prepared in four formulations: F0 (control), F1 (20%), F2 (30%), and F3 (40%) Transcutol®, using the direct compression method. Evaluations included granule flow properties, tablet physical characteristics, and dissolution testing. Data were analyzed using one-way ANOVA followed by Tukey's test. The results showed that increasing Transcutol® concentration significantly affected ($p < 0.05$) the physical properties and dissolution profile of the tablets. Transcutol® increased tablet hardness and dissolution while reducing friability, but prolonged disintegration time. Lactose improved flow properties and facilitated medium penetration. Formula F3 exhibited the highest dissolution profile and met acceptable physical quality criteria. In conclusion, the liquisolid system combining Transcutol® and lactose effectively improves the physical properties and dissolution of glibenclamide tablets.

Corresponding Author:

Muhammad Hafidh Adani¹

Faculty of Pharmacy, Universitas Setia Budi Surakarta

Jl. Letjen Sutoyo, Mojosongo, Kec. Jebres, Kota Surakarta, Jawa Tengah 57127 email:

hery.ansory89@setiabudi.ac.id ; hery.ansory89@gmail.com

This is an open-access article under the [CC BY-SA](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/) license.



1. PENDAHULUAN

Glibenklamid merupakan obat antidiabetes tipe 2 dari golongan sulfonilurea yang memiliki kelarutan air rendah sehingga berdampak pada keterbatasan disolusi dan bioavailabilitas oral. Obat ini bekerja dengan menghambat saluran kalium sensitif adenosin trifosfat (ATP) pada sel β pankreas yang memicu depolarisasi membran dan meningkatkan sekresi insulin. Namun, penggunaan jangka panjang glibenklamid berpotensi menimbulkan efek samping seperti gangguan hati dan trombositopenia [1]. Sediaan konvensional glibenklamid memiliki bioavailabilitas sekitar 45% akibat kelarutan yang buruk dan metabolisme lintas pertama di hati, menghasilkan metabolit dengan aktivitas rendah [2].

Berbagai pendekatan telah dikembangkan untuk meningkatkan kelarutan obat yang sukar larut, seperti dispersi padat, nanoteknologi, dan modifikasi ukuran partikel [3]. Salah satu metode yang potensial adalah teknik *liquisolid*, yaitu sistem yang mengubah obat dalam bentuk cair atau terlarut menjadi serbuk kering yang mudah mengalir dan dapat dikompresi. Sistem ini mampu meningkatkan luas permukaan spesifik obat sehingga mempercepat disolusi dan berpotensi meningkatkan bioavailabilitas [4].

Penggunaan pelarut non-volatil hidrofilik seperti *Transcutol*® dalam sistem *liquisolid* diketahui dapat meningkatkan kelarutan obat [5], sedangkan bahan pembawa seperti laktosa berperan dalam memperbaiki sifat alir dan kompaktibilitas serbuk [6]. Meskipun demikian, kajian mengenai kombinasi *Transcutol*® dan laktosa dalam formulasi tablet *liquisolid* glibenklamid serta pengaruhnya terhadap mutu fisik dan profil disolusi masih terbatas.

Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi pengaruh variasi konsentrasi *Transcutol*® dan penggunaan laktosa sebagai bahan pembawa terhadap sifat fisik dan profil disolusi tablet *liquisolid* glibenklamid menggunakan metode kempa langsung. Penelitian ini diharapkan memberikan kontribusi dalam pengembangan formulasi obat dengan meningkatkan kualitas fisik dan performa disolusi, sehingga mendukung peningkatan efektivitas terapi diabetes melitus tipe 2.

2. METODE

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorium yang bertujuan untuk mengevaluasi pengaruh variasi konsentrasi *Transcutol*® terhadap mutu fisik dan profil disolusi tablet *liquisolid* glibenklamid.

BAHAN DAN ALAT

Bahan yang digunakan meliputi glibenklamid, *Transcutol*®, laktosa, Avicel PH 102, PVP, sodium starch glycolate (SSG), magnesium stearat, metanol, dan buffer fosfat pH 7,5. Alat yang digunakan dalam penelitian ini meliputi neraca analitik, mesin tablet single punch, mortar dan stamper, alat uji alir granul (*flow tester*), stopwatch, jangka sorong, alat pengukur kadar air (*moisture balance*), alat uji waktu hancur tablet (*disintegration tester*), volumenometer, alat uji kekerasan tablet (*hardness tester*), *friabilator*, alat uji disolusi (*dissolution tester*), spektrofotometer UV-Vis, serta berbagai perlengkapan gelas laboratorium lainnya.

Identifikasi Glibenklamid

Identifikasi glibenklamid dilakukan menggunakan spektroskopi inframerah (FTIR) sesuai Farmakope Indonesia Edisi V dan USP 43-NF 38. 1% Sampel dicampur



dengan KBr 450mg, kemudian dikempa menjadi pelet dan dianalisis pada rentang bilangan gelombang 4000–500 cm^{-1} . Spektrum yang dihasilkan dibandingkan dengan pustaka untuk memastikan kesesuaian karakteristik [7].

Formula Tablet *Liquisolid*

Tabel 1. Formula Tablet *Liquisolid*

Bahan	Fungsi	Formula 1 (mg)	Formula 2 (mg)	Formula 3 (mg)	Formula 0 (Kontrol)
Glibenklamid	Zat aktif	5	5	5	5
Transcutol®	Pelarut	19	22	25	0
Laktosa	Pengering/ pengisi	58	55	52	77
PVP	Pengikat	10	10	10	10
Avicel PH 102	Filler binder	100	100	100	100
Mg Stearat	Pelicin	2	2	2	2
SSG	Penghancur	6	6	6	6
Total		200	200	200	200

Pembuatan tablet liquisolid diawali dengan menimbang seluruh bahan sesuai formula, yaitu glibenklamid sebagai zat aktif, Transcutol® sebagai pelarut *non-volatil*, laktosa sebagai bahan pembawa (*carrier*), Avicel PH 102 sebagai bahan pengisi, PVP sebagai pengikat, *Sodium Starch Glycolate* (SSG) sebagai bahan penghancur, dan *magnesium stearat* sebagai pelicin. Laktosa terlebih dahulu dikeringkan dalam oven pada suhu 50°C selama 10 menit untuk menurunkan kadar air sehingga meningkatkan kemampuan laktosa dalam menyerap fase cair. Selanjutnya, glibenklamid dimasukkan ke dalam mortir kemudian ditambahkan Transcutol® secara bertahap sambil digerus hingga terbentuk campuran yang homogen. Pada tahap ini glibenklamid terlarut atau terdispersi dalam Transcutol®, sehingga terbentuk sistem liquisolid yang bertujuan meningkatkan pembasahan (*wettability*) dan luas permukaan kontak obat terhadap media disolusi.

Campuran glibenklamid–Transcutol® kemudian ditambahkan laktosa sedikit demi sedikit sambil terus digerus hingga seluruh fase cair teradsorpsi oleh partikel laktosa dan membentuk massa serbuk yang tidak lengket. Selanjutnya ditambahkan Avicel PH 102, PVP, dan SSG, kemudian seluruh bahan dicampur hingga homogen sehingga diperoleh serbuk liquisolid yang memiliki sifat alir yang baik. Massa serbuk diayak menggunakan ayakan mesh nomor 16, kemudian dikeringkan kembali dalam oven pada suhu 50°C selama 30 menit. Setelah pengeringan, serbuk diayak kembali menggunakan ayakan *mesh* nomor 18 untuk memperoleh ukuran partikel yang seragam. *Magnesium stearat* kemudian ditambahkan sebagai pelicin dan dicampur hingga homogen. Massa serbuk selanjutnya dievaluasi sifat alirnya sebelum dikempa menjadi tablet menggunakan mesin tablet. Tablet yang dihasilkan kemudian dievaluasi meliputi keseragaman bobot, keseragaman ukuran, kekerasan, kerapuhan, waktu hancur, keseragaman kadar, dan uji disolusi [5], [8].

Uji Mutu Fisik Serbuk Liquisolid

Sudut Diam dan Kecepatan alir

Sifat alir granul dievaluasi melalui pengukuran waktu alir dan sudut diam dengan metode corong menggunakan alat *flow tester*. Granul 100 g dimasukkan ke dalam corong, kemudian dicatat waktu yang dibutuhkan untuk mengalir bebas, serta diukur tinggi dan diameter kerucut untuk menghitung sudut diam [9].



Kadar Air

Kadar air ditentukan menggunakan metode *loss on drying* (LOD) pada suhu 105°C menggunakan moisture balance hingga diperoleh nilai kadar air (%LOD) [10].

Uji Mutu Fisik Tablet Liquisolid**Keseragaman kandungan**

Keseragaman kandungan ditentukan menggunakan metode spektrofotometri UV-Vis. Larutan standar glibenklamid dibuat dalam metanol (100 ppm), kemudian ditentukan panjang gelombang maksimum, *operating time*, dan kurva kalibrasi. Sampel tablet (n=10) dihancurkan, dilarutkan dalam metanol, disonikasi, disaring, lalu diukur absorbansinya untuk menghitung kadar berdasarkan kurva baku [11], [12].

Kekerasan Tablet

Kekerasan tablet diuji menggunakan hardness tester pada 10 tablet dan dinyatakan dalam kg (persyaratan 4–8 kg) [13].

Kekerasan Tablet

Kerapuhan tablet diuji menggunakan *friabilator* pada 10 tablet selama 100 putaran (24–26 rpm), dengan batas kehilangan bobot $\leq 1\%$ [14].

Waktu Hancur

Waktu hancur diuji menggunakan disintegration tester dalam medium air suhu $37 \pm 2^\circ\text{C}$, dengan batas waktu ≤ 15 menit sesuai Farmakope Indonesia [13].

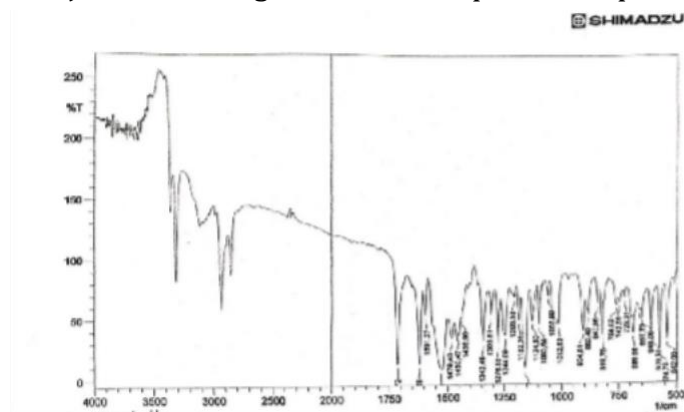
Medium disolusi berupa buffer fosfat pH 7,5 disiapkan dengan melarutkan *monobasic* potassium phosphate, NaOH, dan SLS dalam aquadest hingga volume 1000 mL [15]. Larutan standar glibenklamid dibuat dalam metanol (100 ppm), kemudian ditentukan panjang gelombang maksimum, *operating time*, dan kurva kalibrasi ($2\text{--}6 \mu\text{g/mL}$) menggunakan spektrofotometer UV-Vis. Uji disolusi dilakukan menggunakan alat tipe II (*paddle*) dengan medium 900 mL pada suhu $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ dan kecepatan 75 rpm. Sampel diambil sebanyak 5 mL pada menit ke-5, 10, 20, 30, 45, dan 60, kemudian diganti dengan medium segar dengan volume yang sama. Sampel diencerkan hingga 10 mL dan dianalisis menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum untuk menentukan profil pelepasan obat [15].

Analisis Data

Data dianalisis menggunakan uji One-Way ANOVA untuk mengevaluasi perbedaan antar formula terhadap parameter mutu fisik granul dan tablet, meliputi kadar air (LOD), sifat alir, sudut diam, kekerasan, kerapuhan, waktu hancur, keseragaman kandungan, serta profil disolusi. Analisis dilakukan menggunakan perangkat lunak SPSS dengan tingkat signifikansi $p < 0,05$.

3. HASIL**Hasil Identifikasi Glibenklamid**

Hasil uji identifikasi glibenklamid dapat dilihat pada gambar 1.



Gambar 1. Hasil spektra FTIR glibenklamid murni

Hasil Evaluasi Mutu Fisik Granul

Hasil evaluasi mutu fisik granul dapat dilihat di tabel 2.

Tabel 2. Hasil evaluasi mutu fisik granul

Pengujian	Formula 0/kontrol	Formula 1	Formula 2	Formula 3
Waktu alir	3,789 ±0,32	3,670 ±0,26	4,554 ±0,33	5,491 ±0,54
Sudut diam	12,61±0,22	11,65±0,12	11,06±0,18	16,22±0,14
Kelembaban	1,16%±0,289	2,33%±0,289	3,33%±0,289	4,66%±0,289

Keterangan :

Formula 0 = Formula Kontrol

Formula 1 = 25% Transcutol : 75% Laktosa

Formula 2 = 35% Transcutol : 65% Laktosa

Formula 3 = 45% Transcutol : 55% Laktosa

Hasil evaluasi mutu fisik tablet *liquisolid*

Hasil evaluasi mutu fisik tablet liquisolid glibenklamid dapat dilihat pada tabel 3.

Tabel 3. Hasil evaluasi mutu fisik tablet glibenklamid

Pengujian	Formula 0/kontrol	Formula 1	Formula 2	Formula 3
Kekerasan	1,46±0,37	2,46±0,43	3,50±0,38	4,71±0,42
Kerapuhan	0,41%±0,36	0,61%±0,42	0,45%±0,45	0,42%±0,38
Waktu hancur	4,00±0,14	5,28±0,18	9,10±0,48	13,20±0,28
Keseragaman kandungan	96,69%±2,68	98,50%±1,81	101,60%±1,91	120,70%±1,80

Keterangan :

Formula 0 = Formula Kontrol

Formula 1 = 25% Transcutol : 75% Laktosa

Formula 2 = 35% Transcutol : 65% Laktosa

Formula 3 = 45% Transcutol : 55% Laktosa

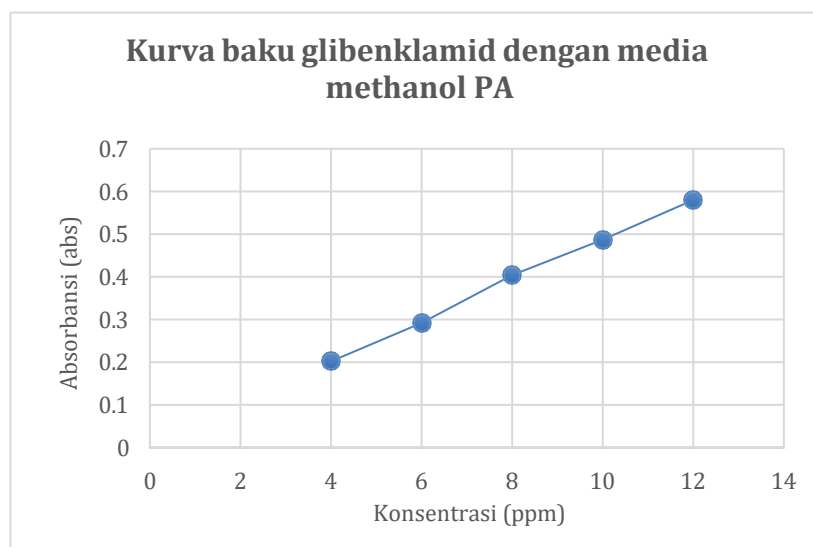
Hasil kurva baku glibenklamid dengan media methanol PA dapat dilihat di tabel 4 dan gambar 2.

Tabel 4. Hasil kurva baku

Konsentrasi(ppm)	Absorbansi
4	0,202
6	0,292
8	0,404
10	0,489



12	0,58
----	------



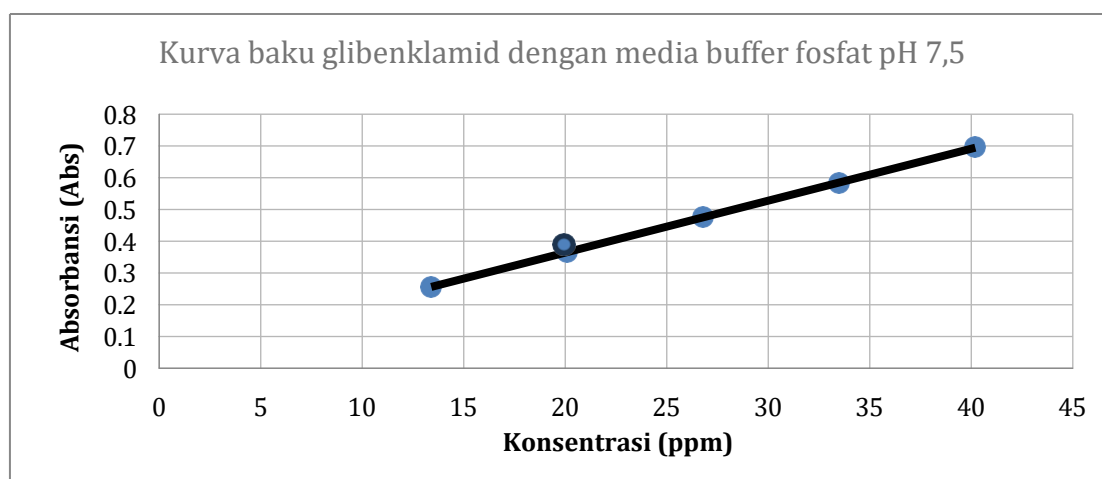
Gambar 2. Grafik kurva baku glibenklamid dengan media methanol

Hasil Uji Disolusi

Hasil kurva baku glibenklamid dengan media buffer fosfat dapat dilihat di tabel 5 dan gambar 3.

Tabel 5. Hasil kurva kalibrasi buffer fosfat PH 7,5

Konsentrasi(ppm)	Absorbansi
10	0,256
15	0,336
20	0,477
25	0,582
30	0,685



Gambar 3. Grafik kurva kalibrasi buffer fosfat PH 7,5

Hasil uji disolusi dapat dilihat di tabel 6.

Tabel 6. Hasil uji persen kadar terdisolusi tablet pada menit ke-30 (Q30)

Formula	Rata-rata kadar terdisolusi (%) $\pm$ SD
0	61,09% $\pm$ 1,04



1	70,64%±1,08
2	84,09%±0,72
3	90,56%±1,29

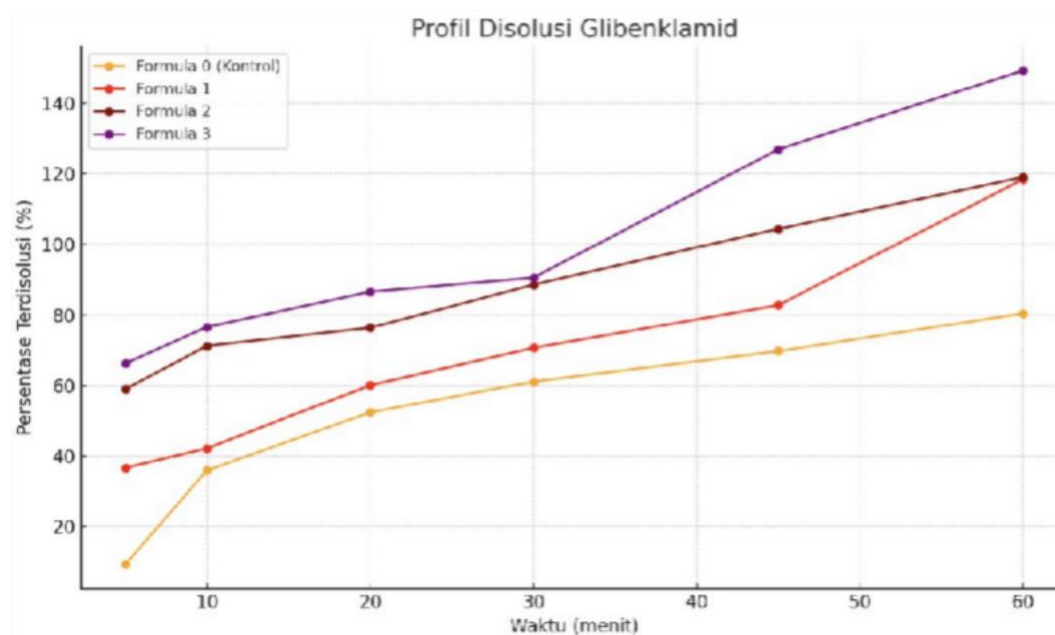
Keterangan :

Formula 0 = Formula Kontrol

Formula 1 = 25% Transcutol : 75% Laktosa

Formula 2 = 35% Transcutol : 65% Laktosa

Formula 3 = 45% Transcutol : 55% Laktosa



Gambar 7. Profil disolusi tiap formula

4. PEMBAHASAN

Identifikasi Glibenklamid

Uji FTIR dilakukan untuk mengidentifikasi gugus fungsi khas dan memastikan kemurnian glibenklamid sebelum formulasi (Joshi et al., 2019). Spektra menunjukkan puncak pada 1748 cm^{-1} (C=O amida), 1346 dan 1305 cm^{-1} (S=O sulfonil), $1150\text{--}1200\text{ cm}^{-1}$ (S=O), serta 740 cm^{-1} (C-H aromatik). Pita N-H sekitar 3310 cm^{-1} tidak terlihat jelas akibat noise. Secara keseluruhan, pola spektra sesuai dengan Farmakope Indonesia VI dan USP 43-NF 38, sehingga mengonfirmasi identitas glibenklamid.

Evaluasi Mutu Fisik Granul

Waktu alir adalah waktu yang dibutuhkan granul mengalir melalui corong untuk menilai kemampuan alirnya, yang penting dalam pencetakan tablet dan keseragaman bobot. Sudut diam menunjukkan sifat alir serbuk; semakin kecil nilainya, semakin baik alirannya, dengan standar baik $<30^\circ$ [16]. Berdasarkan Tabel 2, seluruh formula menunjukkan waktu alir <10 detik dan sudut diam $<30^\circ$, sehingga memenuhi kriteria sifat alir yang baik, yaitu kurang dari 10 gram per detik [17]. Namun, analisis statistik menunjukkan bahwa variasi formula memberikan pengaruh signifikan terhadap waktu alir ($p = 0,001$) dan sudut diam ($p = 0,03$). Formula 1 menunjukkan waktu alir tercepat, sedangkan peningkatan konsentrasi Transcutol® pada formula 2 dan 3 justru memperlambat aliran. Hal ini mengindikasikan bahwa pada kadar rendah, Transcutol®



mampu menurunkan kohesi antar partikel dan meningkatkan aliran [18],[19], tetapi pada kadar tinggi, adsorpsi oleh laktosa kering dan peningkatan Transcutol® membuat granul lebih lembap serta kohesif, sehingga gaya lekat antarpartikel meningkat dan waktu alir menjadi lebih lama [20], [21]. Hasil serupa terlihat pada sudut diam, di mana formula 2 memiliki nilai terendah sehingga alirannya terbaik, sedangkan formula 3 tertinggi akibat kelebihan pelarut yang meningkatkan kohesi granul dan menghambat aliran [22].

Pengujian kadar kelembaban dilakukan untuk mengetahui jumlah air dalam granul, dengan rentang ideal 2–4% agar stabil selama penyimpanan [16]. Hasil menunjukkan seluruh formula masih memenuhi batas yang ditetapkan, dengan formula 1 dan 2 berada pada rentang ideal masing-masing 2,33% dan 3,33%. Uji normalitas menunjukkan data tidak berdistribusi normal ($p < 0,05$), sehingga dianalisis menggunakan Kruskal-Wallis dan diperoleh hasil tidak berbeda signifikan antar formula ($p = 0,163$). Formula 3 memiliki kadar kelembaban tertinggi (4,66%) akibat peningkatan konsentrasi Transcutol® yang bersifat higroskopis dan adsorpsi oleh laktosa, sehingga granul lebih lembap dan sulit dikeringkan [19],[23],[20]. Kelembaban tinggi dapat menurunkan stabilitas granul, mengganggu pencetakan tablet, serta meningkatkan risiko kontaminasi mikroba (Sinko, 2011).

Evaluasi mutu fisik tablet *liquisolid*

Uji kekerasan menunjukkan hanya formula 3 yang memenuhi standar 4–8 kg dengan nilai 4,23 kg, sedangkan formula 0, 1, dan 2 masing-masing 1,84 kg, 2,00 kg, dan 3,30 kg [13]. Data berdistribusi normal dan ANOVA menunjukkan perbedaan signifikan antar formula ($p = 0,005$). Peningkatan kekerasan pada formula 3 dipengaruhi Transcutol® yang membentuk ikatan hidrogen, membasahi partikel, dan meningkatkan plastisitas sehingga tablet lebih padat saat kompresi, sedangkan laktosa kering membantu penyerapan serta distribusi pelarut dan membentuk granul lebih kompak [22], [24].

Uji kerapuhan menunjukkan seluruh formula memenuhi syarat $< 1\%$ dengan nilai 0,41–0,61% [25]. ANOVA menunjukkan tidak ada perbedaan signifikan ($p = 0,27$). Hal ini menandakan variasi Transcutol® dan laktosa tetap mampu menghasilkan tablet dengan ketahanan mekanik baik. Transcutol® meningkatkan plastisitas dan ikatan antarpartikel, sedangkan laktosa menjaga struktur granul tetap stabil.

Seluruh formula juga memenuhi syarat waktu hancur < 15 menit [26], dan tidak terdapat perbedaan signifikan antar formula ($p = 0,927$). Namun, waktu hancur cenderung meningkat seiring naiknya kadar Transcutol® dan turunnya laktosa. Transcutol® meningkatkan kohesi dan kepadatan tablet sehingga penetrasi air melambat, sedangkan penurunan laktosa menurunkan porositas dan kemampuan menyerap air, sehingga tablet lebih lama hancur [18].

Validasi metode analisis dilakukan untuk memastikan prosedur sesuai tujuan penggunaannya, meliputi akurasi, presisi, linearitas, LOD, dan LOQ (Kemenkes RI, 2020). Panjang gelombang maksimum glibenklamid diperoleh pada 229 nm dengan absorbansi 0,543 dalam metanol, sesuai karakteristik glibenklamid [27]. Operating time optimum diperoleh pada menit ke-21 dengan absorbansi 0,4971. Kurva baku pada konsentrasi 4–12 ppm menghasilkan persamaan regresi $y = 0,0122 + 0,4765x$ dengan koefisien korelasi $r = 0,999$, menunjukkan linearitas sangat baik. Nilai akurasi sebesar 100,17% dan presisi (%RSD) 1,84%, sehingga metode memenuhi syarat akurat dan presisi. Nilai LOD diperoleh 0,5156 ppm dan LOQ 1,5625 ppm. Hasil uji keseragaman kandungan



menunjukkan kadar rata-rata Formula 0, 1, 2, dan 3 berturut-turut 96,69%, 98,50%, 101,60%, dan 120,70%. Formula 0–2 memenuhi persyaratan USP (85–115%), sedangkan Formula 3 tidak memenuhi syarat. Uji Kruskal-Wallis menunjukkan tidak ada perbedaan signifikan antar formula ($p=0,151$).

Uji Disolusi

Panjang gelombang maksimum glibenklamid diperoleh pada 210 nm dengan absorbansi 0,382. *Operating time* optimum terjadi pada menit ke-25 dengan absorbansi 0,3655. Kurva baku konsentrasi 10–30 ppm menghasilkan persamaan regresi $y = 0,0436x + 0,02148$ dengan koefisien korelasi $r = 0,999$, menunjukkan linearitas sangat baik. Nilai akurasi 99,83%, presisi (%RSD) 1,44%, LOD 0,4954 ppm, dan LOQ 1,5013 ppm, sehingga metode memenuhi syarat validasi [13].

Rata-rata kadar terdisolusi formula 0, 1, 2, dan 3 berturut-turut adalah 61,09%, 70,64%, 84,09%, dan 90,56%. Berdasarkan USP XXXVII, tablet glibenklamid harus melarutkan $\geq 75\%$ zat aktif dalam 30 menit, sehingga formula 2 dan 3 memenuhi syarat, sedangkan formula 0 dan 1 belum memenuhi. Sistem liquisolid terbukti meningkatkan disolusi dibanding kontrol, ditunjukkan oleh kenaikan pelepasan obat pada formula 1–3. Transcutol® membantu melarutkan glibenklamid dan mempercepat penetrasi medium ke tablet, sedangkan laktosa kering menyerap pelarut, menjaga granul tetap baik, dan membantu pelepasan obat karena mudah larut air [18].

Uji Shapiro-Wilk menunjukkan data normal ($p>0,05$), homogenitas terpenuhi ($p>0,05$), dan ANOVA menunjukkan perbedaan signifikan antar formula ($p=0,000$). Uji Tukey HSD menunjukkan seluruh formula berbeda signifikan, sehingga variasi formula berpengaruh nyata terhadap profil disolusi tablet glibenklamid. Kombinasi Transcutol® dan laktosa menghasilkan sistem penghantaran yang efektif serta meningkatkan disolusi secara farmasetik.

5. KESIMPULAN

Sistem liquisolid dengan Transcutol® dan laktosa memengaruhi mutu fisik serta meningkatkan disolusi tablet glibenklamid. Formula 3 memberikan hasil terbaik dengan kekerasan tertinggi (4,71kg), waktu hancur masih memenuhi syarat (13,20 menit), dan kadar terdisolusi tertinggi (90,56%), sehingga paling baik dibanding formula non-liquisolid.

6. UCAPAN TERIMA KASIH (12 PT)

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penelitian ini dapat diselesaikan dengan baik. Penulis juga menyampaikan apresiasi kepada dosen pembimbing atas bimbingan, arahan, dan masukan selama proses penelitian dan penyusunan naskah. Ucapan terima kasih disampaikan kepada Program Studi Profesi Apoteker/Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta yang telah memberikan dukungan serta fasilitas penelitian. Tidak lupa, penulis mengucapkan terima kasih kepada seluruh pihak yang telah membantu secara langsung maupun tidak langsung sehingga penelitian ini dapat terlaksana dengan baik.

See the examples:



REFERENCES

- [1] I. N. S. Kulsum, S. Suryana, and D. Soni, "Molecularly Imprinted Polymer Solid Phase Extraction (MIP-SPE) untuk Pengujian Glibenklamid dalam Cairan Biologis: Review: Molecularly Imprinted Polymer Solid Phase Extraction (MIP-SPE) for Testing Glibenclamide in Biological Fluids," *J. Sains dan Kesehat.*, vol. 4, no. 2, pp. 205–213, 2022.
- [2] A. Falahi, D. Rashati, and A. F. Jember, "OPTIMASI FORMULA TABLET BUKAL MUKOADHESIVE GLIBENKLAMID MENGGUNAKAN MATRIKS CMC NA SERTA ASAM OLEAT SEBAGAI ENHANCHER," no. 2010, pp. 38–43, 2013.
- [3] V. R. Rahman and A. Budiman, "Review Artikel: Memperbaiki Permeabilitas Obat Bcs Kelas II, III Dan IV Dengan Metode Ko-Amorf," *J. Pharm. Sci.*, pp. 307–314, 2023.
- [4] H. Wang and X. Zhang, "Development of Liquisolid Technology to Overcome Dissolution/Absorption Limitations of Oral Drugs," *Pharm. Front.*, 2024.
- [5] L. Hadisoewignyo, E. Hadi, and N. Wibowo, "Tablet likuisolid ibuprofen Liquisolid ibuprofen tablets," *Maj. Farm. Indones.*, vol. 22, no. 3, pp. 197–203, 2011.
- [6] J. Musakhanian, D. W. Osborne, and J. David, "Skin Penetration and Permeation Properties of Transcutol ® in Complex Formulations," *AAPS PharmSciTech*, vol. 25, no. 7, pp. 1–23, 2024, doi: 10.1208/s12249-024-02886-8.
- [7] V. Andriani, N. Br, and R. Indrianto, "ORIGINAL ARTICLE Identification of Glibenclamide in Diabetic Herbs Circulating in Medan Johor Identifikasi Glibenklamid Pada Jamu Kencing Manis Yang Beredar di Medan Johor Abstrak Pendahuluan," pp. 1286–1293, 2025.
- [8] T. Nanda, S. Sulaiman, U. G. Mada, and S. Sulaiman, "Review: eksipien untuk pembuatan tablet dengan metode kempa langsung," no. November 2020, 2021, doi: 10.36490/journal-jps.com.v3i2.44.
- [9] F. Gustaman, L. Herdian, M. S. Devi, and N. Anggraini, "Pengaruh penambahan cremophor el terhadap peningkatan laju disolusi tablet simvastatin," vol. 2, no. 1, pp. 45–52, 2019.
- [10] P. M. Wijayanti, A. Sugiartin, M. Ifaya, and R. Andriani, "Optimasi Formula Sediaan Tablet Konvensional Ekstrak Terpurifikasi Daun Pacar Kuku (*Lawsonia inermis* L .) sebagai Antidiabetes dengan Variasi PVP sebagai Pengikat," vol. 11, no. 1, pp. 281–292, 2025.
- [11] D. J. P. O. dan Makanan, *Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia Nomor HK.00.06.1.52.4011 Tahun 2014 tentang Pedoman Uji Keseragaman Sediaan Farmasi*. Jakarta: BPOM RI, 2014.
- [12] A. Bilal, K. Rehman, M. S. H. Akash, K. Hussain, M. Ibrahim, and S. S. Hussan, "Development and validation of analytical method for qualitative and quantitative determination of glibenclamide in different brands of tablet dosage form using UV-visible spectroscopy," *J Mol Genet Med*, vol. 7, no. 3, p. 80, 2013.
- [13] D. K. R. Indonesia, *Farmakope Indonesia, Edisi Keenam*. Indonesia: Departemen Kesehatan RI, 2023.
- [14] U. S. P. (USP), *United States Pharmacopeia and National Formulary (USP 46–NF 41)*. Rockville, MD: United States Pharmacopeial Convention., 2023.
- [15] U. S. P. (USP), *United States Pharmacopeia and National Formulary (USP 42–NF 37)*. Rockville, MD: United States Pharmacopeial Convention., 2019.
- [16] L. Lachman, H. A. Lieberman, and J. L. Kanig, *The theory and practice of industrial*



- pharmacy*. Lea S Febiger Philadelphia, 1976.
- [17] C. J. P. Siregar and S. Wikarsa, "Teknologi farmasi sediaan tablet dasar-dasar praktis," *Jakarta EGC*, pp. 13-42, 2010.
- [18] S. Spireas, "Liquisolid systems and methods of preparing same," Jul. 23, 2002, *Google Patents*.
- [19] D. Sharma, M. Soni, S. Kumar, and G. . Gupta, "Solubility enhancement - Eternal chase," *Asian J. Pharm.*, vol. 4, no. 1, pp. 5-8, 2010.
- [20] S. Mangal, F. Meiser, and I. Tho, "Granulation techniques and technologies: recent progress," *Recent Pat. Drug Deliv. Formul.*, vol. 9, no. 1, pp. 16-25, 2015.
- [21] P. J. Sinko, "MARTIN ' S PHYSICAL PHARMACY AND PHARMACEUTICAL SCIENCES Physical Chemical and Biopharmaceutical Principles in the Pharmaceutical Sciences Editor".
- [22] M. E. Aulton and K. Taylor, *Aulton's pharmaceuticals: the design and manufacture of medicines*. Elsevier Health Sciences, 2013.
- [23] R. C. Rowe, P. J. Sheskey, and M. E. Quinn, *Handbook of pharmaceutical excipients*. pharmaceutical press and american pharmacists association, 2009.
- [24] Y. Javadzadeh, M. R. Siah, S. Asnaashari, and A. Nokhodchi, "An investigation of physicochemical properties of piroxicam liquisolid compacts," *Pharm. Dev. Technol.*, vol. 12, no. 3, pp. 337-343, 2007.
- [25] A. M. Ulfa, N. Nofita, and D. Azzahra, "Analisa Uji Kekerasan, Kerapuhan Dan Waktu Hancur Asam Mefenamat Kaplet Salut Generik Dan Merek Dagang," *JFM (Jurnal Farm. Malahayati)*, vol. 1, no. 2, 2018.
- [26] L. Allen and H. C. Ansel, *Ansel's pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems*. Lippincott Williams S Wilkins, 2013.
- [27] A. N. Hasanah, P. A. Martha, N. M. Saptarini, and A. D. Aryanti, "Optimasi Kondisi Pemisahan Glibenklamid Kombinasi Metformin dengan KCKT-SPE MIP Akrilamid," *Indo. J. Phar. Scie. Tech*, vol. 3, no. 2, pp. 38-46, 2016.



Isolasi dan Karakterisasi Awal Bakteri Penghasil Enzim L-Asparaginase dari Sponge Laut dari Laut Makassar

Isolation and Preliminary Characterization of L-Asparaginase Producing Bacteria from Marine Sponges Collected in the Makassar Sea

Ayyub Harly Nurung^{1*}, Siska Nuryanti¹, Iskandar Zulkarnain², Bintang Maharani³, Fauzia Surman³

¹Departement of Pharmaceutical Microbiology, Faculty of Pharmacy, Makassar, Universitas Muslim Indonesia, Indonesia

²Departement of Pharmaceutics, Faculty of Pharmacy, Makassar, Universitas Muslim Indonesia, Indonesia

³Undergraduate Program in Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Makassar, Universitas Muslim Indonesia, Indonesia

Article Info	ABSTRAK
Article history: Received 11 24, 2025 Revised 04 28, 2026 Accepted 01 29, 2026	Penelitian ini merupakan eksplorasi awal yang berfokus pada penemuan sumber baru L-asparaginase dari bakteri simbiosis sponge laut yang belum banyak dilaporkan dari perairan Makassar. Permasalahan yang diangkat adalah terbatasnya sumber enzim L-asparaginase yang memiliki potensi terapeutik dan kompatibilitas biologis yang lebih baik, sehingga diperlukan pencarian kandidat alternatif dari lingkungan laut. Isolasi dilakukan menggunakan media selektif M9 dan <i>Asparagine Glucose Salt Agar</i> untuk mengidentifikasi bakteri yang mampu menghidrolisis L-asparagin, ditandai oleh terbentuknya zona berwarna merah muda. Proses skrining menghasilkan tiga isolat terbaik (C6, B18, dan KH6), yang selanjutnya dianalisis aktivitas enzimnya menggunakan metode Nessler. Hasil menunjukkan bahwa isolat C6 memiliki aktivitas tertinggi (74,89 IU/mL), diikuti oleh B18 (58,44 IU/mL), sedangkan KH6 menghasilkan aktivitas rendah (9,57 IU/mL). Temuan ini menegaskan bahwa sponge laut merupakan reservoir mikroba yang berpotensi menghasilkan enzim L-asparaginase baru, dengan isolat C6 sebagai kandidat paling menjanjikan untuk pengembangan lebih lanjut melalui pemurnian dan karakterisasi lanjutan. Penelitian ini memberikan dasar ilmiah bagi pengembangan sumber L-asparaginase alternatif untuk aplikasi bioteknologi
Kata kunci aktivitas enzimatik; bakteri laut; L-asparaginase; <i>marine sponge</i>	ABSTRACT This study provides an initial exploration aimed at discovering new sources of L-asparaginase from marine sponge-associated bacteria, representing a novelty due to the limited reports from the Makassar Sea ecosystem. The research addresses the need for alternative L-asparaginase producers with improved therapeutic potential and biological compatibility by isolating candidate bacteria from marine sponges. Isolation was performed using M9 and Asparagine Glucose Salt Agar to detect bacteria capable of hydrolyzing L-asparagine, indicated by the formation of pink halo zones. Three isolates (C6, B18, KH6) exhibiting the strongest responses were selected for further enzymatic evaluation using the Nessler method. The results revealed that isolate C6 displayed the highest activity (74.89 IU/mL), followed by B18 (58.44 IU/mL), whereas KH6 showed low activity (9.57 IU/mL). These findings demonstrate that marine sponges represent a promising reservoir of novel L-asparaginase-producing bacteria, with isolate C6 emerging as the most promising candidate for future purification and biochemical characterization. This study provides an important basis for developing alternative L-asparaginase sources for biotechnological applications.
Keywords: enzymatic activity L-asparaginase marine bacteria <i>marine sponge</i>	

Corresponding Author:

Ayyub Harly Nurung

Departement of Pharmaceutical Microbiology, Faculty of Pharmacy,, Universitas Muslim Indonesia, Indonesia

Jl. Urip Sumoharjo Km. 05, Makassar, Sulawesi Selatan

email: ayyub.harlynurung@umi.ac.id ; ayyubnurung@gmail.com

This is an open-access article under the [CC BY-SA](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/) license.



Journal homepage: <http://jfi.setiabudi.ac.id>



1. PENDAHULUAN

L-asparaginase (L-ASNase) merupakan enzim terapeutik penting yang dapat mengkatalisis hidrolisis asparagine menjadi asam L-aspartat dan amonia, yang berfungsi sebagai komponen atau senyawa yang digunakan dalam pengobatan Leukimia Limfoblastik Akut (LAA) [1], [2], [3]. Mekanisme aksi dari enzim L-ASNase dengan mengurangi asparagin yang berada dalam sel, yang merupakan asam amino esensial yang tidak dapat disintesis oleh sel kanker, berbeda dengan sel normal [2], [4]. Leukimia limfoblastik akut merupakan kanker anak yang cukup umum ditemukan, sekitar 75-80% leukimia akut pada anak, dengan angka kejadian 3-4 kasus per 100.000 anak berusia dibawah 15 tahun [5]. Data global terbaru menunjukkan bahwa kasus LAA pada anak mencapai 168.879 pada tahun 2021, meningkat 59,06% dari tahun 1990, meskipun angka kematian telah menurun secara signifikan sebesar 66,71 pada periode yang sama [6].

Selain itu, L-asparaginase telah memperlihatkan potensi terapinya pada tumor ganas lainnya, seperti leukimia mieloid akut, kanker ovarium, kanker otak dan limfoma non-Hodgkin [7]. Kemampuan L-ASNase dalam menghambat pertumbuhan sel kanker menjadikannya kandidat penelitian lebih lanjut pada pengobatan jenis kanker lainnya, termasuk sarkoma dan leukemia limfoid kronik [7].

Jenis L-ASNase yang saat ini diformulasi umumnya berasal dari bakteri, khususnya *Escherichia coli* dan *Erwinia chrysanthemi* (sekarang *Dickeya dadantii*), yang telah menjadi standar pengobatan leukimia limfoblastik akut (LAA) hampir selama tiga dekade [1], [8], [9]. Enzim yang berasal dari bakteri ini diproduksi sebagai sediaan asli/ alami atau melalui modifikasi, termasuk modifikasi dengan PEGilasi yang dapat memperpanjang waktu paruh dan mengurangi imunogenitasnya [10]. Namun, enzim dari bakteri ini memiliki tantangan klinis yang signifikan yang membatasi efektivitas terapi dan toleransi pasien [11].

Penelitian klinis menunjukkan bahwa *E. coli*- asparaginase menginduksi koagulasi abnormal lebih tinggi dibandingkan *Erwinia*- asparaginase, dengan nilai 30,2% berbanding 11,9% [9]. Namun demikian, *E. coli*-asparaginase menunjukkan efektivitas terapi yang lebih baik, pasien yang diberikan *Erwinia*-asparaginase mengalami kegagalan dalam penyembuhan lebih tinggi (4,9% vs 2,0%), dan tingkat kekambuhan penyakit meningkat, sehingga menimbulkan kemungkinan hidup menurun [9]. Selain itu, pengobatan menggunakan enzim L-ASNase yang berasal dari *E. coli* dan *Erwinia sp.*, dibatasi dengan adanya imunogenisitas dan aktivitas glutaminase, yang keduanya ini dapat menimbulkan efek samping yang tidak diinginkan [12], [13].

Keterbatasan dari konvensional L-asparaginase yang berasal dari bakteri inilah yang meningkatkan tingginya pencarian sumber mikroorganisme alternatif yang memiliki kemampuan terapeutik lebih tinggi, imunogenitas rendah, dan meningkatkan sifat biokimianya [13], [14], [15]. Bakteri dari laut muncul khususnya sebagai kandidat yang menjanjikan enzim dengan karakteristik imunologikal yang baru dan berpotensi memiliki efek terapi yang lebih baik [14], [16], [17], [18]. Beberapa invertebrata laut (*Marine Sponges (Porifera)*) merupakan inang yang kaya akan mikrobiom yang dapat menghasilkan metabolit sekunder atau biosintesis produk alami [19], [20]. Metabolit sekunder yang dihasilkan memiliki potensi sebagai senyawa aktif seperti antimikroba, antikanker dan pigmen sebagai pertahanan alami [19], [20]. Hal ini mengindikasikan bahwa bakteri laut yang bersimbiosis dengan hewan laut ini dapat menghasilkan enzim yang baru, seperti L-ASNase yang unik dan belum ditemukan pada organisme darat.



Beberapa bakteri seperti *Bacillus licheniformis*, *Bacillus xiamenensis* ASP-J1-4, dan *Bacillus australimaris* NJB19 yang diisolasi dari organisme laut dan sedimen laut terbukti dapat menghasilkan enzim L-ASNase dan memiliki aktivitas anti kanker yang kuat [14], [21], [22]. Penemuan ini menunjukkan potensi besar dari biosfer laut yang belum dieksplorasi dalam menghasilkan enzim L-ASNase berkualitas tinggi dan imunogenik rendah.

Meskipun potensi sumber L-asparaginase (L-ASNase) telah banyak dikaji, namun enzim L-ASNase baru yang berasal dari organisme laut masih perlu untuk dieksplorasi. Khususnya, adanya keterbatasan L-ASNase berasal dari organisme laut yang memiliki afinitas tinggi terhadap asparagine dengan imonugenitas rendah dan tidak memiliki aktivitas glutaminase. Kesenjangan (*gap*) ini menjadi dasar perumusan masalah dalam penelitian ini, yaitu untuk menemukan dan mengevaluasi bakteri penghasil enzim L-Asparaginase (L-ASNase) baru yang berasal dari laut. Penelitian ini bertujuan untuk mengisolasi bakteri penghasil enzim L-Asparaginase dari organisme laut, serta melakukan karakterisasi awal aktivitas enzimnya

2. METODE

Alat dan bahan

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini yaitu Autoklaf (SMIC Model YX-280), cawan petri, Erlenmeyer 100, 250 dan 500 mL, gelas ukur, gelas kimia, inkubator (Memmert), Laminar Air Flow (LAF), oven (Memmert), *shaker*, tabung reaksi, spoit 1, 5 dan 10 mL, timbangan analitik (Chyo), vial dan *waterbath*. Bahan yang digunakan pada penelitian yaitu, Aquadest, NaCl 90%, Nessler's reagent, malt yeast broth, M9 Medium M9 (pH 7,0): $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 6,0 g; KH_2PO_4 , 3,0 g; NaCl, 0,5 g; L-asparagine, 5'0 g; 1M $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, 2,0 ml; 0,1M $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 1,0 ml; 20% stok glukosa, 10,0 ml; agar 20,0 g dalam 1 Liter media dan ditambahkan *phenol red* 0,009% , disiapkan dalam stok 2.5% dengan pelarut etanol, medium asparagine glucose salt (AGS) agar: L-asparagine 1, glucose 0.1, $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 0,05 gram, K_2HPO_4 0.05 gram, NaCl 0,05 gram, yeast 0,2 gram, *phenol red* 100 μl (0.009 in methanol), dan agar 2. Sampel yang digunakan *marine sponge*: *Hyrtios sp.*, dan *Porifera* dari Makassar.

Pengambilan sampel

Sampel *Marine Sponges* diperoleh dari laut sekitar Makassar, Sulawesi Selatan, tepatnya pada kepulauan Barrang Lompo, dengan koordinat lokasi longitude 119°19.516'E and latitude 5°03.227'S. Sampel diambil pada kedalaman >10 meter, untuk memperoleh spons yang tumbuh pada kondisi lingkungan yang relatif stabil serta meminimalkan pengaruh fluktuasi suhu, cahaya, dan aktivitas di permukaan perairan. Sampel yang diperoleh kemudian dimasukkan kedalam plastik steril berisi air laut kemudian disimpan dalam *cooler box* untuk menjaga kesegaran sampel [22].



Gambar 1. Sampel marine sponge yang diambil di perairan Makassar.

Isolasi bakteri dari *Marine Sponges* dan screening awal bakteri penghasil enzim L-asparaginase

Isolasi bakteri dilakukan dengan metode dilusi. Setiap sampel spons diproses secara terpisah. Setiap jenis spons dipotong secara aseptik dan ditimbang sebanyak 1 g, kemudian dimasukkan ke dalam 10 mL larutan NaCl 0,9% steril dan diencerkan hingga 10^4 . Setiap pengenceran diambil 1 mL dimasukkan ke dalam cawan petri kemudian ditambahkan medium M9 sebanyak 9 mL. Cawan petri diinkubasi pada suhu 25°C selama 3-4 hari [22], [23], [24].

Pemurnian sampel dan screening lanjutan isolat bakteri penghasil L-asparaginase

Isolat bakteri yang diperoleh yang memiliki zona bewarna merah muda kemudian dipindahkan ke dalam media M9 yang baru dengan metode gores. Warna merah muda terbentuk akibat aktivitas enzim L-asparaginase yang menghidrolisis L-asparagin menjadi L-aspartat dan amonia. Amonia yang dihasilkan meningkatkan pH medium sehingga indikator fenol red berubah warna menjadi merah muda di sekitar koloni. Mikroorganisme murni kemudian diuji pada media *asparagine glucose salt* agar (AGSA) yang telah dimodifikasi. Sampel yang telah murni diambil dengan menggunakan pencadangan, kemudian diletakkan terbalik (isolat menempel pada medium). Cawan petri kemudian diinkubasi pada suhu $28\pm 2^{\circ}\text{C}$ selama 2-4 hari. Selama inkubasi pembentukan zona merah muda diamati setiap 24 jam. Cawan petri tanpa L-asparagin dan fenol red digunakan sebagai kontrol negatif untuk memastikan bahwa pembentukan zona merah muda hanya terjadi akibat aktivitas enzim L-asparaginase pada medium uji. [24], [25].

Fermentasi isolat bakteri penghasil L-asparaginase

Isolat bakteri yang memiliki diameter zona dengan warna merah muda paling besar dipilih untuk difermentasi untuk menghasilkan enzim L-asparaginase. Isolat yang terpilih diinokulasi pada 20 mL media *Malt Yeast Broth*, kemudian diinkubasi selama 24 jam pada $28\pm 2^{\circ}\text{C}$. Kemudian 1 mL inokulum dipindahkan ke dalam 100 mL media fermentasi (L-asparagine 0,1, glukosa 1, $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 0,05, K_2HPO_4 0,05, yeast 0,2, pH 6,8, b/v). Isolat kemudian di-shaker pada *rotary incubator shaker* dengan kecepatan 150 rpm pada suhu $28\pm 2^{\circ}\text{C}$ selama 96 jam. Fermentasi dilakukan selama 96 jam agar diperoleh produksi enzim L-asparaginase yang optimal. Setelah fermentasi berakhir, hasil fermentasi disentrifugasi pada 10.000 rpm selama 20 menit, untuk memperoleh ekstrak enzim bebas sel [25], [26].

Uji enzimatik

Aktivitas enzimatik L-asparaginase ditentukan dengan menggunakan Nessler's reagent. Reaksi dimulai dengan mencampur 500 μL ekstrak enzim isolat dengan 500 μL L-asparagin (0,04 M) dan 500 μL buffer Tris HCl 50 mM (pH 8,5), kemudian diinkubasi pada suhu 50°C selama 10 menit, karena suhu tersebut merupakan kondisi optimum untuk reaksi enzim L-asparaginase. Setelah itu, reaksi dihentikan dengan menambahkan 500 μL asam trikloroasetat (TCA) 1,5 M dan didiamkan selama 5-10 menit, kemudian disentrifugasi selama 10 menit pada kecepatan 8000 rpm suhu 4°C . Supernatan yang dihasilkan diambil sebanyak 100 μL dan diencerkan dengan 3,7 mL akuadest, dan ditambah 200 μL Nessler's reagent. Kadar amonia diukur menggunakan spektrofotometer dengan panjang gelombang 450 nm [25], [26].

Metode Olahan Data Hasil Penelitian



Hasil penelitian dianalisis dengan menilai aktivitas L-asparaginase yang dinyatakan sebagai jumlah amonia yang dihasilkan oleh 1 mL enzim yang digunakan untuk menghidrolisis substrat, dengan menggunakan persamaan[26]:

$$IU/mL = \frac{y - b}{a} \times \frac{Vt}{Va} \times \frac{1}{Ve} \times \frac{1}{Ti}$$

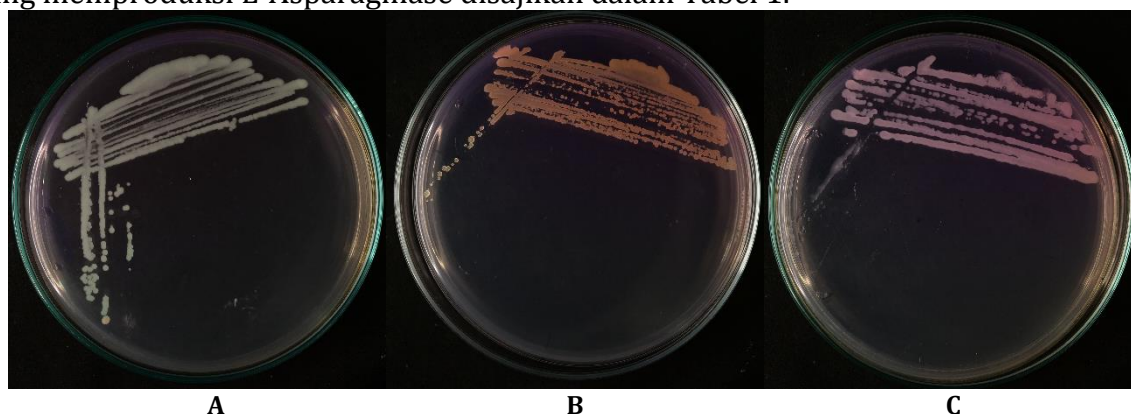
Keterangan:

y : absorbans Va : volume total (0,1 mL)
a : slope Ve : volume enzim (0,5 mL)
b : intercept Ti : waktu inkubasi enzim (10 menit)

3. HASIL

Isolasi dan Skrining Awal Isolat Bakteri Penghasil L-Asparaginase

Isolasi bakteri dilakukan untuk memperoleh kandidat penghasil L-asparaginase dari *Hyrtios violaceus* dan dua spesies Porifera lainnya. Proses inokulasi dan pemurnian pada media selektif menghasilkan komunitas bakteri dengan karakter fenotipik yang bervariasi. Contoh hasil pemurnian pada medium selektif ditampilkan pada gambar 2 sebagai representasi visual, sedangkan ringkasan karakteristik secara morfologi isolat yang memproduksi L-Asparaginase disajikan dalam Tabel 1.



Gambar 2. Hasil pemurnian koloni bakteri dari marine sponge pada medium M9. (A) isolat negatif (pigmen non orange-merah muda), (B) isolat dengan pigmentasi orange (positif), (C) isolat dengan pigmentasi merah muda (positif)

Tabel 1. Karakteristik morfologi isolat bakteri penghasil L-ASNase yang diperoleh dari marine sponge

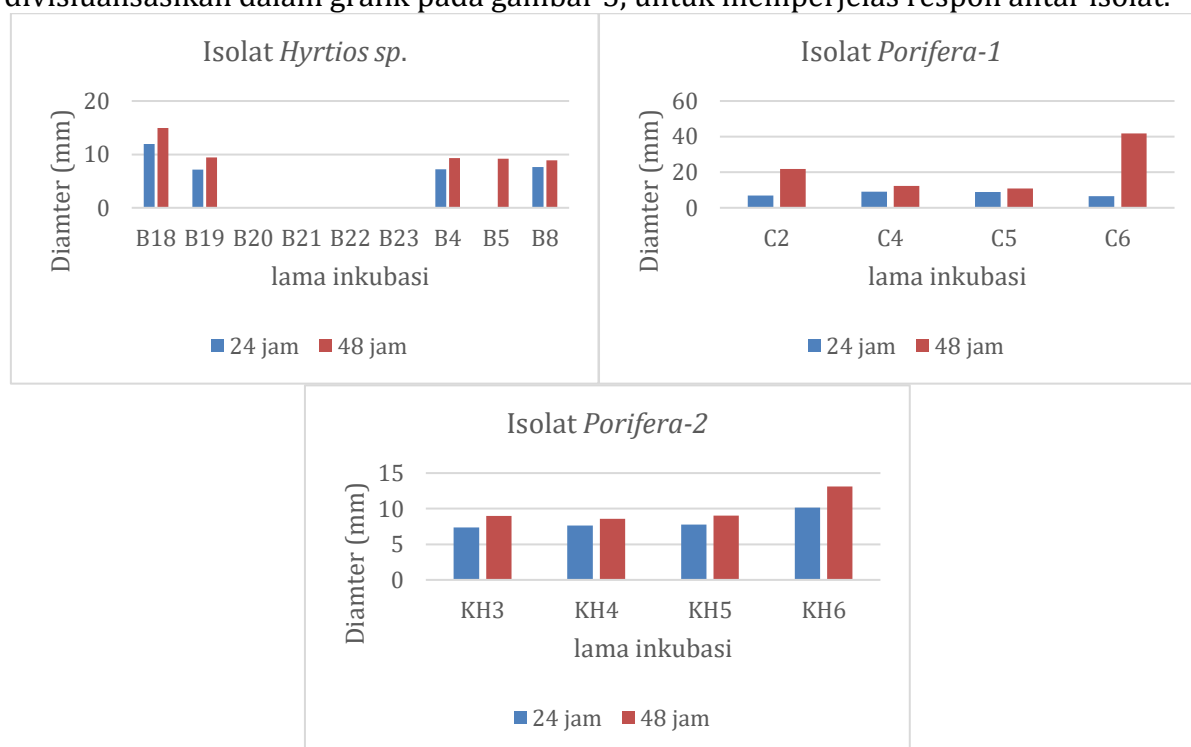
Kode Isolat	Asal Isolat	Bentuk Koloni	Bentuk Tepi	Bentuk Elevasi	Warna Koloni
B18	<i>Hyrtios sp.</i>	Round	Wavy	Convex	Merah muda
B19	<i>Hyrtios sp.</i>	Round	Wavy	Convex	Merah muda
B20	<i>Hyrtios sp.</i>	Irregular	Irregular	Helvy	Merah muda
B21	<i>Hyrtios sp.</i>	Round	Wavy	Helvy	Kuning
B22	<i>Hyrtios sp.</i>	Round	Wavy	Flat	Merah muda
B23	<i>Hyrtios sp.</i>	Round	Wavy	Flat	Kuning
B4	<i>Hyrtios sp.</i>	Round	Wavy	Raised	Merah muda
B5	<i>Hyrtios sp.</i>	Round	Wavy	Flat	Kuning



Kode Isolat	Asal Isolat	Bentuk Koloni	Bentuk Tepi	Bentuk Elevasi	Warna Koloni
B8	<i>Hyrtios sp.</i>	Round	Wavy	Raised	Merah muda
C2	<i>Porifera-1</i>	Round	Wavy	Flat	Merah muda
C4	<i>Porifera-1</i>	Round	Lobate	Raised	Merah muda
C5	<i>Porifera-1</i>	Round	Wavy	Convex	Merah muda
C6	<i>Porifera-1</i>	Round	Lobate	Flat	Putih
KH3	<i>Porifera-2</i>	Round	Smooth	Raised	Merah muda
KH4	<i>Porifera-2</i>	Round	Wavy	Raised	Merah muda
KH5	<i>Porifera-2</i>	Round	Wavy	Raised	Merah muda
KH6	<i>Porifera-2</i>	Round	Smooth	Raised	Merah muda

Screening Lanjutan Isolat Bakteri Penghasil L-Asparaginase

Isolat bakteri yang menunjukkan perubahan warna menjadi merah muda pada media M9 kemudian dipurifikasi dan diuji lebih lanjut pada media AGSA untuk memastikan kemampuannya dalam menghasilkan enzim L-ASNase. Hasil *screening* lanjutan divisualisasikan dalam grafik pada gambar 3, untuk memperjelas respon antar isolat.



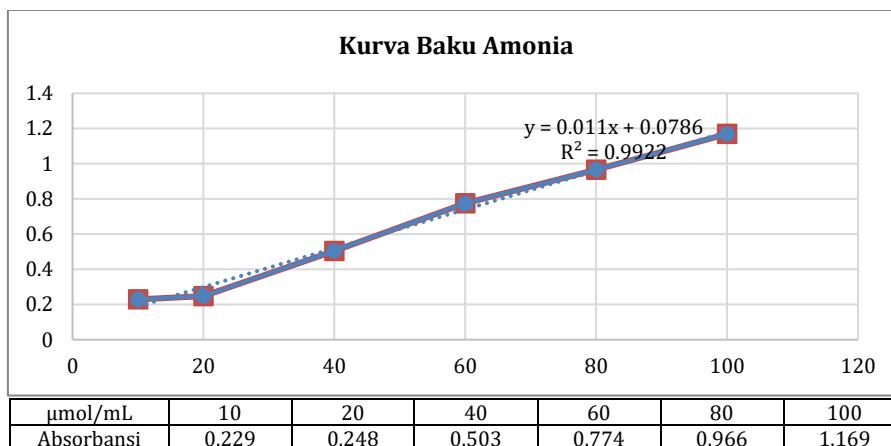
Gambar 3. Grafik diameter zona hari ke-24 dan ke-48 *screening* lanjutan aktivitas L-ASNase dari isolat bakteri yang diperoleh dari marine sponge (*Hyrtios sp.*, dan 2 jenis polifera)

Uji enzimatik

Sebelum uji enzimatik, dipilih 1 isolat dari masing-masing isolat marine sponge, yaitu KH6, C6, dan B18 yang memiliki diameter zona berwarna pink terbesar. Ketiga isolat kemudian difermentasi untuk memperoleh ekstrak kasar enzim. Supernatan hasil fermentasi kemudian digunakan sebagai sumber enzim pada analisis L-ASNase menggunakan metode Nessler. Untuk mendukung hasil perhitungan kadar amonia yang dihasilkan, disusun pula kurva baku amonia untuk menentukan hubungan antara



konsentrasi amonia dan absorbansi. Kurva baku ditampilkan pada gambar 4, dan hasil pengujian enzimatik isolat pada tabel 3.



Gambar 4. Kurva Baku Amonia dengan menggunakan $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$

Tabel 2. Hasil perhitungan aktivitas enzim L-ASNase (IU) berdasarkan nilai absorbansi hasil uji spektrofotometer dengan reagen Nessler.

Sampel	y	a	b	y-b	y-b/a	IU
KH6	0,1050	0,0110	0,0786	0,0264	2,3922	9,568783
C6	0,2850	0,0110	0,0786	0,2064	18,7213	74,88505
B18	0,2397	0,0110	0,0786	0,1610	14,6088	58,43503

4. PEMBAHASAN

Hasil penelitian eksploratif ini menunjukkan keberhasilan isolasi bakteri simbiosis spons laut yang berpotensi menghasilkan enzim L-asparaginase. Sebanyak 17 isolat bakteri berhasil diperoleh dari tiga jenis spons laut. Hal ini ditandai dengan terbentuknya zona berwarna merah muda (*pink halo*) di sekitar koloni bakteri pada media selektif M9 dan AGSA yang mengandung L-asparagin sebagai satu-satunya sumber nitrogen. Perubahan warna medium menjadi merah muda disebabkan oleh peningkatan pH akibat akumulasi amonia hasil hidrolisis L-asparagin, sehingga zona merah muda tersebut secara *in situ* mengindikasikan aktivitas enzim L-asparaginase oleh isolat bakteri [27]. Dengan kata lain, isolat dari sponge *Hyrtios sp.*, *Porifera-1*, dan *Porifera-2* mampu memecah L-asparagin di medium dan melepaskan amonia yang menyebabkan indikator berubah warna menjadi merah muda, menegaskan produksi awal L-asparaginase secara kualitatif pada tahap skrining ini [27]. Temuan ini sejalan dengan metode deteksi L-asparaginase pada bakteri laut lain, di mana zona merah muda di medium selektif merupakan ciri umum koloni yang menghasilkan L-asparaginase.

Karakter morfologi isolat yang diperoleh menunjukkan keragaman yang mencolok, baik dari segi penampakan koloni maupun ciri mikroskopis sel. Perbedaan warna, bentuk, dan tekstur koloni antar-isolat, serta variasi hasil pewarnaan Gram dan bentuk sel, mengindikasikan bahwa bakteri yang berhasil diisolasi kemungkinan berasal dari genus atau spesies yang berbeda. Keragaman morfologi ini konsisten dengan fakta bahwa sponge laut merupakan habitat bagi berbagai kelompok mikroorganisme yang sangat beragam [28]. Spesies sponge umumnya menjalin simbiosis dengan komunitas



mikroba kompleks; bahkan dilaporkan sponge dapat mengandung hingga 18 filum prokariotik yang berbeda dalam jaringannya[28]. Dengan demikian, wajar apabila sampel sponge *Hyrtios* sp. maupun dua sponge lain dalam studi ini menghasilkan isolat bakteri dengan karakter yang berbeda-beda. Penelitian terdahulu pada sponge genus *Hyrtios* di lokasi berbeda juga mendukung hal ini, di mana isolasi intensif berhasil memperoleh puluhan strain bakteri dari berbagai genera (misalnya *Actinoalloteichus*, *Brachybacterium*, *Micromonospora*, *Streptomyces*, dll.) yang berasosiasi dengan sponge tersebut[28]. Hal ini menegaskan bahwa sponge laut, termasuk *Hyrtios* sp., berperan sebagai reservoir mikroba yang kaya, sehingga potensi menemukan beragam bakteri penghasil metabolit pada satu sponge adalah tinggi.

Hasil dari uji aktivitas L-Asparaginase menunjukkan diantara ketiga isolat bakteri laut yang diuji C6 memiliki aktivitas tertinggi (74,89 IU/mL), diikuti oleh B18 (58,44 IU/mL), sedangkan KH6 menunjukkan aktivitas yang jauh lebih rendah (9,57 IU/mL). Dari hasil ini memperlihatkan isolat C6 merupakan penghasil L-asparaginase yang jauh lebih kuat dibandingkan dua isolat lainnya. Secara biologis, perbedaan ini dapat disebabkan oleh variasi dalam ekspresi enzim atau efisiensi sekresi antar isolat [29], [30]. Selain itu, adanya perbedaan dalam kestabilan termal enzim serta parameter kondisi enzim secara seperti pH atau suhu yang optimum juga membuat isolat C6 menghasilkan enzim L-ASNase lebih optimal diproduksi [31].

Hasil penelitian ini jika dibandingkan dengan penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa aktivitas L-ASNase dari isolat C6 dan B18 berada pada kisaran menengah jika dibandingkan dengan bakteri lain yang telah dilaporkan, sedangkan isolat KH6 berada pada kisaran rendah. Beberapa isolat yang dilaporkan sebelumnya bahkan menghasilkan aktivitas yang jauh lebih kecil dibandingkan KH6. Misalnya, *Salinicoccus* sp. yang diisolasi dari tanah hanya menghasilkan sekitar 15,9 IU/mL [32], dan *Bacillus altitudinis* asal lingkungan laut menghasilkan sekitar 2,54 IU/mL pada ekstrak kasar [33], keduanya lebih rendah dibandingkan ketiga isolat yang diperoleh dalam penelitian ini. Di sisi lain, aktivitas yang dicapai oleh B18 dan C6 sebanding dengan beberapa produsen L-asparaginase yang telah dilaporkan dalam studi terbaru. Sebagai contoh, penelitian tahun 2025 terhadap bakteri dari Teluk Persia melaporkan *Bacillus xiamenensis* dengan aktivitas sekitar 53,2 IU/mL [34], yang relatif dekat dengan aktivitas B18 (58,44 IU/mL) dan hanya sedikit di bawah nilai yang ditunjukkan oleh C6 (74,89 IU/mL).

Namun demikian, sejumlah isolat menunjukkan aktivitas yang jauh lebih tinggi, terutama pada kondisi teroptimasi atau setelah proses pemurnian enzim. *Chryseomicrobium amylolyticum* yang diisolasi dari organisme laut, misalnya, menghasilkan sekitar 115,7 IU/mL pada tahap awal[35], dan aktivitas tersebut meningkat hingga 281,6 IU/mL setelah dilakukan optimasi kultur secara statistik. L-asparaginase rekombinan dari *Nocardiopsis alba* yang diekspresikan dalam *Escherichia coli* dilaporkan mencapai sekitar 158,1 IU/mL setelah pemurnian [36], sedangkan *Bacillus licheniformis* yang berasosiasi dengan rumput laut menghasilkan hingga 229 IU/mL pada fraksi enzim yang telah dimurnikan [37].

Sebagai kesimpulan, pada penelitian ini diperoleh 2 isolat bakteri laut, khususnya isolat C6 yang diisolasi dari marine sponge *Porifera* menunjukkan aktivitas L-ASNase yang tinggi, sehingga memenuhi tujuan awal untuk menemukan sumber baru yang potensial dalam memproduksi enzim L-ASNase. Aktivitas isolat C6 yang 8 kali lebih tinggi dibanding KH6 dan dibanding beberapa hasil isolasi bakteri pada penelitian lainnya



menunjukkan adanya nilai strategis untuk dikembangkan lebih lanjut. Temuan ini semakin relevan dengan meningkatnya kebutuhan L-ASNase baru dalam bidang medis maupun pangan, Enzim yang berasal dari bakteri laut umumnya memiliki sifat yang lebih kuat secara alami seperti tahan terhadap perubahan suhu halofisilitas dan stabil pada kondisi lingkungan ekstrem sehingga memiliki keunggulan yang penting dalam formulasi farmasi maupun diproses industri. Namun demikian, penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan. Aktivitas enzim yang diperoleh masih berbasis ekstrak kasar dengan metode Nessler, yang memberikan nilai aktivitas total (IU/mL) tetapi belum menggambarkan aktivitas spesifik per mg protein maupun parameter kinetika enzim. Penelitian ini juga belum menentukan apakah enzim yang dihasilkan bersifat ekstraseluler atau terikat sel, serta belum mengevaluasi karakteristik biokimia maupun urutan gen pengkode L-asparaginase. Aktivitas samping seperti glutaminase atau aktivitas non-spesifik lainnya juga belum dievaluasi pada tahap skrining awal ini. Oleh karena itu, penelitian lanjutan perlu diarahkan pada proses pemurnian dan karakterisasi lebih mendalam terhadap L-asparaginase dari isolat C6 dan B18. Sebagai kesimpulan, aktivitas L-asparaginase yang tinggi pada isolat C6, dan pada tingkat yang lebih rendah B18, menunjukkan bahwa keduanya merupakan kandidat yang menjanjikan untuk dimanfaatkan dalam aplikasi bioteknologi. Dengan optimasi dan karakterisasi lanjutan, enzim dari bakteri laut ini berpotensi memberikan kontribusi pada pengembangan terapi L-asparaginase yang lebih baik maupun agen pemrosesan pangan yang lebih aman, sehingga memperluas ketersediaan L-asparaginase untuk kebutuhan klinis dan industri.

5. KESIMPULAN

Penelitian ini berhasil mengisolasi bakteri penghasil L-asparaginase dari sponge laut Makassar dan mengidentifikasi tiga kandidat terbaik (C6, B18, dan KH6) berdasarkan zona merah muda pada media selektif. Uji lanjutan menunjukkan bahwa isolat C6 memiliki aktivitas tertinggi (74,89 IU/mL), diikuti B18 (58,44 IU/mL), sementara KH6 (9,57 IU/mL) menunjukkan aktivitas rendah. Temuan ini menegaskan bahwa marine sponge merupakan sumber potensial bakteri penghasil L-asparaginase baru, dengan isolat C6 sebagai kandidat paling menjanjikan untuk dikembangkan lebih lanjut melalui pemurnian dan karakterisasi lanjutan guna mendukung aplikasi bioteknologi dan medis.

6. UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis menyampaikan terima kasih kepada Rektor Universitas Muslim Indonesia serta Lembaga Penelitian dan Pengembangan Sumber Daya (LP2S) Universitas Muslim Indonesia atas dukungan dan pendanaan melalui skema Penelitian Dosen Pemula (PDP) 2025, sehingga penelitian ini dapat terlaksana dengan baik.

REFERENCES

- [1] A. Nafisaturrehman, A. Susilowati, and A. Pangastuti, "Optimization of L-Asparaginase Production from Endophytic Bacteria Isolated from the Mangrove *Rhizophora mucronata*," *Nusantara Bioscience*, vol. 15, no. 2, Nov. 2023, doi: 10.13057/nusbiosci/n150215.
- [2] S. Rajan and B. Deivasigamani, "Screening, Production and Characterization of extracellular glutaminase free L-Asparaginase producing endo-symbiotic bacteria from the gut of Mugil cephalus (Mullet fish)," *Asian J Pharm Pharmacol*, vol. 4, no. 3, pp. 288–292, 2018, doi: 10.31024/ajpp.2018.4.3.8.
- [3] J. Lubkowski and A. Wlodawer, "Structural and biochemical properties of L-asparaginase," *FEBS J*, vol. 288, no. 14, pp. 4183–4209, Jul. 2021, doi: 10.1111/febs.16042.
- [4] M. Chiu, G. Taurino, M. G. Bianchi, M. S. Kilberg, and O. Bussolati, "Asparagine Synthetase in Cancer: Beyond Acute Lymphoblastic Leukemia," *Front Oncol*, vol. 9, Jan. 2020, doi: 10.3389/fonc.2019.01480.



- [5] D. W. Lustosa de Sousa, F. V. de Almeida Ferreira, F. H. Cavalcante Félix, and M. V. de Oliveira Lopes, "Acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents: prognostic factors and analysis of survival," *Rev Bras Hematol Hemoter*, vol. 37, no. 4, pp. 223–229, Jul. 2015, doi: 10.1016/j.bjhh.2015.03.009.
- [6] F. Ding, L. Deng, J. Xiong, Z. Cheng, and J. Xu, "Analysis of global trends in acute lymphoblastic leukemia in children aged 0–5 years from 1990 to 2021," *Front Pediatr*, vol. 13, Mar. 2025, doi: 10.3389/fped.2025.1542649.
- [7] A. Badoei-Dalfard, "L-asparaginase production in the pseudomonas pseudoalcaligenes strain JHS-71 isolated from Jooshan Hot-spring," *Mol Biol Res Commun*, vol. 5, no. 1, pp. 1–10, Mar. 2016.
- [8] J. J. M. Cachumba, F. A. F. Antunes, G. F. D. Peres, L. P. Brumano, J. C. Dos Santos, and S. S. Da Silva, "Current applications and different approaches for microbial l-asparaginase production," *Brazilian Journal of Microbiology*, vol. 47, pp. 77–85, Dec. 2016, doi: 10.1016/j.bjm.2016.10.004.
- [9] M. Duval *et al.*, "Comparison of Escherichia coli-asparaginase with Erwinia-asparaginase in the treatment of childhood lymphoid malignancies: results of a randomized European Organisation for Research and Treatment of Cancer—Children's Leukemia Group phase 3 trial," *Blood*, vol. 99, no. 8, pp. 2734–2739, 2002, doi: <https://doi.org/10.1182/blood.V99.8.2734>.
- [10] J. Ramirez-Paz *et al.*, "Thiol-maleimide poly(ethylene glycol) crosslinking of L-asparaginase subunits at recombinant cysteine residues introduced by mutagenesis," *PLoS One*, vol. 13, no. 7, p. e0197643, Jul. 2018, doi: 10.1371/journal.pone.0197643.
- [11] M. J. Burke and B. Zalewska-Szewczyk, "Hypersensitivity Reactions to Asparaginase Therapy in Acute Lymphoblastic Leukemia: Immunology and Clinical Consequences," *Future Oncology*, vol. 18, no. 10, pp. 1285–1299, Mar. 2022, doi: 10.2217/fon-2021-1288.
- [12] K. Tsegaye, B. A. Tsehai, and B. Getie, "Desirable L-asparaginases for treating cancer and current research trends," *Front Microbiol*, vol. 15, Mar. 2024, doi: 10.3389/fmicb.2024.1269282.
- [13] M. Van Trimpont *et al.*, "Novel Insights on the Use of L-Asparaginase as an Efficient and Safe Anti-Cancer Therapy," *Cancers (Basel)*, vol. 14, no. 4, p. 902, Feb. 2022, doi: 10.3390/cancers14040902.
- [14] S. A. Alrumman, Y. S. Mostafa, K. A. Al-izran, M. Y. Alfaifi, T. H. Taha, and S. E. Elbehairi, "Production and Anticancer Activity of an L-Asparaginase from Bacillus licheniformis Isolated from the Red Sea, Saudi Arabia," *Sci Rep*, vol. 9, no. 1, Dec. 2019, doi: 10.1038/s41598-019-40512-x.
- [15] P. Shirazian, S. Asad, and M. A. Amoozegar, "The potential of halophilic and halotolerant bacteria for the production of antineoplastic enzymes: L-asparaginase and L-glutaminase," *EXCLI J*, vol. 15, pp. 268–79, 2016, doi: 10.17179/excli2016-146.
- [16] W. Bakeer, M. Amer, W. G. Hozayen, N. S. Kotb, and M. H. A. Hassan, "Isolation of asparaginase-producing microorganisms and evaluation of the enzymatic antitumor activity," *Egyptian Pharmaceutical Journal*, vol. 21, no. 3, pp. 282–292, Jul. 2022, doi: 10.4103/epj.epj_11_22.
- [17] D. E. Mathew, A. Soni, P. B. Shinde, and V. A. Mantri, "A Potent Drug l-Asparaginase from Marine Origins: A Comprehensive Review," in *Marine Bioactive Molecules for Biomedical and Pharmacotherapeutic Applications*, Singapore: Springer Nature Singapore, 2023, pp. 141–159. doi: 10.1007/978-981-99-6770-4_8.
- [18] Herwin *et al.*, "Molecular Analysis And Bioactive Compounds Of Endophytic Fungus IFATL-05 Isolate From Helminthostachys Zeylanica Linn. Roots As Antibacterial," *IOSR Journal Of Pharmacy And Biological Sciences (IOSR-JPBS) e-ISSN*, vol. 20, no. 1, pp. 61–68, 2025, doi: 10.9790/3008-2001016168.
- [19] C. Ramesh, B. R. Tulasi, M. Raju, N. Thakur, and L. Dufossé, "Marine Natural Products from Tunicates and Their Associated Microbes," *Mar Drugs*, vol. 19, no. 6, p. 308, May 2021, doi: 10.3390/md19060308.
- [20] T. R. A. Thomas, D. P. Kavlekar, and P. A. LokaBharathi, "Marine Drugs from Sponge-Microbe Association—A Review," *Mar Drugs*, vol. 8, no. 4, pp. 1417–1468, Apr. 2010, doi: 10.3390/md8041417.
- [21] G. M. Al-Harbi *et al.*, "Isolation and Characterization of L-Asparaginase-Producing Bacteria from the Arabian-Persian Gulf Region: First Report on Bacillus xiamenensis ASP-J1-4 as a Producer and Its Potential Application," *Mar Drugs*, vol. 23, no. 5, p. 194, Apr. 2025, doi: 10.3390/md23050194.
- [22] N. Chakravarty, Priyanka, J. Singh, and R. P. Singh, "A potential type-II L-asparaginase from marine isolate Bacillus australimaris NJB19: Statistical optimization, in silico analysis and structural



- modeling," *Int J Biol Macromol*, vol. 174, pp. 527–539, Mar. 2021, doi: 10.1016/j.ijbiomac.2021.01.130.
- [23] W.-J. Yu *et al.*, "The Characterization of L-Asparaginase with Low L-Glutaminase Activity Produced by the Marine *Pseudomonas* sp. Strain GH-W2b," *Microbiol Res (Pavia)*, vol. 16, no. 1, p. 2, Dec. 2024, doi: 10.3390/microbiolres16010002.
- [24] W. A. Mohammed Hadi, B. T. Edwin, and A. Jayakumaran Nair, "Isolation and identification of marine *Bacillus altitudinis* KB1 from coastal Kerala: asparaginase producer," *Journal of the Marine Biological Association of India*, vol. 63, no. 2, pp. 43–48, Jan. 2021, doi: 10.6024/jmbai.2021.63.2.2195-06.
- [25] W. Bakeer, M. Amer, W. G. Hozayen, N. S. Kotb, and M. H. A. Hassan, "Isolation of asparaginase-producing microorganisms and evaluation of the enzymatic antitumor activity," *Egyptian Pharmaceutical Journal*, vol. 21, no. 3, pp. 282–292, Jul. 2022, doi: 10.4103/epj.epj_11_22.
- [26] M. Muzuni, J. Jamaluddin, S. Suriana, A. Ardiansyah, and N. A. Yanti, "Skrining Bakteri Termohalofilik Penghasil L-asparaginase dari Sumber Air Panas Wawolesea Sulawesi Tenggara dan Uji Aktivitas Enzimnya," *ALCHEMY Jurnal Penelitian Kimia*, vol. 20, no. 1, p. 12, Mar. 2024, doi: 10.20961/alchamy.20.1.73523.12-21.
- [27] A. Badoei-Dalfard, "L-asparaginase Production by *Pseudomonas pseudoalcaligenes* Strain JHS-71 Isolated from Jooshan Hot Spring," *Mol Biol Res Commun*, vol. 5, no. 1, pp. 1–10, Mar. 2016.
- [28] U. R. Abdelmohsen *et al.*, "Isolation, Phylogenetic Analysis and Anti-infective Activity Screening of Marine Sponge-Associated Actinomycetes," *Mar Drugs*, vol. 8, no. 3, pp. 399–412, Feb. 2010, doi: 10.3390/md8030399.
- [29] S. Miyauchi *et al.*, "Visual Comparative Omics of Fungi for Plant Biomass Deconstruction," *Front Microbiol*, vol. 7, Aug. 2016, doi: 10.3389/fmicb.2016.01335.
- [30] G. D'Souza *et al.*, "Cell Aggregation Is Associated with Enzyme Secretion Strategies in Marine Polysaccharide-Degrading Bacteria," *ISME J*, vol. 17, no. 5, pp. 703–711, May 2023, doi: 10.1038/s41396-023-01385-1.
- [31] N. Lefin *et al.*, "Current State of Molecular and Metabolic Strategies for the Improvement of L-Asparaginase Expression in Heterologous Systems," *Front Pharmacol*, vol. 14, Jun. 2023, doi: 10.3389/fphar.2023.1208277.
- [32] M. R. Bhat, J. S. Nair, and T. Marar, "Isolation and Identification of L-Asparaginase Producing *Salinicoccus* sp. M KJ997975 from Soil Microbial Flora," *Int J Pharm Sci Res*, vol. 6, no. 8, p. 3599, 2015, doi: 10.13040/IJPSR.0975-8232.6(8).3599-05.
- [33] W. A. Mohammed Hadi, B. T. Edwin, and A. Jayakumaran Nair, "Isolation and Identification of Marine *Bacillus altitudinis* KB1 from Coastal Kerala: Asparaginase Producer," *Journal of the Marine Biological Association of India. Marine Biological Association of India*, vol. 63, no. 2, pp. 43–48, 2021, doi: 10.6024/jmbai.2021.63.2.2195-06.
- [34] G. M. Al-Harbi *et al.*, "Isolation and Characterization of L-Asparaginase-Producing Bacteria from the Arabian–Persian Gulf Region: First Report on *Bacillus xiamenensis* ASP-J1-4 as a Producer and Its Potential Application," *Mar Drugs*, vol. 23, no. 5, p. 194, Apr. 2025, doi: 10.3390/md23050194.
- [35] V. P. Lailaja, T. G. Sumithra, S. R. K. Sharma, M. A. Mohammed, U. Sivan, and V. N. Anusree, "Tapping the untapped: type II L-asparaginase from marine crustacean-derived *Chryseomicrobium amylolyticum* as a potential bio better for blood cancer therapy," *Sci Rep*, vol. 15, no. 1, Dec. 2025, doi: 10.1038/s41598-025-08962-8.
- [36] B. Meena *et al.*, "Molecular Expression of L-Asparaginase Gene from *Nocardiopsis alba* NIOT-VKMA08 in *Escherichia coli*: A Prospective Recombinant Enzyme for Leukaemia Chemotherapy," *Gene*, vol. 590, no. 2, pp. 220–226, Sep. 2016, doi: 10.1016/j.gene.2016.05.003.
- [37] D. E. Mathew, S. A. Siddiqui, A. Soni, A. K. Vala, P. B. Shinde, and V. A. Mantri, "Glutaminase-Free L-Asparaginase from Seaweed-Associated *Bacillus licheniformis* with Promising Therapeutic Potential," *Discover Oceans*, vol. 2, no. 1, p. 53, Oct. 2025, doi: 10.1007/s44289-025-00089-y.



Optimasi Konsentrasi Pelarut Etanol Terhadap Aktivitas Analgesik Topikal Daun Mint (*Mentha piperita*) pada Mencit Putih (*Mus musculus*)

Optimization of Ethanol Solvent Concentration on Topical Analgesic Activity of Mint Leaves (*Mentha piperita*) in White Mice (*Mus musculus*)

Sirilus Deodatus Sawu^{1*}, Devanus Lahardo¹, Wibowo¹

¹ Program Studi S1 Farmasi STIKes Panti Waluya Malang, Indonesia

Corresponding Author:

Sirilus Deodatus Sawu

Program Studi S1 Farmasi STIKes Panti Waluya Malang, Indonesia

Jl. Yulius Usman, No. 62, Kasin, Kec. Klojen, Kota Malang, Jawa Timur

email: sirilussawu@gmail.com

This is an open-access article under the [CC BY-SA](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/) license.



Article Info	ABSTRAK
Article history: Received 09 04, 2025 Revised 04 27, 2026 Accepted 04 24, 2026	Nyeri merupakan respons fisiologis alami tubuh akibat kerusakan jaringan atau adanya rangsangan berbahaya dimana penanganan secara farmakologis umumnya menggunakan analgesik. Pemberian secara topikal dipandang lebih aman karena mampu meminimalkan efek samping sistemik. Penggunaan ekstrak etanol daun mint (<i>Mentha piperita</i>) diketahui memiliki khasiat sebagai analgesik topikal sehingga perlu dilakukan optimasi terkait konsentrasi etanol yang digunakan. Tujuan penelitian ini untuk menguji aktivitas analgesik topikal ekstrak etanol daun mint dengan variasi konsentrasi pelarut etanol 50%, 70% dan 96% pada mencit putih (<i>Mus musculus</i>). Metode yang digunakan yaitu induksi nyeri menggunakan <i>hot plate</i>. Mencit putih akan dibagi dalam 5 kelompok dimana pada setiap kelompok akan mendapat perlakuan yang berbeda. Telapak kaki mencit putih akan dioleskan gel ekstrak daun mint hasil ekstraksi dengan pelarut etanol konsentrasi 50%, 70% dan 96% sebagai kelompok uji serta yang hanya mendapat basis gel dan voltaren gel. Hasil pengamatan menunjukkan mulai menit ke-30 terdapat perbedaan secara signifikan rerata waktu latensi pada semua kelompok ($p\text{-value} = 0,000$). Hasil ini menunjukkan pada menit ke-30 mulai muncul aktivitas analgesik pada kelompok uji dan kelompok kontrol positif dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif. Gel yang mengandung ekstrak etanol 96% daun mint menghasilkan aktivitas analgesik topikal yang paling optimal.
Kata kunci optimasi daun mint analgesik topikal <i>hot plate</i> Keywords: optimization mint leaves topical analgesic hot plate	ABSTRACT Pain is a natural physiological response of the body due to tissue damage or harmful stimuli where pharmacological treatment generally uses analgesics. Topical analgesics are considered safer because they can minimize systemic side effects. The use of ethanol extract of mint leaves (<i>Mentha piperita</i>) is known to have properties as a topical analgesic so it is necessary to optimize the concentration of ethanol used. The purpose of this study was to test the activity of topical analgesic extract of mint leaves with varying concentrations of ethanol solvents of 50%, 70% and 96% in white mice (<i>Mus musculus</i>). The method used was pain induction using a hot plate. White mice will be divided into 5 groups where each group will receive a different treatment. The soles of the feet of white mice will be smeared with mint leaf extract gel extracted with ethanol solvent concentrations of 50%, 70% and 96% as a test group as well as those who only received gel base and voltaren gel. The results showed that starting from the 30th minute there was a significant difference in the average latency time in all groups ($p\text{-value} = 0.000$). These results indicate that analgesic activity began to appear in the test and positive control groups at 30 minutes compared to the negative control group. The gel containing 96% ethanol extract of mint leaves produced the most optimal topical analgesic activity.



1. PENDAHULUAN

Nyeri merupakan salah satu respons fisiologis tubuh terhadap cedera jaringan atau rangsangan yang berpotensi menyebabkan peradangan, atau kondisi yang lebih serius seperti disfungsi sistem saraf. Akibatnya, rasa sakit sering ditandai sebagai sinyal peringatan yang dimaksudkan untuk melindungi tubuh dari cedera jaringan lebih lanjut. Nyeri sering menimbulkan sensasi ketidaknyamanan, termasuk tetapi tidak terbatas pada menusuk, terbakar, dan mati rasa, yang secara signifikan dapat mengurangi kualitas hidup individu yang mengalami ketidaknyamanan tersebut. [1]. Prevalensi nyeri secara global pada tahun 2022 mencapai sepertiga dari total penduduk dunia. Di Indonesia, nyeri yang banyak ditemukan adalah nyeri akibat penyakit rematik dan nyeri punggung bawah (*Low Back Pain*) [2], [3].

Nyeri dapat dikategorikan menjadi nyeri akut dan nyeri kronis berdasarkan durasi terjadinya nyeri [4]. Nyeri kronis merupakan pengalaman sensorik sekaligus emosional yang tidak menyenangkan, terkait dengan adanya kerusakan jaringan nyata maupun potensial, dengan durasi berlangsung lebih dari tiga bulan. Sebaliknya, nyeri yang muncul dalam kurun waktu kurang dari tiga bulan digolongkan sebagai nyeri akut [5], [6]. Nyeri dapat diklasifikasikan menurut jenisnya menjadi nyeri nosiseptif dan nyeri neuropatik. Nyeri nosiseptif muncul akibat kerusakan atau peradangan pada jaringan, sedangkan nyeri neuropatik terjadi karena adanya lesi pada sistem saraf somatosensorik, baik pada serabut perifer ($A\beta$, $A\delta$, dan C) maupun pada neuron pusat. Kondisi ini menimbulkan perubahan struktur serta fungsi saraf, sehingga nyeri dapat muncul secara spontan dan respons terhadap rangsangan berbahaya meningkat secara patologis [7], [8].

Penanganan nyeri dapat menggunakan terapi farmakologi dan non-farmakologi. Salah satu modalitas terapi farmakologi yang sering digunakan yaitu analgesik. Analgesik adalah obat yang digunakan untuk mengurangi atau menghilangkan rasa sakit atau obat-obat penghilang nyeri tanpa menghilangkan kesadaran [1]. Secara umum analgesik dikelompokkan menjadi 2 golongan yaitu analgesik non-opioid dan analgesik opioid. Analgesik non-opioid yang paling banyak digunakan adalah parasetamol dan golongan NSAID (*non-steroidal anti-inflammatory drugs*) seperti diklofenak dan asam mefenamat. Analgesik opioid merupakan kelompok obat yang digunakan pada kondisi nyeri berat seperti fraktur dan kanker serta memiliki sifat-sifat seperti opium. Golongan analgesik opioid yang paling banyak digunakan Adalah morfin. Pemilihan analgesik pada umumnya mengacu pada WHO *analgesic ladder* [1], [9], [10]. Perlu diingat dalam penggunaan obat-obatan analgesik seringkali menimbulkan efek samping dan ketergantungan, sehingga penggunaan obat-obatan herbal menjadi salah satu alternatif dalam penanganan nyeri.

Daun mint (*Mentha piperita*) merupakan salah satu tumbuhan yang memiliki potensi sebagai analgesik terutama analgesik topikal [11]. Hal ini berkaitan dengan kandungan metabolit sekunder yang dimiliki seperti *menthol*, *cineole*, *limonene*, *menthone*, *menthofuran*, dan *isomenthone* [12]. *Peppermint oil* yang terkandung dalam daun mint juga dapat merangsang reseptor dingin pada kulit dan melebarkan pembuluh darah sehingga menimbulkan sensasi dingin dan efek analgesik [11], [13]. Aktivitas analgesik topikal ini dihasilkan dari kandungan fitokimia yang terdapat dalam daun mint sehingga pelarut ekstraksi yang digunakan akan berpengaruh juga terhadap aktivitas analgesik topikal yang dihasilkan. Pelarut yang digunakan untuk ekstraksi umumnya menggunakan etanol yang mana pelarut etanol sendiri memiliki variasi konsentrasi yang mempengaruhi kepolarannya. Etanol 50% cenderung lebih polar karena mengandung



lebih banyak air sehingga cocok untuk mengekstraksi senyawa polar seperti flavonoid glikosida dan beberapa tanin. Etanol 70% dianggap optimal untuk ekstraksi sebagian besar senyawa bioaktif karena memiliki keseimbangan polaritas untuk mengekstrak baik senyawa polar maupun non-polar. Sementara itu, etanol 96% lebih non-polar dan lebih efektif mengekstraksi senyawa seperti alkaloid bebas basa, minyak atsiri, dan beberapa triterpenoid [14], [15].

Penelitian ini bertujuan untuk mengoptimalkan konsentrasi pelarut etanol untuk mendapatkan aktivitas analgesik topikal yang maksimal dari ekstrak daun mint. Pelarut yang akan digunakan dalam penelitian ini adalah pelarut etanol 50%, etanol 70% dan etanol 96%. Metode untuk menilai aktivitas analgesik topikal dari daun mint menggunakan metode *hot plate*.

2. METODE

Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorium dengan rancangan penelitian *posttest-only control group* yang menggunakan hewan coba yaitu mencit putih (*Mus musculus*) galur balb C sebagai obyek penelitian. Penelitian dilaksanakan bulan Mei hingga Agustus 2025 di Laboratorium Farmakologi STIKes Panti Waluya Malang. Penelitian ini telah persetujuan etik penelitian dari Komite Etik Institusi Universitas Surabaya dengan No. 611/KE/VII/2025.

Alat dan Bahan

Peralatan yang digunakan untuk penelitian ini adalah *hot plate* (Thermo Scientific)[®], *vaccum rotatory evaporator* (IKA RV)[®], oven (Mettler)[®], timbangan analitik (Ohaus)[®], blender (Phillips)[®], waterbath (Mettler)[®], kertas saring, sendok tanduk, kertas perkamen, spidol, gunting, stopwatch dan alat-alat gelas untuk laboratorium.

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini yaitu Daun mint (*Mentha piperita*), etanol 50%, etanol 70%, etanol 96%, gel voltaren[®], *Carboxymetil cellulose sodium* (CMC Na), Propilenglikol, Gliserin, dan Aquades. Hewan coba mencit putih (*Mus musculus*) galur balb C dengan kriteria berjenis kelamin jantan, berusia 30-60 hari, berat badan 20-30 gram sebanyak 25 ekor.

Pembuatan Ekstrak Etanol Daun Mint

Daun mint yang digunakan harus segar. Setelah dipilih, daun mint dikeringkan selama tiga jam di oven dengan suhu 50°C. Setelah kering, daun mint ditepungkan dengan blender dengan kecepatan satu selama dua menit, dan kemudian diayak dengan ayakan no. 60 mesh. Sebanyak 100 gram serbuk daun mint ditimbang, lalu dicampurkan dengan etanol 50% dalam 1 liter (1:10 mL). Proses yang sama digunakan untuk pelarut etanol 70% dan etanol 96%. Setelah itu, masing-masing campuran tersebut dimaserasi selama 72 jam pada suhu kamar (26-28°C). Semua campuran kemudian disaring menggunakan corong Buchner dengan kertas saring Whatman No.4. Filtrat etanol diuapkan pada suhu 50°C dengan vakum menggunakan *rotary evaporator* untuk menghilangkan pelarut etanol. Kemudian dipekatkan dengan cara diuapkan di *waterbath* pada suhu 80°C selama 180 menit hingga diperoleh ekstrak pekat yaitu ekstrak etanol 50% daun mint, ekstrak etanol 70% daun mint dan ekstrak etanol 96% daun mint [16], [17].

Pembuatan Gel Ekstrak Etanol Daun Mint



Penelitian ini akan dibuat sediaan gel analgesik ekstrak etanol daun mint hasil ekstraksi menggunakan variasi konsentrasi pelarut etanol, yaitu 50%, 70%, dan 96%. Formulasi standar menggunakan basis gel CMC-Na. Formulasi gel analgesik ekstrak etanol daun mint dapat dilihat pada Tabel 1 di bawah ini [18] :

Tabel 1. Formula Gel Ekstrak Etanol Daun Mint

No	Bahan	Kontrol Negatif	Konsentrasi Ekstrak dalam Formula		
			F1 (10%)	F2 (10%)	F3 (10%)
1	Ekstrak etanol 50% daun mint	-	5 gram	-	-
2	Ekstrak etanol 70% daun mint	-	-	5 gram	-
3	Ekstrak etanol 96% daun mint	-	-	-	5 gram
4	CMC Na	2,5 gram	2,5 gram	2,5 gram	2,5 gram
5	Gliserin	5,0 mL	5,0 mL	5,0 mL	5,0 mL
6	Propilenglikol	2,5 mL	2,5 mL	2,5 mL	2,5 mL
7	Aquades ad	50 mL	50 mL	50 mL	50 mL

Pembuatan gel dimulai dengan membuat basis gel. CMC Na dilarutkan dalam sebagian air yang dipanaskan pada *hot plate* hingga suhu 50 °C. Selanjutnya, ekstrak etanol 50% daun mint dengan konsentrasi 10% dimasukkan dan diaduk menggunakan stirrer magnetik hingga tercampur merata. Setelah itu, gliserin, propilen glikol, dan sisa air ditambahkan secara bertahap sambil terus diaduk hingga terbentuk gel. Prosedur yang sama juga diterapkan dalam pembuatan gel dengan ekstrak etanol 70% dan 96% [18].

Penyiapan Hewan Uji

Disiapkan sebanyak 25 ekor mencit jantan *Mus musculus* galur balb C, yang berusia antara 35 dan 60 hari, memiliki berat badan antara 18 - 35 gram, sehat, dan tidak mengalami stres (beraktivitas normal), yang dibagi menjadi lima kelompok. Setiap mencit hanya diberikan 1 perlakuan sehingga jumlah mencit dalam penelitian ini dihitung menggunakan rumus Federer sebagai berikut :[19]

$$(n-1) (t-1) \geq 15 \quad \dots\dots\dots \text{Persamaan 1}$$

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

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

$$4n \geq 15 + 4$$

$$n \geq 4,75 \text{ (dibulatkan 5 ekor mencit setiap kelompok)}$$

Keterangan :

n = besar sampel

t = jumlah kelompok

Sebelum perlakuan, hewan uji dilatih untuk mengadaptasi di kandangnya selama tujuh hari. Setelah itu, berat badannya ditimbang, jumlah urinnnya diukur, dan diamati aktivitas mencit. Pada hari pengujian, setiap hewan yang diuji diberi perlakuan yang sesuai dengan kelompoknya. Pembagian kelompok perlakuan untuk pengujian analgesik topikal adalah sebagai berikut:

1. Kelompok I : Kaki mencit dioleskan dengan gel basis (Kontrol negatif)
2. Kelompok II : Kaki mencit dioleskan dengan gel voltaren (Kontrol positif)
3. Kelompok III : Kaki mencit dioleskan dengan gel ekstrak etanol 50% daun mint
4. Kelompok IV : Kaki mencit dioleskan dengan gel ekstrak etanol 70% daun mint
5. Kelompok V : Kaki mencit dioleskan dengan gel ekstrak etanol 96% daun mint

Pengujian Analgesik menggunakan Metode *Hot Plate*



Tiga puluh menit setelah pemberian bahan uji, setiap mencit dari kelompok I, II, III, IV, dan V ditempatkan di atas *hot plate* bersuhu 50-55°C. Interval waktu antara penempatan hewan pada *hot plate* hingga munculnya respons nyeri berupa menjilati telapak kaki, tremor pada telapak, atau melompat dicatat sebagai waktu latensi (dalam detik). Selanjutnya, waktu reaksi dihitung berdasarkan respons pertama yang muncul, yaitu perilaku menjilati telapak kaki. Pengamatan dilakukan setiap 30 menit hingga 120 menit, dengan batas maksimum waktu latensi pada *hot plate* ditetapkan 15 detik [20]. Selanjutnya dilakukan perhitungan persen aktivitas analgesik atau persen *maximal possible effect* (MPE) menggunakan rumus berikut:

$$\% \text{Aktivitas Analgesik (\%MEP)} = \frac{T-K}{C-K} \times 100\% \quad \dots\dots\dots \text{Persamaan 2}$$

Keterangan :

T = Waktu timbul respon setelah diberi gel

K = Waktu timbul respon kelompok kontrol negatif

C = Waktu *cut off* yaitu maksimal 15 detik

Data hasil pengamatan disajikan dalam bentuk tabel dan dianalisis secara statistik menggunakan uji *One Way ANOVA*. Persentase aktivitas analgesik terhadap waktu terlebih dahulu diuji dengan *Shapiro-Wilk* untuk menentukan normalitas distribusi data, kemudian dilanjutkan dengan uji *Levene* guna menilai homogenitas. Apabila data memenuhi asumsi normalitas dan homogenitas, dilakukan analisis varians *One Way ANOVA* pada tingkat kepercayaan 95%, yang kemudian dilanjutkan dengan uji LSD (*Least Significant Difference*). Sebaliknya, jika data tidak berdistribusi normal dan tidak homogen, maka digunakan uji non-parametrik *Kruskal-Wallis*, dilanjutkan dengan uji *Mann-Whitney*. Seluruh analisis data dilakukan dengan bantuan perangkat lunak SPSS.

3. HASIL

Rendemen Ekstrak Daun Mint

Tabel 2. Perhitungan Rendemen Hasil Ekstraksi Daun Mint

No.	Konsentrasi pelarut ekstraksi	Bobot serbuk daun mint (g)	Bobot ekstrak kental (g)	% Rendemen
1	Etanol 50%	100,03	16,44	16,39%
2	Etanol 70%	100,06	19,21	19,19%
3	Etanol 96%	100,12	25,03	25,00%

Karakteristik Gel Ekstrak Etanol Daun Mint

Tabel 3. Hasil Formulasi Ekstrak Etanol Daun Mint

Organoleptis	Ekstrak etanol daun mint	Formula Gel Ekstrak Daun Mint		
		I	II	III
Warna	Hijau tua	Hijau tua	Hijau tua	Hijau tua
Bau	Bau khas daun mint	Bau khas daun mint	Bau khas daun mint	Bau khas daun mint
Tekstur	Kental-kering	Kental	Kental	Kental

Aktivitas Analgesik Tiap Kelompok Perlakuan Berdasarkan Rerata Waktu Latensi Menggunakan Metode *Hot Plate*

Tabel 4. Hasil Aktivitas Analgesik Topikal Berdasarkan Rerata Waktu Latensi



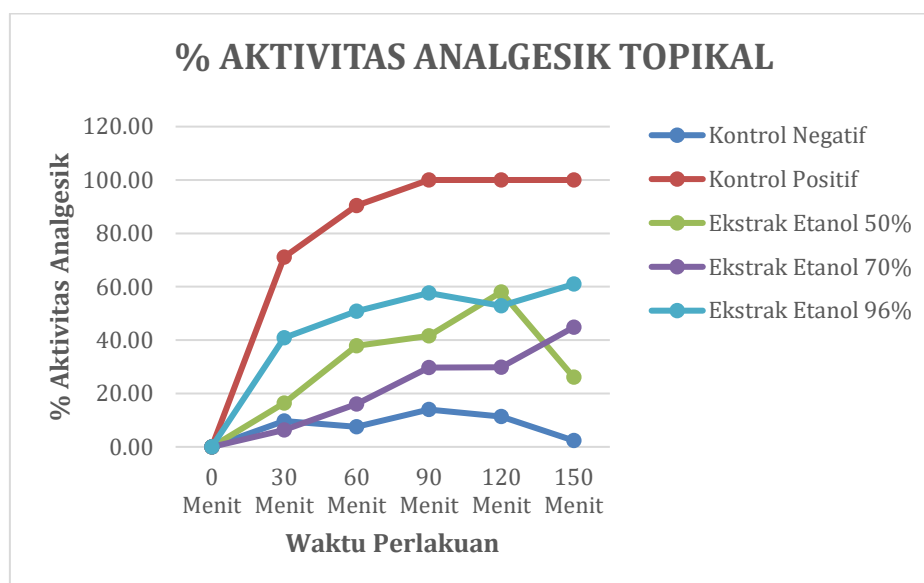
No.	Waktu Perlakuan (menit)	Rerata Waktu Latensi (detik)					p-value
		Kontrol Negatif	Kontrol Positif	Gel Ekstrak Etanol 50%	Gel Ekstrak Etanol 70%	Gel Ekstrak Etanol 96%	
1	0 menit	5,89 ± 0,08	5,89 ± 0,08	4,73 ± 0,78	4,72 ± 0,38	4,75 ± 0,19	
2	30 menit	6,77 ± 0,80	12,37 ± 0,35*	6,42 ± 0,53	5,38 ± 0,33	8,94 ± 1,01*	0,001* ²
3	60 menit	6,57 ± 0,48	14,13 ± 0,46*	8,63 ± 0,94	6,37 ± 0,50	9,96 ± 1,01*	0,000* ¹
4	90 menit	7,16 ± 0,57	15,00 ± 0,00*	9,00 ± 0,83	7,77 ± 0,17	10,66 ± 1,40*	0,003* ²
5	120 menit	6,92 ± 0,69	15,00 ± 0,00*	10,69 ± 0,62*	7,78 ± 0,63	10,17 ± 1,28*	0,000* ¹
6	150 menit	6,10 ± 0,36	15,00 ± 0,00*	7,41 ± 1,22	9,33 ± 1,00*	11,00 ± 0,97*	0,001* ²

Keterangan :
 - ¹Uji statistic menggunakan *One Way Anova* dilanjutkan uji *post hoc* LSD
 - ²Uji statistic menggunakan *Kruskal Wallis* dilanjutkan uji *Mann-Whitney*
 - *Terdapat perbedaan signifikan dibandingkan dengan kontrol negatif ($p < 0,05$)

Perhitungan % Aktivitas Analgesik (MPE) Tiap Kelompok Perlakuan Berdasarkan Metode *Hot Plate*

Tabel 5. Hasil Perhitungan % Aktivitas Analgesik (MPE) Tiap Kelompok Perlakuan

No.	Kelompok Perlakuan	Aktivitas Analgesik (%)					
		0 menit	30 menit	60 menit	90 menit	120 menit	150 menit
1	Kontrol Negatif	0	9,64	7,46	13,98	11,31	2,33
2	Kontrol Positif	0	71,11	90,43	100,00	100,00	100,00
3	Gel Ekstrak Etanol 50%	0	16,40	37,91	41,54	58,00	26,07
4	Gel Ekstrak Etanol 70%	0	6,36	16,01	29,66	29,79	44,81
5	Gel Ekstrak Etanol 96%	0	40,85	50,85	57,62	52,90	60,96



Gambar 1. Hasil Perhitungan % Aktivitas Analgesik (MPE) Tiap Kelompok Perlakuan

4. PEMBAHASAN



Daun mint (*Mentha piperita*) yang digunakan dalam penelitian ini telah dilakukan determinasi oleh UPT Laboratorium Herbal Materia Medica Batu dengan hasil spesies yang digunakan adalah *Mentha piperita*. Sebelum diekstraksi, daun mint terlebih dahulu dihaluskan untuk mengurangi ukuran simplisia agar kontak serbuk dan pelarut lebih optimal [21]. Ekstraksi dilakukan menggunakan teknik maserasi selama 72 jam dengan menggunakan pelarut etanol yang terbagi dalam tiga variasi konsentrasi yaitu etanol 50%, etanol 70% dan etanol 96%.

Nilai rendemen yang diperoleh dari hasil ekstraksi menggunakan tiga variasi konsentrasi pelarut etanol telah memenuhi syarat dimana untuk rendemen ekstrak kental yang ideal, yaitu nilainya tidak kurang dari 10% [15]. Ekstrak kental yang telah diperoleh kemudian diformulasi dalam bentuk gel. Basis gel yang digunakan adalah CMC Na karena beberapa kelebihanannya lebih mudah mengembang, dapat bercampur dengan zat aktif, menghasilkan tampilannya lebih jernih serta menghasilkan viskositas yang besar sehingga gel menempel di kulit lebih lama [22]. Sediaan gel yang dihasilkan yaitu gel yang mengandung ekstrak etanol 50% daun mint, ekstrak etanol 70% daun mint, ekstrak etanol 96% daun mint dan gel kontrol negatif yaitu gel yang hanya mengandung basis gel saja.

Pengujian aktivitas analgesik topikal menggunakan hewan uji mencit *Mus musculus* strain balb C berjenis kelamin jantan dengan berat badan 20-30 gram. Mencit dipilih sebagai hewan eksperimen karena banyak kelebihan, seperti siklus hidupnya yang lebih pendek, jumlah anak per kelahiran yang banyak, kemudahan dalam merawat, dan memiliki struktur anatomi, fisiologi, dan genetik yang mirip dengan manusia. Selain itu, mencit merupakan ordo yang lebih rendah dibandingkan hewan eksperimen laboratorium lainnya [23]. Metode induksi nyeri yang digunakan adalah hot plate, dengan pengamatan dilakukan sebelum perlakuan serta pada menit ke-30, 60, 90, 120, dan 150 setelah perlakuan. Sebagai kontrol positif digunakan Voltaren gel yang mengandung Diklofenak Na 1%, yaitu obat golongan NSAID yang bekerja dengan cara menghambat aktivitas siklooksigenase-1 (COX-1) dan siklooksigenase-2 (COX-2), sehingga menurunkan sintesis prostaglandin E2 (PGE2) yang berperan dalam mekanisme patofisiologi nyeri [24]. Hot plate dipilih sebagai metode induksi nyeri karena mampu menghasilkan uji yang cepat, ekonomis, andal, serta dapat direplikasi. Metode ini menilai latensi respon nosiseptif akibat rangsangan panas tanpa menimbulkan peradangan berlebihan [25].

Pengamatan uji analgesik topikal dengan metode *hot plate* menggunakan rerata waktu latensi yaitu durasi waktu ketika mencit diletakkan pada alat pengujian hingga muncul rasa nyeri berupa menjilat telapak kaki, melompat, atau bergetar. Pengamatan pada menit ke-30 menunjukkan adanya perbedaan secara statistik rerata waktu latensi pada semua kelompok ($p\text{-value} = 0,000$) namun yang berbeda secara signifikan dengan kelompok kontrol negatif adalah kelompok kontrol positif dan gel ekstrak etanol 96% daun mint. Hasil ini menunjukkan pada menit ke-30 mulai muncul aktivitas analgesik pada kelompok ekstrak etanol 96% daun mint dan kelompok kontrol positif. Pengamatan pada menit ke-60 sampai dengan menit ke-150 juga menunjukkan hasil adanya perbedaan yang signifikan waktu latensi kelompok uji ekstrak etanol 96% daun mint dan kontrol positif dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif. Nilai persen *maximal possible effect* (MPE) atau % aktivitas analgesik topikal pada pengujian dengan metode *hot plate* dari masing-masing perlakuan menunjukkan pada menit ke-30 sampai menit ke-



150 kelompok uji kontrol positif memiliki nilai %MEP tertinggi. Gel yang mengandung ekstrak etanol 96% daun mint menghasilkan nilai %MEP tertinggi.

Aktivitas analgesik ekstrak etanol daun mint diperkuat oleh hasil penelitian sebelumnya. Belemkar (2013) melaporkan bahwa ekstrak daun mint mengandung berbagai senyawa fitokimia seperti alkaloid, polifenol, flavonoid, saponin dan tanin yang juga diketahui memiliki aktivitas analgesik Alkaloid, sebagai salah satu kelompok fitokimia terbesar pada tumbuhan, memiliki efektivitas tinggi dalam terapi sehingga berpotensi mendukung pengembangan obat analgesik yang kuat [26]. Mekanisme alkaloid sebagai analgesik yaitu bekerja sebagai agonis reseptor opioid sehingga menghambat transmisi impuls nyeri pada medula spinalis dan otak. Aktivasi reseptor μ -opioid menyebabkan penurunan pembentukan cAMP, penutupan kanal Ca^{2+} presinaptik, dan pembukaan kanal K^{+} postsinaptik sehingga pelepasan neurotransmitter seperti glutamat dan substansi P berkurang [27]. Polifenol bekerja menghambat aktivasi jalur NF- κ B sehingga ekspresi COX-2, iNOS, TNF- α , IL-1 β , dan IL-6 menurun. Akibatnya sintesis prostaglandin berkurang sehingga sensitivitas nosiseptor terhadap rangsangan nyeri juga menurun [28]. Flavonoid memiliki kemampuan menghambat kerja enzim siklooksigenase yang terlibat dalam mekanisme nyeri yaitu pelepasan prostaglandin [29], [30]. Sementara itu, Aktivitas analgesik saponin dan tanin diduga berkaitan dengan kemampuannya menghambat aktivitas enzim siklooksigenase-2 (COX-2), yang berperan penting dalam sintesis prostaglandin. Penurunan produksi prostaglandin sebagai akibat dari penghambatan COX-2 dapat mengurangi proses inflamasi serta menekan sensitisasi nosiseptor, sehingga persepsi nyeri menjadi berkurang [31], [32].

Efek analgesik daun mint juga dikaitkan dengan adanya kandungan minyak atsiri terutama mentol. Senyawa ini mampu meredakan nyeri melalui peningkatan ambang rangsang sel, penurunan aktivitas rangsangan, serta penghambatan transmisi sinaptik [33]. Mentol bekerja dengan menghambat *voltage-gated calcium channels* yang berperan dalam modulasi ambang nyeri, sekaligus mengaktifkan reseptor κ -opioid di sistem saraf pusat yang berkontribusi terhadap peningkatan ambang nyeri sentral [34], [35]. Kandungan minyak atsiri juga diketahui mampu mengaktifkan reseptor dingin pada kulit dan menyebabkan vasodilatasi, sehingga menghasilkan sensasi sejuk sekaligus memberikan efek analgesik [11], [36], [37].

Etanol 96% memiliki polaritas yang lebih rendah atau lebih bersifat non-polar dibandingkan etanol 70% atau 50%, sehingga lebih efektif mengekstrak senyawa non-polar hingga semi-polar. Minyak atsiri yang terkandung dalam daun mint akan lebih mudah terlarut dalam etanol 96% terutama yang banyak mengandung senyawa hidrokarbon teroksigenasi [38]. Alkaloid juga memiliki kelarutan yang lebih tinggi dalam etanol 96%. Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan menyatakan bahwasanya etanol 96% dapat menyari dengan lebih baik senyawa-senyawa alkaloid dan turunannya [39]. Dengan demikian, pelarut etanol 96% yang digunakan untuk mengekstraksi daun mint mampu menghasilkan aktivitas analgesik yang lebih tinggi dibandingkan etanol dengan konsentrasi lebih rendah.

Hasil penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan. Pertama, dalam penelitian ini tidak dilakukan screening fitokimia dan penetapan kadar metabolit sekunder sehingga tidak bisa dipastikan terkait kandungan metabolit sekunder hasil ekstraksi dari masing-masing konsentrasi pelarut. Kedua, dalam penelitian ini masih terbatas menggunakan satu metode pengujian aktivitas analgesik yaitu menggunakan metode *hot plate*. Ketiga,



penelitian ini juga belum mengamati kemampuan gel untuk berpenetrasi melintasi kulit untuk mencapai target reseptor.

5. KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang sudah dilakukan maka dapat disimpulkan bahwa konsentrasi etanol 96% sebagai pelarut ekstraksi daun mint (*Mentha piperita*) menghasilkan aktivitas analgesik topikal yang paling optimal.

6. UCAPAN TERIMA KASIH

Terimakasih kepada seluruh pihak yang telah membantu dalam penelitian ini secara khusus untuk Lembaga Penelitian dan Pengabdian kepada Masyarakat (LPPM) Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Panti Waluya Malang sebagai penyandang dana penelitian dosen pemula tahun 2025.

REFERENCES

- [1] A. V. Wardoyo and R. Z. Oktarlina, "Tingkat Pengetahuan Masyarakat Terhadap Obat Analgesik Pada Swamedikasi Untuk Mengatasi Nyeri Akut," *J. Ilm. Kesehat. Sandi Husada*, vol. 10, no. 2, pp. 156–160, 2019, doi: 10.35816/jiskh.v10i2.138.
- [2] L. Macchia, L. Delaney, and M. Daly, "Global pain levels before and during the COVID-19 pandemic," *Econ. Hum. Biol.*, vol. 52, no. November 2023, p. 101337, 2024, doi: 10.1016/j.ehb.2023.101337.
- [3] R. Setyaningsih and R. Kusuma Astuti, "Studi Deskriptif Tingkat Pengetahuan Ibu Tentang Penanganan Nyeri," *Intan Husada J. Ilm. Keperawatan*, vol. 10, no. 02, pp. 75–82, 2022, doi: 10.52236/ih.v10i2.242.
- [4] C. Bannepadang, E. T. Mendila, and R. Belsem, "Hubungan Nyeri Sendi Dengan Kualitas Hidup Pada Lansia Di Posyandu Lilikira Lembang Lilikira Kecamatan Nanggala Kabupaten Toraja Utara Tahun 2023," *J. Ilm. Kesehat. Promot.*, 2023.
- [5] Y. L. Huang *et al.*, "Chronic pain and use of analgesics in the elderly: A nationwide population-based study," *Arch. Med. Sci.*, vol. 16, no. 2, pp. 627–634, 2020, doi: 10.5114/aoms.2020.92894.
- [6] Kepmenkes, "Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tatalaksana Nyeri," 2019.
- [7] E. Gunadi and T. Istiana, "Effective pain management in patients," *Medula*, vol. 14, no. 1, 2024, doi: 10.7748/ns.2017.e10736.
- [8] M. F. Yam, Y. C. Loh, C. S. Tan, S. K. Adam, N. A. Manan, and R. Basir, "General pathways of pain sensation and the major neurotransmitters involved in pain regulation," *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 19, no. 8, 2018, doi: 10.3390/ijms19082164.
- [9] D. G. Lambert, "Opioids and opioid receptors; understanding pharmacological mechanisms as a key to therapeutic advances and mitigation of the misuse crisis," *BJA Open*, vol. 6, p. 100141, 2023, doi: <https://doi.org/10.1016/j.bjao.2023.100141>.
- [10] R. A. Hanifah, F. H. Ningrum, E. Kresnadi, and S. A. Wicaksono, "the Effect of Paracetamol and Codeine Analgesic Combination on Serum Glutamic Oxaloacetate Transaminase Levels in Male Wistar Rats," *Dipenogoro Med. J.*, vol. 9, p. 6, 2020.
- [11] A. Balakrishnan, "Therapeutic uses of peppermint –A review," *J. Pharm. Sci. Res.*, vol. 7, no. 7, pp. 474–476, 2015.
- [12] M. Loolaie, N. Moasefi, H. Rasouli, and H. Adibi, "Peppermint and Its Functionality: A Review Loolaie," *Arch. Clin. Microbiol.*, vol. 08, no. 04, pp. 1–16, 2017, doi: 10.4172/1989-8436.100053.
- [13] S. D. Sawu, Wibowo, and F. E. O. Irawan, "Aktivitas Analgesik Topikal Gel Ekstrak Etanol 70 % Daun Mint (*Mentha piperita*) pada Mencit Putih (*Mus musculus*) dengan Metode Hot Plate Topical Analgesic Activity of 70 % Ethanol Extract Gel of Mint Leaves (*Mentha piperita*) on White Aktivitas Analg," vol. 11, no. 1, pp. 48–57, 2025.
- [14] A. Mirzaei, M. T. Rezanejad, and N. Mirzaei, "Phytochemical and antiradical properties of alcoholic and aqueous extracts of red capsicum and *Mentha Piperita*," *Res. J. Pharm. Biol. Chem. Sci.*, vol. 6, no.



- 3, pp. 174–179, 2015.
- [15] S. D. Sawu, W. Wibowo, and F. E. O. Irawan, "Topical Analgesic Activity of 70% Ethanol Extract Gel of Mint Leaves (*Mentha piperita*) on White Mice (*Mus musculus*) with Hot Plate Method," *J. Ilm. Medicam.*, vol. 11, no. 1, pp. 48–57, 2025, doi: 10.36733/medicamento.v11i1.9900.
- [16] S. Indratmoko, I. Agus Faizal, and M. Tri Kumala Swandari, "Metode Perbandingan Maserasi Dan Soxhletasi Ekstrak Daun Sirih Merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav) Terhadap Efektivitas Bakteri *Staphylococcus epidermidis*," *J. Ilmu Kefarmasian*, vol. 4, no. 1, pp. 64–72, 2023.
- [17] S. Maqsood, P. Kittiphattanabawon, S. Benjakul, P. Sumpavapol, and A. Abushelaibi, "Antioxidant activity of date (*Phoenix dactylifera* var. Khalas) seed and its preventive effect on lipid oxidation in model systems," *Int. Food Res. J.*, vol. 22, pp. 1180–1188, Jan. 2015.
- [18] S. Sangadji, A. C. Wullur, and W. Bodhi, "Formulasi Dan Uji Gel Ekstrak Etanol Herba Suruhan (*Peperomia Pellucida* [L.] Kunth) Terhadap Luka Bakar Pada Kelinci (*Oryctolagus Cuniculus*)," *PharmaconJurnal Ilm. Farm.*, vol. 7, no. 1, pp. 10–21, 2018.
- [19] D. Indratama and Yenita, "Uji Efektivitas Antibiotik Ekstrak Daun Belimbing Wuluh (*Averrhoa Bilimbi* L.) Terhadap Pertumbuhan *Staphylococcus Aureus* Secara In Vitro," *J. Pandu Husada*, vol. 1, no. 1, pp. 61–65, 2019, doi: 10.3917/cerpsy.087.0064.
- [20] N. L. P. E. P. Jayantini, N. P. T. Ayundita, I. P. A. Mahaputra, F. D. Fatturochman, and A. A. G. R. Y. Putra, "Uji Aktivitas Analgesik Gel Bulung Boni (*Caulerpa* Sp.) Terhadap Mencit Putih (*Mus musculus*)," *J. Ilm. Medicam.*, vol. 7, no. 1, pp. 27–31, 2021, doi: 10.36733/medicamento.v7i1.1502.
- [21] D. L. Y. Handoyo, "The Influence Of Maseration Time (Immersion) On The Vocity Of Birthleaf Extract (*Piper Betle*)," *J. Farm. Tinctura*, vol. 2, no. 1, pp. 34–41, 2020, doi: 10.35316/tinctura.v2i1.1546.
- [22] N. R. Widyaningrum, M. Novitasari, and K. Puspitasary, "The Differences Of Cmc Na Basis Formula Variation On Physical Properties Of Ethanol Extract Gel Of Peanut Shells (*Arachis Hypogaea* L.)," *Avicenna J. Heal. Res.*, vol. 2, no. 2, p. 121, 2019.
- [23] R. Nugroho, *Mengenal mencit sebagai hewan laboratorium*. 2018.
- [24] A. El-Mahmoudy and I. Gheith, "The anti-nociceptive potential of tilmicosin against chemical-induced but not thermal-induced pain in mice," *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.*, vol. 29, no. 1, pp. 9–16, 2016, doi: 10.1177/0394632015593232.
- [25] A. D. Modi, A. Parekh, and Y. N. Pancholi, "Evaluating pain behaviours: Widely used mechanical and thermal methods in rodents," *Behav. Brain Res.*, vol. 446, p. 114417, 2023, doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2023.114417>.
- [26] S. Belemkar, S. A. Thakre, and M. K. Pata, "Evaluation of Anti-inflammatory and Analgesic Activities of Methanolic Extract of *Adhatoda vasica* Nees and *Mentha*," *Inven. Rapid Ethnopharmacol.*, vol. 2013, no. 2, pp. 2–7, 2013.
- [27] K. Olofinisan, H. Abrahamse, and B. P. George, "Therapeutic Role of Alkaloids and Alkaloid Derivatives in Cancer Management," *Molecules*, vol. 28, no. 14, Jul. 2023, doi: 10.3390/molecules28145578.
- [28] H. Cory, S. Passarelli, J. Szeto, M. Tamez, and J. Mattei, "The Role of Polyphenols in Human Health and Food Systems: A Mini-Review," *Front. Nutr.*, vol. 5, p. 87, 2018, doi: 10.3389/fnut.2018.00087.
- [29] N. P. O. Darmayanti, N. P. R. Artini, and P. Y. Budhi Setiawan, "Uji Aktivitas Analgetik Ekstrak Etanol 96% Daun Belimbing Wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.) Dengan Metode Geliat Pada Mencit Putih (*Mus musculus* L.) Galur Swiss Webster," *Widya Kesehat.*, vol. 2, no. 2, pp. 30–34, 2020, doi: 10.32795/widyakesehatan.v2i2.963.
- [30] N. Nhestricia, M. Rahminiwati, E. Rustiani, and F. Dwiputri, "Perbandingan Efektivitas Analgetik Ekstrak Etanol Dan Ekstrak Air Daun Ungu Pada Mencit (*Mus musculus* L.)," *FITOFARMAKA J. Ilm. Farm.*, vol. 9, no. 2, pp. 103–108, 2019, doi: 10.33751/jf.v9i2.1609.
- [31] D. Anggie Apriliyani, S. Prabawa, and B. Yudhistira, "Pengaruh Variasi Formulasi Dan Waktu Pengeringan Terhadap Karakteristik Minuman Herbal Daun Beluntas Dan Daun Mint," *Agrointek J. Teknol. Ind. Pertan.*, vol. 15, no. 3, pp. 876–885, 2021, doi: 10.21107/agrointek.v15i3.10492.
- [32] E. N. Rochma, T. Sunarni, and G. P. Widodo, "Aktivitas Analgetik dan Antiinflamasi Fraksi Daun *Ashitaba* (*Angelica Keiskei* (Miq.) Koidz.) Pada Tikus Jantan Galur Wistar Dan Keamanannya Terhadap Lambung," *J. Farm. Indones.*, vol. 19, no. 1, pp. 14–29, 2022.
- [33] S. A. Almatroodi, M. A. Alsahli, A. Almatroudi, A. A. Khan, and A. H. Rahmani, "Peppermint, (*mentha* × *piperita*): Role in management of diseases through modulating various biological activities,"



- Pharmacogn. J.*, vol. 13, no. 3, pp. 822–827, 2021, doi: 10.5530/pj.2021.13.104.
- [34] X. Prasanna, R. Sarojini, T. Thilagam, and K. Susila, "Evaluation Of Analgesic Activity Of Mentha Piperita (Aqueous Extract) In Swiss Male Albino Mice," *Int. J. Sci. Res.*, no. 10, pp. 68–69, 2018.
- [35] C. Mogosan *et al.*, "A comparative analysis of the chemical composition, anti-inflammatory, and antinociceptive effects of the essential oils from three species of Mentha cultivated in Romania," *Molecules*, vol. 22, no. 2, 2017, doi: 10.3390/molecules22020263.
- [36] C. Santenna, S. Kumar, S. Balakrishnan, R. Jhaj, and S. N. Ahmed, "A comparative experimental study of analgesic activity of a novel non-steroidal anti-inflammatory molecule – zaltoprofen, and a standard drug – piroxicam, using murine models," *J. Exp. Pharmacol.*, vol. 11, pp. 85–91, 2019, doi: 10.2147/JEP.S212988.
- [37] H. Cheng and X. An, "Cold stimuli, hot topic: An updated review on the biological activity of menthol in relation to inflammation," *Front. Immunol.*, vol. 13, no. November, pp. 1–15, 2022, doi: 10.3389/fimmu.2022.1023746.
- [38] Muhammad Haikal Hirzi, Yurnalis, and Inawaty Sidabalok, "Pengaruh Jumlah Bahan Dalam Tangki Penyuling Metode Uap dan Air Terhadap Rendemen Serta Mutu Minyak Sereh Wangi (Cymbopogon nardus L. Rendle)," *J. Res. Ilmu Pertan.*, vol. 2, no. 1, pp. 64–77, 2022, doi: 10.31933/j5hmtf06.
- [39] S. Wahyuni and M. P. Marpaung, "Penentuan Kadar Alkaloid Total Ekstrak Akar Kuning (Fibraurea Chloroleuca Miers) Berdasarkan Perbedaan Konsentrasi Etanol Dengan Metode Spektrofotometri UV-Vis," *Dalt. J. Pendidik. Kim. dan Ilmu Kim.*, vol. 3, no. 2, pp. 52–61, 2020, doi: 10.31602/dl.v3i2.3911.



FORMULASI SEDIAAN NANO-GEL SPEARMINT OIL (*Mentha spicata* L.) DENGAN VARIASI KONSENTRASI HPMC

FORMULATION OF NANO-GEL SPEARMINT OIL (*Mentha spicata* L.) PREPARATION WITH VARIATIONS OF HMPC CONCENTRATION

Sinta Yuliana^{1*}, Ratih Guswinda Lestari², Hanindya Fidela Ulayya³, Nabilla Putri Auliyah⁴

Pharmacy Study Program, Faculty of Health Sciences, Kusuma Husada University, Surakarta, Surakarta, Indonesia

Nomor Handphone Untuk keperluan koordinasi : 0878-2550-7363

Corresponding Author:

Sinta Yuliana

Pharmacy Study Program, Faculty of Health Sciences, Kusuma Husada University, Surakarta, Surakarta, Indonesia

Email:sinta@ukh.ac.id

This is an open-access article under the [CC BY-SA](#) license.



Article Info	ABSTRAK
Article history: Received 04 29, 2026 Revised 04 30, 2026 Accepted 04 30, 2026	<i>Mentha spicata</i> L., yang dikenal sebagai spearmint, tanaman kaya akan minyak esensial (1,2% - 1,5%) dengan kandungan utama senyawa <i>myrcene</i>, <i>L-limonene</i>, <i>cis-dihydrocarvone</i>, dan <i>L-carvone</i> yang memiliki aktivitas antiinflamasi, antioksidan, dan antifungi. Penelitian ini bertujuan untuk memformulasi sediaan nanogel minyak spearmint guna meningkatkan penetrasi zat aktif ke kulit dan mengetahui pengaruh variasi konsentrasi HPMC (3%, 5%, dan 7%) terhadap karakteristik fisik sediaan serta nilai persen transmittannya. Metode penelitian dilakukan secara eksperimental. Karakterisasi sediaan meliputi uji organoleptik, homogenitas, pH, viskositas, daya sebar, daya lekat, serta uji persen transmittan menggunakan spektrofotometri UV-Vis untuk mengukur kejernihan sediaan nanoemulsi. Hasil penelitian menunjukkan bahwa nanoemulsi spearmint memiliki ukuran partikel rata-rata 9,6 nm dengan nilai persen transmittan mencapai 98,23%, yang mengindikasikan terbentuknya sistem berukuran nano yang jernih. Variasi konsentrasi HPMC berpengaruh signifikan terhadap sifat fisik gel; semakin tinggi konsentrasi HPMC, maka viskositas dan daya lekat akan meningkat, sementara daya sebar akan menurun. Formula III dengan konsentrasi HPMC 7% disimpulkan sebagai formula terbaik karena memenuhi seluruh parameter persyaratan mutu fisik sediaan gel yang ideal, meliputi pH yang aman bagi kulit (6,42), viskositas yang stabil (340 dPas), serta daya sebar dan daya lekat yang sesuai literatur.
Kata kunci Spearmint oil Nano-gel HPMC Karakteristik Fisik Keywords: Spearmint oil Nano-gel HMPMC Physical Characyeristics	ABSTRACT The <i>Mentha spicata</i> L., commonly known as spearmint, is a plant rich in essential oils (1.2% – 1.5%) with major compounds including myrcene, L-limonene, <i>cis</i>-dihydrocarvone, and L-carvone, which possess anti-inflammatory, antioxidant, and antifungal activities. This study aims to formulate a spearmint oil nanogel preparation to enhance the skin penetration of active substances and to evaluate the effect of varying HPMC concentrations (3%, 5%, and 7%) on the physical characteristics of the preparation and its percent transmittance value. The research was conducted experimentally. The characterization of the preparation included organoleptic tests, homogeneity, pH, viscosity, spreadability, adhesion capacity, and percent transmittance testing using UV-Vis spectrophotometry to measure the clarity of the nanoemulsion preparation. The results showed that the spearmint nanoemulsion had an average particle size of 9.6 nm with a percent transmittance value reaching 98.23%, indicating the formation of a clear nano-sized system. Variations in HPMC concentration had a significant effect on the physical properties of the gel; higher HPMC concentrations resulted in increased viscosity and adhesion capacity, while spreadability decreased. Formula III, containing 7% HPMC, was concluded to be the best formula as it met all the parameter requirements for the physical quality of an ideal gel preparation, including a skin-safe pH (6.42), stable viscosity (340 dPas), as well as spreadability and adhesion capacity consistent with the literature.



1. INTRODUCTION

Indonesia is rich in natural resources that are increasingly being developed for medicinal purposes and disease prevention, particularly to minimize side effects during long-term use. One plant with great potential is *Mentha spicata L.*, or spearmint, which is known to contain approximately 1,2% to 1,5% essential oil [1]. Spearmint oil contains active compounds such as myrcene, L-limonene, cis-dihydrocarvone, and L-carvone, which offer various pharmacological benefits, including anti-inflammatory, anti-irritant, antioxidant, and antifungal properties [2]. Previous studies have shown that spearmint essential oil is effective in inhibiting pro-inflammatory biomarkers in human skin cells, making it a promising candidate for skincare products [3]. Previous studies demonstrated that spearmint oil at concentrations of 0,5%–1,0% effectively reduced skin inflammation in test rabbits [4].

However, the use of active ingredients in conventional dosage forms is often less effective in reaching therapeutic targets. Therefore, the development of nanotechnology-based drug delivery systems, such as nanogels, has become a widely discussed solution due to their ability to increase the penetration of active substances into the skin and provide controlled release [5]. Nanogels are delivery systems utilizing nanoparticles within a hydrated polymer network, typically ranging from 1 to 100 nanometers, which can enhance the stability and bioavailability of lipophilic active ingredients [6].

In nanogel formulation, the choice of a gelling agent is crucial in determining the physical characteristics of the preparation. Hydroxypropyl Methylcellulose (HPMC) is a semi-synthetic cellulose derivative polymer frequently used for its ability to form stable gel matrices through hydrogen bonding [7]. Variations in HPMC concentration are known to affect viscosity, pH, spreadability, and homogeneity. Earlier research indicates that specific concentrations of HPMC can produce viscosity and physical quality that meet pharmaceutical standards [8].

This study aims to formulate a spearmint oil nanogel by varying HPMC concentrations (3%, 5%, and 7%) to determine its effect on physical characteristics and delivery system efficiency [9]. The testing parameters include organoleptic properties, viscosity, pH, spreadability, adhesion, and percent transmittance as an indicator of clarity and particle size within the nano-system. Through this research, it is expected that the best nanogel formula will be identified to optimize the potential of spearmint oil as an effective topical agent [10].

2. METHOD

Materials

UV-Vis spectrophotometer (Shimadzu 1800, Japan), magnetic stirrer (C MAG HS 7), sonicator (Elmasonic P30H), viscometer (Rion VT-06), pH meter (Ohaus), and various laboratory glassware (Pyrex). Spearmint oil, Tween 80, PEG 400, HPMC, Propylene Glycol,



Methylparaben, Propylparaben, and distilled water (Aquadest) were all from Haiap Chemicals.

Methods

1. Preparation of Nanoemulsion

Spearmint oil nano-emulsion was made by mixing surfactants and cosurfactants, which used Tween 80 and PEG 400. Using a magnetic stirrer at a speed of 200 rpm for 5 minutes to homogenize. Spearmint oil was then added little by little to the surfactant and cosurfactant mixture and stirred using a magnetic stirrer for 30 minutes. Add distilled water slowly and while stirring to 100 mL. Then the sonication process was carried out for 30 minutes at a temperature of 37°C [11].

Table 1. Spearmint oil Nano-Emulsion Formulation

Material	Formula (%)			Function
	F1	F2	F3	
Spearmint oil	0,5	0,5	0,5	Active substance
Tween 80 : PEG 400 (8 : 1)	60	60	60	Surfactans & Cosurfactans
Aquadest ad	100	100	100	Solvent

2. Mixing nano-emulsion into gel base

The gel is made by gradually dispersing HPMC into hot water (80°C). It is then left to swell, then stirred to form a gel. Dissolve methylparaben and propylparaben in propylene glycol and then mix it into the gel. The spearmint oil nano-emulsion is slowly added while stirring until homogeneous [11].

Table 2. Spearmint oil Nano-Gel Formulation

Material	Formula (%)			Function
	F1	F2	F3	
Nanoemulsion Spearmint oil	5	5	5	Active substance
HPMC	3	5	7	Gelling agent
Propylenglikol	10	10	00	Humektan
Metylparaben	0,02	0,02	0,02	Preservative
Propylparaben	0,05	0,05	0,05	Preservative
Aquadest ad	100	100	100	Solvent

3. Test characteristics

a. Organoleptic Test

Examination in the organoleptic test includes visualization of the nanogel preparation, including texture, odor, and color which are observed directly [11].

b. Homogeneity Test

As much as 0,1 grams of the preparation is placed on a glass object and then observed to see if there are any lumps, if there are none then it is declared homogeneous [11].

c. Spreadability Test

A 0,5 grams sample is placed in the center of the test apparatus, left for 1 minute, and its diameter is recorded. Add a load of 50 to 100 grams, observe the



diameter, and record the test result. For gels, a diameter of 5 to 7 cm is typically sufficient for acceptable results [6].

d. Adhesion Test

A 0,5 grams preparation is placed in the center of the test apparatus. A 1-kg weight is applied to the slide and left for 15 minutes. Then, replace the weight with an 80-gram one, pull the lever, and observe how long it takes for the slide to detach. For gel preparations, this usually takes less than 4 seconds for accurate results. Record the time as the test result [6].

e. pH test

Measurements are made using a pH meter and the readings are observed. For gel preparations, the readings are between 4,5 and 6,5 [6].

f. Viscosity Test

Measurements are made using a Rion viscometer and an appropriate spindle. For gel preparations, a range of 200 to 700 dPs is typically required for satisfactory results [6].

4. Transmittance Percentage Test

Percent transmittance is a unit used in chemical analysis using a spectrophotometer to express the amount of light or electromagnetic radiation that successfully passes through or is transmitted by a sample [6]. The percent transmittance test is used for clarity testing in nanotechnology. A %T value approaching 100% is used as an indicator that the sample is very clear and the particles are very small [8].

Data Analysis

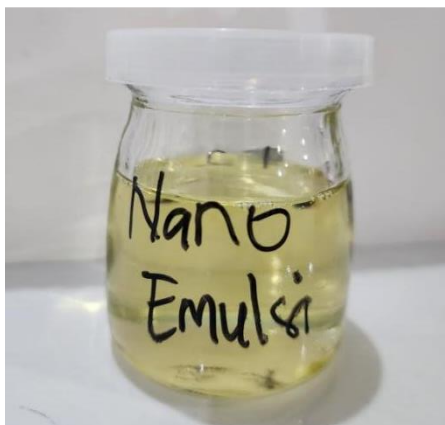
Data obtained from the characteristic and transmittance tests of spearmint oil nano-emulsions were analyzed descriptively. The results of the pH, viscosity, adhesiveness, and spreadability tests of spearmint oil nanogels were analyzed statistically using ANOVA [12].

3. RESULT

Table 3. Organoleptic Results of Spearmint Oil Nano-Emulsion

Test	Organoleptic
Color	Clear yellow
Texture	A little thick
Smell	Soft mint



**Figura 1.** Spearmint oil nano-emulsion**Table 4. Physical Quality Results of Spearmint Oil Nano-Emulsion Gel**

Formula	Organoleptic test		
	Color	Texture	Smell
I	Almost clear slightly pale yellow	The gel is quite runny	Soft Mint
II	Almost clear, slightly yellow	The gel is a little runny	Soft Mint
III	Almost clear more yellow	Gel is denser	Soft Mint

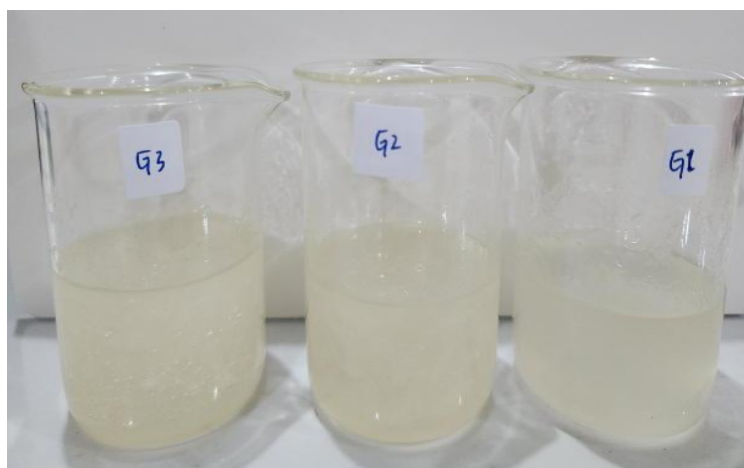
**Figura 2.** Spearmint oil nano emulsion gel



Figura 3. Homogeneity test

Table 5. Transmittance percentage test results

Replikasi	Percentage Transmittance Results (%)
I	98,3
II	98
III	98,4



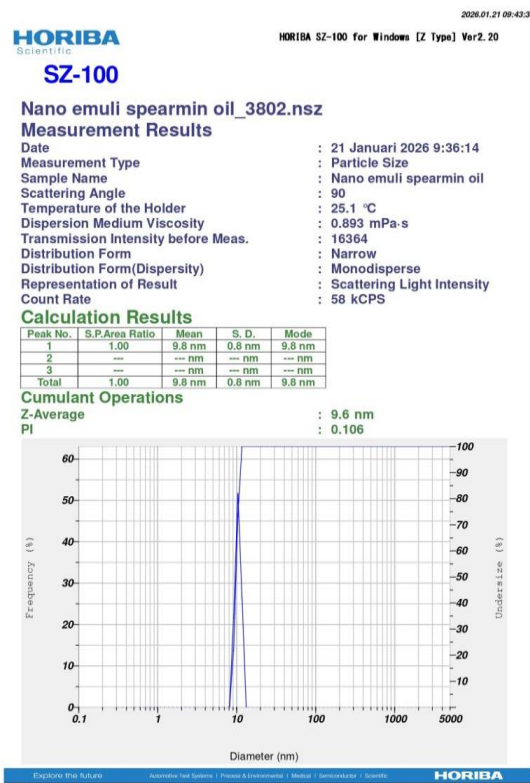


Figura 4. Results of spearmint oil nano-emulsion particle size

Table 5. Spreadability test (Coverage in cm)

Formula	Spreadability Test (Coverage in cm)		
	Replikasi I	Replikasi II	Replikasi III
Formula I	2	2,3	2,2
Formula II	1,4	1,5	1,5
Formula III	0,5	0,8	0,7

Table 6. Spreadability test (50g in cm)

Formula	Spreadability Test (50g in cm)		
	Replikasi I	Replikasi II	Replikasi III
Formula I	4	4,1	4
Formula II	3,5	3,3	3
Formula III	2,8	2,7	2,9



Table 7. Spreadability test (100g in cm)

Formula	Spreadability Test (100g in cm)		
	Replikasi I	Replikasi II	Replikasi III
Formula I	6,9	6,5	6,7
Formula II	6,1	6	6
Formula III	5,2	5,4	5,2

Table 8. Adhesion Test

Formula	Adhesion Test (Seconds)		
	Replikasi I	Replikasi II	Replikasi III
Formula I	0,63	0,69	0,62
Formula II	0,99	0,97	1,01
Formula III	1,15	1,09	1,12

Table 9. pH test

Formula	pH test		
	Replikasi I	Replikasi II	Replikasi III
Formula I	5,84	5,80	5,88
Formula II	6,13	6,17	6,10
Formula III	6,42	6,39	6,45

Table 10. Viscosity test

Formula	Viscosity test (dPas)		
	Replikasi I	Replikasi II	Replikasi III
Formula I	200	200	200
Formula II	280	280	280
Formula III	340	340	340

4. DISCUSSION

Organoleptic testing was conducted to evaluate the formula using the five human senses, including smell, color, and texture [6]. The results of the organoleptic test on the nano-emulsion showed a soft minty odor, a slightly thick texture, and a clear yellow color. The organoleptic test on the nano-emulsion gel formula, with increasing HPMC concentration, resulted in a whiter color and a denser texture, but the odor remained the same, namely soft mint [3]. The homogeneity test for the three homogeneous formulas is indicated by the absence of grains under the deckglass used for the homogeneity test.



The transmittance percentage test on the nano-emulsion was obtained three times, all of which approached 100%, which can be interpreted as indicating that the active ingredient is encapsulated in the surfactant and cosurfactant [11]. The particle size test (Particle Size Analysis) obtained an average particle size of 9,6 nm, which means that below 100 nm is considered to have formed a nano-sized [5].

The spreadability test on a 100 gram load stated that a good gel has a spreadability test result between 5 to 7 cm which means the formula already has a good spreadability test result with a result between 5,2 to 6,9 cm [13]. The good gel adhesion test for topical preparations is more than 1 second in formula III. The adhesion test is too short, namely less than 1 second, then it can be stated that the absorption of the active substance is too short, it will reduce the treatment effect [14]. Both of these tests are influenced by the concentration of HPMC, where the higher the concentration of HPMC, the smaller the spreadability and the higher the adhesion [10]. The concentration of HPMC (Hydroxypropyl Methylcellulose) in the gel preparation has a relatively small to almost no significant effect on the pH of the gel preparation itself, as long as the HPMC used is of pharmaceutical quality and dissolved in a neutral solvent (such as distilled water).

HPMC influences physical quality tests, especially viscosity, adhesion, and spreadability. As the HPMC concentration increases, more polymer chains are hydrated and cross-linked, forming a denser three-dimensional gel matrix that resists the movement of water molecules. Spreadability is inversely proportional to viscosity. Gels with higher HPMC concentrations have a rigid matrix structure and greater internal resistance. Therefore, the higher the HPMC concentration, the lower the spreadability. Consequently, the gel becomes more difficult to flow and requires greater pressure to spread on the skin surface. HPMC's adhesive properties are good mucoadhesive/bioadhesive due to the presence of hydroxyl groups (-OH) in its cellulose structure. These groups are able to form hydrogen bonds with glycoproteins in skin tissue or mucous membranes, thus increasing the adhesiveness [9].

Data from the spreading power and adhesion tests obtained were analyzed statistically using SPSS. The data results were concluded to be normal and homogeneous because $\text{sig} > 0,05$ with a sig value of 0,996 in the spreading power test and a sig value of 0,458 in the adhesion test. Then, the One Way ANOVA test showed a sig value $< 0,05$ with a sig value of 0,005 in the spreading power test and a sig value of 0,001 in the adhesion test (Rahayu, Rahmah and Yanti, 2025), so it can be concluded that there are significant differences in each formula in the spreading power test and the higher the adhesion due to variations in the gelling agent [11].

The pH test of the three formulas is all good, namely between 4,5 to 6,5, where the pH of the Spearmint oil nano-emulsion gel formula is not too acidic and not too alkaline when applied to the skin so it will not irritate the skin [14]. The viscosity test here HPMC



greatly affects this viscosity test because the more HPMC concentration used, the greater the viscosity value will be, the good gel viscosity test results are 200 to 400 dPas [13], here the results obtained are quite good, namely 200 to 340 dPas.

Data from the pH and viscosity tests obtained were analyzed statistically using SPSS. The data results were concluded to be normal and homogeneous because $\text{sig} > 0,05$ with a sig value of 0,916 for the pH test and a sig value of 0,177 for the viscosity test. Then, the One Way ANOVA test showed a $\text{sig} < 0,05$ with a sig value for both tests of 0,000 [12], so it can be concluded that there are significant differences in each formula in the pH and viscosity tests due to variations in the gelling agent [11].

5. CONCLUSION

The transmittance percentage test yielded a result of 98,23%, indicating that the preparation is truly clear and it can be confirmed that the particle size is indeed very small. Supported by the particle size test, the average particle size obtained was 9,6 nm. Formula III produced good results from all physical quality tests tested, starting from the organoleptic test of almost clear color; typical texture of gel preparation; soft mint odor, homogeneity of formula III was declared homogeneous because there were no granules in the gel preparation, spreadability of 5,2 cm at a load of 100 grams, pH 6,42, and viscosity of 340 dPas, and adhesive power of 1,12 seconds; all tests provided results consistent with the literature for gel preparations.

6. ACKNOWLEDGEMENTS

First and foremost, praise and gratitude be to Almighty God for His abundant grace and blessings, which enabled us to successfully complete our research project titled: "FORMULATION OF NANO-GEL SPEARMINT OIL (*Mentha spicata* L.) PREPARATION WITH VARIATIONS OF HMPC CONCETRATION"

We would like to express our deepest gratitude and appreciation to all parties who have provided support, guidance, and contributions throughout this research:

1. Dr. Erinda Nur Pratiwi, SST., M.Kes., M.Keb., Rector of Universitas Kusuma Husada Surakarta, for her leadership, support, and institutional facilities.
2. Dr. Aria Nurahman Hendra Kusuma, S.Kep., Ns., M.Kep., Head of the Institute for Research and Community Service (LPPM) at Universitas Kusuma Husada Surakarta, for his guidance, approval, and funding support through the Internal Research Funding Scheme.
3. Happy Indri Hapsari, S.Kep., Ns., M.Kep., Ph.D., Dean of the Faculty of Health Sciences, and apt. Joko Santoso, M.Sc., Head of the Pharmacy Department, for their continuous support and administrative encouragement.
4. Our Research Co-Investigators and Research Team, including Ratih Guswinda Lestari, M.Farm., Dr. Agik Priyo Nusantara, M.Kep., and the participating pharmacy



students, for their dedicated cooperation, hard work, and valuable contributions during the experimental process.

5. The laboratory staff at the Integrated Laboratory and Instrumental Analysis Laboratory of Universitas Kusuma Husada Surakarta for providing necessary facilities and technical support.
6. All faculty members and colleagues whose implicit and explicit support contributed to the success of this study.

We hope that the findings of this research regarding the formulation and characterization of spearmint oil nano-gel provide valuable insights and contribute positively to future developments in pharmaceutical sciences and herbal product formulation.

REFERENCES

- [1] X. Han, "Anti-Inflammatory Activity of Spearmint (*Mentha spicata*) Essential Oil in Human Dermal Fibroblasts," *Cytol. Tissue Biol.*, vol. 4, no. August 2017, pp. 1–12, 2017, doi: 10.24966/ctb-9107/100015.
- [2] F. A. Valenzuela Escoboza, B. E. López Valenzuela, K. R. Zavala, E. V. Cuadras, A. M. Reyes, and E. C. Mondaca, "Spearmint (*Mentha spicata* L.) New Host of the Leaf Miner *Calycomyza hyptidis*," *Southwest. Entomol.*, vol. 49, no. 4, pp. 1370–1373, 2024, doi: 10.3958/059.049.0413.
- [3] S. Van Haute, A. Nikkhah, D. Malavi, and S. Kiani, "Prediction of essential oil content in spearmint (*Mentha spicata*) via near-infrared hyperspectral imaging and chemometrics," *Sci. Rep.*, vol. 13, no. 1, pp. 1–13, 2023, doi: 10.1038/s41598-023-31517-8.
- [4] G. Mahendran, S. K. Verma, and L. U. Rahman, "The traditional uses, phytochemistry and pharmacology of spearmint (*Mentha spicata* L.): A review," *J. Ethnopharmacol.*, vol. 278, p. 114266, 2021, doi: 10.1016/j.jep.2021.114266.
- [5] S. Yuliana, I. Kuncahyo, and N. Harmastuti, "Optimization and Characterization of Naringenin Transfersomes with Simplex Lattice Design and Anti-Aging In Vivo Study," vol. 11, no. 1, pp. 208–215, 2025.
- [6] R. K. Sindhu, R. Gupta, G. Wadhera, and P. Kumar, "Modern Herbal Nanogels: Formulation, Delivery Methods, and Applications," *Gels*, vol. 8, no. 2, pp. 1–23, 2022, doi: 10.3390/gels8020097.
- [7] N. S. Uzma, S. Budi, and R. Rahmadani, "Pengaruh Kombinasi Basis Karbopol 940 dan HPMC Terhadap Evaluasi Dan Stabilitas Sediaan Spray Gel Ekstrak Daun Sembung (*Blume balsamifera* (L.)), " *J. Pharm. Care Sci.*, vol. 4, no. 2, pp. 239–250, 2024, doi: 10.33859/jpcs.v4i2.496.
- [8] E. Mauri, S. M. Giannitelli, M. Trombetta, and A. Rainer, "Synthesis of nanogels: Current trends and future outlook," *Gels*, vol. 7, no. 2, pp. 1–23, 2021, doi: 10.3390/gels7020036.
- [9] M. Ardana, V. Aeyni, and A. Ibrahim, "Formulasi dan Optimasi Basis Gel HPMC (Hidroxy Propyl Methyl Cellulose) dengan Berbagai Variasi Konsentrasi," *J. Trop. Pharm. Chem.*, vol. 3, no. 2, pp. 101–108, 2015, doi: 10.25026/jtpc.v3i2.95.
- [10] F. Puspitasari, I. Saraswati, and F. Wulandari, "Puspitasari, F., Saraswati, I., & Wulandari, F. (2023). Formulasi dan Evaluasi Fisik Sediaan Emulgel Ekstrak Daun



- Kelor (*Moringa oleifera* Lam.) sebagai Antioksidan dengan Gelling Agent HPMC. *Generics: Journal of Research in Pharmacy*, 3(1), 36–44. <https://doi.org/10.31001/jfi.v23i01.2791.paperID>, " *Generics J. Res. Pharm.*, vol. 3, no. 1, pp. 36–44, 2023.
- [11] N. Putri Marhammah, I. Maharini, H. Hatthaya Rabbani, S. Saputri, Z. Permata Mulia, and N. Afriana, "Formulasi Dan Evaluasi Sediaan Nanogel Minyak Atsiri Daun Nilam (*Patchouli* Oil) Menggunakan HPMC Sebagai Gelling Agent," *J. Pharm. Care Sci.*, vol. 5, no. 2, pp. 268–276, 2025, doi: 10.33859/jpcs.v5i2.
- [12] M. F. Kurniawan and R. N. Salsabila, "Optimization of Antibacterial Efficacy of Eucalyptus and Lemon Essential Oils in Hand Sanitizer with Simplex Lattice Design Muhammad Fariez Kurniawan *PHARMACY : Jurnal Farmasi Indonesia*," vol. 22, no. 01, 2025.
- [13] M. Kartika, P. Rahmah, R. Maulana, F. Farmasi, U. Muhammadiyah, and B. Star, "FORMULASI GEL TABIR SURYA DARI EKSTRAK DAUN TEH HIJAU (*Camellia sinensis*) SERTA UJI AKTIVITAS UV-A PROTECTION FACTOR SECARA IN VITRO FORMULATION OF SUNSCREEN GEL FROM GREEN TEA LEAF EXTRACT (*Camellia sinensis*) AND UV-A PROTECTION FACTOR ACTIVITY TEST ," vol. 4, no. 1, pp. 52–66, 2025.
- [14] R. Hajar and F. Alatas, "Pemanfaatan Tanaman dalam Sediaan Kosmetika Sebagai Antioksidan dan Anti-Tirosinase: Narrative Review," *J. Ilmu Farm. dan Farm. Klin.*, no. 1, pp. 114–121, 2024, doi: 10.31942/jiffk.v2i1.10822.
- [15] W. Rahayu, Rahmah, Yanti, "Mangosteen (*Garcinia mangostana* L.) Rind Extract Lip Balm Formulation and Evaluation Fluorokuinolon Makrolida *PHARMACY : Jurnal Farmasi Indonesia* e in mycin -laktam (cephalosporin generasi," vol. 22, no. 02, 2025.



Optimasi Perbandingan CMC-Na dan HPMC pada Gel Ekstrak Biji Lamtoro (*Leucaena leucocephala*) Menggunakan Metode *Simplex Lattice Design* (SLD)

Optimization of CMC-Na and HPMC Proportions in *Leucaena leucocephala* Seed Extract Gel Using the Simplex Lattice Design Method

Meliana Novitasari¹, Nanda Daning Wulandari¹, Kiki Puspitasary^{1*}, Indarto¹, Siti Maesaroh¹

¹Bachelor of Pharmacy Study Program, Mamba'ul 'Ulum Surakarta Institute of Health Sciences, Surakarta, Indonesia

Article Info	ABSTRAK
Article history: Received 04 29, 2026 Revised 04 03, 2026 Accepted 05 04, 2026	Ekstrak biji lamtoro berpotensi dikembangkan sebagai bahan aktif gel, tetapi komposisi basis menentukan mutu fisiknya. Penelitian ini mengoptimasi HPMC dan CMC-Na pada konsentrasi total 9% menggunakan <i>Simplex Lattice Design</i> dua komponen. Delapan run menghasilkan lima komposisi unik yang diuji tiga kali. Respons kritis meliputi pH, daya sebar, daya lekat, dan viskositas. Ekstraksi etanol 70% menghasilkan rendemen 46% dan ekstrak positif mengandung tanin, flavonoid, fenolik, serta saponin. Seluruh formula homogen dengan pH 6,69–6,83, daya sebar 5,17–6,33 cm, daya lekat 1,02–2,02 detik, dan viskositas 912,67–921,33 mPa.s. Model viskositas signifikan ($p < 0,001$) tanpa lack of fit yang signifikan ($p = 0,104$), sedangkan model pH, daya sebar, dan daya lekat tidak signifikan. Komposisi HPMC 5% dan CMC-Na 4% dipilih sebagai kandidat optimum dengan desirability 1,000. Verifikasi sesuai untuk pH, daya sebar, dan viskositas, tetapi belum sesuai untuk daya lekat.
Kata kunci CMC-Na Gel HPMC <i>Leucaena leucocephala</i> <i>Simplex Lattice Design</i>	ABSTRACT <i>Leucaena</i> seed extract has potential as an active ingredient in topical gels, although the gel base composition determines its physical quality. This study optimized HPMC and CMC-Na at a total concentration of 9% using a two-component <i>Simplex Lattice Design</i>. Eight runs produced five unique compositions tested in triplicate. Critical responses were pH, spreadability, adhesion, and viscosity. Seventy percent ethanol extraction yielded 46%, and the extract tested positive for tannins, flavonoids, phenolics, and saponins. All formulations were homogeneous, with pH 6.69–6.83, spreadability 5.17–6.33 cm, adhesion 1.02–2.02 s, and viscosity 912.67–921.33 mPa.s. The viscosity model was significant ($p < 0.001$) with a nonsignificant lack of fit ($p = 0.104$), whereas the pH, spreadability, and adhesion models were not significant. HPMC 5% and CMC-Na 4% were selected as the optimum candidate with a desirability of 1.000. Verification agreed for pH, spreadability, and viscosity, but not for adhesion.
Keywords: CMC-Na Gel HPMC <i>Leucaena leucocephala</i> <i>Simplex Lattice Design</i>	

Corresponding Author:

Kiki Puspitasary

Bachelor of Pharmacy Study Program, STIKES Mamba'ul 'Ulum Surakarta

Jl. Ring Road Utara KM 0.3, Kel. Mojosongo, Kec. Jebres, Kota Surakarta, Jawa Tengah 57127

email: kiki.puspi@gmail.com

This is an open-access article under the [CC BY-SA](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/) license.



1. PENDAHULUAN

Pemanfaatan bahan alam sebagai sumber senyawa bioaktif dalam pengembangan sediaan farmasi terus meningkat karena memiliki potensi terapeutik yang luas, seperti aktivitas antioksidan, antimikroba, antiinflamasi, dan penyembuhan luka. Salah satu bentuk sediaan topikal yang banyak dikembangkan adalah gel, karena memiliki sifat tidak lengket, mudah diaplikasikan, memberikan sensasi dingin, serta mampu meningkatkan kenyamanan dan kepatuhan pengguna dibandingkan sediaan semisolid lainnya. Selain itu, kandungan air yang tinggi pada gel dapat mendukung pelepasan zat aktif dan meningkatkan kontak dengan permukaan kulit sehingga berpotensi meningkatkan efektivitas terapi [1]. Oleh karena itu, pengembangan sediaan gel berbahan alam menjadi salah satu pendekatan yang menjanjikan dalam menghasilkan produk topikal yang efektif, aman, dan mudah diterima masyarakat. Namun, keberhasilan formulasi gel sangat dipengaruhi oleh komposisi basis yang digunakan sehingga diperlukan optimasi formulasi untuk memperoleh karakteristik fisik sediaan yang memenuhi persyaratan mutu.

Salah satu tanaman yang berpotensi dikembangkan sebagai bahan aktif sediaan topikal adalah biji lamtoro (*Leucaena leucocephala* (Lam.) de Wit). Biji lamtoro diketahui mengandung berbagai senyawa metabolit sekunder, seperti flavonoid, senyawa fenolik, tanin, saponin, dan alkaloid, yang berkontribusi terhadap berbagai aktivitas biologis. Sejumlah penelitian melaporkan bahwa ekstrak biji lamtoro memiliki aktivitas antioksidan, antibakteri, dan antiinflamasi yang berpotensi mendukung proses penyembuhan luka serta penanganan gangguan pada kulit [2]. Potensi farmakologis tersebut menunjukkan bahwa ekstrak biji lamtoro merupakan kandidat yang menjanjikan untuk dikembangkan dalam bentuk sediaan topikal. Namun demikian, pemanfaatannya sebagai sediaan gel masih relatif terbatas sehingga diperlukan penelitian lebih lanjut untuk menghasilkan formulasi yang memiliki karakteristik fisik dan stabilitas yang optimal.

Gel merupakan salah satu bentuk sediaan topikal yang banyak dikembangkan karena memiliki kemampuan memberikan kontak yang baik dengan permukaan kulit, mudah diaplikasikan, tidak meninggalkan rasa berminyak, serta memberikan sensasi dingin yang meningkatkan kenyamanan pengguna. Selain itu, kandungan air yang tinggi pada sediaan gel dapat mendukung pelepasan dan difusi senyawa aktif sehingga berpotensi meningkatkan efektivitas terapi lokal [3]. Karakteristik tersebut menjadikan gel sebagai sistem penghantaran yang sesuai untuk ekstrak tumbuhan yang memiliki aktivitas antioksidan, antibakteri, maupun antiinflamasi, termasuk ekstrak biji lamtoro. Oleh karena itu, pengembangan ekstrak biji lamtoro dalam bentuk sediaan gel diharapkan dapat meningkatkan kemudahan aplikasi sekaligus mengoptimalkan pemanfaatan senyawa bioaktif pada permukaan kulit.

Pada pembuatan sediaan gel, untuk mendapatkan gel dengan mutu fisik yang baik diperlukan *gelling agent*. Penelitian ini menggunakan kombinasi *gelling agent* yaitu *Sodium Carboxymethyl Cellulose* (CMC-Na) dan *Hydroxypropyl Methylcellulose* (HPMC). HPMC dan CMC-Na dipilih karena memiliki karakter yang saling melengkapi. HPMC merupakan polimer nonionik yang mampu membentuk gel jernih, stabil pada rentang pH luas, dan meningkatkan konsistensi melalui hidrasi rantai polimer. CMC-Na merupakan polimer anionik yang dapat meningkatkan viskositas dan adhesi, tetapi responsnya lebih



dipengaruhi pH dan interaksi ionik. Kombinasi keduanya diharapkan menghasilkan matriks yang lebih seimbang dibandingkan penggunaan satu polimer [4], [5], [6].

Salah satu cara untuk mendapatkan formula yang menghasilkan sifat fisik baik, dapat menggunakan optimasi formula. Optimasi formula gel perlu dilakukan karena perbedaan jenis dan proporsi *gelling agent* dapat memengaruhi pH, viskositas, daya sebar, daya lekat, serta stabilitas fisik sediaan. Dalam penentuan proporsi *gelling agent* untuk sebuah formula gel, dapat digunakan sebuah metode optimasi yaitu *Simplex Lattice Design* (SLD). SLD merupakan metode desain campuran yang dapat menganalisis pengaruh masing-masing komponen dan interaksinya terhadap respons formula, sehingga komposisi optimum dapat ditentukan secara sistematis dengan jumlah percobaan yang lebih efisien. Penerapan metode ini terbukti mampu menghasilkan kombinasi basis gel dengan nilai *desirability* tinggi serta memberikan kesesuaian antara respons hasil prediksi dan hasil pengujian laboratorium. Oleh karena itu, SLD dapat digunakan sebagai pendekatan yang efektif untuk memperoleh formula gel yang memenuhi karakteristik fisik dan kriteria mutu yang telah ditetapkan [7], [8].

2. METODE

Alat dan Bahan

Alat yang digunakan dalam penelitian ini meliputi rotary evaporator (IKA® RV 10 Digital, Germany), oven pengering (Memmert®, Germany), water bath (Memmert®, Germany), viskometer analog VT-04 (RION Co., Ltd., Japan), pH meter digital (Hanna Instruments® HI2211, Romania), timbangan analitik (Ohaus Pioneer®, USA), serta peralatan gelas laboratorium standar.

Bahan yang digunakan meliputi biji lamtoro (*Leucaena leucocephala* (Lam.) de Wit) yang diperoleh dari Kecamatan Mojogedang, Kabupaten Karanganyar, Jawa Tengah dan telah dideterminasi di Laboratorium Biologi Universitas Ahmad Dahlan. Bahan kimia yang digunakan terdiri atas etanol 70% teknis (Brataco Chemika, Indonesia), natrium karboksimetil selulosa (CMC-Na) (Brataco Chemika, Indonesia), hidrosipropil metilselulosa (HPMC K100M) (Colorcon®, United Kingdom), propilen glikol (Brataco Chemika, Indonesia), metil paraben (Nipagin®) (Merck, Germany), serta akuades.

Rancangan Penelitian

Pembuatan Simplisia

Setelah sampel dinyatakan benar biji lamtoro melalui determinasi tanaman yang dilakukan di Laboratorium Biologi Universitas Ahmad Dahlan, kemudian biji lamtoro yang masih muda dibersihkan dan dicuci dengan air mengalir. Selanjutnya ditimbang dan dikeringkan dengan menggunakan lemari pengering selama 8 – 10 jam pada suhu 50°C.

Proses Ekstraksi

Pembuatan ekstrak biji lamtoro dilakukan dengan metode maserasi. Biji lamtoro yang sudah kering dihaluskan dan diayak, kemudian ditimbang sebanyak 1 kg kemudian dimasukkan ke dalam wadah panci besar ditambahkan etanol 70% dengan perbandingan 1:7,5 dicampur dan wadah ditutup rapat. Dibiarkan selama satu minggu dan disimpan di area yang terlindung dari cahaya. Sese kali diaduk selama ± 5 menit setiap hari. Setelah satu minggu disaring ampasnya, lalu filtrat diuapkan menggunakan rotary evaporator dengan suhu 80°C hingga diperoleh ekstrak kental.



Skrining Fitokimia Ekstrak Biji Lamtoro

Identifikasi senyawa dalam skrining fitokimia ekstrak biji lamtoro dilakukan terhadap senyawa flavonoid, tanin, fenolik, dan saponin.

Rancangan Formula Gel Ekstrak Biji Lamtoro

Jumlah rancangan formula mengikuti hasil formula dari SLD. Berdasarkan Tabel 1 diperoleh 8 run yang bersumber dari aplikasi SLD, kemudian dari 8 run tersebut dieliminasi menjadi 5 run dengan konsentrasi yang berbeda dan untuk 3 run dengan konsentrasi yang sama dinyatakan dalam replikasi. Hal ini terjadi karena menggunakan 2 komponen dan 4 respon dimana 8 run tersebut di dapat dari perkalian jumlah komponen dengan jumlah respon. Kemudian Pada Tabel 2 diperoleh 5 run dengan konsentrasi yang berbeda. Hal ini diperoleh dari hasil eliminasi 8 run SLD. Lima run tersebut yang dibuat dan dilakukan evaluasi pada penelitian ini.

Tabel 1. Formula dari aplikasi *Design Expert*[®] menggunakan metode SLD

Bahan	Run 1 (%)	Run 2 (%)	Run 3 (%)	Run 4 (%)	Run 5 (%)	Run 6 (%)	Run 7 (%)	Run 8 (%)
Ekstrak biji lamtoro	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
CMC-Na	4,75	4,25	4,25	4,00	4,75	4,50	5,00	5,00
HPMC	4,25	4,75	4,75	5,00	4,25	4,50	4,00	4,00
Propilen glycol	14,00	14,00	14,00	14,00	14,00	14,00	14,00	14,00
Nipagin	0,30	0,30	0,30	0,30	0,30	0,30	0,30	0,30
Aquadest ad	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Tabel 2. Formula gel dalam penelitian ini

Bahan	Run 1 (%)	Run 2 (%)	Run 3 (%)	Run 4 (%)	Run 5 (%)
Ekstrak biji lamtoro	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
CMC-Na	4,75	4,25	4,00	4,50	5,00
HPMC	4,25	4,75	5,00	4,50	4,00
Propilen glycol	14,00	14,00	14,00	14,00	14,00
Nipagin	0,30	0,30	0,30	0,30	0,30
Aquadest ad	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Optimasi formula dengan metode SLD

Optimasi dilakukan dari 5 formula yang dihasilkan pada SLD menggunakan *software Design Expert versi 7* untuk memperoleh formula yang paling optimal dengan 2 variabel yaitu CMC-Na dan HPMC. Parameter kritis yang digunakan untuk optimasi sediaan gel meliputi: pH, viskositas daya sebar, dan daya lekat. *Software Design Expert* versi 7 secara otomatis akan memberikan beberapa saran formula optimal yang disertai dengan nilai prediksi. Kemudian dipilih formula yang memiliki derajat ketepatan atau *desirability* yang mendekati satu. Semakin mendekati nilai satu maka semakin tinggi nilai ketepatan optimasi.

Evaluasi Mutu Fisik Sediaan Gel

Evaluasi fisik yang dilakukan terhadap gel ekstrak biji lamtoro yaitu organoleptis, homogenitas, pH, viskositas, daya sebar, daya lekat dan stabilitas sediaan. Setelah dilakukan evaluasi fisik, langkah selanjutnya adalah melakukan analisis data terhadap



hasil evaluasi fisik sediaan gel ekstrak biji lamtoro. Kemudian menentukan formula optimum dengan target sifat fisik yang ingin dicapai menggunakan metode SLD. Pada penentuan formula optimum ini digunakan sebuah *software* yaitu *Design Expert*[®]. Setelah didapatkan formula optimum beserta prediksi evaluasi sifat fisiknya, dilakukan verifikasi formula optimum yang dihasilkan oleh aplikasi SLD. Verifikasi dilakukan dengan cara membandingkan antara prediksi sifat fisik dari *software* dengan hasil pengujian sifat fisik dari formula optimum yang dibuat. Verifikasi ini bertujuan untuk melihat apakah ada perbedaan yang signifikan atau tidak antara prediksi sifat fisik formula optimum dari *software* dengan hasil evaluasi sifat fisik formula optimum yang dibuat.

Analisis Data

Data disajikan sebagai rata-rata $\pm$ simpangan baku. Persamaan campuran ditulis sebagai $Y = b_1A + b_2B$ untuk model linear dan $Y = b_1A + b_2B + b_{12}AB$ untuk model kuadrat. A merupakan proporsi semu HPMC dan B merupakan proporsi semu CMC-Na dengan $A+B=1$. Kelayakan model dinilai menggunakan ANOVA model dan *lack of fit* pada taraf 5%. Model pH dan viskositas menggunakan bentuk kuadrat, sedangkan daya sebar dan daya lekat menggunakan bentuk linear sesuai keluaran *Design-Expert*[®]. Formula optimum ditentukan melalui optimasi numerik. Nilai hasil pengamatan pada komposisi terpilih dibandingkan dengan nilai prediksi menggunakan uji t satu sampel.

3. HASIL

Rendemen dan Skrining Fitokimia Ekstrak

Hasil determinasi terhadap sampel tanaman yang digunakan pada penelitian ini adalah benar tanaman Lamtoro (*Leucaena leucocephala*). Proses maserasi menghasilkan 460 gram ekstrak kental dari 1.000 gram serbuk simplisia dengan rendemen sebesar 46,0%. Skrining fitokimia ekstrak menyatakan bahwa ekstrak mengandung tanin, flavonoid, saponin, dan alkaloid.

Tabel 3. Hasil ekstraksi biji lamtoro

Serbuk simplisia	Pelarut	Ekstrak kental	Rendemen
1.000 g	7.500 mL etanol 70%	460 g	46,0%

Tabel 4. Hasil skrining fitokimia ekstrak biji lamtoro

Senyawa	Pereaksi	Hasil	Pustaka	Ket
Tanin	FeCl ₃ 10%	Hitam kehijauan	Hitam kehijauan [9]	+
Flavonoid	Mg + HCl pekat + amil alkohol	Cincin orange merah	Cincin merah [9]	+
Saponin	+ aquades panas	Busa stabil	Busa stabil 10 menit [9]	+
Alkaloid	Mayer	Endapan putih	Endapan putih [9]	+
	Dragendroff	Endapan merah coklat	Endapan jingga - merah coklat [9]	+
	Wagner	Endapan coklat merah	Endapan coklat merah - coklat hitam [9]	+



Hasil Evaluasi Fisik Gel Ekstrak Biji Lamtoro Organoleptis dan Homogenitas

Tabel 5. Hasil organoleptik dan homogenitas gel

Formula	Konsistensi	Warna	Bau	Homogenitas
Run 1	Kental	Kuning muda	Khas ekstrak	Homogen, tanpa butiran kasar
Run 2	Semipadat	Kuning muda	Khas ekstrak	Homogen, tanpa butiran kasar
Run 3	Semipadat	Kuning muda	Khas ekstrak	Homogen, tanpa butiran kasar
Run 4	Semipadat	Kuning muda	Khas ekstrak	Homogen, tanpa butiran kasar
Run 5	Semipadat	Kuning muda	Khas ekstrak	Homogen, tanpa butiran kasar

Respon Mutu Fisik

Tabel 6. Respon mutu fisik lima run formula gel ekstrak biji lamtoro

Formula	HPMC (%)	CMC-Na (%)	pH	Daya sebar (cm)	Daya lekat (detik)	Viskositas (mPa.s)
Run 1	4,25	4,75	6,75 ± 0,08	5,17 ± 0,29	1,98 ± 0,11	913,67 ± 1,53
Run 2	4,75	4,25	6,72 ± 0,20	5,17 ± 0,58	2,02 ± 0,42	912,67 ± 1,15
Run 3	5,00	4,00	6,83 ± 0,13	6,00 ± 0,50	1,20 ± 0,05	921,33 ± 1,15
Run 4	4,50	4,50	6,77 ± 0,19	6,33 ± 0,58	1,02 ± 0,03	913,00 ± 1,00
Run 5	4,00	5,00	6,69 ± 0,04	5,33 ± 0,58	1,14 ± 0,12	917,00 ± 3,00

Model Simplex Lattice Design

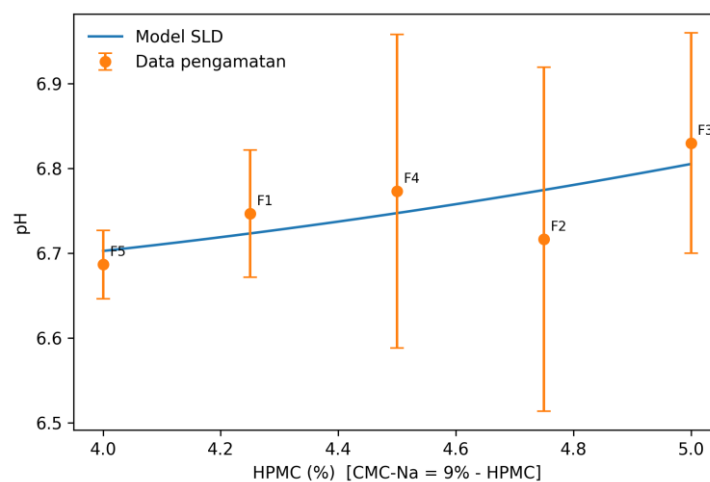
Persamaan dan hasil ANOVA model ditampilkan pada Tabel 7. Koefisien yang lebih besar menunjukkan kontribusi relatif yang lebih kuat pada rentang komposisi yang diuji. Interpretasi koefisien hanya dilakukan pada model yang memadai secara statistik.

Tabel 7. Persamaan, ANOVA model, dan lack of fit setiap respons

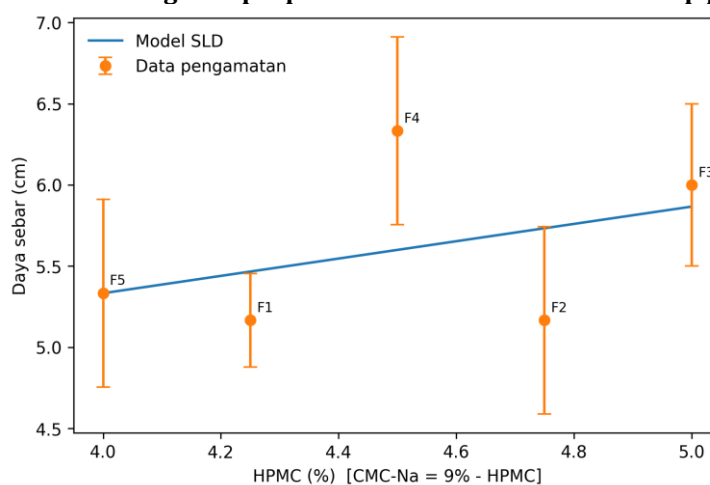
Respons	Model	Persamaan	F model; p	F lack of fit; p	R ²
pH	Kuadrat	$Y = 6,8053A + 6,7027B - 0,0267AB$	0,553; 0,589	0,410; 0,674	0,084
Daya sebar	Linear	$Y = 5,8667A + 5,3333B$	1,246; 0,285	3,625; 0,053	0,087
Daya lekat	Linear	$Y = 1,5040A + 1,4400B$	0,031; 0,863	23,082; <0,001	0,002
Viskositas	Kuadrat	$Y = 920,5429A + 917,4762B - 27,8095AB$	18,363; <0,001	2,870; 0,104	0,754

A = proporsi semu HPMC; B = proporsi semu CMC-Na; A+B=1.

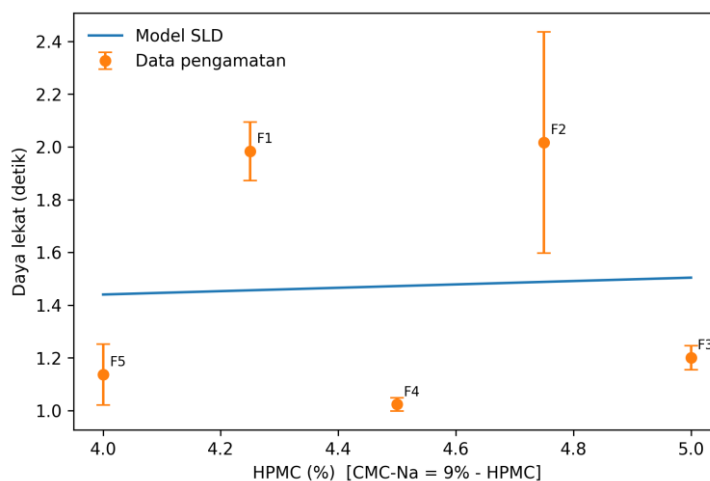




Gambar 1. Pengaruh proporsi HPMC dan CMC-Na terhadap pH.

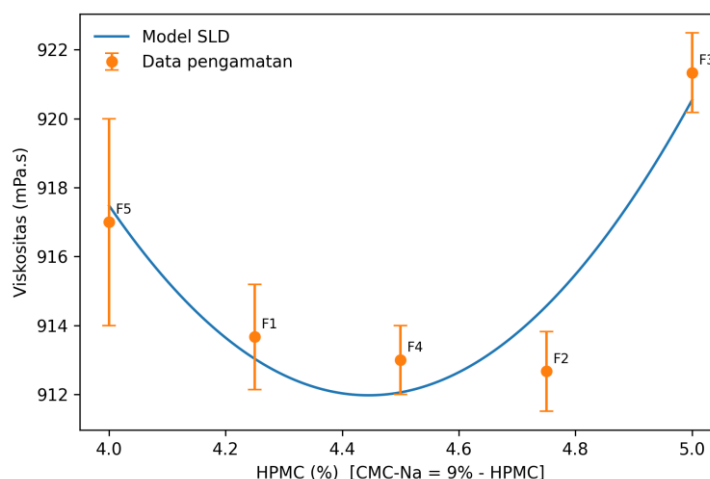


Gambar 2. Pengaruh proporsi HPMC dan CMC-Na terhadap daya sebar.



Gambar 3. Pengaruh proporsi HPMC dan CMC-Na terhadap daya lekat.





Gambar 4. Pengaruh proporsi HPMC dan CMC-Na terhadap viskositas.

Formula Optimum dan Verifikasi

Optimasi numerik memilih HPMC 5,00% dan CMC-Na 4,00% sebagai kandidat formula optimum dengan *desirability* 1,000. Komposisi ini setara dengan F3 dan memberikan viskositas tertinggi pada data pengamatan.

Berdasarkan hasil analisis dengan metode SLD didapatkan formula optimum yang tersaji pada tabel 8 sebagai berikut:

Tabel 8. Komposisi kandidat formula optimum

Bahan	Konsentrasi %
Ekstrak biji lamtoro	1,00
CMC-Na	4,00
HPMC	5,00
Propilen glycol	14,00
Nipagin	0,30
Akuades ad	100,00

Verifikasi formula optimum dilakukan dengan cara membandingkan antara prediksi respon formula optimum yang dihasilkan dari *software Design Expert* versi 7.1.5 dengan hasil respon percobaan dari pengujian di laboratorium. Tujuan dilakukan verifikasi formula optimum yaitu untuk mengetahui perbedaan dari hasil prediksi dengan hasil percobaan di laboratorium. Hasil verifikasi formula optimum tersaji pada tabel 9 sebagai berikut:

Tabel 9. Verifikasi respons kandidat formula optimum

Respons	Pengamatan	Prediksi	Galat relatif (%)	p uji t	Interpretasi
pH	6,83 ± 0,13	6,805	0,36	0,774	Sesuai
Daya sebar (cm)	6,00 ± 0,50	5,867	2,27	0,690	Sesuai
Daya lekat (detik)	1,20 ± 0,05	1,504	20,21	0,007	Berbeda
Viskositas (mPa.s)	921,33 ± 1,15	920,543	0,09	0,358	Sesuai



4. PEMBAHASAN

Rendemen 46,0% menunjukkan bahwa etanol 70% mengekstraksi komponen larut dalam jumlah besar. Pelarut hidroalkohol mampu menarik senyawa polar dan semipolar, termasuk fenolik, flavonoid, tanin, dan saponin [10]. Hasil skrining ekstrak sesuai dengan laporan terbaru mengenai kandungan metabolit sekunder biji lamtoro [9], [11]. Keberadaan metabolit sekunder tersebut mengindikasikan bahwa proses ekstraksi menggunakan etanol 70% mampu mengekstraksi senyawa-senyawa bioaktif yang bersifat polar hingga semipolar secara efektif. Hasil penelitian ini sejalan dengan beberapa penelitian terdahulu yang melaporkan bahwa *L. leucocephala* mengandung metabolit sekunder berupa flavonoid, tanin, saponin dan alkaloid yang berkontribusi terhadap berbagai aktivitas biologis tanaman tersebut [12].

Seluruh formula berwarna kuning muda, berbau khas ekstrak, dan homogen. Warna berasal dari ekstrak karena bahan basis berwarna putih atau bening. Tidak adanya butiran kasar menunjukkan bahwa proses hidrasi polimer dan pencampuran berlangsung memadai. Hasil ini penting karena distribusi bahan aktif yang tidak seragam dapat menyebabkan variasi dosis pada penggunaan topikal [13].

Persamaan pH memiliki koefisien HPMC sedikit lebih besar dibandingkan CMC-Na, sedangkan koefisien interaksi bernilai negatif dan kecil. Arah tersebut menunjukkan kecenderungan HPMC menaikkan pH dan kombinasi keduanya sedikit menurunkan pH dibandingkan kontribusi aditif. Namun, model tidak signifikan ($p=0,589$), sehingga kecenderungan tersebut tidak dapat digeneralisasi. HPMC bersifat nonionik sedangkan CMC-Na bersifat anionik dan lebih responsif terhadap perubahan lingkungan ionik serta pH [4], [5], [6].

Model daya sebar menunjukkan koefisien HPMC lebih besar daripada CMC-Na. Secara deskriptif, peningkatan HPMC cenderung meningkatkan daya sebar. Akan tetapi, model tidak signifikan ($p=0,285$) dan nilai *lack of fit* mendekati batas signifikansi ($p=0,053$). Variasi data yang cukup besar pada Run 2 dan Run 4 mengurangi kemampuan model menjelaskan respons. Daya sebar tidak hanya dipengaruhi proporsi polimer, tetapi juga hidrasi, kecepatan pengadukan, dan distribusi air dalam matriks [6], [14].

Persamaan daya lekat tidak memadai. Model tidak signifikan ($p=0,863$) dan *lack of fit* signifikan ($p<0,001$). Dengan demikian, koefisien HPMC dan CMC-Na tidak dapat digunakan untuk menyatakan polimer yang lebih dominan pada daya lekat. Nilai tertinggi terdapat pada Run 2, tetapi pola respons tidak mengikuti model linear. Interaksi antar rantai, kadar air, humektan, dan kondisi permukaan uji dapat memberi pengaruh yang lebih besar daripada perubahan proporsi satu persen pada kedua polimer [15].

Viskositas merupakan respons yang paling dapat dijelaskan oleh model. Persamaan $Y = 920,5429A + 917,4762B - 27,8095AB$ memiliki model signifikan ($p<0,001$) dan *lack of fit* tidak signifikan ($p=0,104$). Koefisien HPMC lebih tinggi daripada CMC-Na, sehingga HPMC lebih dominan meningkatkan viskositas pada rentang penelitian. Koefisien interaksi negatif menunjukkan bahwa kombinasi mendekati proporsi seimbang menurunkan viskositas dibandingkan nilai aditif kedua komponen. HPMC mengikat air dan membentuk jaringan melalui hidrasi serta ikatan hidrogen, sedangkan perilaku CMC-Na dipengaruhi ionisasi gugus karboksimetil [4], [6], [16].

Nilai *desirability* merupakan nilai target optimal yang dicapai, yang dinyatakan dalam rentang 0-1. Formula yang optimum merupakan formula dengan nilai *desirability* maksimum. Nilai *desirability* adalah nilai fungsi untuk optimasi yang menunjukkan



kemampuan program untuk memenuhi keinginan berdasarkan kriteria yang ditetapkan pada produk akhir. Nilai *desirability* yang semakin mendekati nilai 1 menunjukkan kemampuan program untuk mendapatkan hasil yang dikehendaki semakin sempurna [17].

Kandidat optimum HPMC 5% dan CMC-Na 4% memberikan pH dan daya sebar yang sesuai serta viskositas tertinggi. Uji t menunjukkan tidak ada perbedaan antara prediksi dan pengamatan untuk pH, daya sebar, dan viskositas. Daya lekat berbeda signifikan, sejalan dengan model daya lekat yang tidak memadai. Oleh karena itu, formula ini lebih tepat disebut kandidat optimum berdasarkan pH, daya sebar, dan viskositas, bukan formula akhir yang telah memenuhi seluruh respons. Penelitian selanjutnya perlu memperbaiki adhesi, melakukan verifikasi pada batch independen, mengevaluasi stabilitas jangka panjang, dan menguji aktivitas biologis gel.

5. KESIMPULAN

Pada rentang HPMC 4–5% dan CMC-Na 4–5%, HPMC lebih dominan meningkatkan viskositas, sedangkan interaksi keduanya menurunkan respons tersebut. HPMC 5% dan CMC-Na 4% menjadi kandidat optimum dengan pH dan daya sebar sesuai, tetapi daya lekat masih memerlukan penyempurnaan.

6. UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terimakasih kami sampaikan kepada Program Studi S1 Farmasi STIKES Mamba'ul 'Ulum Surakarta yang telah memberikan fasilitas untuk penelitian ini.

REFERENCES

- [1] V. U. Pawar, A. D. Dessai, dan U. Y. Nayak, "Oleogels: Versatile Novel Semi-Solid System for Pharmaceuticals," *AAPS PharmSciTech*, vol. 25, no. 6, hal. 146, 2024, doi: 10.1208/s12249-024-02854-2.
- [2] S. Sousa *et al.*, "Analysis of the physical and chemical characteristics of stored and fresh *Leucaena leucocephala* seeds," vol. 233, no. March, 2026, doi: 10.1016/j.foodres.2026.119018.
- [3] F. Fahimnia, M. Nemattalab, dan Z. Hesari, "Development and characterization of a topical gel, containing lavender (*Lavandula angustifolia*) oil loaded solid lipid nanoparticles," *BMC Complementary Medicine and Therapies*, vol. 24, no. 1, hal. 155, 2024, doi: 10.1186/s12906-024-04440-2.
- [4] R.-A. Vlad *et al.*, "Hydroxypropyl Methylcellulose—A Key Excipient in Pharmaceutical Drug Delivery Systems," *Pharmaceutics*, vol. 17, no. 6, hal. 784, 2025. doi: 10.3390/pharmaceutics17060784.
- [5] R. Kurhade, S. Mohd Sayeed, V. Nagulwar, dan M. Kale, "Advancements in carboxymethyl cellulose (CMC) modifications and their diverse biomedical applications: a comprehensive review," *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials*, vol. 74, hal. 1043–1067, Okt 2024, doi: 10.1080/00914037.2024.2391973.
- [6] G. Legrand *et al.*, "Acid-Induced Gelation of Carboxymethylcellulose Solutions," *ACS macro letters*, hal. 234–239, Feb 2024, doi: 10.1021/acsmacrolett.3c00677.
- [7] P. D. Pratiwi, D. R. Gusti, dan R. I. Angraini, "The optimization of gelling agent and humectant in antioxidant gel formula with *Carica papaya* Linn. leaf extract based on simplex lattice design method," *Journal of Pharmaceutical and Sciences*, vol. 6, no. 5 SE-Original Articles, hal. 283–291, Des 2023, doi: 10.36490/journal-jps.com.v6i5-si.430.
- [8] N. Sarifuddin *et al.*, "Optimasi Gel Ekstrak Etanol Daun Belimbing Wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.) dengan Kombinasi HPMC dan Na-Cmc Menggunakan Metode Simplex Lattice Design," vol. 11, no. 2, hal. 575–584, 2025.
- [9] Y. W. Ningsih, A. Husna, H. U. Fitri, P. D. K. Kulla, R. Meilina, dan S. D. Maulina, "Exploring the Natural Antibacterial Potential: Effectiveness of *Leucaena Leucocephala* Seed Extract Against



- Staphylococcus Aureus and Escherichia Coli," *Indonesian Journal of Global Health Research*, vol. 8, no. 1 SE-Articles, hal. 733–744, Feb 2026, doi: 10.37287/ijghr.v8i1.413.
- [10] M. Tourabi *et al.*, "Optimization of extraction process and solvent polarities to enhance the recovery of phytochemical compounds, nutritional content, and biofunctional properties of Mentha longifolia L. extracts," *Bioresources and Bioprocessing*, vol. 12, no. 1, hal. 24, 2025, doi: 10.1186/s40643-025-00859-8.
- [11] D. Ayu, M. Maharani, A. Agung, G. Indraningrat, dan N. W. Widhidewi, "Skrining Fitokimia , Aktivitas Antibakteri , dan Antijamur," vol. 5, no. 1, hal. 47–57, 2025.
- [12] V. Murani, "A review on : Extraction of mimosine from Leucaena leucocephala tree & their phytochemical study and pharmacological activity," vol. 5, no. 1, hal. 22–25, 2023.
- [13] J. A. Ansong *et al.*, "Formulation and Evaluation of Herbal-Based Antiacne Gel Preparations.," *BioMed research international*, vol. 2023, hal. 7838299, 2023, doi: 10.1155/2023/7838299.
- [14] A. K. Zulkarnain, "Optimization of HPMC and Na-CMC as Gelling Agents on Physical Properties and Stability in Sunflower Seed Oil Gel Formulation ," *Journal of Food and Pharmaceutical Sciences*, vol. 11, no. 2 SE-Articles, Jun 2023, doi: 10.22146/jfps.8227.
- [15] G. Furlan, J. B. da Silva, dan M. L. Bruschi, "Improvement of the mechanical, rheological and bioadhesive properties of environmentally responsive systems containing different cellulose derivatives for quercetin topical application," *Materials Today Communications*, vol. 42, hal. 111420, 2025, doi: <https://doi.org/10.1016/j.mtcomm.2024.111420>.
- [16] K. Dirga, M. Buana, N. Luh, G. Wiwin, dan A. I. Suryani, "Effect of Hydroxypropyl Methylcellulose Concentration Variations as a Gelling Agent on the Physical Quality of Hydrogel Formulations Containing Ethanol Extract of Impatiens balsamina L . Herb," vol. 10, hal. 267–277, 2025.
- [17] D. Puspitasari, D. W. A. Cristy, dan F. A. Langu, "Optimization of PVA and HPMC in Peel-off Gel Face Mask Containing Beluntas Leaf Extract (Pluchea indica L.) Using the Simplex Lattice Design Method," *PHARMADEMICA : Jurnal Kefarmasian dan Gizi*, vol. 5, no. 2 SE-Articles, hal. 208–220, Mar 2026, doi: 10.54445/pharmademica.v5i2.158.



Potensi Antioksidan Fraksi Ekstrak Daun Krangkungan Hasil Optimasi Pelarut dan Waktu Sokletasi dengan Metode DPPH

Antioxidant Potential of *Ipomoea carnea* Jacq Leaves Extract Fractions Based on Solvent Optimization and Soxhletation Time Using the DPPH Method

Nova R. Widyaningrum^{1*}, Yesi Ihdina F.H², Mella Santika A¹, Sitta Hasanatin S³

¹Study Program of Pharmacy, STIKes Mamba'ul 'Ulum, Surakarta, Indonesia

²Sufism and Psychotherapy Study Program, Fulty of Usuluddin and Da'ah, Raden Mas Said, Surakarta

³Faculty of Pharmacy, Muhammadiyah A.R. Fachruddin University, Tangerang

Corresponding Author:

Nova R. Widyaningrum

Study Program of Pharmacy, STIKes Mamba'ul 'Ulum, Surakarta, Indonesia

email: thussannofx@gmail.com

This is an open-access article under the [CC BY-SA](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/) license.



Article Info	ABSTRAK
Article history: Received 04 29, 2026 Revised 05 04, 2026 Accepted 05 05, 2026	Kandungan daun krangkungan antara lain flavonoid, saponin, fenolik dan alkaloid, di mana dapat dimanfaatkan sebagai antiinflamasi, antioksidan, antidiabetes, antimikroba, penyembuh luka, imunomodulator, penanganan kardiovaskuler, embriotoksik dan antijamur. Tujuan penelitian untuk mengkaji potensi antioksidan yang bersumber dari fraksi optimal dari pelarut ekstraksi dan waktu sokletasi dengan metode DPPH. Ekstraksi kandungan daun krangkungan dilakukan dengan pelarut metanol selama 5 jam, kemudian dilakukan fraksinasi menggunakan pelarut n-heksana, etilasetat dan metanol lalu diuji potensi aktivitas antioksidan menggunakan metode DPPH. Pengukuran aktivitas dilakukan dengan spektrofotometer UV-VIS dengan panjang gelombang 526,4nm. Hasil antioksidan diperoleh bahwa semua fraksi memiliki aktivitas antioksidan, namun memiliki kategori yang berbeda. Secara berturut-turun nilai IC₅₀ n-heksana 115,125 ppm (sedang), etilasetat 82,804 ppm (kuat), metanol 51,63ppm (kuat) dengan pembanding rutin sebesar 24,23 ppm (sangat kuat). Hasil analisis statistic menggunakan uji ANOVA menunjukkan perbedaan signifikan dari ketiga fraksi dengan pembanding rutin tersebut.
Kata kunci Antioksidan Krangkungan Fraksi metanol Sokletasi DPPH Keywords: Antioxidant <i>Ipomoea carnea</i> Jacq Methanol fraction Soxhletation DPPH methode	ABSTRACT The content of <i>Ipomoea carnea</i> Jacq leaves includes flavonoids, saponins, phenolics and alkaloids, which can be used as anti-inflammatory, antioxidant, antidiabetic, antimicrobial, wound healing, immunomodulator, cardiovascular treatment, embryotoxic and antifungal. The purpose of this study was to examine the antioxidant potential derived from the optimal fraction of the extraction solvent and soxhletation time using the DPPH method. Extraction of the contents of krangkungan leaves was carried out with methanol solvent for 5 hours, then fractionation was carried out using n-hexane, ethyl acetate and methanol solvents and then tested for potential antioxidant activity using the DPPH method. Activity measurements were carried out using a UV-VIS spectrophotometer with a wavelength of 526.4nm. The antioxidant results showed that all fractions had antioxidant activity, but had different categories. The IC₅₀ values of n-hexane were 115.125 ppm (moderate), ethyl acetate 82.804 ppm (strong), and methanol 51.63 ppm (strong) respectively, with a routine comparator of 24.23 ppm (very strong). The results of statistical analysis using the ANOVA test showed significant differences between the three fractions and the routine comparator.



1. PENDAHULUAN

Semakin canggihnya ilmu pengetahuan dan teknologi, masyarakat kini lebih memilih obat yang tepat dan sesuai kebutuhan mereka. Masyarakat kini semakin memilih obat tradisional daripada obat kimia karena diharapkan bisa mengurangi dampak samping yang muncul (1). Penggunaan obat tradisional menjadi salah satu pilihan oleh lebih dari 80% penduduk dunia (2). Obat tradisional adalah ramuan yang berasal dari tanaman, hewan, mineral, produk galenik atau kombinasi dari baha-bahan tersebut yang dimanfaatkan secara turun menurun untuk pengobatan (3). Umumnya, untuk efektivitas penggunaan dan supaya lebih praktis, obat tradisional dibuat dalam bentuk ekstrak baik kering, kental atau cair (4). Proses ini memerlukan tindakan penarikan senyawa aktif atau ekstraksi yang dilakukan menggunakan pelarut yang sesuai dengan zat aktif dan tujuan penggunaannya (5).

Salah satu tanaman yang dimanfaatkan untuk obat tradisional adalah daun krangkungan (*Ipomoea carnea* Jacq), di mana tanaman ini memiliki kandungan flavonoid, tannin, saponin, alkaloid, triterpenoid sehingga bisa dimanfaatkan berbagai aktivitas farmakologi (5–7). Kurangnya pengetahuan masyarakat terkait potensi krangkungan ini, membuat peneliti tertarik untuk mengkaji potensinya salah satunya adalah sebagai antioksidan. Masyarakat kebanyakan hanya memanfaatkan sebagai pakan ternak atau dibiarkan saja menjadi makanan dan tempat hidup kumbang koksi (8). Tujuan penelitian ini dilakukan terutama untuk mengkaji potensi antoksidan dari fraksi hasil optimasi pelarut ekstraksi dan waktu sokletasi menggunakan metode DPPH. Metode ini dipilih karena lebih sederhana, cepat, sensitif dan tidak memerlukan banyak sampel (9).

Belum banyak penelitian yang mengkaji aktivitas antioksidan dari daun krangkungan terutama dari fraksinat hasil fraksinasi dari pelarut dan waktu ekstraksi yang optimal. Penelitian (5) telah mengkaji potensi daun krangkungan sebagai antiinflamasi menggunakan ekstrak etanol sedangkan hasil penelitian (6) menyatakan bahwa ekstrak metanol memiliki kadar flavonoid paling tinggi yaitu $5,12 \pm 0,18\%$ dan memiliki rendemen paling banyak sebesar 32,10% (waktu sokletasi 5 jam) dibandingkan dengan ekstrak n-heksana dan etilasetat. Hal inilah yang memperkuat peneliti untuk mengkaji lebih dalam potensi antioksidan dari fraksi metanol hasil dari optimasi pelarut dan waktu sokletasi.

2. METODE

Sampel yang digunakan pada penelitian ini adalah daun krangkungan yang berasal dari B2P2T00T Karanganyar Jawa Tengah. Alat yang digunakan dalam penelitian ini antara lain blender (Philips), ayakan nomor 40, cawan porselin (Herma), kain flanel, seperangkat alat soklet (Iwaki), labu alas bulat (LAB) (Herma), *waterbath* (6 hole HH-6 china), Spektrofotometri UV-Vis (Shimazu tipe UV-1280), batang pengaduk (Herma), kuvet (Shimazu tipe UV-1280), tabung reaksi (Iwaki), labu ukur (Iwaki), gelas beker (Iwaki), gelas ukur (Iwaki), pipet tetes (Herma), corong kaca 75 mm (Herma), chamber , lampu UV 254 nm dan 366 nm (Merk lokal), neraca analitik (Ohaus CP 214), lempeng KLT (Silika Gel GF254). Bahan yang digunakan dalam penelitian antara lain serbuk Mg (Sigma®, Grade for analytical), rutin (Sigma®, Grade for analytical), serbuk simplisia daun krangkungan, HCL pekat (Emparta®, Grade for analytical), etanol p.a (Emparta®, Grade for analytical), aquadest (Shagufta Laborator), kloroform (Emparta®, Grade for



analytical), n-heksana (Emparta®, Grade for analytical), etil asetat (Emparta®, Grade for analytical), DPPH (1,1-difenil-2-pikrilhidrazil) (Sigma®, Grade for analytical), alumunium foil (Best Fresh), pereaksi Dragendroff, pereaksi Mayer, H₂SO₄ P (Emparta®, Grade for analytical), asam asetat anhidrat (Emparta®, Grade for analytical), FeCl₃ (Sigma®, Grade for analytical), metanol p.a (Emparta®, Grade for analytical), Metanol (Emparta®, Grade for analytical).

Proses penelitian ini dimulai dari ekstraksi, adapun langkah-langkanya adalah sebagai berikut :

a. Ekstraksi Daun Krangkungan dan Identifikasi Senyawa Aktif

Proses ekstraksi dilakukan menggunakan metode sokletasi dengan pelarut metanol, dilakukan selama 5 jam pada suhu 70⁰ C. Setelah proses selesai, hasil penyarian diuapkan menggunakan waterbath dengan suhu 50⁰ C hingga diperoleh ekstrak yang kental. Identifikasi senyawa kimia dilakukan dengan uji tabung. Senyawa aktif yang dilacak antara lain flavonoid, tannin, polifenol, alkaloid dan triterpenoid menggunakan metode masing-masing sesuai dengan Harborne (1987).

Penegasan senyawa aktif flavonoid dilakukan dengan KLT, di mana fase diam yang digunakan silica, dan fase gerak berisi pelarut kombinasi n-heksan dan etil asetat dengan perbandingan 1:4 yang sudah dijenuhkan. Selanjutnya, dibiarkan hingga fase gerak merambat sampai mencapai garis batas. Kemudian, lempeng dikeluarkan dan dibiarkan mengering di udara, kemudian disemprotkan AlCl₃ dan pereaksi situborat. Hasil elusi diamati menggunakan lampu UV dengan panjang gelombang 254 nm dan 366 nm, di mana hasil yang positif menunjukkan warna kuning. Sebagai bahan pembanding digunakan rutin, seperti yang disebutkan oleh (10).

b. Fraksinasi Hasil Optimasi Pelarut dan Waktu Ekstraksi Sokletasi

Sejumlah ± 5 gram ekstrak metanol daun krangkungan yang diperoleh dilakukan fraksinasi cair-cair menggunakan pelarut dengan kepolaran bertingkat yaitu n-heksan, etil asetat dan metanol. Ekstrak kental disuspensikan dalam akuades, ekstrak diaduk hingga homogen dan dimasukkan ke dalam corong pisah. Partisi dengan pelarut - heksan dan air (1:1) larutan dikocok hingga tercampur dan didiamkan selama 10-15 menit hingga terdapat dua lapisan (air pada lapisan bawah dan n-heksan pada lapisan atas). Kedua lapisan yang terbentuk kemudian dipisahkan. Proses penambahan n-heksan pada lapisan bawah (air) yang sudah dipisahkan diulangi hingga didapatkan fraksi n-heksan bening (11). Lapisan atas (n-heksan) yang terbentuk selama beberapa kali fraksinasi digabungkan dan disebut sebagai fraksi n-heksan. Fraksi n-heksan dipisahkan kemudian fraksi air dilakukan fraksinasi menggunakan pelarut etil asetat dan air (1:1) dengan perlakuan yang sama seperti fraksinasi sebelumnya hingga didapatkan hasil fraksi etil asetat bening.

Fraksi etil asetat dipisahkan, kemudian fraksi air dilakukan fraksinasi menggunakan pelarut metanol dan air (1:1) larutan dikocok hingga tercampur dan dibiarkan hingga terbentuk 2 lapisan. Proses fraksinasi diulangi hingga didapatkan fraksi metanol hening. Fraksi n-butanol dipisahkan, residu yang diperoleh berupa fraksi air (12). Fraksi n-heksan, etil asetat dan metanol yang diperoleh diuapkan dengan *vacuum rotary evaporator* pada suhu 50°C hingga terjadi penyusutan volume dan dipekatkan dengan *waterbath* sampai diperoleh bobot konstan. Rendemennya dihitung dari berat ekstrak yang dihasilkan (4).

c. Pengujian Antioksidan dengan DPPH



Pengujian aktivitas antioksidan dilakukan menggunakan metode DPPH yang mengacu pada prosedur (9) dengan beberapa modifikasi. Tahapan penelitian meliputi uji pendahuluan, penentuan panjang gelombang maksimum, penentuan *operating time* (OT), pengukuran absorbansi kontrol DPPH, pengukuran absorbansi larutan pembanding (rutin) dan sampel uji, serta penentuan nilai IC₅₀. Uji pendahuluan dilakukan dengan mereaksikan larutan DPPH dengan akuades, larutan rutin, dan larutan ekstrak daun krangkungan, kemudian ditambahkan metanol, divorteks selama 30 detik, diinkubasi selama 30 menit, dan diamati perubahan warnanya. Seluruh pengujian dilakukan dalam tiga kali replikasi.

Penentuan panjang gelombang maksimum DPPH diukur dengan konsentrasi 50 ppm rentang panjang gelombang 400–600 nm. Selanjutnya, *operating time* (OT) ditentukan dengan mengukur absorbansi campuran DPPH dan larutan rutin pada panjang gelombang maksimum setiap 5 menit selama 30 menit hingga diperoleh waktu reaksi yang stabil.

Pengukuran absorbansi kontrol dilakukan menggunakan larutan DPPH tanpa penambahan sampel, sedangkan pengukuran absorbansi larutan pembanding dan sampel dilakukan dengan mencampurkan larutan DPPH dengan larutan rutin atau ekstrak uji pada berbagai seri konsentrasi. Masing-masing pengujian dilakukan sebanyak lima kali replikasi. Nilai absorbansi yang diperoleh digunakan untuk menghitung persentase penghambatan radikal bebas (% inhibisi), kemudian dianalisis untuk menentukan nilai IC₅₀ sebagai parameter aktivitas antioksidan ekstrak daun krangkungan.

d. Teknik Analisis Data

Teknik analisis data yang digunakan dalam penelitian ini adalah analisis kuantitatif dengan metode spektrofotometri visibel. Persamaan kurva baku adalah $y = bx + a$, di mana y merupakan absorbansi yang diukur dalam satuan abs, dan x adalah kadar zat dalam satuan ppm atau mg per liter. Absorbansi dari ekstrak daun krangkungan yang telah diperoleh dimasukkan ke dalam kurva baku, sehingga diperoleh nilai IC₅₀. Data nilai IC₅₀ dari fraksinasi yang telah dioptimasi berdasarkan pelarut dan waktu metode sokletasi dianalisis menggunakan uji one way anova, kemudian diolah secara statistik dengan uji *posthoc Tukey Test* melalui program SPSS.

3. HASIL

a. Hasil Skrining Fitokimia

Pengujian skrining fitokimia bertujuan untuk mengetahui metabolit sekunder atau kandungan senyawa kimia yang terdapat pada daun krangkungan. Hasil skrining fitokimia dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Skrining Fitokimia Serbuk, Ekstrak dan Fraksi Daun Krangkungan

Uji Kandungan	Pereaksi	Hasil				
		Serbuk	Ekstrak	Fraksi		
				N-Heksan	Etil Asetat	Metanol
Flavonoid	Serbuk Mg + HCl + Positif apabila terbentuk warna merah (Depkes RI, 1995)		+	+	+	+



Saponin	Air Panas	+	+	-	-	-
	Positif apabila pembentukan busa selama 10 menit (Depkes RI, 1995)					
Tanin	& FeCl ₃ 10 %	+	+	+	+	+
Polifenol	Positif apabila warna biru tua atau hitam kehijauan (Robinson, 1995)					
Steroid	& Lieberman burchard	-	-	-	-	-
Terpenoid	Positif apabila terbentuk warna ungu (Harbone, 1987)					
Alkaloid	Ammonia encer + CHCl ₃ + HCl	+	-	+	+	+
	Pereaksi mayer	+	-	+	+	+
	Pereaksi dragendroff - (Harbone, 1987)	-	-	+	+	+

Keterangan : (-) Tidak Terdeteksi (+) Senyawa Terdeteksi

b. Hasil Identifikasi Kromatografi Lapis Tipis

Analisis kualitatif flavonoid menggunakan metode kromatografi lapis tipis (KLT) menggunakan fase diam silika gel GF₂₅₄ dan fase gerak butanol : asam asetat : air (4:1:5) menghasilkan bercak dengan nilai RF yang ditunjukkan pada tabel 2.

Tabel 2. Nilai RF

Analit	RF	HRF
Baku rutin	0,875	87,5
Ekstrak metanol daun krangkungan	0,9375	93,75

c. Hasil Rendemen Fraksi Metanol

Fraksinasi ekstrak daun krangkungan menggunakan corong pisah dengan pelarut nonpolar, semi polar dan polar. Hasil rendemen fraksi dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 3. Rendemen Fraksinasi Ekstrak Daun Krangkungan

Bobot ekstrak (gram)	Fraksi	Bobot Fraksi (gram)	Rendemen (%)
5,039	N-heksan	1,965	38,9
	Etil asetat	1,636	32,4
	Metanol	1,295	25,6

d. Hasil Uji Aktivitas Antioksidan Fraksi Metanol

Estimasi aktivitas antioksidan dengan radikal DPPH bertujuan untuk mengetahui kemampuan ekstrak fraksi n-heksan, etil asetat dan metanol dalam menangkap senyawa radikal atau kemampuan sebagai senyawa antioksidan. Estimasi aktivitas antioksidan dilakukan menggunakan metode DPPH yang dapat dilihat pada tabel 4.

Tabel 4. Nilai IC₅₀ Ekstrak Fraksi Daun Krangkungan

Perlakuan	IC ₅₀ ($\bar{X} \pm SD$)	Klasifikasi Antioksidan
Rutin	24,2302 ± 1,1976	Sangat Kuat



Fraksi n-heksan	51,6262 ± 1,3911	Kuat
Fraksi etil asetat	82,8043 ± 3,4528	Kuat
Fraksi metanol	115,1251 ± 2,7500	Lemah

Secara spesifik suatu senyawa dikatakan sebagai antioksidan sangat kuat jika nilai IC₅₀ kurang dari 50 ppm, kuat jika bernilai 50-100 ppm, sedang jika bernilai 100-150 ppm, dan lemah jika bernilai 151-200 ppm (13).

e. Hasil Uji Statistik dengan *Post Hoc Test*

Tabel 5. Analisis statistik dengan uji *Posthoc* dengan *Tuckey Test*

Uji Evaluasi	Nilai Signifikansi	Hasil	Keterangan
Fraksi n-heksan : fraksi etil asetat	0,000	< 0,05	Terdapat perbedaan signifikan antara kedua fraksi tersebut
Fraksi n-heksan : fraksi metanol	0,000	< 0,05	Terdapat perbedaan signifikan antara kedua fraksi tersebut
Fraksi n-heksan : rutin	0,000	< 0,05	Terdapat perbedaan signifikan antara kedua fraksi tersebut
Fraksi etil asetat : fraksi metanol	0,000	< 0,05	Terdapat perbedaan signifikan antara kedua fraksi tersebut
Fraksi etil asetat : rutin	0,000	< 0,05	Terdapat perbedaan signifikan antara kedua fraksi tersebut
Fraksi metanol : rutin	0,000	< 0,05	Terdapat perbedaan signifikan antara kedua fraksi tersebut

4. PEMBAHASAN

a. Skrining Fitokimia

Hasil pengujian skrining fitokimia terhadap serbuk dan ekstrak kental daun krangkungan menunjukkan bahwa daun krangkungan berpotensi memiliki aktivitas antioksidan, karena mengandung golongan senyawa kimia seperti flavonoid, tanin dan polifenol (Tabel 1). Skrining fitokimia terhadap ekstrak fraksi *n*-heksana, etil asetat dan metanol menunjukkan adanya distribusi golongan senyawa kimia berdasarkan kepolaran pelarut yang digunakan. Skrining fitokimia fraksi menunjukkan bahwa senyawa yang bersifat polar yaitu flavonoid dan tanin yang terdapat dalam ekstrak fraksi *n*-heksan, fraksi etil asetat dan metanol yang ditunjukkan dengan hasil positif pada senyawa flavanoid dan senyawa tanin (Tabel 1). Berdasarkan hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa ekstrak dan fraksi daun krangkungan memiliki potensi sebagai antioksidan, yaitu dengan adanya senyawa-senyawa tanin dan flavonoid (7).

Mekanisme secara umum senyawa aktif tersebut dengan cara sebagai pendonor elektron atau atom hydrogen ke radikal bebas (6). Hal ini berakibat senyawa radikal bebas menjadi molekul yang lebih stabil, reaksi berantai oksidan terhenti sehingga mampu melindungi kerusakan oksidatif sel tubuh (14). Senyawa polifenol juga mampu mengikat ion logam transisi sehingga tidak menginisiasi pembentukan radikal bebas baru (15). Senyawa flavonoid mampu menghambat kerja enzim memicu radikal bebas seperti xantin oksidase dan nitrit oksid sintase (16). Senyawa tannin mampu berinteraksi dan melindungi protein seluler dari stress oksidatif (17).



b. Kromatografi Lapis Tipis (KLT) Ekstrak Daun Krangkungan

Plat KLT diamati secara visual, kemudian diidentifikasi bercak di bawah lampu UV 254 nm dan 366 nm. Hasil identifikasi dengan KLT dapat dilihat pada Gambar 1 berikut.



Gambar 1. Hasil Uji Kualitatif Flavonoid menggunakan KLT

Keterangan :

3. Ekstrak metanol 5 jam 10. Baku Rutin

Identifikasi bercak KLT di bawah lampu UV 254 nm menyebabkan plat berfluoresensi dan sampel akan tampak berwarna gelap. Bercak yang tidak terlihat oleh mata pada panjang gelombang 254 nm, dapat diidentifikasi di bawah lampu UV 366 nm. Penampak bercak AlCl_3 5% digunakan agar kandungan senyawa flavonoid pada plat KLT dapat diidentifikasi dengan memberikan warna kuning.

Salah satu indikator positif flavonoid adalah adanya bercak berwarna jingga, kuning atau merah (18), hasil penelitian ini menunjukkan positif terdapat kandungan flavonoid di ekstrak metanol daun krangkungan dibandingkan dengan baku rutin. Hasil pengamatan bercak rutin dan ekstrak daun krangkungan menunjukkan nilai R_f yang berbeda, yaitu sebesar 0,875 untuk baku rutin dan 0,9375 untuk ekstrak daun krangkungan (Tabel 2).

Berdasarkan warna bercak yang terdeteksi baik rutin maupun ekstrak metanol daun krangkungan, keduanya berwarna kuning, artinya positif terdapat flavonoid. Meskipun demikian, nilai R_f keduanya berbeda, tetapi masih berada pada rentang $<0,2$ selisihnya, sehingga memperkuat warna bercak dengan kuantifikasi jarak elusinya (18). Kenampakan warna kuning ini terjadi karena senyawa flavonoid banyak yang mempunyai sistem orbital π terkonjugasi sehingga menyerap dan memfluoresensi pada rentang gelombang UV-Visibel saat terdeteksi sehingga muncul warna khas kuning, jingga, merah atau orange (19).

c. Fraksinasi Ekstrak Daun Krangkungan

Fraksinasi dilakukan untuk memisahkan senyawa kimia yang tidak diinginkan dan senyawa aktif yang terkandung pada daun krangkungan berdasarkan tingkat kepolarannya. Proses pemisahan dilakukan secara partisi ekstrak daun krangkungan menggunakan pelarut *n*-heksan, etil asetat dan metanol. Metode partisi dimaksudkan untuk memisahkan campuran komponen kimia yang



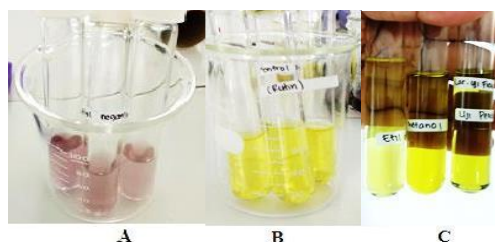
terdapat dalam ekstrak dengan menggunakan dua pelarut yang tidak bercampur. Komponen kimia yang ada pada ekstrak tumbuhan akan larut ke dalam pelarut sesuai dengan tingkat kepolaran yang dimiliki oleh senyawa tersebut (11).

Hal yang perlu diperhatikan pada metode partisi ini yaitu pada saat pemilihan pelarutnya, di mana pelarut yang dipilih merupakan campuran dua pelarut yang tidak saling bercampur atau berbeda kepolaran (20). Pelarut yang digunakan dalam proses partisi ini yang memiliki perbedaan kepolaran yaitu metanol sebagai pelarut polar, etil asetat sebagai pelarut semipolar dan n-heksan sebagai pelarut nonpolar. Proses fraksinasi mendapatkan hasil penggunaan pelarut n-heksan menghasilkan ekstrak kental paling banyak dibandingkan fraksi lainnya. Jadi ekstrak daun krangkungan yang banyak terdapat metabolit sekunder yang bersifat non polar (Tabel 3).

Rendemen paling banyak di fraksi n-heksana (Tabel 3) mengindikasikan bahwa senyawa yang tersari dari ekstrak metanol paling banyak adalah senyawa nonpolar, sehingga tertarik pelarut yang memiliki tingkat polaritas yang sama (21). Perbedaan hasil rendemen tiap fraksi ini juga menunjukkan dominasi senyawa aktif yang terdapat dalam ekstrak metanol (22). Selain itu juga menjadi tolok ukur efisiensi pemisahan atau keberhasilan proses penarikan zat aktif pada tahap fraksinasi dari ekstrak kentalnya (23).

d. Pengujian Aktivitas Antioksidan Menggunakan Metode DPPH

Uji pendahuluan sebagai pengujian secara kualitatif ini penting dilakukan sebagai dasar sebelum melakukan pengujian secara kuantitatif. Uji pendahuluan dilakukan menggunakan kontrol positif dan kontrol negatif. Kontrol positif yang digunakan yaitu larutan rutin yang dicampurkan dengan larutan DPPH untuk menunjukkan perubahan warna saat hasil uji positif. Rutin digunakan sebagai senyawa pembanding karena rutin telah terbukti memiliki aktivitas antioksidan terhadap radikal DPPH dan biasa digunakan untuk determinasi aktivitas antioksidan secara kualitatif dan kuantitatif (24). Kontrol negatif yang digunakan yaitu larutan DPPH untuk menunjukkan warna saat hasilnya negatif dan memastikan tidak ada intervensi dari pelarut yang digunakan. Pengujian yang dilakukan menunjukkan hasil yang positif untuk sampel dan kontrol positif yaitu terjadi perubahan warna dari violet menjadi kuning. Hal ini menunjukkan bahwa sampel fraksi daun krangkungan mengandung senyawa yang memiliki aktivitas antioksidan. Hasil uji pendahuluan dan perubahan warnanya bisa dilihat pada gambar 2.



Gambar 2. Hasil Uji Pendahuluan Aktivitas Antioksidan
(A=Kontrol negatif; B=Kontrol positif rutin; C=Fraksi daun krangkungan)

Penentuan panjang gelombang serapan maksimum ini menggunakan senyawa DPPH. DPPH memiliki panjang gelombang serapan maksimum yaitu 517 nm dan

memberikan warna violet. Warna ini muncul karena DPPH memiliki gugus kromofor dan auksokrom (25). Hasil pengukuran panjang gelombang serapan maksimum larutan DPPH (*1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl*) dengan konsentrasi 50 µg/mL dalam metanol menghasilkan serapan maksimum pada panjang gelombang 516,4 nm. Panjang gelombang 516,4 nm yang di dapat, termasuk dalam kisaran panjang gelombang sinar tampak 400-600 nm, serta termasuk dalam rentang panjang gelombang DPPH (*1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl*) yang berkisar antara 515-520 nm (26).

Pengukuran pada saat OT ditujukan untuk meminimalkan kesalahan dalam hal pengukuran aktivitas antioksidan dari rutin dan ekstrak daun krangkungan. Penentuan OT menunjukkan hasil absorbansi stabil sejak menit ke-10 hingga menit ke-30. Secara teoritis dapat disimpulkan bahwa pada menit ke-10 seluruh senyawa yang memiliki aktivitas antioksidan pada larutan pembanding dan larutan uji sudah bereaksi dengan radikal DPPH secara sempurna sehingga OT untuk reaksi radikal DPPH dengan larutan pembanding dan uji adalah 10 menit.

Estimasi aktivitas antioksidan dengan radikal DPPH bertujuan untuk mengetahui kemampuan ekstrak fraksi n-heksan, etil asetat dan metanol dalam menangkap senyawa radikal atau kemampuan sebagai senyawa antioksidan. Pada penelitian ini digunakan rutin sebagai pembanding dalam estimasi aktivitas antioksidan ekstrak fraksi n-heksan, etil asetat dan metanol. Rutin digunakan sebagai pembanding karena rutin termasuk senyawa yang telah diketahui memiliki aktivitas antioksidan.

Hasil pengukuran aktivitas antioksidan larutan pembanding rutin dan larutan uji fraksi n-heksan, etil asetat dan metanol ekstrak daun krangkungan dapat dicermati pada Tabel 4. Hasil pengukuran menunjukkan bahwa dengan adanya peningkatan konsentrasi larutan, nilai absorbansi yang dihasilkan pun semakin menurun. Semakin besar konsentrasi larutan maka akan semakin banyak senyawa antioksidan yang menjadi donor hidrogen atau elektron pada radikal DPPH sehingga terjadi perubahan warna DPPH yang menyebabkan absorbansi yang dihasilkan semakin kecil. Semakin besar konsentrasi larutan maka nilai % IC (*inhibitory concentration*) yang dihasilkan akan semakin besar. Hal ini menunjukkan adanya hubungan yang proporsional antara peningkatan konsentrasi dengan nilai % inhibisi yang dihasilkan.

Semakin kecil nilai IC₅₀ suatu senyawa maka semakin kuat pula aktivitas antioksidan senyawa tersebut karena dengan konsentrasi yang kecil mampu menimbulkan efek penangkal radikal bebas. Penelitian ini menunjukkan bahwa perbedaan nilai IC₅₀ antara rutin dan fraksi n-heksan, etil asetat dan metanol ekstrak daun krangkungan cukup besar dan rutin memiliki aktivitas antioksidan yang lebih kuat dibandingkan dengan ekstrak fraksi n-heksan, etil asetat dan metanol daun krangkungan. Hasil menunjukkan fraksi daun krangkungan yang termasuk dalam kategori kuat sebagai senyawa antiradikal bebas (50-100 ppm) yaitu fraksi n-heksan dengan rata-rata nilai IC₅₀ yaitu 51,6262 ppm.

e. Pengujian Analisis Statistik

Hasil uji statistik ANOVA one-way menunjukkan bahwa nilai IC₅₀ varian data rutin dan setiap fraksi berbeda signifikan (tidak homogen) dengan nilai $p < 0,05$. Dari hasil ini menunjukkan terdapat perbedaan aktivitas antioksidan antioksidan



antar fraksi daun krangkungan dilihat dari nilai IC_{50} ($p < 0,05$). Hal ini disebabkan karena perbedaan polaritas pelarut fraksinasi sehingga senyawa antioksidan yang terekstrak juga akan berbeda. Nilai IC_{50} dari fraksi n-heksan memiliki nilai yang paling rendah (51,6262 $\mu\text{g/mL}$) dibandingkan hasil dari kedua ekstrak lainnya (fraksi etil asetat 82,8043 $\mu\text{g/mL}$ fraksi metanol sebesar 115,1251 $\mu\text{g/mL}$). Artinya ekstraksi dengan pelarut n-heksan menghasilkan ekstrak dengan aktivitas antioksidan paling kuat.

Menurut (27), secara spesifik suatu senyawa dikatakan sebagai antioksidan sangat kuat jika nilai IC_{50} kurang dari 50 ppm, kuat jika bernilai 50-100 ppm, sedang jika bernilai 100-150 ppm, dan lemah jika bernilai 151-200 ppm. Semakin kecil nilai IC_{50} , maka semakin besar potensi aktivitas antioksidan. Berdasarkan klasifikasi ini, aktivitas antioksidan dari fraksi daun krangkungan semua perlakuan memiliki potensi aktivitas antioksidan yang kuat. Hal tersebut menunjukkan bahwa jumlah senyawa yang memiliki aktivitas antioksidan tertinggi dalam fraksi daun krangkungan adalah golongan senyawa fenolik seperti senyawa flavonoid dan asam fenolik. Senyawa golongan fenol diketahui sangat berperan terhadap aktivitas antioksidan, semakin besar kandungan senyawa golongan fenolnya maka semakin besar aktivitas antioksidannya (6).

Pengujian aktivitas antioksidan menggunakan pembanding yaitu senyawa rutin yang bertujuan untuk mengetahui seberapa jauh posisi aktivitas antioksidan fraksi daun krangkungan dibandingkan dengan rutin. Rutin sebagai senyawa pembanding memiliki nilai IC_{50} sebesar 24,2302 $\mu\text{g/mL}$ (ppm) yang dapat diartikan bahwa pembanding tersebut memiliki aktivitas antioksidan yang sangat kuat. Hal ini disebabkan karena rutin merupakan senyawa yang murni flavanoid yang memiliki aktivitas antioksidan

5. KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, maka dapat disimpulkan bahwa potensi aktivitas antioksidan dari fraksi daun krangkungan (*Ipomoea carnea* Jacq.) hasil optimasi pelarut dan waktu sokletasi memiliki level fraksi n-heksan sebesar 51,6262 $\mu\text{g/mL}$ (kuat), fraksi etil asetat sebesar 82,8043 $\mu\text{g/mL}$ (kuat) dan fraksi metanol sebesar 115,1251 $\mu\text{g/mL}$ (lemah). Terdapat perbedaan aktivitas antioksidan dilihat dari nilai IC_{50} antar fraksi daun krangkungan (*Ipomoea carnea* Jacq.) hasil optimasi pelarut dan waktu sokletasi dengan nilai p sebesar 0,000 ($p < 0,05$).

6. UCAPAN TERIMA KASIH

Kami segenap peneliti mengucapkan terima kasih kepada STIKes Mamba'ul 'Ulum Surakarta khususnya Prodi S1 Farmasi yang telah memberikan fasilitas sarana dan prasarana demi terlancarnya penelitian ini.

REFERENCES

1. Yunita A, Wulandari N, Hoirurrozi I. Kajian Pengetahuan Dan Praktik Pemanfaatan Obat Tradisional Indonesia Untuk Meningkatkan Sistem Imun Tubuh. *J Ilm Farm Attamaru*. 2023;4(2):83-97.
2. WHO. *The Who Aware (Acces, Watch, Reserve)*. Geneva: Web Annex. Infografis; 2022. 160 Halaman.
3. Lutfiah L, Taurusta C. *Aplikasi Kamus Simplisia Dan Resep Obat Tradisional (Sidota) Berbasis Android*. 2022;8:61-9.



4. Dayanti E, Rachma Fa, Saptawati T, Ovikariani O. Penetapan Parameter Spesifik Dan Non Spesifik Ekstrak Etanol Biji Buah Trembesi (*Samanea saman*). *Benzena Pharm Sci J*. 2023;1(02):46–58.
5. Puspitasary K, Widyaningrum N, Hasanah Y. *Potensi Krangkungan (Ipomoea carnea Jacq) Sebagai Gel Luka Bakar*; Monograf. 1st Ed. Bukuloka, Editor. Surakarta; 2025. 89 P.
6. Hasanah Y, Widyaningrum Nr, Pratiwi Ig, Indarto. Quantification Of Total Flavonoids In Morning Glory (*Ipomoea carnea* Jacq.) Leaves Extract. *Nat Sci J Sci Technol*. 2023;12(2).
7. Widyaningrum Dan Ningrum 2021. 10.36419/Avicenna.V4i2.534. 2021;4(2):91–106.
8. Thakkar N, Saxena S, Malik P. *Pharmacological Study On Ipomoea carnea - A Review*. 2022;9(September).
9. Salma A, Setyowati E, Arif F. Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Biji Kapuk Randu (*Ceiba pentandra* (L) Gaertn) Dengan Metode Dpph Antioxidant. *Nusant Hasana J* [Internet]. 2025;1(11):22–32. Available From: [Http://Nusantarahasanaajournal.Com/Index.Php/Nhj/Article/View/279](http://Nusantarahasanaajournal.Com/Index.Php/Nhj/Article/View/279)
10. Athbhaiya L, Chandrakar B. *Ipomoea carnea : An In-Depth Pharmacogenetic And Pharmacological Investigation Of Its Therapeutic Potential And Applications*. 2025;3(3):385–95.
11. Ramadhan Mf, Supriani, Sari Wy, Khotimah K, Setyaningsih M. Uji Fitokimia Ekstrak Etanol 96% Dan Fraksi Air, Fraksi Kloroform Serta Fraksi N-Hexana Rimpang Kunyit (*Curcuma longa* L). *J Farmasetis* Vol. 2024;13(2):71–8.
12. Maryam F, Utami Yp, Mus S, Rohana R. Perbandingan Beberapa Metode Ekstraksi Ekstrak Etanol Daun Sawo Duren (*Chrysophyllum cainito* L.) Terhadap Kadar Flavonoid Total Menggunakan Metode Spektrofotometri Uv-Vis. *J Mandala Pharmacon Indones*. 2023;9(1).
13. Hasan H, Ain Thomas N, Hiola F, Nuzul Ramadhani F, Ibrahim As. Skrining Fitokimia Dan Uji Aktivitas Antioksidan Kulit Batang Matoa (*Pometia pinnata*) Dengan Metode 1,1-Diphenyl-2 Picrylhydrazyl (Dpph). *Indones J Pharm Educ*. 2022 Mar 1;2(1):67–73.
14. Da Gama Skj. Comparison Method Of Extraction To Total Flavonoid Convention Of 70% Ethanol Extract Of Gaharu Leaves (*Aquilaria microcarpa* Baill). *J Jamu Kusuma*. 2021;1(2):51–6.
15. Gulcin I, Alwasel Sh. Dpph Radical Scavenging Assay . *MDPI*. 2023;
16. Amin S, Assafa Z. Peran Senyawa Polifenol Dalam Mekanisme Antioksidan : Tinjauan Dari Aspek Kimia Medisinal. *J Imliah Ilmu Kesehat*. 2025;3(2):822–32.
17. Kokare Sa, Kalamb Vs, Bakal Rl, Pooja R. Hibiscus Sabdariffa : A Comprehensive Review Of Its Phytochemistry , Traditional Uses And Therapeutic Potentials. *Int J Herb Med*. 2025;13(4):37–41.
18. Nugrahini F, Setiawati R, Mendiarto Ab. Identifikasi Senyawa Flavonoid Ekstrak Etanol Daun Sambiloto (*Andrographis paniculata* (Burm.F.) Nees) Dengan Metode Kromatografi Lapis Tipis. *J Biosense J Penelit Biol Dan Ter*. 2026;9(2):582–9.
19. Putri Ao, Hati Mc, Ishanti Np, Srivaliana H. Identifikasi Senyawa Flavonoid Pada Beberapa Jenis Tanaman Dengan Kromatografi Lapis Tipis : Literature Review. *Pharmadematica J Kefarmasian Dan Gizi*. 2024;3(2):45–54.
20. Sulistyarini I, Sari A, Tony D, Wicaksono A, Tinggi S, Farmasi I, Et Al. Skrining Fitokimia Senyawa Metabolit Sekunder Batang Buah Naga Skrining Fitokimia Senyawa Metabolit Sekunder Batang Buah Naga(*Hylocereus polyrhizus*). *J Ilm Cendekia Eksakta*. 2016;56–62.
21. Andira M, Shina I, Wardani Ts, Siwi K. Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak , Fraksi Air , Fraksi Etil Asetat , Fraksi N- Heksan Daun Petai Cina (*Leucaena leucocephala*) Terhadap Bakteri *Staphylococcus Aureus* Atcc 25923. *Obat J Ris Ilmu Farm Dan Kesehat*. 2024;2(6):1–37.
22. Syahputri Im, Muslihin, Astuti Ra. Identifikasi Senyawa Flavonoid Fraksi Etil Asetat Bunga Pacing Tawar (*Costus speciosus*) Metode Ftir Sebagai Analgesik. *Insologi J Sains Dan Teknol*. 2025;4(6):1757–66.
23. Putri M, W Erp, Kurniatuhadi R. Potensi Ekstrak Metanol Akar Dan Batang Kratom (*Mitragyna speciosa* Korth .) Sebagai Antibakteri *Propionibacterium acnes* ATCC 6919 Penyebab Jerawat. 2023;12:43–9.
24. Mursyid A, Zulkarnain I, Khusnia. Formulasi Serum Ekstrak Daun Kemangi (*Ocimum basilicum* L) Sebagai Antioksidan. *Makassar Pharm Sci J*. 2023;1(2):43–56.
25. Brummelhaus B, Menezes D, Mironuk L, Duarte R, Antonio M, Barcellos M. Analytica Chimica Acta A Critical Examination Of The DPPH Method : Mistakes And Inconsistencies In Stoichiometry And Ic 50 Determination By Uv E Vis Spectroscopy. *Anal Chim Acta* [Internet]. 2021;1157:338398. Available From: [Https://Doi.Org/10.1016/J.Aca.2021.338398](https://Doi.Org/10.1016/J.Aca.2021.338398)
26. Abd-Elgawad Am, Elshamy Ai, Elgorban Am, Hassan Em, Zaghloul Ns, Alamery Sf, Et Al. Essential



- Oil Of Ipomoea Carnea: Chemical Profile, Chemometric Analysis, Free Radical Scavenging, And Antibacterial Activities. *Sustain.* 2022;14(15).
27. Santoso A, Huda C, Sulastri, Amelia P, Vifta R, Al E. Potensi Antioksidan Biji Pepaya Terhadap Parameter Oksidatif Jantung Pada Tikus Jantan Model Diet Tinggi Lemak. *Indones J Pharm Nat Prod.* 2025;08(01):101-9.

