

**OPTIMASI DAN UJI AKTIVITAS ANTIBAKTERI  
TRANSETOSOM FRAKSI ETIL ASETAT DAUN SINGKONG  
(*Manihot esculenta* Crantz) TERHADAP *Propionibacterium acnes***

**SKRIPSI**

**Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana  
Farmasi (S.Farm.) di Jurusan Farmasi pada Fakultas MIPA**



**OLEH :**

**ZILZILA**

**08061182025003**

**JURUSAN FARMASI  
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
UNIVERSITAS SRIWIJAYA**

**2024**

## HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH HASIL PENELITIAN

Judul Makalah Hasil : Optimasi Dan Uji Aktivitas Antibakteri  
Transetosom Fraksi Etil Asetat Daun Singkong  
(*Manihot esculenta* Crantz.) Terhadap  
*Propionibacterium acnes*

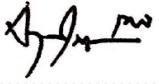
Nama Mahasiswa : Zilzila  
NIM : 08061182025003  
Jurusan : Farmasi

Telah dipertahankan di hadapan Pembimbing dan Pembahas pada Seminar Hasil di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 18 Januari 2024 serta telah diperbaiki, diperiksa, dan disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 18 Januari 2024

Pembimbing

1. apt. Dina Permata Wijaya, M.Si  
NIP. 199201182019032023

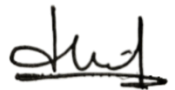
  
(.....)

Pembahas

1. Dr.rer.nat. apt. Mardiyanto, M.Si.  
NIP. 197103101998021002

  
(.....)

2. apt. Elsa Fitria Apriani, M.Farm.  
NIP. 199204142019032031

  
(.....)

Mengetahui,

Ketua Jurusan Farmasi FMIPA UNSRI



Prof. Dr. Miksusanti, M.Si.  
NIP. 196807231994032003

## HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

Judul Skripsi : Optimasi Dan Uji Aktivitas Antibakteri  
Transetosom Fraksi Etil Asetat Ekstrak Daun  
Singkong (*Manihot esculenta* Crantz.) Terhadap  
*Propionibacterium acnes*.


Nama Mahasiswa : Zilzila  
NIM : 08061182025003  
Jurusan : Farmasi

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Sidang Ujian Skripsi Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 29 Februari 2024 serta telah diperbaiki, diperiksa dan disetujui sesuai dengan masukan panita sidang skripsi.

Inderalaya, 29 Februari 2024

Ketua:

1. apt. Dina Permata Wijaya, M.Si  
NIP. 199201182019032023

  
(.....)

Anggota:

1. Dr.rer.nat. apt. Mardiyanto, M.Si.  
NIP. 197103101998021002

2. Dr. Shaum Shiyan, M.Sc., Apt  
NIP. 198605282012121005

  
(.....)

  
(.....)

Mengetahui,  
Ketua Jurusan Farmasi FMIPA UNSRI

  
Prof. Dr. Miksusanti, M.Si.  
NIP. 196807231994032003

## **PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH**

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama Mahasiswa : Zilzila  
NIM : 08061182025003  
Fakultas/Jurusan : MIPA/Farmasi

Menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri dan karya ilmiah ini belum pernah diajukan sebagai pemenuhan persyaratan untuk memperoleh gelar kesarjanaan strata satu (S1) dari Universitas Sriwijaya maupun perguruan tinggi lain. Semua informasi yang dimuat dalam skripsi ini berasal dari penulis lain baik yang dipublikasikan atau tidak telah diberikan penghargaan dengan mengutip nama sumber penulis secara benar. Semua isi dari skripsi ini sepenuhnya menjadi tanggung jawab saya sebagai penulis.

Demikianlah surat pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Indralaya, 4 Maret 2024

Penulis,



Zilzila

NIM. 08061182025003

## HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIK

Sebagai civitas akademik Universitas Sriwijaya, yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama Mahasiswa : Zilzila  
NIM : 08061182025003  
Fakultas/Jurusan : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam/Farmasi  
Jenis Karya : Skripsi

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Sriwijaya “Hak Bebas Royalti Non-Eksklusif” (Non-Exclusively Royalty-Freeright) atas karya ilmiah saya yang berjudul: “Optimasi Dan Uji Aktivitas Antibakteri Transetosom Fraksi Etil Asetat Daun Singkong (*Manihot esculenta* Crantz) Terhadap *Propionibacterium acnes*” beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan hak bebas royalti non-eksklusif ini, Universitas Sriwijaya berhak menyimpan, mengalih media/memformatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (database), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir atau skripsi saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik hak cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya.

Indalaya, 4 Maret 2024

Penulis



Zilzila

NIM. 08061182025003

## HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

(Dengan menyebut nama Allah yang Maha Pengasih lagi Maha Penyayang)

*Dengan izin Allah SWT. Aku persembahkan skripsi sebagai tulisanku untuk kedua orang tua-ku, keluarga dan kerabat, para guru dan dosen-ku serta sahabat dan teman-teman seperjuangan-ku baik suka maupun duka.*

*“Boleh jadi kamu membenci sesuatu, padahal ia amat baik bagimu, dan boleh jadi (pula) kamu menyukai sesuatu, padahal ia amat buruk bagimu; Allah mengetahui, sedang kamu tidak mengetahui”*

(QS Al-Baqarah: 216)

*“Dan memberinya rezeki dari arah yang tiada disangka-sangkanya. Dan barang siapa yang bertawakkal kepada Allah niscaya Allah akan mencukupkan (keperluan)nya. Sesungguhnya Allah melaksanakan urusan yang (dikehendaki)Nya. Sesungguhnya Allah telah mengadakan ketentuan bagi tiap-tiap sesuatu.”*

(Q.S At Talaq: 2 – 3)

*“Laksana Mutiara yang tersimpan baik. Sebagai balasan atas apa yang mereka kerjakan”*

(Q.S Al-Waqi’ah: 23 – 24)

### **Motto:**

*“Berjuanglah di Jalan Allah Maka Allah Akan Memperjuangkanmu di Jalannya”.*

## KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur kepada Allah SWT Tuhan Semesta Alam yang telah melimpahkan rahmat, berkat, dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi yang berjudul “Optimasi Dan Uji Aktivitas Antibakteri Transetosom Fraksi Etil Asetat Daun Singkong (*Manihot esculenta Crantz*) Terhadap *Propionibacterium acnes*”. Sholawat beriring salam senantiasa tercurahkan kepada Baginda Nabi Besar Muhammad *Shallallahu 'Alaihi Wasallam*. Penyusunan skripsi ini dilakukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana Farmasi (S.Farm) pada Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam (FMIPA), Universitas Sriwijaya.

Peneliti menyadari dalam penelitian dan penyusunan skripsi ini tentu tidak lepas dari bantuan, bimbingan, serta dukungan dari berbagai pihak. Oleh sebab itu, pada kesempatan ini dengan segala kerendahan hati penulis menyampaikan terima kasih sebesar-besarnya kepada:

1. Allah Subhanahu wa Ta'ala dan Nabi besar Nabi Muhammad *Shallallahu 'Alaihi wa Sallam*, atas berkat izin dan kehendak-Nya penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.
2. Kedua orang tuaku, cinta pertamaku yaitu Ayah Agus Santoso dan pintu surgaku Ibu Fauziah yang berperan penting selalu mendo'akan setiap langkah anak pertamanya agar semuanya berjalan dengan lancar, selalu memberikan motivasi, memberikan nasihat, kasih sayang, perhatian serta dukungan material sehingga dapat menyelesaikan studi ini sampai selesai.
3. Adik laki-lakiku satu-satunya M Khoirur Rozikin yang selalu mendoakan, memberikan semangat dan dukungan, serta menjadi tempat untuk berkeluh-kesah bagi penulis.
4. Keluarga besarku terutama kepada Neneku Nuroni dan Kakeku Abdul Muin yang selalu memberikan do'a dukungan material serta perhatian yang tak terhingga kepada penulis sehingga dapat bersemangat dalam menjalankan penelitian ini samapi dengan selesai.

5. Bapak Prof. Dr. Taufiq Marwa, SE. M,Si selaku Rektor Universitas Sriwijaya, Bapak Hermansyah, S.Si., M.Si.,PhD selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, dan Bapak Dr.rer.nat.apr. Mardiyanto, M.Si. selaku Ketua Jurusan Farmasi atas sarana dan prasarana yang telah diberikan kepada penulis sehingga penulisan skripsi ini berjalan dengan lancar.
6. Ibu apr. Dina Permata Wijaya, M.Si., selaku pembimbing pertama dan Bapak apr. Adik Ahmadi, S.Farm, M.Si selaku pembimbing kedua, yang telah banyak meluangkan waktu dan pikiran, memberikan banyak ilmu, nasihat, bimbingan, serta dukungan sejak awal mula penelitian hingga penyusunan skripsi ini dapat terselesaikan. Terima kasih juga atas kesabaran Ibu dan Bapak dalam menghadapi sikap dan tutur kata penulis selama ini jika ada yang kurang berkenan dan mau memaklumi semua kekurangan penulis selama ini.
7. Ibu Dr. apr. Hj. Budi Untari, M.Si dan Bapak Dr. Shaum Shiyani, M.Sc selaku pembimbing akademik yang telah memberikan banyak nasihat, bimbingan, arahan, dan semangat kepada penulis sejak awal masuk perkuliahan hingga lulus dan mendapatkan gelar Sarjana Farmasi.
8. Bapak Dr. rer. nat. apr. Mardiyanto, M.Si., dan Bapak Dr. Shaum Shiyani, M.Sc selaku dosen pembahas dalam tugas akhir penulis, atas saran, masukan, dan motivasi yang telah diberikan selama penyelesaian tugas akhir dan penyusunan skripsi ini sehingga dapat menjadi lebih baik.
9. Seluruh dosen Jurusan Farmasi FMIPA UNSRI, Bapak Dr. rer. nat Mardiyanto, M.Si., Apr.; Ibu Herlina, M.Kes., Apr.; Ibu Dr. Hj. Budi Untari, M.Si., Apr.; Ibu Fitriya, M.Si., Apr.; Ibu Indah Solihah, M.Sc., Apr. ; Ibu Rennie Puspa Novita, M.Farm.Klin., Apr. ; Ibu Laida Neti Mulyani, M.Si.; Ibu Annisa Amriani, S. M.Farm, Apr.; Ibu Dina Permata Wijaya, M.Si., Apr.; Ibu Elsa Fitriya Apriani, M.Farm., Apr.; Bapak Adik Ahmadi, S.Farm., M.Si., Apr.; Bapak Dr. Shaum Shiyani, M.Si., Apr.: Ibu Vitri Agustriarini, M.Farm., Apr.; Ibu Viva Starlista, M.Farm.Sci., Apr., serta seluruh dosen FMIPA jurusan lainnya yang mengajar di Jurusan Farmasi, untuk ilmu, bimbingan, dan nasihat yang telah diberikan selama proses perkuliahan.



10. Seluruh staf Jurusan Farmasi UNSRI (Kak Ria dan Kak Erwin) dan seluruh analis laboratorium Jurusan Farmasi UNSRI (Kak Erwin, Kak Fit, Kak Tawan, Kak Isti, dan Kak Fitri) atas segala bantuan yang telah diberikan selama proses perkuliahan, penelitian, hingga penyusunan skripsi ini selesai.
11. Ibu Claudia Sutrisno selaku supplier bahan phospholipid yang telah memberikan bantuan atas pengadaan bahan secara gratis dan sempat kami repotkan hingga proses penelitian ini berjalan dengan lancar.
12. Sahabat seperjuangan yaitu Arif Nurahman yang telah menjadikan diri ini untuk selalu tegar dan ikhtiar kepada Allah serta memberikan junjungan motivasi, dukungan material, semangat dan yang menemani dalam suka dan duka sehingga penulis dapat menyelesaikan perkuliahan, penelitian, hingga penyusunan skripsi ini selesai.
13. Sahabat kecilku sampai sekarang Emilia Sari Septiana yang telah membantu dalam proses penelitian memberikan doa dan semangat serta masukan dan saran juga mendengarkan keluh kesah penulis sampai saat ini.
14. Teman bimbingan dan penelitianku yaitu Revi Mariska dan Windy Septie Anugrah yang selalu membantu, mengingatkan, mendengarkan keluh kesahku dan memberikan semangat kepada penulis.
15. Sahabat-sahabat circle yang paling gemoy Gina Nurhasana, Umi Fitria, Revi Mariska, Windy Septie Anugrah, Muthia Irmadita, Puteri Rezeki Mu'arifah, Sri Umiati, Diga Putri Nadila yang selalu menemani selama masa perkuliahan dan penelitian, memberikan dukungan, motivasi, bantuan, canda, tawa dan selalu mampu dijadikan tempat bercurah dan menjadi saksi perjalanan lika-liku perkuliahan farmasi dan juga skripsiku.
16. Karib seperjuangan pulang pergi Palembang saudari Siti Annisa, Zulfa Rara, Barinda Caesar, Salsabila Putri Amari dan Ayu Diah Lestari atas kerjasama dan menemani lelahnya pulang dengan jarak jauh serta bantuan dan motivasinya selama ini.
17. Sahabatku tersayang dari SMK yaitu Sindi Wahyu Arianti, Veza Abelita, Shelly, Irma, Susanti, Nita Lestari, Maulidia, Rayvia dan Meylina yang telah

menemani, memberikan semangat, saran dan motivasi, mendengarkan keluh kesahku dan selalu mendoakan penulis.

18. Kakak asuh yaitu kak Erina Diah Ayu dan adik asuh yaitu Kurnia Mariska yang telah membantu, memberikan semangat dan dukungannya selama perkuliahan dan penelitian.
19. Teman seperjuangan Farmasi 2020 kelas A dan kelas B terima kasih atas kebaikan kalian selama perkuliahan dan canda tawa yang sempat terukir dalam perjalanan kehidupan dikampus. Sukses untuk kita semua.
20. Seluruh mahasiswa farmasi angkatan 2017, 2018, 2019, 2020, 2021, 2022 dan 2023 atas kebersamaan, solidaritas dan bantuan kepada penulis selama perkuliahan, penelitian dan penyusunan skripsi hingga selesai.
21. Seluruh pihak yang belum bisa disebutkan satu-persatu dan telah banyak membantu serta memberikan semangat kepada penulis dalam menyelesaikan studi hingga selesai.
22. *Finally I wanna talk to me that last but not least, I wanna thank me and my self.*

Akhir kata penulis mengucapkan terima kasih banyak dan semoga Allah SWT. memberikan balasan yang berlipat ganda dari kebaikan yang telah dilakukan oleh semua pihak yang telah membantu. Penulis mohon saran dan kritik yang membangun agar dapat menjadikan karya ini lebih baik lagi. Hanya kepada Allah SWT. penulis menyerahkan segalanya, semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi penulis dan seluruh pembaca.

Indralaya, 4 Maret 2024

Penulis,



Zilzila

NIM. 08061182025003

**Optimization and Test of Antibacterial Activity of Ethyl Acetate Fraction of  
Cassava Leaves (*Manihot esculenta* Crantz) Transethosome Against  
*Propionibacterium acnes***

**Zilzila  
08061182025003**

**ABSTRACT**

Cassava leaves (*Manihot Esculenta* Crantz.) is proven to contain secondary metabolites, including flavonoids such as rutin, which demonstrated antibacterial capabilities. The deformability and elasticity of transethosomes penetrated the stratum corneum and increased the transfer of active substances in skin permeability. This research aimed to determine the optimum transethosome formula from variations of 96% ethanol concentration at 20% and 40%, with tween 80 concentrations of 0.5% and 0.75%, exhibiting superior antibacterial activity. Cassava leaf ethanol extract was fractionated using the liquid-liquid method with n-hexane, ethanol-water, and ethyl acetate solvents. Transethosome nanovesicles were encapsulated using the thin-layer hydration method. Optimization was performed using a 22 factorial design method with the Design Expert 12® program, focusing on the responses of encapsulation efficiency, encapsulation efficiency decline, initial pH, and pH change after stability testing. The optimum formula was characterized by particle size, PDI, zeta potential, and antibacterial activity against *P. acnes* bacteria. The total rutin content in the ethyl acetate fraction of cassava leaves was 33.2894 mg RE/g with a percentage of 3.32894%. Based on the Design Expert 12® analysis, the optimum transethosome formula was obtained at 40% ethanol concentration and 0.750% tween, with an encapsulation efficiency value of  $82.4612 \pm 0.243$ , encapsulation efficiency decline of  $1.469 \pm 0.174$ , initial pH of  $7.32 \pm 0.004$ , and pH change of  $0.04 \pm 0.008$ . The particle size characterization of the optimum formula revealed a particle size of  $142.5 \pm 19.044$  nm, PDI of  $0.391 \pm 0.083$ , and zeta potential of  $-25.3 \pm 1.763$  mV. The anti-acne activity testing on the optimal transethosome formula was conducted using the disc diffusion method, and a inhibition zone diameter of  $14.00 \pm 0.27$  mm was obtained. Based on the results obtained, the optimal formula of cassava leaf ethyl acetate transethosomes exhibited good characterization and stability, and demonstrated strong inhibition of *P. acnes* antibacterial activity.

**Keywords:** Cassava Leaves, Factorial Design, *Propionibacterium acnes*, Rutin, Transethosomes

**Optimasi Dan Uji Aktivitas Antibakteri Transetosom Fraksi Etil Asetat Daun Singkong (*Manihot esculenta* Crantz) Terhadap *Propionibacterium acnes***

**Zilzila**  
**08061182025003**

**ABSTRAK**

Daun singkong (*Manihot Esculenta* Crantz.) terbukti mengandung metabolit sekunder salah satunya golongan flavonoid berupa rutin yang memiliki kemampuan sebagai antibakteri. Kemampuan deformabilitas dan elastisitas transetosom dapat menembus stratum korneum dan membuat transfer zat aktif meningkat dalam permeabilitas kulit. Penelitian ini bertujuan untuk menentukan formula optimum transetosom dari variasi etanol 96% konsentrasi 20% dan 40 % dengan tween 80 konsentrasi 0,5% dan 0,75% serta memiliki aktivitas antibakteri yang lebih baik. Ekstrak etanol daun singkong difraksinasi dengan metode cair-cair dengan pelarut n-heksan, etanol-air dan etil asetat. Nanovesikel transetosom dienkapsulasi menggunakan metode hidrasi lapis tipis. Optimasi dilakukan dengan metode desain faktorial  $2^2$  menggunakan program Design Expert 12<sup>®</sup> terhadap respon nilai efisiensi enkapsulasi, penurunan efisiensi enkapsulasi, pH awal serta perubahan pH setelah uji stabilitas. Formula optimum dilakukan karakterisasi berupa %EE, ukuran partikel, PDI, zeta potensial dan uji aktivitas antibakteri terhadap bakteri *P. acnes*. Kadar total rutin fraksi etil asetat daun singkong sebesar 33,2894 mg RE/g dengan presentase sebesar 3,32894%. Berdasarkan hasil analisis Design Expert 12<sup>®</sup>, didapatkan formula optimum transetosom pada konsentrasi etanol 40% dan tween 0,750% dengan nilai efisiensi enkapsulasi  $82,4612 \pm 0,243$ , penurunan efisiensi enkapsulasi  $1,469 \pm 0,174$ , pH awal  $7,32 \pm 0,004$ , dan perubahan pH  $0,04 \pm 0,008$ . Hasil karakterisasi partikel formula optimum didapatkan ukuran partikel  $142,5 \pm 19,044$  nm, PDI  $0,391 \pm 0,083$  dan zeta potensial  $-25,3 \pm 1,763$  mV. Pengujian aktivitas *antiacne* pada formula optimum transetosom menggunakan metode difusi cakram dan mendapatkan diameter zona hambat sebesar  $14,00 \pm 0,27$  mm. Berdasarkan hasil yang diperoleh, formula optimum transetosom fraksi etil asetat daun singkong memiliki hasil karakterisasi dan stabilitas yang baik serta dapat menghambat aktivitas antibakteri *P. acnes* yang kuat.

**Kata Kunci:** Daun Singkong, Desain Faktorial, Rutin, *Propionibacterium acnes*, Transetosom

## DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH HASIL PENELITIAN .....	ii
HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI.....	iii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH .....	iv
HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIK.....	v
HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO.....	vi
KATA PENGANTAR .....	vii
ABSTRACT.....	xi
ABSTRAK.....	xii
DAFTAR ISI.....	xiii
DAFTAR GAMBAR .....	xvi
DAFTAR TABEL.....	xvii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xviii
DAFTAR SINGKATAN .....	xix
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	5
1.3 Tujuan Penelitian .....	5
1.4 Manfaat penelitian.....	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	7
2.1 Tanaman Singkong ( <i>Manihot esculenta Crantz</i> ) .....	7
2.1.1 Taksonomi Tanaman .....	7
2.1.2 Kandungan Senyawa Kimia .....	8
2.1.3 Efek Farmakologi .....	9
2.2 Ekstraksi.....	10
2.2.1 Metode Maserasi .....	11
2.3 Fraksinasi .....	12
2.4 Kulit .....	13
2.5 Jerawat .....	15
2.6 Bakteri <i>Propionibacterium Acnes</i> .....	15
2.7 Agen Antibakteri.....	17

2.8 Mekanisme Kerja Antibakteri .....	17
2.9 Metode Uji Aktivitas Antibakteri.....	18
2.10 Penghantaran Obat transdermal .....	19
2.11 Transetosom .....	21
2.12 Bahan Penyusun Transetosom .....	22
2.12.1 Fosfolipid.....	22
2.12.2 Surfaktan .....	24
2.12.3. Etanol.....	25
2.13 Pembuatan Transetosom .....	26
2.14 Karakterisasi Transetosom .....	28
2.14.1 Ukuran Partikel, Indeks Polidispersitas dan Zeta Potensial .....	28
2.14.2 Penentuan Efisiensi Enkapsulasi (%EE) .....	29
2.14.3 Stabilitas Terhadap Transetosom .....	30
2.15 Desain Faktorial .....	31
<b>BAB III METODELOGI PENELITIAN .....</b>	<b>33</b>
3.1 Waktu dan Tempat Penelitian .....	33
3.2 Alat dan Bahan.....	33
3.2.1 Alat .....	33
3.2.2 Bahan.....	34
3.3 Prosedur Penelitian.....	34
3.3.1 Identifikasi Simplisia.....	34
3.3.2 Ekstraksi Daun Singkong .....	34
3.3.3 Fraksinasi.....	35
3.3.4 Karakterisasi Ekstrak Daun Singkong.....	36
3.3.5 Skrining Fitokimia Ekstrak dan Fraksi Etil Asetat Daun Singkong ....	38
3.3.6 Penetapan Kadar Total Rutin Fraksi Etil Asetat Daun Singkong.....	40
3.3.7 Rancangan Formula Transetosom .....	41
3.3.8 Formulasi dan Pembuatan Transetosom.....	42
3.3.9 Karakterisasi Transetosom .....	44
3.3.10 Penentuan Formula Optimum.....	46
3.3.11 Karakterisasi Formula Optimum .....	46
3.3.12 Uji Aktivitas Antibakteri Terhadap <i>Propionibacterium acnes</i> .....	47
3.3.13 Analisis Data .....	50
<b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>51</b>
4.1 Hasil Identifikasi Daun Singkong ( <i>Manihot Esculenta Crantz.</i> ).....	51
4.2 Hasil Ekstrak Etanol Daun Singkong .....	51

4.4 Hasil Karakterisasi Ekstrak Etanol Daun Singkong .....	54
4.4.1 Organoleptik .....	54
4.4.2 Kadar Air .....	55
4.4.3 Kadar Sari Larut Air dan Kadar Sari Larut Etanol .....	55
4.5 Hasil Skrining Fitokimia Ekstrak Etanol dan Fraksi Etil Asetat Daun Singkong .....	57
4.5.1 Identifikasi Alkaloid .....	58
4.5.2 Identifikasi Flavonoid .....	59
4.5.3 Identifikasi Saponin .....	60
4.5.4 Identifikasi Steroid dan Triterpenoid .....	61
4.5.5 Identifikasi Fenolik .....	62
4.5.6 Hasil Penetapan Panjang Gelombang Maksimum Rutin .....	62
4.6 Hasil Penentuan Kurva Baku .....	63
4.6.1 Hasil Penetapan Kadar Total Rutin Fraksi Etil Asetat Daun Singkong .....	64
4.7 Optimasi dan Karakterisasi Formula Transetosom Fraksi Etil Asetat Ekstrak Daun Singkong .....	65
4.8 Analisis Data Optimasi Formula Transetosom Fraksi Etil Asetat Daun Singkong .....	68
4.8.1 Hasil Analisis %EE .....	69
4.8.2 Hasil Analisis Penurunan % EE .....	76
4.8.3 Hasil Analisis pH .....	81
4.8.4 Hasil Analisis Perubahan pH .....	85
4.9 Penentuan Formula Optimum Transetosom Fraksi Etil Asetat Daun Singkong .....	90
4.10 Karakterisasi Formula Optimum Transetosom Fraksi Etil Asetat Duan Singkong .....	91
4.10.2 Efisiensi Enkapsulasi dan Ukuran Partikel Transetosom Fraksi Etil Asetat Daun Singkong .....	92
4.10.2 Nilai indeks polidispersitas (PDI) Transetosom Fraksi Etil Asetat Daun Singkong .....	93
4.10.3 Zeta Potensial Transetosom Fraksi Etil Asetat Daun Singkong .....	94
4.11 Aktivitas Antibakteri Transetosom Fraksi Etil Asetat Daun Singkong Terhadap Bakteri <i>P Acnes</i> Secara In Vitro .....	95
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN .....	100
DAFTAR PUSTAKA .....	102
LAMPIRAN .....	112
DAFTAR RIWAYAT HIDUP .....	138

## DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Tanaman Singkong ( <i>Manihot esculenta</i> Crantz) .....	7
Gambar 2. Struktur Kuersetin-3-rutinosa .....	9
Gambar 3. Struktur Kulit .....	13
Gambar 4. Bakteri <i>Propionibacterium Acnes</i> .....	17
Gambar 5. Rute Transdermal Transetosom .....	20
Gambar 6. Struktur Transetosom .....	21
Gambar 7. Struktur Phospolipon 90G .....	24
Gambar 8. Struktur Tween 80 .....	25
Gambar 9. Struktur Etanol .....	26
Gambar 10. Mekanisme reaksi alkaloid menggunakan reagen mayer .....	59
Gambar 11. Reaksi alkaloid pada uji dragendrof .....	59
Gambar 12. Reaksi Senyawa Flavonoid Dengan Magnesium dan Asam Klorida .....	60
Gambar 13. Reaksi Hidrolisis Saponin Dalam Air .....	61
Gambar 14. Mekanisme reaksi antara pereaksi Lieberman-Burchard dengan steroid .....	61
Gambar 15. Reaksi senyawa tanin dengan $FeCl_3$ .....	62
Gambar 16. Grafik Kurva Baku Rutin .....	63
Gambar 17. (a). Proses Pembuatan Lapis Tipis (b) Terbentuknya Lapis Tipis .....	66
Gambar 18. Hidrasi Lapis Tipis Fraksi Etil Asetat Daun Singkong .....	67
Gambar 19. Suspensi Fraksi Etil Asetat Daun Singkong .....	68
Gambar 20. Kurva predicted vs actual respons % EE .....	71
Gambar 21. (a) Kurva normal plot (b) Grafik pareto chart % EE .....	73
Gambar 22. (a) Kurva Interaction, (b) Grafik 3D %EE .....	73
Gambar 23. Kurva predicted vs actual Penurunan %EE .....	78
Gambar 24. (a) Kurva normal plot (b) Grafik pareto chart Penurunan %EE .....	78
Gambar 25. (a) Kurva Interaction, (b) Grafik 3D Surface Penurunan %EE .....	79
Gambar 26. Kurva predicted vs actual pH awal .....	82
Gambar 27. (a) Kurva Normal Plot, (b) Grafik Pareto Chart pH awal .....	83
Gambar 28. (a) Kurva Interaction, (b) Grafik 3D pH awal .....	83
Gambar 29. Kurva predicted vs actual respons Perubahan pH .....	86
Gambar 30, (a) Kurva Normal Plot, (b) Grafik Pareto Chart Perubahan pH .....	87
Gambar 31. (a) Kurva interaction, (b) Grafik 3D surface Perubahan pH .....	88
Gambar 32. Penampilan Fisik Formula Optimum Transetosom .....	92



## DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Rancangan Formula .....	42
Tabel 2. Formula Transetosom Fraksi Etil Asetat Ekstrak Daun Singkong .....	43
Tabel 3. Kelompok Perlakuan Uji Aktivitas Antibakteri.....	49
Tabel 4. Hasil Karakterisasi Ekstrak.....	54
Tabel 5. Hasil Skrinning Fitokimia Ekstrak dan Fraksi Etil Asetat Daun Singkong .....	58
Tabel 6. Hasil pengukuran absorbansi rutin pada panjang gelombang maksimum 416 nm .....	64
Tabel 7. Karakteristik Transetosom Fraksi Etil Asetat Daun Singkong .....	69
Tabel 8. Analisis respon % EE dengan optimasi desain faktorial.....	70
Tabel 9. Analisis respon % EE dengan optimasi desain faktorial.....	74
Tabel 10. Persamaan regresi %EE .....	74
Tabel 11. Analisis respons penurunan %EE dengan optimasi desain faktorial .....	77
Tabel 12. Analisis model berdasarkan ANOVA pada hasil Penurunan %EE .....	80
Tabel 13. Persamaan regresi Penurunan %EE .....	80
Tabel 14. Analisis respons pH awal.....	81
Tabel 15. Analisis model berdasarkan ANOVA pada hasil respons pH awal .....	84
Tabel 16. Persamaan regresi pH awal .....	84
Tabel 17. Analisis respons Perubahan pH .....	85
Tabel 18. Analisis model berdasarkan ANOVA pada hasil Perubahan pH .....	89
Tabel 19. Persamaan regresi Perubahan pH.....	89
Tabel 20. Formula Optimum Transetosom Fraksi Etil Asetat Daun Singkong .....	90
Tabel 21. Karakterisasi Formula Optimum Transetosom Fraksi Etil Asetat Daun Singkong.....	91
Tabel 22. Diameter Zona Hambat.....	96

## DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Skema Kerja Umum .....	112
Lampiran 2. Skema Kerja Pembuatan Transetosom .....	113
Lampiran 3. Uji Antibakteri Transetosom Fraksi Etil Asetat Daun Singkong .....	115
Lampiran 4. Perhitungan Persen Rendemen .....	116
Lampiran 5. Perhitungan Bahan.....	116
Lampiran 6. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum, Perhitungan Pengenceran Larutan Standar Kuersetin dan Replikasi Absorbansi Rutin .....	117
Lampiran 7. Penentuan Kadar Total Flavonoid Fraksi .....	119
Lampiran 8. Surat Keterangan Identifikasi Tanaman Daun Singkong (Manihot esculenta Crantz).....	120
Lampiran 9. Sertifikat CoA Phospholipon 90 G.....	122
Lampiran 10. Sertifikat CoA Rutin.....	123
Lampiran 11. Hasil Karakterisasi Ekstrak Etanol.....	124
Lampiran 12. Dokumentasi Penelitian.....	126
Lampiran 13. Hasil Skrining Fitokimia Ekstrak dan Fraksi Daun Singkong.....	127
Lampiran 14. Dokumentasi Karakterisasi Ekstrak dan Fraksi Daun Singkong .....	128
Lampiran 15. Dokumentasi Transetosom Rutin .....	129
Lampiran 16. Dokumentasi Pengujian.....	130
Lampiran 17. Hasil Uji Stabilitas.....	131
Lampiran 18. Perhitungan Efisiensi Penjerapan Transetosom Fraksi Etil Asetat Daun Singkong.....	132
Lampiran 19. Hasil Karakterisasi Formula Transetosom Fraksi Etil Asetat Daun Singkong .....	133
Lampiran 20. Hasil Optimasi Formula Transetosom Fraksi Etil Asetat Daun Singkong	133
Lampiran 21. Diameter Zona Hambat Uji Aktivitas Antibakteri .....	134
Lampiran 22. Analisis Diameter Zona Hambat Uji Aktivitas Antibakteri .....	135
Lampiran 23. Sertifikat Bakteri Propionibacterium Acnes.....	137

## DAFTAR SINGKATAN

ANOVA	: <i>Analysis of Variance</i>
CV	: <i>Coeffecient of Variation</i>
DOE	: <i>design of experiments</i>
FeCl <sub>3</sub>	: Besi (III) Klorida
NaOH	: Natrium Hidroksida
Mg	: Miligram
mL	: Mililiter
nm	: Nanometer
P-Value	: <i>Probability value</i>
pH	: <i>Power of Hydrogen</i>
rpm	: <i>Revolution per minute</i>
SD	: <i>Standard Deviation</i>
UV-Vis	: <i>Ultraviolet-Visible</i>

## BAB I

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang

Jerawat juga dikenal sebagai *acne vulgaris* termasuk kondisi peradangan yang terjadi pada pilosebacea, yang berlangsung secara kronis dan terbatas pada area tertentu. Prevalensi penderita akne vulgaris sekitar 85% yang terjadi pada perempuan di rentang usia 14-17 dan pada laki-laki 16-19 tahun (Resmi *et al.*, 2019). Bakteri *Propionibacterium acnes* adalah bakteri anaerob gram positif yang menginfeksi folikel sebacea dan ditemukan terutama dalam mikrokomedo yang mengandung banyak lipid dan kondisinya bersifat anaerobik (McLaughlin *et al.*, 2019).

Penyembuhan etiologi jerawat dengan bahan alam sebagai terapi alternatif akan meningkatkan kualitas yang lebih aman pada area kulit wajah dibandingkan dengan bahan sintetik ataupun senyawa kimia lainnya (Djajadisastra *et al.*, 2009). Menurut penelitian Resmi *et al.*, (2019) menunjukkan bahwa bahan alam yang berpotensi sebagai antibakteri salah satunya daun singkong karena mempunyai kandungan utama senyawa rutin golongan flavonoid (Tao *et al.*, 2019).

Daun singkong (*Manihot esculenta Crantz*) memiliki kandungan kimia berupa flavonoid saponin dan tannin (Resmi *et al.*, 2019). Kemampuan sebagai antibakteri dari senyawa flavonoid, tannin dan saponin terdapat dalam fraksi daun singkong dengan cara menghancurkan membran sitoplasma yang dapat menyebabkan bocornya proses metabolit dan menghentikan sistem enzim bakteri. Pemilihan fraksi etil asetat daun singkong dikarenakan untuk memisahkan

senyawa golongan utama rutin yang bersifat hidrofilik dan memiliki aktivitas antibakteri yang baik daripada ekstrak daun singkong dengan konsentrasi 1-5% (Resmi *et al.*, 2019).

Sistem penghantaran yang dapat menyerap ke epidermis kulit paling dalam yaitu sebagian besar senyawa yang memerlukan berbagai tingkat penetrasi, oleh karena itu diciptakan pembaruan dengan sistem penghantaran transetosom serta memberikan efek antijerawat yang optimum (Nagadevi *et al.*, 2014). Kelebihan pengembangan transetosom yaitu mampu menyerap obat sehingga dapat menembus pori-pori kulit yang lebih kecil dengan ukuran partikel untuk mencapai target yaitu 100-300 nm (Nagadevi *et al.*, 2014; Mita *et al.*, 2022). Sistem penghantaran obat koloid berbasis fosfolipid telah akurat membantu rutin masuk kedalam membran sitoplasma bakteri dengan cara fusi sehingga penghantaran dermal aktif dalam meningkatkan bioavailabilitas dan potensi antibakterinya (Moolakkadath *et al.*, 2018).

Transetosom yaitu kombinasi etanol dan *edge activator* atau surfaktan menyebabkan penataan ulang lipid bilayer dan mempunyai elastis vesikel yang besar (Mishra *et al.*, 2019). Bahan penyusun transetosom yaitu fosfolipid yang biasa diperlukan adalah phospholipon 90G termasuk fosfatidikolin jenis kedelai dengan kadar sebesar 2-4%. Pemilihan fosfolipid dengan kandungan yang lebih tinggi akan memberikan hasil sistem penghantaran yang sangat stabil (Abdulbaqi *et al.*, 2016) Kombinasi peranan etanol memiliki kemampuan sebagai peningkat penetrasi transetosom dengan cara menaikkan fluiditas lipid di dalam stratum korneum dan menurunkan densitas lipid pada kulit, maka dari itu sistem

penghantaran transetosom dapat menembus struktur stratum korneum. Hasil stabilitas transetosom menunjukkan tingkat kestabilan yang lebih tinggi jika dibandingkan dengan transferosom dan etosom (Esposito *et al.*, 2022).

Berdasarkan penelitian Abdulbaqi *et al.* (2018) dengan konsentrasi etanol sebesar (30, 35, 40, dan 45% b/b) dapat menyebabkan pelarutan vesikel yang baik. Jika konsentrasi etanol melebihi tingkat optimal, dapat menyebabkan lapisan ganda menjadi bocor dan mengakibatkan sebagian kecil peningkatan dalam ukuran vesikel dan penurunan dalam efisiensi penyerapan. Seiring dengan peningkatan konsentrasi etanol, terjadi interpenetrasi rantai hidrokarbon etanol, yang mengakibatkan pengurangan ketebalan membran vesikuler. Etanol juga memiliki pengaruh terhadap efisiensi penyerapan dalam sistem transetosom karena peningkatan konsentrasi etanol akan meningkatkan efisiensi penyerapan dikarenakan molekul dengan lipofilisitas yang bervariasi, di mana etanol meningkatkan kelarutan obat yang bersifat lipofilik dan amfifilik sehingga meningkatkan muatan obat yang dapat dijerap (Abdulbaqi *et al.*, 2016).

Surfaktan atau *edge activator* berperan penting dalam lipid bilayer sehingga membuat elastisitas dan fleksibilitas karena mampu merusak lapisan lemak dari vesikel serta mampu menjadikan vesikel mempunyai karakter *ultra-deformable* (Alifia, 2021). Tween 80 merupakan surfaktan yang dapat memiliki deformabilitas yang tinggi, elastisitas tertinggi, dan profil pelepasan obat terbaik sehingga dapat digunakan dalam optimasi formula transetosom. Tween 80 memiliki kemampuan lebih mudah menembus lapisan kulit untuk mencapai target yang diinginkan. Penggunaan tween 80 dapat mengurangi ukuran vesikuler dan

meningkatkan stabilitas sistem dan sifat permeasi kulit dan memiliki efisiensi penyerapan yang lebih tinggi (Gadad *et al.*, 2020).

Transetosom dapat menggunakan metode hidrasi lapis tipis dan mengembangkan vesikel dengan penyerapan yang baik dan berbentuk bola (Azizah *et al.*, 2017). Penggunaan konsentrasi etanol 40% dan tween 80 sebesar 0,75% menurut formula optimum pada penelitian Gadad *et al.* (2020) dan Anwar *et al.* (2018) dengan hasil ukuran partikel sekitar 186,2 nm, Polidispersity Indeks sebesar 0,271 sedangkan untuk efisiensi enkapsulasi sekitar  $71,90 \pm 0,29$  serta zeta potensial sebesar  $-30,09 \pm 0,46$  mV. Konsentrasi etanol 20%-35% dan tween 80 0,2%-0,4% menurut formula optimum pada penelitian Abdulbaqi *et al.* (2018) memperoleh hasil zeta potensial sebesar -20 mV, indeks polydispersitas sebesar 0,3 dan ukuran partikel sebesar 150 nm.

Berdasarkan uraian latar belakang diatas, penelitian dilakukan dengan melakukan optimasi dan uji aktivitas antibakteri formula transetosom pada fraksi etil asetat daun singkong dengan variasi konsentrasi dari etanol 96% dan surfaktan yang digunakan yaitu tween 80 menggunakan metode *design factorial 2<sup>2</sup>*. Penentuan formulasi dengan memanfaatkan design Expert dikarenakan lebih menguntungkan dan terdapat petunjuk mengenai *design of experiment* (DoE). Pemilihan formula optimum dengan ditetapkan oleh efisiensi penyerapan (%EE) dan kestabilan, selanjutnya karakterisasi transetosom hal yang diamati berupa efisiensi penyerapan, ukuran partikel, Indeks polidispersitas dan pengujian aktivitas *anti acne* terhadap *Propionibacterium acnes* dari formula optimum transetosom dengan metode difusi cakram.

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian tersebut, beberapa rumusan masalah dapat diidentifikasi dalam penelitian ini, yaitu:

1. Bagaimana pengaruh dari variasi konsentrasi etanol 96% dan tween 80 terhadap %EE dan kestabilan dari hasil transetosom fraksi etil asetat daun singkong (*Manihot esculenta* Crantz)?
2. Berapakah komposisi optimum konsentrasi etanol 96% dan tween 80 yang dibutuhkan untuk mendapatkan formula optimum transetosom fraksi etil asetat daun singkong (*Manihot esculenta* Crantz)?
3. Bagaimana hasil karakterisasi dari %EE, ukuran partikel, polydispersitas indeks (PDI) dan zeta potensial terhadap formula optimum transetosom fraksi etil asetat daun singkong (*Manihot Esculenta* Crantz)?
4. Bagaimana hasil uji aktivitas *antiacne* dari formula optimum transetosom fraksi etil asetat daun singkong (*Manihot esculenta* Crantz) terhadap bakteri *Propionibacterium Acnes*?

## 1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan Penelitian ini sebagai berikut:

1. Mengetahui pengaruh dari variasi konsentrasi Etanol 96% dan Tween 80 terhadap %EE dan kestabilan dari hasil transetosom fraksi etil asetat daun singkong (*Manihot esculenta* Crantz).
2. Mengetahui komposisi optimum konsentrasi etanol 96% dan Tween 80 yang dibutuhkan untuk mendapatkan formula optimum transetosom fraksi etil asetat daun singkong (*Manihot esculenta* Crantz).



3. Mengetahui hasil karakterisasi dari ukuran partikel, Polydispersitas Indeks (PDI) dan zeta potensial terhadap formula optimum transetosom fraksi etil asetat daun singkong (*Manihot Esculenta Crantz*).
4. Mengetahui hasil uji aktivitas *antiacne* dari formula optimum transetosom fraksi etil asetat daun singkong (*Manihot esculenta Crantz*) terhadap bakteri *Propionibacterium Acnes*.

#### **1.4 Manfaat penelitian**

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan wawasan atau pengetahuan mengenai bahan alam sebagai solusi terapi pengobatan antibakteri kepada masyarakat. Mengembangkan formula optimum transetosom fraksi etil asetat daun singkong dengan variasi etanol dan surfaktan serta dapat menjadi penemuan baru mengenai sediaan dari transetosom fraksi etil asetat daun singkong (*Manihot esculenta Crantz*).

## DAFTAR PUSTAKA

- Abdulbaqi I.M., Darwis Y., Assi, R.A., Khan N.A.K. (2018). Transethosomal Gels As Carriers For The Transdermal Delivery Of Colchicine: Statistical Optimization, Characterization, And Ex Vivo Evaluation, *Drug and Therapy*, 12, 795-813. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S158018>
- Abdulbaqi I.M., Darwis, Y., Assi, R.A., Karim N.A. (2016). Nanocarriers Etosomal: Dampak Konstituen Dan Teknik Formulasi Pada Sifat Etosomal, Studi In Vivo, Dan Uji Klinis, *Journal Internasional Nanomedicine*, (11), 2279-2304. <https://doi.org/10.2147/IJN.S105016>
- Abdulmassih, R., Makadia, J., Como, J., Paulson, M., Min, Z., & Bhanot, N. (2016). Propionibacterium acnes: waktu menuju kepositifan dalam kultur bakteri standar dari berbagai lokasi anatomi. *Jurnal Penelitian Kedokteran Klinis*, 8 (12). <https://doi.org/10.14740/jocmr2753w>
- Ahad, A., Aqil, M., Kohli, K., Sultana, Y., & Mujeeb, M. (2013). Enhanced transdermal delivery of an anti-hypertensive agent via nanoethosomes: statistical optimization, characterization and pharmacokinetic assessment. *International journal of pharmaceutics*, 443(1-2), 26-38. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2013.01.011>
- Albash, R., Abdelbary, A. A., Refai, H., & El-Nabarawi, M. A. (2019). Use of transethosomes for enhancing the transdermal delivery of olmesartan medoxomil: in vitro, ex vivo, and in vivo evaluation. *International journal of nanomedicine*, 1953-1968. <https://doi.org/10.2147/IJN.S196771>
- Aldora, & Esterlina. (2019). Uji Antibakteri Sediaan Masker *Peel Off* Ekstrak Etanol Daun Alpukat (*Persea Americana Mill.*) Terhadap Bakteri *Staphylococcus Epidermidis* Sebagai Antijerawat, *Jurnal Mipa*, 8(3), 101-104. <https://doi.org/10.35799/jmuo.8.3.2019.25773>.
- Alifia S.P., Eli H., Anis Y., Chaerunisaa. (2021). Review Artikel: Metode Pembuatan Transfersom Sebagai Nanocarrier, *Jurnal Farmaka*, 19(2), 29-35.
- Altamimi, M. A., Hussain, A., AlRajhi, M., Alshehri, S., Imam, S. S., & Qamar, W. (2021). Luteolin-loaded elastic liposomes for transdermal delivery to

- control breast cancer: in vitro and ex vivo evaluations. *Pharmaceuticals*, 14(11), 1143. <https://doi.org/10.3390/ph14111143>
- Ambarwati, R., & Yulianita, Y. (2022). Formulasi Transfersom Ekstrak Daun Pandan Wangi (*Pandanus amaryllifolius*. R) dengan Variasi Konsentrasi Fosfolipid dan Tween 80 Sebagai Pembentuk Vesikel. *Lambung Farmasi, Jurnal Ilmu Kefarmasian*, 3(2), 261-267. <https://doi.org/10.31764/lf.v3i2.7630>
- Andriani, R., Muhammad H. M., Irmayani J., Vica A., Adryan F. (2021). Review Jurnal: Pemanfaatan Etosom Sebagai Bentuk Sediaan Patch *Journal Review: Utilization The Ethosome As A Pharmaceutical Patch. Farmasains*, 8 (1), 45-57. <https://doi.org/10.22236/farmasains.v8i1.5386>
- Annisa, V. (2020). Review Artikel: Metode untuk Meningkatkan Absorpsi Obat Transdermal. *Journal of Islamic Pharmacy*, 5(1), 18-27. <https://doi.org/10.18860/jip.v5i1.9157>
- Anusha *et al.* (2014). Encapsulation of Emulsifying Drug Delivery Systems (Sedds) of Lercanidipine Hydrochloride into Hard Gelatin Capsules, *International J. of Biopharmaceutics*, 5(2): 73-82. <https://doi.org/10.24198/ijpst.v10i2.33707>
- Anwar, E., Ramadon, D., & Ardi, GD (2018). Transethosome baru yang mengandung ekstrak daun teh hijau (*Camellia Sinensis* L. Kuntze) untuk meningkatkan pengiriman epigallocatechin gallate ke kulit: Formulasi dan uji penetrasi in vitro. *Int J Appl Pharm*, 10 (1), 1-4. <https://doi.org/10.5530/jyp.2018.2s.12>
- Apriani, EF, Rosana, Y., & Iskandarsyah, I. (2019). Formulasi, karakterisasi, dan pengujian in vitro krim berbasis etosom asam azelaic terhadap *Propionibacterium acnes* untuk pengobatan jerawat. *Jurnal teknologi & penelitian farmasi canggih*. 10 (2), 75. [https://doi.org/10.4103/japtr.JAPTR\\_289\\_18](https://doi.org/10.4103/japtr.JAPTR_289_18)
- Ascenso, A., *et al.* (2015). Development, characterization, and skin delivery studies of related ultradeformable vesicles: transfersomes, ethosomes, and transethosomes. *International journal of nanomedicine*, 10, 5837. <https://doi.org/10.2147/IJN.S86186>.
- Azizah N., Sagita E., & Iskandarsyah. (2017). In Vitro Penetration Tests Of Transethosome Gel Preparations Containing Capsaicin, *Internasional*

*Journal Of Applied Pharmaceutics*, 9(1), 117-119. [https://doi.org/10.22159/ijap.2017.v9s1.68\\_75](https://doi.org/10.22159/ijap.2017.v9s1.68_75)

- Badaring, D.R., Sari, S.P.M., Nurhabiba, S., Wulan, W., Lembang, A.R.L (2020). Uji Ekstrak Daun Maja (*Aegle marmelos* L.) terhadap Pertumbuhan Bakteri *Escherichia coli* dan *Staphylococcus aureus*, *Indonesian Journal of Fundamental Sciences*, 6(1), 17-26. <https://doi.org/10.26858/ijfs.v6i1.13941>
- Bajaj, K. J., Parab, B. S., & Shidhaye, S. S. (2021). Nano-transethosomes: a novel tool for drug delivery through skin. *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research*, 55(1), 51-59. <https://doi.org/10.5530/ijper.55.1s.33>
- Bolton, S. & Bon, C. 2004, *Pharmaceutical Statistics Practical and Clinical Applications*, Edisi IV, Marcel Dekker Inc, New York. <https://doi.org/10.1201/9780203912799>
- Bonita, N., Darusman, F., & Priani, S. E. (2021). Kajian Pustaka Sistem Penghantaran Etosom untuk Senyawa Bahan Alam yang Berkhasiat Antioksidan. *Prosiding Farmasi*, 7(2), 320-325. <http://dx.doi.org/10.29313/.v0i0.29165>
- Boukhers, I., *et al.* (2022). Nutrisi, Manfaat Kesehatan dan Sifat Fitokimia Singkong (Bunga manis) Daun Bersumber dari Tiga Negara (Reuni, Guinea, dan Kosta Rika), *Jurnal MDPI*, 11, 2-15.
- Chen, J., *et al.* (2013). Skin permeation behavior of elastic liposomes: Role Of formulation ingredients. *Expert opinion on drug delivery*, 10(6), 845-856. <https://doi.org/10.1517/17425247.2013.779252>
- Choi, S.S., Park, H.R., & Lee, K. (2021). Comparative Study of Rutin and Rutin Glycosides: Antioxidant Activity, Anti-inflammatory Effects, Effects on Platelet Aggregation and Blood Clotting, *Journal Antioxidant*, 10(11), 2-17. <https://doi.org/10.3390/antiox10111696>
- Chua, L. S., Lau, C. H., Chew, C. Y., & Dawood, D. A. S. (2019). Solvent Fractionation And Acetone Precipitation For Crude Saponins From *Eurycoma Longifolia* Extract. *Molecules*, 24(7), 1416.
- Departemen Kesehatan RI. 2000. *Materia Medika Indonesia*. Jilid Ke-8, Depkes RI, Jakarta Indonesia.

- Djajadisastra, J., Mun'im, A., & Dessy, N.P. (2009). Formulasi Gel Topikal dari Ekstrak Nerii Folium dalam Sediaan Anti Jerawat, *Jurnal Farmasi Indonesia*, 4(4), 210-216.
- El-Sharkawy & Mabrouk A. (2004). Cassava biology and physiology, *Plant molecular biology* 56, 481-501.
- Esposito, E., Calderan, L., Galvan, A., Cappellozza, E., Drechsler, M., Mariani, P., Pepe, A., Sguizzato, M., Vigato, E., Dalla Pozza, E., & Malatesta, M. 2022, Ex Vivo Evaluation of Ethosomes and Transethosomes Applied on Human Skin: A Comparative Study. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(23).
- Gadad, AP, Patil, AS, Singh, Y., Dandagi, PM, Bolmal, UB, & Basu, A. (2020). Pengembangan dan Evaluasi Transetosom yang Dimuat Flurbiprofen untuk meningkatkan Pengiriman Transdermal. *Indian J Pendidikan dan Penelitian Farmasi*, 54 (4), 954-62.
- Gede, I. P., Purwa Hita, A., Yudhistira, P., dkk. (2022). Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol 96% Daun Sambiloto (*Andrographis paniculata* (Burm.F.) Nees Terhadap *Propionibacterium acnes*. *MEDFARM: Jurnal Farmasi dan Kesehatan*, 11(1), 115–126.
- Hertian & Eka. R. (2017). Formulasi Hand Wash Gel Ekstrak Daun Kelor (*Moringa Oleifera* L.) Dan Uji Aktivitas Antibakteri Terhadap Bakteri *Staphylococcus Aureus*, *Fakultas Matematika ilmu Pengetahuan Alam*, Jakarta, Indonesia.
- Hicmah, H.N., Rise D., & Sri L. (2015). karakteristik Kelarutan Rutin Dari Ekstrak Air Daun Singkong (*Manihot esculenta* Crantz), *Jurnal mahasiswa farmasi*, 3(1), 1-7.
- Hidayah, N., Hisan, A.K., Solikin, A., Irawati, Mustikaningtyas, D. (2016), Uji Efektivitas Ekstrak *Sargassum Muticum* Sebagai Alternatif Obat Bisul Akibat Aktivitas *Staphylococcus aureus*, *Journal of Creativity Students*, 1(1), 1-9.
- Akib, N., Septiani, I., Zubaydah, W. O. S., & Halimahtussaddiyah, R. (2021). Preparasi Salbutamol Sulfat dalam Pembawa Vesikuler Etosom. *Majalah Farmasetika*, 6(2), 129-137.
- Jampa, M., Sutthanut K., Weerapreeyakul N., Tukummee W. (2022). Multiple Bioactivities of *Manihot esculenta* Leaves: UV Filter, Anti-Oxidation,

Anti-Melanogenesis, Collagen Synthesis Enhancement, and Anti-Adipogenesis, *Molecules*, 27(5), 2-17.

- Kalangi, S.J.R. (2013). Hispatofisiologi Kulit, *Jurnal Biomedik*, 5(3), 1-50.
- Kemenkes RI. (2017) *Farmakope Herbal Indonesia*, Edisi II, Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, Indonesia.
- Khan, I., Elhissi, A., Shah, M., Alhnan, M. A., & Ahmed, W. (2013). Liposome-Based Carrier Systems And Devices Used For Pulmonary Drug Delivery. In *Biomaterials and Medical Tribology*, 395-443.
- Kolarsick, P. A., Kolarsick, M. A., & Goodwin, C. (2011). Anatomy and physiology of the skin. *Journal of the Dermatology Nurses' Association*, 3(4), 203-213.
- Kumar, A., Pathak k., & Bali V. (2012). Ultra-adaptable nanovesicular systems: a carrier for systemic delivery of therapeutic agents, *Drug Discovery Today*, 17(22), 1233-1241.
- Kurnia A, P, W. (2019). Uji Aktivitas Fraksi Polar, Semipolar Dan Nonpolar Ekstrak Etanol Daun Singkong (Manihot esculenta, Crantz.) Sebagai Antibakteri Staphylococcus aureus, (Skripsi), Tulung Agung: Stikes Karya Putra Bangsa.
- Leksono, W. B., Pramesti, R., Santosa, G. W., & Setyati, W. A. (2018). Jenis Pelarut Metanol Dan N-Heksana Terhadap Aktivitas Antioksidan Ekstrak Rumput Laut Gelidium Sp. Dari Pantai Drini Gunungkidul–Yogyakarta. *Jurnal Kelautan Tropis*, 21(1), 9-16.
- Lestari, N.M.M., Yusa, N.M., Nocianitri., K.A. (2020). Pengaruh Lama Ekstraksi Menggunakan Ultrasonik Terhadap Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol Daun Tempuyung (Sonchus arvensis L.), *Jurnal Itepa*, 9(3), 321-326.
- Magani, A. K., Tallei, T. E., & Kolondam, B. J. (2020). Uji Antibakteri Nanopartikel Kitosan terhadap Pertumbuhan Bakteri Staphylococcus aureus dan Escherichia coli. *Jurnal Bios Logos*, 10(1), 7-12.
- Marchiano, V., Matos, M., López, M., Weng, S., Serrano-Pertierra, E., Luque, S., Gutiérrez, G. (2023). Nanovesikel sebagai pembawa vanilin untuk aplikasi antimikroba. *Membran*, 13 (1), 95.
- Mardiyanto, Fithri, N.A. & Raefty, W. (2018). Optimasi Formula Submikro Partikel Poly (Lactic-Co-Glycolic Acid) Pembawa Betametason Valerat

Dengan Variasi Konsentrasi Poly (Vinyl Alcohol) Dan Waktu Sonikasi, *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 5(1):55-65.

- McLaughlin, J., *et al.* (2019). Propionibacterium acnes and Acne Vulgaris: New Insights from the Integration of Population Genetic, Multi-Omic, Biochemical and Host-Microbe Studies, *Journal Microorganism*, 7(5), 128.
- Mishra, K.K., *et al.* (2019). Transethosomes and Nanoethosomes: Recent Approach on Transdermal Drug Delivery S, *Journal Nanomedicines*, 2, 33-54.
- Mita, S. R., Abdassah, M., Supratman, U., Shiono, Y., Rahayu, D., Sopyan, I., & Wilar, G. (2022). Nanoparticulate System for the Transdermal Delivery of Catechin as an Antihypercholesterol: In Vitro and In Vivo Evaluations. *Pharmaceuticals*, 15(9), 1142.
- Mollerup, S., *et al.* 2016, Propionibacterium Acnes: Disease-Causing Agent Or Common Contaminant Detection in Diverse Patient Samples By Next-Generation Sequencing, *J Clin Microbiol*, 54(4): 980-987.
- Moolakkadath, T., *et al.* (2018). Development of Transethosomes Formulation For Dermal Fisetin Delivery: Box–Behnken Design, Optimization, in vitro Skin Penetration, vesicles–skin Interaction and Dermatokinetic Studies, *Journal Nanomedis, Dan Bioteknologi*, 46, 755-765.
- Mursyid, A. M., Yuliawati, K. M., & Sadiyah, E. R. (2016). Uji Aktivitas Antifungi Ekstrak dan Fraksi Daun Kecapi (*Sandoricum koetja* (Burm. f.) Merr) Terhadap *Candida Albicans*. *Prosiding Farmasi*, 2(2), 803-810.
- Moreno-Trejo, M. B., Rodríguez-Rodríguez, A. A., Suarez-Jacobo, Á., Sánchez-Domínguez, M., & Suárez-Jacobo, A. (2019). Development of Nano-Emulsions of Essential Citrus Oil Stabilized with Mesquite Gum. In Nanoemulsions-Properties, *Fabrications and Applications*. IntechOpen.
- Mustarichie, R., Sulistyaningsih, S., & Runadi, D. (2020). Antibacterial activity test of extracts and fractions of cassava leaves (*Manihot esculenta* Crantz) against clinical isolates of *Staphylococcus epidermidis* and *Propionibacterium acnes* causing acne. *International journal of microbiology*, 2020, 3-9.
- Mutia, C., Fitriningsih S.P., Choerina R., (2017). Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Daun Singkong (*Manihot Esculenta* Crantz) Terhadap

- Baketri Eschericjia Coli Dan Staphylococcus Aureus Secara In Vitro, *Prosiding Farmasi*, 3(1), 14-19.
- Nagadevi, B., Kumar, K.S., Venkanna, P., Prabhakar, D., (2014). Formulation and Characteri sation of Tizanidine Hydrochloride Loaded Ethosomes Patch. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 6(4), 199–205.
- Nandure, H. P., Puranik, P., Giram, P., & Lone, V. (2013). Ethosome: A Novel Drug Carrier. *International journal of pharmaceutical research & allied sciences*, 2(3).
- Natsheh, H., & Touitou, E. (2020). Vesikel fosfolipid untuk pemberian molekul aktif melalui kulit/transdermal dan hidung: Pengaruh surfaktan dan alkohol pada fluiditas lapisan ganda lipidnya dan sifat peningkatan penetrasi. *Molekul* , 25 (13), 2959.
- Nazulis, Sabariah. (2013). Isolasi dan Karakterisasi Flavonoid dari Kulit Buah Manggis (*Garcinia mangostana L*). 2(2), 107–112.
- Nur Faedah. o., siti A. H. & Umi K. Y. (2013) Comparative Evaluation Of Organic And Inorganic Fertilizers On Total Phenolic, Total Flavonoid, Antioxidant Activity And Cyanogenic Glycosides In Cassava (*Manihot esculenta*), *African Journal Of Biotechnology*, 12(18), 2414-2421.
- Nurmahliati, H., Widodo, F., & Puspita, O. eka. (2020). Effect of Soy Lecithin and Sodium Cholate Concentration on Characterization Pterostilbene Transfersomes. *Pharmaceutical Journal of Indonesia*, 005(02), 109–115. <https://doi.org/10.21776/ub.pji.2020.005.02.7>
- Oktami, E., Lestari, F., & Aprilia, H. (2021). Studi Literatur Uji Stabilitas Sediaan Farmasi Bahan Alam. *Prosiding Farmasi*, 7(1), 72-77.
- Oliveira E. C., & Miglioranza, E. (2014). Anatomy of Cassava leaves. *European Scientific Journal*, 2, 167- 171.
- Pandey, A., Mittal, A., Chauhan, N., & Alam, S. (2014). Role of surfactants as penetration enhancer in transdermal drug delivery system. *Jurnal Mol Pharm Org Process Res*, 2(113), 2-7.
- Purnamaningsih, N., Kalor, H., & Atun, S. (2017). Uji aktivitas antibakteri ekstrak temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*) terhadap bakteri *Escherichia coli* ATCC 11229 dan *Staphylococcus aureus* ATCC 25923. *J Pen Sain*, 22(2), 140-142.



- Rachmawati, W., Yuliantini, A., & Saeful A. K. (2021). The Effect Of The Heating Process On Rutin Content In Cassava Leaves, *Jurnal Framasi Galenika* 8(2), 91-104.
- Rahma, S. A., Hidayat, A. F., & Darusman, F. (2022, July). Formulasi dan Karakterisasi Transfersom Andrografolid. *In Bandung Conference Series: Pharmacy* 2(2), 154-161.
- Rahmawati, R., *et al.* (2017). Morphological and physiological characters of cassava (*Manihot esculenta* Crantz) which wet tolerant, *UNEJ e-Proceeding*, 32-35.
- Rai, S., Pandey, V., & Rai, G. (2017). Transfersomes as versatile and flexible nano-vesicular carriers in skin cancer therapy: The state of the art. *Nano reviews & experiments*, 8(1), 2-18.
- Rakesh, R., & Anoop, K. R. (2012). Ethosomes for transdermal and topical drug delivery. *Int J Pharm Pharm Sci*, 4(3), 17-24.
- Ren, T., Xu, N., Cao, C., Yuan, W., Yu, X., Chen, J., & Ren, J. (2014). Preparation and therapeutic efficacy of polysorbate-80-coated amphotericin B/PLA-b-PEG nanoparticles. *Journal of Biomaterials Science Polymer Edition*, 20(10), 1369-1380.
- Resmi M., Sulistyaningsih, Runadi D. (2020). Antibacterial Activity Test of Extracts and Fractions of Cassava Leaves (*Manihot esculenta* Crantz) Against Clinical Isolates of *Staphylococcus Epidermidis* and *Propionibacterium Acnes* Causing Acne, *International Journal of Microbiology*, 20, 1-9.
- Rizki, SA, Latief, M., Fitriyaningsih, F., & Rahman, H. (2022). Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak N-heksan, Etil asetat, dan Etanol Daun Durian (*Durio zibethinus* Linn.) terhadap Bakteri *Propionibacterium acnes* dan *Staphylococcus epidermidis*, *Jurnal Kedokteran dan Kesehatan*, 10 (3), 442-457.
- Saraf, S., Jeswani, G., Kaur, C. D., dan Saraf, S. (2011). Development of novel herbal cosmetic cream with *Curcuma longa* extract loaded transfersomes for antiwrinkle effect. *African journal of pharmacy and pharmacology*, 5(8), 1054-1062.
- Sayogo, W. (2017). Potensi Dalethyne Terhadap Epitelisasi Luka pada Kulit Tikus yang Diinfeksi Bakteri MRSA. *Jurnal Biosains Pascasarjana*, 19(1), 68. <https://doi.org/10.20473/jbp.v19i1.2017.68-84>.

- Savitry, P. E., & Wathoni, N. (2018). Karakterisasi Efisiensi Penjerapan pada Nanopartikel Natrium Diklofenak dalam Sediaan Topikal. *Farmaka*, 16(2), 493-507.
- Seko, M., Sabuna, A. C., & Ngginak, J. (2021). Ajeran leaves ethanol extract (bidens pilosa l) as an antibacterial Staphylococcus aureus. *JBIO: jurnal biosains*, 7(1), 1-9.
- Shita, A. D. P., Meilawaty, Z., Rothschildi, D. P., Dharmayanti, A. W. S., & Hamzah, Z. (2021). The potential of cassava leaves extract in gingival fibroblasts of periodontitis of rats with ovarian dysfunction. *Padjadjaran Journal of Dentistry*, 33(3), 226-233.
- Shuwaili, Ahmed H., Bazigha K., & Alaa A. (2016). Optimization of Elastic Transfersomes Formulations for Transdermal Delivery of Pentoxifyline. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 1-14.
- Song, C. K., Balakrishnan, P., Shim, C. K., Chung, S. J., Chong, S., & Kim, D. D. (2012). A novel vesicular carrier, transethosome, for enhanced skin delivery of voriconazole: characterization and in vitro/in vivo evaluation. *Colloids and surfaces B: biointerfaces*, 92, 299-304.
- Srifiana, Y., Amalia, A., & Yusnia, Y. (2020). Stabilitas Fisik Transethosome Kurkumin yang Menggunakan Kombinasi Surfaktan Tween 60 dan Span 60. *jurnal ilmu kefarmasian indonesia*, 18(2), 184-191.
- Tao, H., *et al.* (2019). Identifikasi Dan Karakterisasi Senyawa Flavonoid Pada Daun Singkong (Manihot esculenta Crantz) Oleh HPLC/FTICR-MS. *Int. J. Food Prop*, 22 (1), 1134–1145.
- Yang, R., Wei, T., Goldberg, H., Wang, W., Cullion, K. & Kohane, D.S. (2017). Getting drugs across biological barriers, *Advanced Materials*, 29(37):1-25.
- Yusuf, S., & Antari, B., (2017). Kuersetin-3-o-Glikosida Rurin Dari Daun Ubi Karet (Manihot Glaziovii.M.A), *Jurnal penelitian sains*, 18, 1-8.
- Zahra, H., Mustika, A., & Debora K. (2018). Aktivitas Antibakteri Dan Perubahan Morfologi Dari Propionibacterium Acnes Setelah Pemberian Ekstrak Curcuma Xanthorrhiz, *Jurnal Biosains Pascasarjana*, 20(3), 160-169.
- Zubaydah, W. O. S., Andriani, R., Suryani, S., Indalifiani, A., Jannah, S. R. N., & Hidayati, D. (2023). Optimization of Soya Phosphatidylcholine and Tween 80 As A Preparation of Diclofenac Sodium Transfersome Vesicles Using

Design-Expert. *Jurnal Farmasi Galenika (Galenika Journal of Pharmacy)(e-Journal)*, 9(1), 86-102.

Zhang, Q.W., Lin, L.G., Ye, W.C. (2018). Techniques For Extraction And Isolation Of Natural Products: A Comprehensive Review. *Chinese Medicine (United Kingdom)*, 13(1), 1–26.