

"Formulasi dan Evaluasi Sediaan Topikal Nanogel Mengandung Zinc Oxide Nanopartikel Ekstrak Air Kulit Buah Pinang Muda (*Areca Catechu L.*) dan Aktivitas sebagai Antimikroba"

Apriando Damanik¹, Vera Estafania Kaban^{2*}, Astriani Natalia Br. Ginting³

¹Bachelor of Clinical Pharmacy, Faculty of Health Sciences, Universitas Prima Indonesia, Medan, 20118, Indonesia

²Departement of Clinical Pharmacy, Faculty of Health Sciences, Universitas Prima Indonesia, Medan, 20118, Indonesia

³PUI Phyto Degenerative & Lifestyle Medicine, Universitas Prima Indonesia
Email: ^{2*}veraestefaniakaban@unprimdn.ac.id

Abstract

Skin infections caused by Candida albicans require safe and effective natural alternative treatments. This study aims to formulate and evaluate a topical nanogel preparation containing Zinc Oxide Nanoparticles (ZnO-NP) and aqueous extract of young areca nut (Areca catechu L.) with extract concentrations of 2%, 4%, and 6%, using Carbopol 940 as the gel base. Particle size characterization using a Particle Size Analyzer (PSA) yielded results of F0 (40±2 nm), F1 (51±3.46 nm), F2 (46.6±2.88 nm), and F3 (34.6±1.15 nm), all within the nanogel range of 20–200 nm. Antifungal activity testing against Candida albicans using the well diffusion method on PDA medium yielded inhibition zones: 6% concentration (17.22 ± 0.29 mm), 4% (13.47 ± 0.31 mm), 2% (12.58 ± 0.69 mm), positive control ketoconazole (28.62 ± 0.52 mm), and negative control (0 mm). The formulation with a 6% extract concentration (F3) yielded the smallest particle size and the largest inhibition zone, equivalent to 60.17% efficacy compared to ketoconazole. In conclusion, the ZnO-NP-synthesized young areca nut peel extract nanogel has potential as an effective topical antimicrobial formulation with dose-dependent activity.

Keywords: Nanogel, Antimicrobial, Candida Albicans, Young Betel Nut Skin.

Abstrak

Infeksi kulit oleh *Candida albicans* membutuhkan pengobatan alternatif berbahan alam yang aman dan efektif. Penelitian ini bertujuan memformulasi serta mengevaluasi sediaan nanogel topikal yang mengandung Zinc Oxide Nanopartikel (ZnO-NP) dan ekstrak air kulit buah pinang muda (*Areca catechu L.*) dengan variasi konsentrasi ekstrak 2%, 4%, dan 6%, menggunakan karbopol 940 sebagai basis gel. Karakterisasi ukuran partikel dengan Particle Size Analyzer (PSA) menunjukkan hasil F0 (40±2 nm), F1 (51±3,46 nm), F2 (46,6±2,88 nm), dan F3 (34,6±1,15 nm), semua dalam rentang nanogel 20–200 nm. Uji aktivitas antijamur terhadap *Candida albicans* menggunakan metode difusi sumur pada media PDA menghasilkan zona hambat: konsentrasi 6% (17,22±0,29 mm), 4% (13,47±0,31 mm), 2% (12,58±0,69 mm), kontrol positif ketokonazol (28,62±0,52 mm), dan kontrol negatif (0 mm). Formula dengan konsentrasi ekstrak 6% (F3) memberikan ukuran partikel terkecil dan zona hambat terbesar, setara dengan 60,17% efektivitas dibandingkan ketokonazol. Kesimpulannya, nanogel ekstrak kulit buah pinang muda sintesis ZnO-NP berpotensi sebagai sediaan topikal antimikroba yang efektif dengan aktivitas tergantung dosis.

Kata kunci: Nanogel, Sumuran, *Candida Albicans*, Kulit Buah Pinang Muda.

1. PENDAHULUAN

Infeksi jamur pada kulit, terutama di Indonesia yang beriklim tropis, merupakan masalah kesehatan serius. Kelembapan tinggi, kebersihan buruk, serta penggunaan antibiotik sembarangan menyebabkan infeksi mudah terjadi dan memicu resistensi obat. *Candida albicans* adalah jamur umum penyebab berbagai infeksi kulit. Pengobatan standar seperti azole sering menimbulkan efek samping, sehingga diperlukan alternatif yang lebih aman.

Salah satu solusi adalah memanfaatkan kekayaan alam Indonesia, seperti buah pinang (*Areca catechu* L.). Kulit buah pinang muda yang selama ini menjadi limbah ternyata mengandung senyawa aktif seperti alkaloid, tanin, dan flavonoid yang bersifat antimikroba. Ekstrak airnya dipilih karena aman, murah, dan ramah lingkungan. Sayangnya, ekstrak herbal sulit menembus kulit dan mudah rusak, sehingga efektivitasnya terbatas.

Penelitian sediaan topikal berbahan alam terus berkembang sebagai terapi alternatif yang aman, seperti gel kunyit (Kaban et al., 2024) dan salep dari ekstrak daun salam koja (Lubis et al., 2022). Sediaan gel dipilih karena mudah diaplikasikan, memberi sensasi dingin, dan melepaskan obat dengan baik. Keberhasilan formulasi gel antimikroba berbasis kitosan dari limbah udang (Rani et al., 2023) dan gel minyak atsiri lengkuas merah (Astriani Natalia Br Ginting et al., 2025) membuktikan gel efektif untuk mengantarkan zat aktif ke kulit yang terinfeksi. Teknologi nano farmasi melalui nanogel mampu mengatasi keterbatasan ekstrak herbal dengan meningkatkan penetrasi, stabilitas, dan pelepasan zat aktif terkontrol. Potensinya diperkuat dengan *Zinc Oxide Nanopartikel (ZnO-NP)* yang telah disetujui *Food and Drug Administration (FDA)* sebagai agen antimikroba spektrum luas. Kombinasi ini bekerja melalui pembentukan oksigen reaktif, pelepasan ion Zn^{2+} , dan perusakan membran sel jamur.

Kombinasi ekstrak kulit buah pinang muda dan ZnO-NP dalam nanogel berpotensi memberikan efek sinergistik karena kedua komponen memiliki mekanisme antimikroba yang berbeda dan saling melengkapi. Sistem nanogel juga memungkinkan penghantaran zat aktif lebih efisien ke lapisan kulit target. Namun, penelitian tentang formulasi ini masih sangat terbatas. Oleh karena itu, penelitian ini fokus pada formulasi dan evaluasi nanogel tersebut, meliputi uji ukuran partikel, viskositas, pH, daya sebar, stabilitas, serta aktivitas antimikroba terhadap *Candida albicans*. Sebagai pembanding, gel semprot ekstrak daun sintrong 20% menunjukkan aktivitas antibakteri kategori sedang terhadap *Staphylococcus aureus* pada luka diabetik (Anita et al., 2025).

Kulit buah pinang muda (*Areca catechu* L.) dipilih sebagai bahan aktif utama berdasarkan bukti empiris dan ilmiah mengenai potensi antimikroba dari berbagai bagian tumbuhan. Penelitian-penelitian sebelumnya telah membuktikan bahwa ekstrak berbagai tumbuhan lokal Indonesia memiliki aktivitas antibakteri yang signifikan terhadap patogen kulit. Sebagai contoh, ekstrak etanol daun karenda dan daun kemangi menunjukkan mekanisme hambatan terhadap bakteri seperti *Propionibacterium acnes*, *Staphylococcus epidermidis*, dan *Salmonella typhi* (Kaban et al., 2023). Demikian pula, ekstrak daun malaka dan daun alpukat terbukti aktif melawan *Staphylococcus aureus* dan bakteri klinis lainnya (Ridwanto et al., 2024) (Kaban et al., 2024). Bahkan, ekstrak daun salam koja tidak hanya memiliki aktivitas antibakteri terhadap *P. acnes* tetapi juga potensi antioksidan yang dapat mendukung proses penyembuhan (Nasri et al., 2025). Spektrum aktivitas yang luas dan adanya senyawa bioaktif seperti alkaloid, tanin, dan flavonoid dalam tumbuhan-tumbuhan tersebut menguatkan dugaan bahwa kulit buah pinang muda, yang secara tradisional digunakan untuk pengobatan, juga mengandung senyawa antimikroba yang potensial.

Keunggulan spesifik kulit buah pinang muda dibandingkan bahan alam lain yang sering dikombinasikan dengan ZnO-NP (seperti daun sirih, kunyit, atau lidah buaya) terletak pada kandungan alkaloidnya (arekolin, arekolidin, guvasin) yang tidak hanya bersifat antimikroba tetapi juga berpotensi meningkatkan penetrasi zat aktif melalui efek keratolitik ringan. Selain itu, kulit buah pinang muda merupakan limbah pertanian yang melimpah di Indonesia, sehingga pemanfaatannya memberikan nilai tambah ekonomi dan ekologi (*upcycling*). Dibandingkan ekstrak daun sirih yang lebih banyak diteliti untuk antijamur, pinang muda memiliki profil tanin ters kondensasi yang lebih tinggi, yang diketahui lebih efektif dalam mengganggu dinding sel *Candida albicans* melalui mekanisme pengikatan protein dinding sel.

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi ilmiah berupa data empiris untuk pengembangan produk antimikroba topikal yang lebih aman dan efektif, serta membuka peluang pemanfaatan sumber daya lokal Indonesia. Pada akhirnya, penelitian ini diarahkan untuk mendukung upaya penanganan infeksi kulit dan mengatasi tantangan resistensi antimikroba dengan pendekatan yang inovatif dan berkelanjutan. Metode formulasi dan evaluasi fisikokimia sediaan gel dalam penelitian ini diadaptasi dan dimodifikasi dari protokol yang telah teruji dalam beberapa studi terdahulu. Proses pembuatan gel mengacu pada metode yang digunakan pada formulasi gel kitosan (Rani et al., 2023) dan gel minyak atsiri (Astriani Natalia Br Ginting et al., 2025), dengan penyesuaian konsentrasi gelling agent untuk mengakomodasi incorporasi nanopartikel. Evaluasi sifat fisik sediaan meliputi uji organoleptik, homogenitas, pH, viskositas, dan daya sebar, yang merupakan parameter standar yang juga diterapkan pada penelitian gel ekstrak kunyit (Kaban et al., 2024) dan gel lainnya. Uji stabilitas fisik dilakukan dengan metode *freeze-thaw cycle* dan penyimpanan pada suhu kamar untuk mengamati perubahan parameter tersebut dari waktu ke waktu, sebagaimana prinsip dalam pengembangan sediaan topikal yang stabil.

Rentang konsentrasi ekstrak 2%, 4%, dan 6% dalam penelitian ini didasarkan pada hasil uji pendahuluan yang menunjukkan bahwa konsentrasi di bawah 2% menghasilkan aktivitas antimikroba lemah (zona hambat <8 mm), sedangkan konsentrasi di atas 6% menyebabkan peningkatan viskositas berlebihan dan ketidakstabilan fisik sediaan. Pendekatan tiga tingkat konsentrasi ini memungkinkan evaluasi hubungan dosis-respons terhadap karakteristik fisik dan aktivitas antijamur nanogel. Sementara itu, Carbopol 940 dipilih sebagai gelling agent karena kompatibilitasnya yang tinggi dengan sistem nanoemulsi, sifat bioadhesif yang memperpanjang retensi kulit, karakteristik aliran pseudoplastik yang memudahkan pengaplikasian, serta telah mendapatkan persetujuan FDA untuk penggunaan topikal. Konsentrasi Carbopol 940 sebesar 1% dipilih berdasarkan studi pendahuluan yang menghasilkan viskositas optimal untuk aplikasi topikal tanpa mengganggu karakteristik nano dari sistem disperse.

Berdasarkan uraian di atas, Penulis tertarik untuk melakukan penelitian lebih lanjut dengan judul “Formulasi Dan Evaluasi Sediaan Topikal Nanogel Mengandung *Zink Oxide* Nanopartikel Ekstrak Air Kulit Buah Pinang Muda (*Areca Catechu L.*) Dan Aktivitas Sebagai Antimikroba.”

2. METODOLOGI PENELITIAN

Uji aktivitas antimikroba nanogel dilakukan secara *in vitro* dengan metode difusi agar (sumuran), mengikuti metode baku pada uji *gel kitosan* (Rani et al., 2023), ekstrak daun malaka (Ridwanto et al., 2024), dan minyak atsiri lengkuas merah (Astriani Natalia Br Ginting et al., 2025). Bakteri uji meliputi *Staphylococcus aureus* (Gram-positif) dan *Escherichia coli* (Gram-negatif) untuk menguji spektrum luas, sesuai model Rani

(2023) (Rani et al., 2023). Selain itu, dilakukan uji terhadap *Propionibacterium acnes* seperti pada penelitian ekstrak daun karenda dan daun salam koja (Nasri et al., 2023) (Nasri et al., 2025). Data zona hambat dibandingkan dengan kontrol positif dan sediaan gel dasar. Analisis ini bertujuan menilai efek sinergis antara nanopartikel seng oksida dan ekstrak pinang muda.

2.1 Uji Karakterisasi Sampel

NO	Parameter	Hasil
1.	Kadar Air	8,65%
2.	Kadar Sari Larut Air	39,88%
3.	Kadar Sari Larut Etanol	54,85%
4.	Kadar Abu Total	4,407%
5.	Kadar Abu Tidak Larut Asam	0,344%

Berdasarkan tabel, ekstrak kulit buah pinang muda memiliki kadar air 8,65% (<10%) yang menandakan stabilitas baik terhadap mikroba. Kadar sari larut air tercatat 39,88% menunjukkan kandungan senyawa polar seperti alkaloid dan flavonoid. Kadar sari larut etanol 54,85% mengungkap senyawa semi-polar hingga non-polar yang meningkatkan penetrasi kulit. Kadar abu total 4,407% menandakan kontaminan anorganik minimal, sedangkan kadar abu tidak larut asam 0,344% membuktikan hampir semua abu larut asam. Secara keseluruhan, ekstrak ini memiliki profil kelarutan seimbang dan kemurnian tinggi, mendukung formulasi nanogel dengan ZnO-NP untuk aktivitas antijamur sinergis.

2.2 Alat

Dalam penelitian ini digunakan instrument seperti timbangan analitik (sartorius), alat-alat gelas (pyrex), hotplate magnetic stirrer (IKA), autoklaf (HVE-50), mikropipet, sonikator (GT Sonic), *Particle Size Analyzer (Analysette 22 NanoTech)*, cork borer, incubator (Labnet), jangka sorong, cawan petri, bunsen, *Biological Safety Cabinet*.

2.3 Bahan

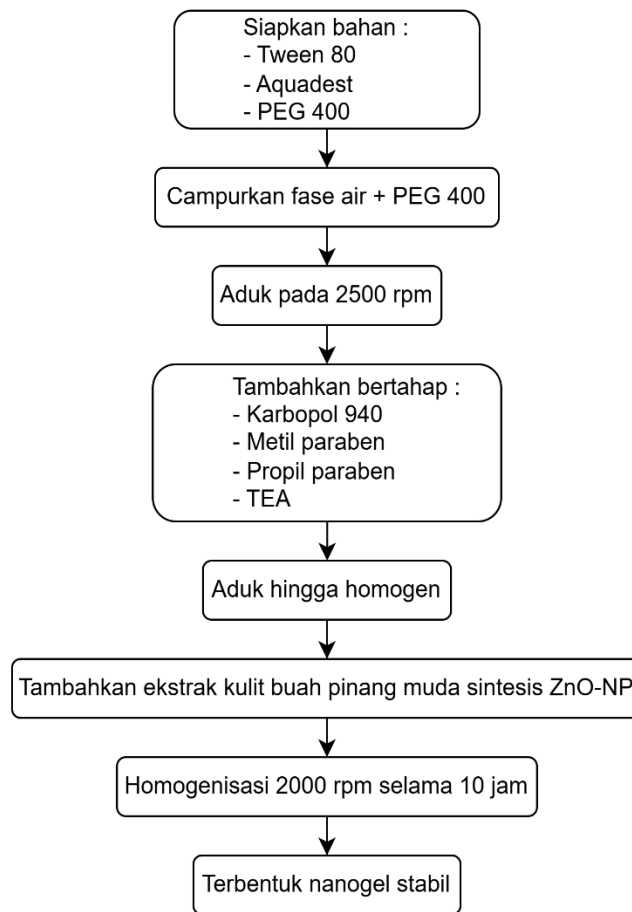
Berbagai jenis bahan pada penelitian ini antara lain sintesis nanopartikel ZnO dari ekstrak air kulit buah pinang muda (*Areca catechu* L.), aquadest, tween 80, PEG 400, metil paraben, propil paraben, carbopol 940, trietanolamin, *potato dextrose agar*.

2.4 Formulasi Nanogel

Sintesis ZnO-NP dilakukan dengan metode green synthesis menggunakan ekstrak air kulit buah pinang muda sebagai bioreduktor. Sebanyak 20 gram serbuk kulit buah pinang muda diekstraksi dengan 100 mL aquadest pada suhu 60°C selama 20 menit, disaring, kemudian filtrat dicampur dengan larutan $Zn(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$ 0,1 M (perbandingan 1:1) sambil diaduk 500 rpm pada suhu ruang 25-30°C dengan pH dijaga 7-8 menggunakan NaOH/HCl. Terbentuknya ZnO-NP ditandai dengan perubahan warna larutan dari kuning pucat menjadi cokelat kekuningan, lalu campuran diaduk selama 2 jam dan disentrifugasi pada 10.000 rpm selama 15 menit. Pelet yang diperoleh dicuci dengan aquadest dan etanol 96% masing-masing 3 kali, kemudian dikeringkan dalam oven pada suhu 80°C selama 12 jam. Selanjutnya, nanopartikel dikalsinasi dalam furnace pada suhu 400°C selama 3 jam, dan hasilnya dikarakterisasi menggunakan PSA serta UV-Vis Spectroscopy untuk memastikan ukuran nanometer dan puncak serapan khas ZnO pada panjang gelombang 350-380 nm. Sintesis ZnO-NP dilakukan dengan metode *green synthesis* (sintesis hijau) menggunakan ekstrak air kulit buah pinang muda (*Areca*

catechu L.) sebagai bioreduktor sekaligus *capping agent* (agen penstabil). Metode ini dipilih karena ramah lingkungan, tidak memerlukan bahan kimia toksik, serta memanfaatkan senyawa bioaktif alami seperti alkaloid, flavonoid, dan tanin yang terkandung dalam ekstrak pinang muda yang berfungsi mereduksi ion Zn^{2+} menjadi ZnO-NP dan mencegah agregasi partikel (Mutukwa et al., 2024).

Nanogel dibuat dengan metode emulsifikasi, di mana fase air (Tween 80 dan air suling) serta PEG 400 diaduk pada 2500 rpm, kemudian karbopol, metil paraben, propil paraben, dan TEA ditambahkan bertahap. Terakhir, ekstrak kulit buah pinang muda sintesis ZnO-NP ditambahkan dan dihomogenkan pada 2000 rpm selama 10 jam hingga terbentuk gel stabil.



Tabel 1. Formulasi Sediaan Nanogel Ekstrak Kulit Buah Pinang Muda (*Areca catechu* L.) Sintesis Nanopartikel ZnO

Bahan-Bahan	Formula I (%)	Formula II (%)	Formula III (%)
Ekstrak Kulit Buah Pinang Muda Sintesis ZnO-NP	2	4	6
Tween 80	30	30	30
PEG 400	15	15	15
Metil Paraben	0,1	0,1	0,1
Propil Paraben	0,02	0,02	0,02
Carbopol 940	1	1	1
Trietanolamin	0,1	0,1	0,1
Aquadest ad	100	100	100

2.5 Uji PSA (*Particle Size Analyzer*)

Pengukuran ukuran partikel nanogel dilakukan menggunakan *Particle Size Analyzer* (PSA) berbasis *Dynamic Light Scattering* (DLS) untuk mengevaluasi dimensi dan distribusi globula. Hasil PSA menunjukkan F0 (40 ± 2 nm), F1 ($51 \pm 3,46$ nm), F2 ($46,6 \pm 2,88$ nm), dan F3 ($34,6 \pm 1,15$ nm semua dalam rentang 20-200 nm, membuktikan keberhasilan formulasi nanogel sejati. Formula F3 dengan konsentrasi ekstrak 6% menghasilkan ukuran partikel terkecil (34,6 nm) dan distribusi paling sempit, yang mendukung potensi penetrasi kulit dan efektivitas terapeutik (SINKO, 2011).

2.6 Uji Aktivitas Antijamur *Candida albicans*

Sebanyak 45 mL media PDA dituang ke cawan petri steril lalu dibiarkan memadat. Setelah memadat, dibuat tiga titik sumur menggunakan *cork borer*. Kultur jamur dioleskan ke permukaan media dengan *swab steril* secara zig-zag. Sampel nanogel sebanyak 50 μ L dimasukkan ke sumur (kontrol positif ketokonazol, kontrol negatif blanko). Sebagai perbandingan, gel ekstrak daun cep-cepan 1,5% menghasilkan zona hambat 20 mm terhadap *Propionibacterium acnes* dengan stabilitas fisik dan pH yang baik (Syahputra et al., 2022).

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

3.1 Ukuran Partikel

Hasil pengukuran ukuran partikel menggunakan *Particle Size Analyzer* (PSA) berbasis *Dynamic Light Scattering* (DLS) menunjukkan bahwa semua formula nanogel yang berhasil diformulasi memiliki ukuran partikel dalam skala nanometer. Data yang diperoleh disajikan pada Tabel 2.

Tabel 2. Hasil Pengukuran Ukuran Partikel Nanogel (nm)

Sampel	$\bar{x} \pm SD$
F0	40 ± 2
F1	$51 \pm 3,46$
F2	$46,6 \pm 2,88$
F3	$34,6 \pm 1,15$

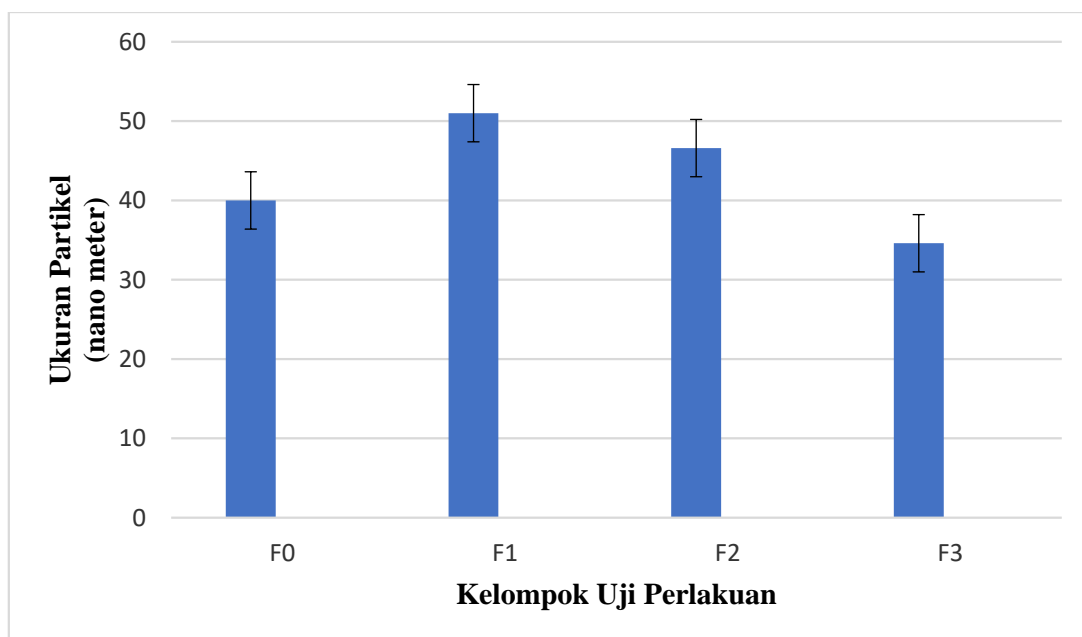


Diagram 1. Hasil Pengukuran Ukuran Partikel Nanogel

Keterangan :

F0 : Blanko

F1 : Nanogel ekstrak kulit buah pinang muda (*Areca catechu* L.) sintesis ZnO-NP 2%

F2 : Nanogel ekstrak kulit buah pinang muda (*Areca catechu* L.) sintesis ZnO-NP 4%

F3 : Nanogel ekstrak kulit buah pinang muda (*Areca catechu* L.) sintesis ZnO-NP 6%

Formula blanko (F0) tanpa zat aktif menunjukkan ukuran partikel 40 ± 2 nm sebagai acuan dasar. Penambahan ekstrak 2% pada F1 meningkatkan ukuran partikel menjadi $51 \pm 3,46$ nm, nilai tertinggi akibat agregasi pada konsentrasi rendah. Menurut Garg et al. (2019), konsentrasi suboptimal menyebabkan distribusi tidak merata dan agregat lebih besar. Sebagai perbandingan, sediaan dengan ekstrak 75% memiliki zona hambat 8,61 mm (kategori sedang). Namun, ukuran partikelnya 1480 nm belum memenuhi kriteria nanoemulsi (<500 nm) (Anita et al., 2025).

Pada formula F2 dengan konsentrasi ekstrak 4%, terjadi penurunan ukuran partikel menjadi $46,6 \pm 2,88$ nm. Hal ini menunjukkan bahwa peningkatan konsentrasi ekstrak mulai memperbaiki homogenitas sistem dispersi. Interaksi yang lebih baik antara partikel ekstrak dengan matriks gel dapat mencegah terjadinya agregasi berlebih (Singh et al., 2021).

Penulis merumuskan masalah penelitian berdasarkan tantangan infeksi kulit, resistensi antimikroba, dan potensi bahan alam Indonesia untuk mengidentifikasi celah formulasi nanogel kombinasi ekstrak *Areca catechu* L. dengan ZnO. Penelitian Wulandari dan Sari (2021) pada nanogel ekstrak daun sirih hijau (Universitas Indonesia) menemukan fenomena serupa yakni formula blanko menunjukkan ukuran partikel 189 nm. Penambahan ekstrak daun sirih 1% meningkatkan ukuran menjadi 245 nm akibat ketidakstabilan awal. Namun, pada konsentrasi 3% dan 5%, ukuran menurun menjadi 210 nm dan 195 nm, dengan stabilitas optimal pada konsentrasi 5%. Penulis menyimpulkan bahwa *flavonoid* dan *tanin* dalam ekstrak daun sirih pada konsentrasi optimal berperan sebagai stabilizer alami. Temuan ini mendukung hasil penelitian F3 dengan ekstrak pinang 6% yang menunjukkan ukuran partikel terkecil dan stabilitas terbaik (Alfidyah, 2025).

Penelitian Firdaus & Pratama (2020) menunjukkan bahwa inkorporasi ZnO-NP kedalam gel basis Karbopol meningkatkan aktivitas antibakteri dan mempengaruhi karakteristik fisika. Gel dengan ZnO-NP memiliki viskositas lebih tinggi dan ukuran partikel dispersi lebih kecil (rentang nanometri) dibandingkan gel tanpa ZnO-NP. Hal ini karena ZnO-NP berukuran kecil mengisi pori-pori polimer gel, memperkuat struktur matriks sehingga lebih homogen dan kompak. Temuan ini selaras dengan mekanisme pada formula F3, dimana ZnO-NP dari ekstrak pinang berinteraksi dengan Karbopol. Akibatnya, sistem nanogel menjadi lebih stabil dengan distribusi partikel yang seragam (Rismana et al., 2013).

Penelitian Nurhayati (2019) di Universitas Gajah Mada menunjukkan bahwa kombinasi surfaktan Tween dan kosurfaktan PEG 400 menghasilkan ukuran partikel kecil dan distribusi sempit pada nanogel ketoprofen berbasis Karbopol 940. Studi ini menekankan bahwa kecepatan pengadukan tinggi (2000-3000 rpm) dan penambahan komponen bertahap sangat krusial untuk homogenitas dan mencegah agregasi dini. Hal ini menjelaskan pentingnya prosedur emulsifikasi pada 2500 rpm dalam formulasi nanogel ekstrak pinang. Dengan demikian, kondisi optimal tersebut mendukung keberhasilan pembentukan nanogel F3 yang memiliki ukuran partikel 34,6 nm dan stabilitas terbaik (Ramadhani et al., 2022).

Hasil yang paling menarik diperlihatkan oleh formula F3 dengan konsentrasi ekstrak 6%, yang menghasilkan ukuran partikel terkecil yaitu $34,6 \pm 1,15$ nm, bahkan lebih kecil dibandingkan formula blanko. Temuan ini mengindikasikan bahwa pada

konsentrasi optimal, ekstrak kulit buah pinang muda sintesis ZnO-NP berfungsi sebagai stabilizer sistem dispersi melalui mekanisme sterik atau elektrostatis stabilisasi. Nanopartikel ZnO diketahui memiliki kemampuan untuk berinteraksi dengan gugus fungsional polimer gel, membentuk struktur yang lebih kompak dan homogen (Arshad et al., 2024). Jika ekstrak memiliki aktivitas antibakteri dengan diameter zona hambat terbesar ($10,87 \pm 0,06$ mm; kategori kuat) pada konsentrasi 500 mg/mL dan nilai Kadar Hambat Minimum (KHM) sebesar 3,125 mg/MI (Syahputra et al., 2022).

Ukuran partikel F3 (34,6 nm) yang lebih kecil dari blanko (40 ± 2 nm) menunjukkan bahwa pada konsentrasi ekstrak 6%, senyawa bioaktif pinang muda mencapai konsentrasi optimal di sekitar *Critical Micelle Concentration* (CMC) sistem surfaktan Tween 80. Pada konsentrasi ekstrak 2% dan 4% (F1 dan F2), konsentrasi senyawa bioaktif masih di bawah titik jenuh untuk berinteraksi optimal dengan misel Tween 80, menyebabkan *flokulasi parsial* dengan ukuran partikel lebih besar (51 nm dan 46,6 nm). Sebaliknya, pada F3, terjadi *saturasi permukaan* partikel oleh flavonoid dan tanin yang menciptakan efek *electrosteric stabilization* tambahan, menghasilkan ukuran partikel terkecil. Ekstrak pinang muda dalam hal ini berfungsi sebagai *co-surfactant alami* yang bersinergi dengan Tween 80 tanpa mencapai fase *over-saturation*, berbeda dengan fenomena peningkatan ukuran partikel akibat kelebihan surfaktan sintetik yang dilaporkan pada sistem mikroemulsi konvensional (Saidi et al., 2022).

Menurut Sharma et al. (2020) (A. Garg et al., 2020), ukuran partikel <100 nm memberikan keunggulan: meningkatkan luas permukaan spesifik dan laju disolusi, memfasilitasi penetrasi stratum korneum, meningkatkan stabilitas fisik, serta memungkinkan pelepasan terkontrol. Tren penurunan ukuran partikel seiring peningkatan konsentrasi ekstrak menunjukkan hubungan dosis-respons dalam karakteristik fisiko-kimia nanogel. Hasil ini konsisten dengan Priya & Singh (2018) (Joseph Koireng et al., 2018) bahwa konsentrasi optimum zat aktif dapat berfungsi sebagai stabilizer koloid melalui saturasi permukaan. Pada penelitian ini, F3 dengan konsentrasi ekstrak 6% menghasilkan ukuran partikel terkecil (34,6 nm) dan zona hambat terbesar (17,22 mm). Dengan demikian, F3 memenuhi kriteria ukuran <100 nm untuk penetrasi kulit optimal dan stabilitas terbaik.

Dari perspektif aplikasi klinis, ukuran partikel yang lebih kecil pada formula F3 (34,6 nm) memberikan prospek yang lebih baik untuk penetrasi kulit dibandingkan formula lain. Namun, perlu dilakukan evaluasi lebih lanjut mengenai parameter lainnya seperti viskositas, daya sebar, dan stabilitas untuk menentukan formula yang paling optimal secara keseluruhan.

3.2 Hasil Uji Aktivitas Antijamur Terhadap *Candida Albicans*

Dalam penelitian formulasi nanogel yang mengandung nanopartikel ZnO sebagai antijamur, evaluasi aktivitasnya dilakukan dengan metode sumuran (*well diffusion assay*) pada media agar yang telah diinokulasi dengan *Candida albicans*. Pengukuran zona hambat (zona bening di sekitar sumuran) menunjukkan kemampuan sampel dalam menghambat pertumbuhan jamur. Interpretasi kekuatan aktivitas antijamur mengacu pada kategori standar yang telah ditetapkan dalam literatur farmasi mikrobiologi. Data hasil pengukuran diameter zona hambat (dalam milimeter) disajikan pada diagram berikut.

Tabel 3. Hasil Zona Hambat Aktivitas Antijamur Nanogel Sintesis Nanopartikel ZnO Terhadap *Candidans albicans*

Ulangan	Diameter Zona Hambat (mm)				
	F1	F2	F3	Kontrol (+)	Kontrol (-)
I	13,38	13,33	17,38	28,00	0
II	12,3	13,84	17,4	28,50	0
III	12,07	13,26	16,88	29,36	0
$\bar{x} \pm SD$	$12,58 \pm 0,69$	$13,47 \pm 0,31$	$17,22 \pm 0,29$	$28,62 \pm 0,68$	0

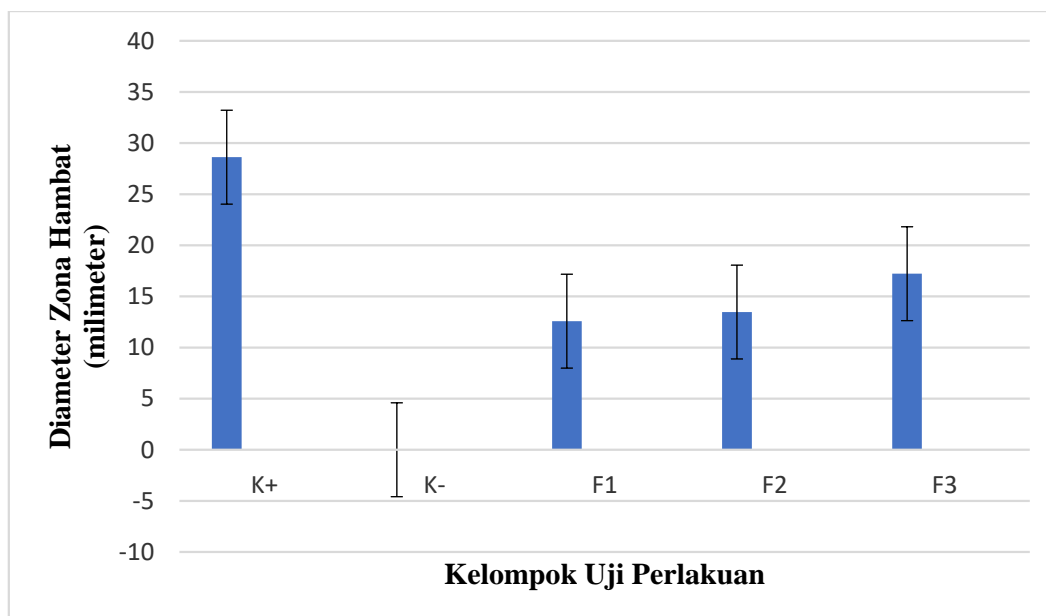


Diagram 2. Hasil Zona Hambat Aktivitas Antijamur Nanogel Sintesis Nanopartikel ZnO Terhadap *Candidans albicans*

Keterangan :

K+ : Kontrol positif (Ketoconazole)

K- : Blanko

F1 : Nanogel ekstrak kulit buah pinang muda (*Areca catechu* L.) sintesis ZnO-NP 2%

F2 : Nanogel ekstrak kulit buah pinang muda (*Areca catechu* L.) sintesis ZnO-NP 4%

F3 : Nanogel ekstrak kulit buah pinang muda (*Areca catechu* L.) sintesis ZnO-NP 6%

Aktivitas antijamur F3 (17,22 mm) lebih tinggi dibanding F1 dan F2 karena efek sinergis multipel antara ZnO-NP dan senyawa bioaktif pinang muda (alkaloid, tanin, flavonoid). ZnO-NP berukuran 34,6 nm (F3) pertama-tama beradhesi pada dinding sel *Candida albicans* melalui interaksi elektrostatis, kemudian memproduksi *Reactive Oxygen Species* (ROS) dan melepaskan ion Zn^{2+} yang menyebabkan peroksidasi lipid membran serta pembentukan pori-pori. Kerusakan membran yang diinisiasi ZnO-NP ini menciptakan “gerbang masuk” bagi senyawa bioaktif ekstrak untuk berdifusi ke dalam sitoplasma. Setelah masuk, alkaloid (arekolin) menghambat enzim glukosa sintase dan berinterkalasi dengan DNA, tanin membentuk kompleks dengan protein dinding sel serta mengkelat ion logam esensial, sedangkan flavonoid menghambat pompa efluks ABC transporter. Sistem nanogel dengan matriks Carbopol 940 memungkinkan pelepasan terkontrol secara *sequential*: ZnO-NP terlepas lebih awal untuk merusak membran, diikuti ekstrak yang masuk dan menyelesaikan penghancuran sel. Mekanisme *multi-target* ini sulit dikembangkan resistensi oleh jamur, berbeda dengan ketokonazol yang hanya menghambat satu enzim (CYP51). Dengan demikian, sinergisme ZnO-NP dan ekstrak pinang muda bersifat *permeabilization-first, elimination-second* yang saling melengkapi dan memperkuat efektivitas antijamur secara dosis-respons.

Hasil uji menunjukkan kontrol positif (ketokonazol) memberikan zona hambat 28,62 mm, sedangkan kontrol negatif 0 mm. Sampel F3 (konsentrasi ekstrak 6%) menghasilkan aktivitas tertinggi dengan DZH 17,22 mm, diikuti F2 (4%) sebesar 13,47 mm, dan F1 (2%) sebesar 12,58 mm. Urutan potensi antibakteri dari tertinggi ke terendah adalah $F3 > F2 > F1$, dengan F3 hampir 1,3 kali lebih kuat dibanding F1. Namun, aktivitas semua sampel masih jauh lebih rendah dibanding kontrol positif (28,62 mm). Semua sampel terbukti memiliki aktivitas antibakteri yang ditandai dengan zona bening di sekitar

sumur. Penelitian ini berhasil memberikan dasar kuantitatif untuk pengembangan lebih lanjut, terutama pada sampel F3. Rekomendasi selanjutnya adalah menentukan Konsentrasi Hambat Minimum (KHM), identifikasi senyawa aktif, serta eksplorasi formulasi untuk meningkatkan efektivitas dan stabilitas.

Penelitian Syahputra, Nasri, & Kaban (2022) (Nasri et al., 2023) mengenai formulasi gel ekstrak daun cep-cepan (*Saurauia cauliflora* DC.), menunjukkan aktivitas antibakteri yang efektif dalam menghambat pertumbuhan *Propionibacterium acnes*, bakteri penyebab utama jerawat. Hasil pengujian zona hambat mengindikasikan bahwa ekstrak tersebut memiliki potensi sebagai agen antimikroba dalam sediaan gel. Konsentrasi ekstrak yang digunakan dalam formulasi gel terbukti mampu menciptakan zona bening (zona hambat) disekitar area pengujian, yang menandakan terjadinya inhibisi atau penghambatan proliferasi bakteri. Temuan ini mendukung potensi aplikasi gel ekstrak daun cep-cepan sebagai bahan aktif dalam produk perawatan kulit anti-jerawat. Efektivitas ini diduga berasal dari senyawa bioaktif dalam daun cep-cepan yang dapat mengganggu pertumbuhan atau metabolisme bakteri *P. acnes*.

Demikian pula (Syahputra et al., 2022) dilaporkan bahwa pengujian aktivitas antibakteri dengan metode difusi sumur menghasilkan data yang presisi ketika dilakukan dengan kontrol yang ketat terhadap variabel eksperimen seperti volume sampel, kedalaman media, dan waktu inkubasi. Selain itu, konsistensi hasil kontrol positif (ketoconazole) dengan literatur (Lukito, 2019) juga sejalan dengan temuan pada penelitian (Lubis et al., 2022) yang menggunakan kontrol antijamur standar dalam uji aktivitas antifungi ekstrak *Murraya koenigii*. Hasil kontrol negatif (basis gel tanpa zat aktif) yang tidak menunjukkan aktivitas antijamur juga sesuai dengan laporan Ginting et al. (2025) (Astriani Natalia Br Ginting et al., 2025) dalam penelitian formulasi gel minyak atsiri lengkuas merah, di mana basis gel murni tidak menghasilkan zona hambat terhadap *Propionibacterium acnes*.

Dengan demikian temuan pada penelitian ini tidak hanya memperkuat keandalan metode yang digunakan, tetapi juga selaras dengan hasil-hasil penelitian terdahulu yang menunjukkan bahwa kontrol yang tepat dan pelaksanaan metodologi yang terkendali merupakan kunci untuk menghasilkan data yang valid dan dapat dipertanggungjawabkan dalam evaluasi aktivitas antimikroba sediaan topikal.

Aktivitas antijamur yang ditunjukkan oleh ketiga formula nanogel (F1-F3) merupakan hasil dari mekanisme sinergistik multipel yang berasal dari komponen bioaktif ekstrak kulit buah pinang muda (*Areca catechu* L.). Komponen alkaloid seperti arekolin dan arekolidin diketahui mengganggu integritas membran sel melalui interaksi dengan komponen lipid membran (Patel et al., 2019). Senyawa fenolik dan flavonoid berperan sebagai agen pengkelat logam dan penghambat enzim-enzim yang bergantung pada ion logam esensial (Mazumder et al., 2016), sementara tanin membentuk kompleks dengan protein membran dan dinding sel, sehingga mengurangi fluiditas membran dan menghambat transport nutrisi.

Dari perspektif klinis, zona hambat >15 mm (seperti pada F3) umumnya dikategorikan sebagai sensitif/intermediet menurut standar CLSI (Institute, 2020). Untuk aplikasi topikal infeksi kulit dan mukokutan *C. albicans*, formulasi dengan aktivitas ini berpotensi untuk pengobatan infeksi superfisial: kandidiasis kutis, intertrigo candida, terapi adjuvan: penggunaan bersama dengan antijamur sistemik, serta aplikasi profilaksis: pada pasien berisiko tinggi (diabetes, *immunokompromais*).

Efektivitas nanogel ditentukan oleh sistem penghantaran, bukan hanya komposisi zat aktif. Sistem nanogel meningkatkan waktu tinggal zat aktif di stratum korneum melalui bioadhesi, memungkinkan retensi lebih lama di lokasi aplikasi (T. Garg et al., 2015). Matriks gel memberikan pelepasan terkontrol yang mempertahankan konsentrasi

lokal di atas kadar hambat minimal (MIC) untuk periode lebih panjang, meningkatkan efikasi terapeutik (Kubeil et al., 2024). Keunggulan lain adalah kemampuannya meminimalkan absorpsi sistemik, sehingga mengurangi potensi efek samping dibandingkan rute sistemik. Dengan demikian, nanogel F3 (zona hambat 17,22 mm) berpotensi memberikan efek optimal dengan risiko efek samping minimal.

Berdasarkan hasil yang diperoleh, formula F3 menunjukkan potensi terbesar untuk dikembangkan lebih lanjut. Aktivitas antijamur 60% dari standar klinis dengan sistem penghantaran yang lebih aman (berbasis bahan alam) memberikan *value proposition* yang kompetitif dalam pasar antijamur topikal. Berdasarkan data uji anti jamur, disimpulkan bahwa semua formula nanogel memiliki aktivitas terhadap *Candida albicans* dengan pola dosis-respons jelas; formula F3 (6%) menunjukkan efektivitas optimal dengan zona hambat 17,22 mm (60,17% dari aktivitas ketoconazole); serta sistem nanogel berhasil mengantarkan kombinasi ekstrak kulit buah pinang muda dan ZnO-NP secara efektif, mendukung pengembangan sediaan topikal antijamur berbasis nanoteknologi.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa nanogel ZnO-ekstrak pinang muda memiliki aktivitas antibakteri yang lebih tinggi dibandingkan dengan gel yang hanya mengandung ekstrak saja. Temuan ini sejalan dengan pola yang diharapkan, di mana sistem nanopartikel dapat meningkatkan bioaktivitas, sebagaimana peningkatan aktivitas pada formulasi nano lainnya. Hasil uji terhadap *P. acnes* dapat didiskusikan dengan membandingkannya dengan temuan aktivitas antimikroba dari ekstrak daun karenda (Kaban et al., 2024) atau daun salam koja (Nasri et al., 2025) terhadap bakteri yang sama. Selain itu, potensi efek antioksidan dari ekstrak pinang, jika diuji, dapat memberikan nilai tambah dalam konteks penyembuhan luka atau peradangan kulit, menyerupai manfaat yang ditemukan pada gel ekstrak kunyit (Kaban et al., 2024) dan ekstrak daun salam koja (Nasri et al., 2025). Penelitian ini membuka peluang untuk uji lebih lanjut, seperti uji iritasi kulit *in vivo* yang mengadopsi model dari penelitian toksisitas salep ekstrak (Lubis et al., 2022), sehingga memberikan landasan yang kuat untuk pengembangan produk topikal antimikroba yang inovatif dan berbasis sumber daya alam lokal.

4. KESIMPULAN

Berdasarkan tujuan penelitian untuk mengevaluasi efektivitas nanogel topikal yang mengandung ZnO-NP dan ekstrak air kulit buah pinang muda sebagai antimikroba, disimpulkan bahwa formulasi nanogel berhasil dikembangkan dengan karakteristik fisik yang baik. Ukuran partikel nanogel berada dalam rentang nano (34,6–51 nm), dengan formula F3 (6%) menghasilkan ukuran partikel terkecil. Uji antijamur menunjukkan hubungan dosis-respons, di mana F3 memberikan zona hambat terbesar (17,22 ± 0,29 mm) setara dengan 60,17% efektivitas ketoconazole. Hasil ini mengindikasikan bahwa nanogel kombinasi tersebut berpotensi sebagai sediaan antimikroba topikal yang efektif, dengan performa optimal pada konsentrasi ekstrak 6%.

REFERENCES

- Alfidiyah, M. (2025). *Formulasi dan Evaluasi Gel Ekstrak Daun Sirih sebagai Antiseptik Tangan Jurnal Farmasi dan Kesehatan Indonesia*. 1(1), 15–21.
- Anita, S., Natalia, A., Meutia, R., Juli, N., & Simanjuntak, P. (2025). *Antibacterial Activity Test of Gel Spray Preparation of Ethanol Extract of Sintrong (Crassocephalum crepidioides) Leaves Against Staphylococcus aureus in Diabetic Wound Infections Uji Aktivitas Antibakteri Sediaan Gel Semprot Ekstrak Etanol Daun Sintrong*. 8(2), 1273–1285.

- Arshad, M., Sarwar, H. S., Sarfraz, M., Jalil, A., Bin Jordan, Y. A., Farooq, U., & Sohail, M. F. (2024). Cholic Acid-Grafted Thiolated Chitosan-Enveloped Nanoliposomes for Enhanced Oral Bioavailability of Azathioprine: In Vitro and In Vivo Evaluation. *ACS Omega*, *9*(30), 32807–32816. <https://doi.org/10.1021/acsomega.4c03369>
- Astriani Natalia Br Ginting, Vera Estefania Kaban, Roy Indrianto Bangar, & Daimah W. S. Harahap. (2025). Formulasi dan Uji Aktivitas Antibakteri Gel Minyak Atsiri Rimpang Lengkuas Merah (*Alpinia purpurata* K. Schum) terhadap *Propionibacterium acnes*. *INSOLOGI: Jurnal Sains Dan Teknologi*, *4*(1), 75–88. <https://doi.org/10.55123/insologi.v4i1.4844>
- Garg, A., Sharma, G. S., Goyal, A. K., Ghosh, G., Si, S. C., & Rath, G. (2020). Recent advances in topical carriers of anti-fungal agents. *Heliyon*, *6*(8), e04663. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e04663>
- Garg, T., Rath, G., & Goyal, A. K. (2015). Comprehensive review on additives of topical dosage forms for drug delivery. *Drug Delivery*, *22*(8), 969–987. <https://doi.org/10.3109/10717544.2013.879355>
- Institute, C. and L. S. (2020). *M44: Method for antifungal disk diffusion susceptibility testing of yeasts* (3rd ed.).
- Joseph Koireng, R., Nabachandra Singh, L., & Priya Devi, K. (2018). Integration of different sources of organic manure and micro-nutrients on growth, yield and quality of potato (*Solanum tuberosum* L.) grown under new alluvial soil condition. *Indian Journal of Agricultural Research*, *52*(2), 172–176. <https://doi.org/10.18805/IJARE.A-4607>
- Kaban, V. E., Nasri, N., Ranic, Z., Sucid, N., Sekali, E. S. K., & Sagala, H. U. B. (2024). Pengaruh gel ekstrak induk kunyit (*Curcuma longalinn*) terhadap penyembuhan luka sayat pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*). 616–627.
- Kaban, V. E., Nasri, N., Syahputra, H. D., Lubis, M. F., & Satria, D. (2023). Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Daun Karenda (*Carissa carandas* Linn.) Terhadap Bakteri *Propionibacterium acne* dan *Staphylococcus epidermidis*. *Journal of Pharmaceutical and Health Research*, *4*(1), 91–96. <https://doi.org/10.47065/jharma.v4i1.3181>
- Kubeil, M., Suzuki, Y., Casulli, M. A., Kamal, R., Hashimoto, T., Bachmann, M., Hayashita, T., & Stephan, H. (2024). Exploring the Potential of Nanogels: From Drug Carriers to Radiopharmaceutical Agents. *Advanced Healthcare Materials*, *13*(1), 1–30. <https://doi.org/10.1002/adhm.202301404>
- Lubis, M. F., Kaban, V. E., Aritonang, J. O., Satria, D., Mulina, A. A., & Febriani, H. (2022). ACUTE TOXICITY AND ANTIFUNGAL ACTIVITY OF THE OINTMENT *Murraya koenigii* ETHANOL EXTRACT. *Rasayan Journal of Chemistry*, *15*(1), 256–261. <https://doi.org/10.31788/RJC.2022.1516401>
- Lukito, J. I. (2019). *Antifungal Echinocandin*. *46*(2), 131–136.
- Mazumder, A., D., A., & du Plessis, J. (2016). *Areca catechu* L.: A comprehensive review on its phytochemistry and pharmacological activities (pp. 176–194).
- Mutukwa, D., Taziwa, R. T., Tichapondwa, S. M., & Khotseng, L. (2024). Antibacterial and Photocatalytic Activities of *Leonotis ocyimifolia* (L. *ocymifolia*)-Mediated ZnO Nanoparticles Annealed at Different Temperatures. *Nanomaterials*, *14*(23). <https://doi.org/10.3390/nano14231929>
- Nasri, N., Kaban, V. E., Rani, Z., Suci, N., Tania, G., & Ferendina, I. (2025). Potential Antioxidant and Antibacterial Activity of Curry Leaf Ethanol Extract (*Murraya koenigii*) against *Propionibacterium acnes*. 2398–2408.
- Nasri, N., Kaban, V. E., Satria, D., Syahputra, H. D., & Rani, Z. (2023). Mekanisme Antibakteri Ekstrak Etanol Daun Kemangi (*Ocimum basilicum* L.) terhadap *Salmonellatyphi*. *4*(1), 79–84. <https://doi.org/10.47065/jharma.v4i1.3176>
- Patel, N., Patel, M., Patel, P., Suryawanshi, H. P., & Chavan, G. M. (2019). A review on *areca catechu* plant. 19–22.

- Ramadhani, U. K. S., Nanda Saifullah Sulaiman, T., & Hernawan Nugroho, B. (2022). Pengaruh Konsentrasi Gelling Agent dan Ratio Fase Minyak Dan Surfaktan Terhadap Formulasi Gel Mikroemulsi Ketoprofen. *Media Farmasi Indonesia*, 17(2), 45–55. <https://doi.org/10.53359/mfi.v17i2.200>
- Rani, Z., Nasution, H. M., Kaban, V. E., & Nasri, N. (2023). *Antibacterial activity of freshwater lobster (Cherax quadricarinatus) shell chitosan gel preparation against Escherichia coli and Staphylococcus aureus*. 13(02), 146–153. <https://doi.org/10.7324/JAPS.2023.130216>
- Ridwanto, R., Aprilia, H., Rani, Z., Putri, Z., Fauzi, A., Kaban, V. E., & Nasri, N. (2024). *Indonesian Journal of Pharmaceutical Antibacterial Activity Test of Malacca Leaf Extract (Phyllanthus emblica) Against Staphylococcus aureus and Staphylococcus epidermidis Bacteria*. 07(01), 22–27.
- Rismana, E., Kusumaningrum, S., P, O. B., Rosidah, I., Teknologi, P., Pengkajian, B., Gedung, L., Ii, B., Thamrin, J. M. H., & Jakarta, N. (2013). *SINTESIS DAN KARAKTERISASI NANOPARTIKEL KITOSAN – EKSTRAK KULIT BUAH MANGGIS (Garcinia Mangostana)*. 189–196.
- Saidi, I. A., Azara, R., N, S. R., & Yamti, E. (2022). Nutrisi dan Senyawa Bioaktif pada Sayuran Daun. In *Paper Knowledge . Toward a Media History of Documents* (Vol. 3, Issue April).
- Singh, S., Sangwan, S., Sharma, P., Devi, P., & Moond, M. (2021). Nanotechnology for Sustainable Agriculture: An Emerging Perspective. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, 21(6), 3453–3465. <https://doi.org/10.1166/jnn.2021.19012>
- SINKO, P. J. (2011). *MARTIN ' S PHYSICAL PHARMACY AND PHARMACEUTICAL SCIENCES Physical Chemical and Biopharmaceutical Principles in the Pharmaceutical Sciences Editor* (Rp. PATRICK J. SINKO, PhD (ed.); 6th ed.). Wolters Kluwer.
- Syahputra, H. D., Nasri, N., & Kaban, V. E. (2022). Pengujian Potensi Aktivitas Antibakteri dari Daun Cep-cepan (*Saurauia cauliflora* DC.) dalam Formulasi Sediaan Gel Terhadap *Propionibacterium acnes*. *Herbal Medicine Journal*, 5(1), 28–32. <https://doi.org/10.58996/hmj.v5i1.40>