

OPTIMASI CMC NA DAN GLISERIN PADA FORMULA GEL EKSTRAK ETANOL DAUN KERSEN (*Muntingia calabura L.*) DAN UJI AKTIVITAS ANTIBAKTERI TERHADAP *Staphylococcus aureus*

*Optimization of CMC Na and Glycerin in The Gel Formula of Cherry Leaf Ethanol Extract
(Muntingia calabura L.) and Antibacterial Activity Test Against Staphylococcus aureus*

Salsabila Putri Handayani¹, Nuraini Ekawati^{1*}, Isworo Rukmi¹

¹Program Studi Farmasi, Universitas Diponegoro

*Corresponding author : nuraini.ekawati@fk.undip.ac.id

ABSTRAK

Ulkus diabetik diabetes mellitus berupa luka terbuka pada permukaan kulit dan adanya kematian jaringan tubuh. Bakteri patogen paling utama ditemukan pada ulkus diabetik, yaitu *Staphylococcus aureus*. Daun kersen (*M. calabura L.*) mengandung senyawa metabolit sekunder berpotensi sebagai agen antibakteri dan ekstrak etanol 70% daun kersen (*M. calabura L.*) memiliki aktivitas antibakteri terhadap *S. aureus*. Gel mengandung komponen air lebih tinggi dibandingkan sediaan topikal lainnya. CMC Na dan gliserin digunakan sebagai *gelling agent* dan humektan. Penelitian ini bertujuan untuk menentukan formula terbaik untuk sediaan gel ekstrak etanol 70% daun kersen (*M. calabura L.*) dengan variasi konsentrasi CMC Na dan gliserin yang memiliki karakteristik fisik gel dan aktivitas antibakteri yang baik terhadap *S. aureus*. Simplisia daun kersen dimaserasi dengan etanol 70%, kemudian maserat dikentalkan dengan *rotary evaporator*. Gel diformulasikan dengan memvariasikan konsentrasi CMC Na dan gliserin, lalu dikarakterisasi fisik dan uji aktivitas antibakteri. Penentuan formula optimum menggunakan *design expert*. Hasil yang didapatkan yaitu variasi konsentrasi CMC Na dan gliserin berpengaruh signifikan pada pH, daya lekat, dan daya sebar, tetapi tidak berpengaruh signifikan pada aktivitas antibakteri terhadap *S. aureus*. Formula optimum gel ekstrak etanol daun kersen adalah kombinasi konsentrasi CMC Na 2,234% dan gliserin 11,766%.

Kata kunci : *Design expert*, Diabetes, Ulkus diabetic, *S.aureus*

ABSTRACT

Diabetic ulcers of diabetes mellitus are open wounds on the skin surface and tissue death. The main pathogenic bacteria found in diabetic ulcers is *Staphylococcus aureus*. Kersen (*M. calabura L.*) leaves contain secondary metabolite compounds with potential as antibacterial agents and 70% ethanol extract of kersen (*M. calabura L.*) leaves has antibacterial activity against *S. aureus*. The gel contains a higher water component than other topical preparations. CMC Na and glycerin are used as *gelling agents* and humectants. This study aims to determine the best formula for gel preparation of 70% ethanol extract of kersen (*M. calabura L.*) leaves with varying concentrations of CMC Na and glycerin that has good physical characteristics of the gel and antibacterial activity

against *S. aureus*. Kersen leaf symplisia was macerated with 70% ethanol, then the macerate was thickened with a rotary evaporator. The gel was formulated by varying the CMC Na and glycerin concentration, then physically characterized and tested for antibacterial activity. Determination of the optimum formula using a design expert. The results obtained were that the variation of CMC Na and glycerin concentrations had a significant effect on pH, adhesion, and spreadability but had no significant effect on antibacterial activity against *S. aureus*. The optimum formula of the kersen leaf ethanol extract gel is a combination of CMC Na concentration of 2.234% and glycerin of 11.766%.

Keywords: Design expert, Diabetic ulcer, Diabetes, *S.aureus*

PENDAHULUAN

Diabetes mellitus terjadi karena adanya peningkatan kadar gula (glukosa) darah dalam tubuh akibat kekurangan atau resistensi produksi insulin (Wahyuni and Alkaff, 2013). Kadar glukosa darah yang tidak terkontrol pada penderita diabetes mellitus dapat mengakibatkan berbagai macam komplikasi, salah satunya adalah ulkus diabetik. Ulkus diabetik merupakan luka terbuka pada permukaan kulit yang disertai dengan adanya kematian jaringan tubuh akibat kurangnya pasokan darah yang cukup. Bakteri patogen yang paling utama ditemukan pada ulkus diabetik, yaitu *Staphylococcus aureus* (Juwariyah dan Priyanto, 2018).

Salah satu tanaman yang efektif menghambat pertumbuhan bakteri penyebab luka diabetes adalah daun kersen (*Muntingia calabura* L.). Tanaman kersen mengandung berbagai senyawa antara lain flavonoid, tanin, saponin, dan *chalcone* yang memiliki potensi sebagai antiinflamasi, antidiabetes, antikanker, dan antipiretik (Damara dan Sukohar, 2018). Pada penelitian ini, ekstrak etanol daun kersen diformulasikan menjadi gel karena memiliki stabilitas lebih baik dibandingkan sediaan topikal lainnya. Gel mengandung komponen air yang lebih tinggi sehingga memungkinkan terjadinya

pelarutan obat yang lebih besar. Sediaan gel juga mampu menjaga kelembaban kulit, tidak mengiritasi kulit, dan lebih lama berada pada jaringan luka (Sawiji *et al.*, 2020). Komponen yang penting dalam gel adalah *gelling agent* dan humektan.

Berdasarkan uraian di atas, diformulasikan gel ekstrak etanol daun kersen dengan variasi konsentrasi CMC Na sebagai *gelling agent* dan gliserin sebagai humektan, yang kemudian dievaluasi karakteristik fisik serta uji aktivitas antibakteri terhadap *S. aureus*. Adapun tujuan dari penelitian ini yaitu untuk mengetahui pengaruh variasi konsentrasi CMC Na dan gliserin terhadap karakteristik gel dan aktivitas antibakteri terhadap *S. aureus*, serta mengetahui formula optimum sediaan gel ekstrak etanol 70% daun kersen (*M. calabura* L.) dengan variasi konsentrasi CMC Na dan gliserin yang memiliki karakteristik fisik gel dan aktivitas antibakteri yang baik.

METODE PENELITIAN

Alat dan Bahan

Alat yang digunakan adalah autoklaf, bunsen, cawan petri, cawan uap, *hot plate*, *magnetic stirrer*, kaca arloji, kapas kasa, kertas saring, labu ukur, gelas objek, tabung

reaksi, sinar UV, plat silika GF254, inkubator, *laminar air flow cabinet*, jangka sorong, ose, oven, pH meter, pinset, pipet ukur, *rotary evaporator*, spatel, krus porselen, alat destilasi, pipet tetes, pipet volume, *water bath*, alat uji daya lekat, alat uji daya sebar, dan timbangan digital.

Bahan yang digunakan adalah daun kersen (*Muntingia calabura L.*), etanol 70%, AlCl_3 , pereaksi Liebermann Burchard, FeCl_3 , H_2SO_4 , pelarut kloralhidrat, *Mueller Hinton Agar* (MHA), nutrient agar (NA), *Mueller Hinton Broth* (MHB), NaCl 0,9%, standar 0,5 *McFarland*, kertas cakram, isolat bakteri *S. aureus*, tetrasiklin, CMC Na, gliserin, metil paraben, dan akuades.

Pembuatan Simplisia Daun Kersen (*M. calabura L.*)

Daun kersen (*M. calabura L.*) sebanyak 15 kg dibersihkan dari kotoran dan dicuci dengan air bersih yang mengalir. Daun kersen (*M. calabura L.*) dikeringkan menggunakan oven pada suhu 45°C selama 150 menit, kemudian dilakukan sortasi kering untuk memisahkan benda asing dan bagian yang tidak diinginkan, lalu simplisia diblender menjadi serbuk halus dan disimpan dalam wadah yang diberi stiker label, lalu disimpan di tempat yang terhindar dari sinar matahari.

Karakterisasi Simplisia Daun Kersen (*M. calabura L.*)

Sampel serbuk simplisia daun kersen dikarakterisasi meliputi pemeriksaan makroskopis, pemeriksaan mikroskopis, kadar air, susut pengeringan, kadar sari larut dalam air, kadar sari larut dalam etanol, kadar abu total, kadar abu tak larut asam.

Skrining Fitokimia Simplisia Daun Kersen (*M. calabura L.*)

Skrining fitokimia dilakukan untuk mengidentifikasi senyawa alkaloid, flavonoid, saponin, tanin, dan steroid/terpenoid. Identifikasi alkaloid dilakukan dengan menambahkan 1 ml HCl 2N dan 9 ml akuades dalam 0,5 gram serbuk, kemudian dipanaskan, lalu filtrat ditambahkan masing-masing dengan pereaksi mayer, bouchardat, dan dragendorff. Identifikasi flavonoid dilakukan dengan menambahkan 10 ml air panas dalam 1 gram serbuk, kemudian dipanaskan, lalu filtrat ditambahkan 0,1 gram serbuk mg, 1 ml HCl, dan 2 ml amil alkohol. Identifikasi tanin dilakukan dengan mencampur 1 gram serbuk dalam 10 ml akuades, kemudian dididihkan, lalu filtrat ditambahkan pereaksi FeCl_3 5%. Identifikasi saponin dilakukan dengan menambahkan 10 ml air panas dalam 0,5 gram serbuk, kemudian dikocok, lalu ditambahkan HCl 2N. Identifikasi steroid/terpenoid dilakukan dengan memamerasi 0,5 gram serbuk dalam 10 ml n-heksana selama 1 jam, kemudian filtrat diuapkan, lalu ditambahkan pereaksi Liebermann Burchard (Handayani *et al.*, 2020; Syahara dan Siregar, 2019).

Pembuatan Ekstrak Etanol Daun Kersen (*M. calabura L.*)

Pembuatan ekstrak daun kersen dilakukan menggunakan cara maserasi dengan penyari atau pelarut etanol 70%. Serbuk kering simplisia daun kersen sebanyak 3 kg dimasukkan ke dalam maserator, lalu ditambahkan pelarut etanol 70% sebanyak 30 liter. Larutan simplisia

direndam selama 6 jam pertama sambil sesekali diaduk, dan diamkan selama 18 jam. Maserat dipisahkan dengan cara filtrasi, lalu diulang proses ekstraksi satu kali dengan jenis pelarut yang sama dan jumlah volume pelarut sebanyak setengah kali jumlah volume pelarut pada ekstraksi pertama. Proses ekstraksi dilakukan sebanyak 2 kali. Maserat dikumpulkan, kemudian diuapkan dengan menggunakan *rotary evaporator* hingga diperoleh ekstrak kental.

Uji Kromatografi Lapis Tipis Ekstrak Etanol Daun Kersen (*M. calabura L.*)

Uji KLT dilakukan untuk mempertegas hasil positif pada uji tabung. Identifikasi flavonoid, tanin, steroid, dan terpenoid dilakukan dengan eluen kloroform-metanol (9:1). Ekstrak etanol daun kersen dilarutkan dalam metanol, kemudian ditotolkan pada plat silika GF254. Penyemprot spesifik untuk flavonoid berupa $AlCl_3$. Penyemprot spesifik untuk tanin berupa $FeCl_3$. Penyemprot spesifik untuk steroid dan terpenoid berupa Liebermann Burchard.

Identifikasi Bakteri Uji *Staphylococcus aureus*

Identifikasi bakteri *S. aureus* meliputi uji gram, uji katalase, dan uji koagulase. Uji gram dilakukan dengan membuat preparat apusan bakteri, kemudian ditetesi kristal violet dan didiamkan selama 1 menit, lalu dibilas. Preparat kemudian ditetesi larutan iodine dan didiamkan selama 1 menit, kemudian dibilas. Preparat ditetesi alkohol dan didiamkan selama 30 detik, kemudian dibilas. Preparat kemudian ditetesi safranin dan didiamkan selama 2 menit, kemudian

dibilas. Preparat diamati di bawah mikroskop dengan perbesaran 1000x dengan bantuan minyak imersi (Hayati *et al.*, 2019).

Uji katalase dilakukan dengan menginokulasi biakan bakteri *S. aureus* secara aseptis di atas kaca preparat yang sudah ditetesi H_2O_2 , kemudian dicampurkan (Hayati *et al.*, 2019).

Uji koagulase dilakukan dengan metode *slide*. Setetes plasma dicampurkan dengan suspensi bakteri menggunakan jarum ose dan digoyangkan (Dewi, 2013).

Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Daun Kersen (*M. calabura L.*)

Uji aktivitas antibakteri ekstrak etanol daun kersen (*M. calabura L.*) dilakukan menggunakan metode difusi disk cakram. Suspensi bakteri uji *S. aureus* dengan kepadatan 10^8 CFU/ml diusapkan secara merata pada permukaan media MHA menggunakan *cotton swab* steril. Cakram *blank disk* ditetesi masing-masing konsentrasi ekstrak etanol daun kersen (10%, 20%, 30%, dan 40%) sebanyak 20 μ L secara aseptis. Cakram tetrasiklin 30 μ g digunakan sebagai kontrol positif dan DMSO 20% sebanyak 20 μ L digunakan sebagai kontrol negatif. *Cakram disk* diletakkan di permukaan media menggunakan pinset steril. Cawan petri diinkubasi pada suhu 37°C selama 24 jam, lalu diukur zona hambat yang terbentuk di sekitar kertas cakram menggunakan jangka sorong.

Uji KHM dilakukan untuk menentukan nilai KHM setelah uji aktivitas antibakteri menggunakan metode *Kirby-Bauer*. Sebanyak 28 tabung reaksi steril disiapkan, kemudian setiap 5 tabung uji diberi label sesuai konsentrasi ekstrak 10%,

8%, 6%, 4%, dan 2%, kemudian 5 tabung reaksi sebagai blanko setiap konsentrasi, 3 tabung untuk kontrol positif tetrasiklin murni, 3 tabung untuk kontrol negatif DMSO 20%, dan 2 tabung untuk masing-masing blanko kontrol positif dan blanko kontrol negatif. Tabung uji dengan variasi konsentrasi diisi dengan 8 ml MHB berisi suspensi bakteri *S. aureus* dan 2 ml ekstrak etanol daun kersen dengan variasi konsentrasi. Tabung reaksi untuk kontrol positif diisi dengan 8 ml MHB berisi suspensi bakteri *S. aureus* dan 2 ml tetrasiklin yang sudah dilarutkan dalam akuades. Tabung reaksi untuk kontrol negatif diisi dengan 8 ml MHB berisi suspensi bakteri *S. aureus* dan 2 ml DMSO 20%.

Setiap tabung dilusi diamati saksama dan diukur absorbansi menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 600 nm sebelum diinkubasi. Tabung uji diinkubasi pada suhu 37°C selama 1x24 jam, lalu semua tabung dilihat dan diukur kembali absorbansi menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 600 nm.

Formulasi Gel Ekstrak Etanol Daun Kersen (*M. calabura* L.)

Na CMC sebagai *gelling agent* didispersikan dalam sebagian akuades pada suhu 70°C, kemudian dilakukan pengadukan menggunakan *magnetic stirrer* dengan kecepatan 600 rpm. Metil paraben, gliserin, dan ekstrak etanol daun kersen dicampur dalam gelas beaker dengan bantuan pemanasan pada suhu 40°C sambil diaduk menggunakan batang pengaduk. Setelah homogen, ditambahkan campuran tersebut ke dalam basis gel sambil diaduk. Sisa akuades

ditambahkan dan diaduk kembali hingga gel homogen. Gel disimpan pada tempat yang gelap pada suhu 10°C-15°C (Sikawin *et al.*, 2018). Formulasi gel ekstrak etanol daun kersen (*M. calabura* L.) dapat dilihat pada Tabel 1.

Evaluasi Sifat Fisik Sediaan Gel

Evaluasi sifat fisik sediaan gel meliputi uji organoleptis, uji homogenitas, uji pH, uji daya sebar, dan uji daya lekat untuk melihat bagaimana karakteristik sediaan gel.

Uji Aktivitas Antibakteri Sediaan Gel Ekstrak Etanol Daun Kersen (*M. calabura* L.)

Uji aktivitas antibakteri diuji terhadap sediaan gel ekstrak etanol daun kersen (*M. calabura* L.) dengan variasi konsentrasi CMC Na dan gliserin pada kelima formula gel dilakukan dengan metode difusi cakram. Suspensi bakteri uji *S. aureus* dengan kepadatan 10^8 CFU/ml di usapkan secara merata pada permukaan media MHA menggunakan *cotton swab* steril. Kertas cakram steril direndam ke masing-masing dari kelima formula sediaan gel ekstrak etanol daun kersen selama 20 menit. Kertas cakram diletakkan di permukaan media menggunakan pinset steril secara aseptis. Tetrasiklin yang dibuat dalam bentuk sediaan gel pada kelima formula digunakan sebagai kontrol positif dan kelima formula gel tanpa ekstrak digunakan sebagai kontrol negatif. Cawan petri diinkubasi selama 24 jam pada suhu 37°C, lalu diukur zona hambat yang terbentuk di sekitar kertas cakram menggunakan jangka sorong (Putri *et al.*, 2020). Uji aktivitas antibakteri dilakukan secara triplo.

Tabel 1. Formula gel ekstrak etanol daun kersen (*M. calabura* L.)

Bahan	Fungsi	Konsentrasi (%)				
		F1	F2	F3	F4	F5
Ekstrak Etanol Daun Kersen	Bahan Aktif	10	10	10	10	10
CMC Na	Gelling Agent	6	4	2	3	5
Gliserin	Humektan	8	10	12	11	9
Metil Paraben	Pengawet	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Akuades	Pelarut	100	100	100	100	100

Penentuan Formula Optimum Sediaan Gel Ekstrak Etanol Daun Kersen (*M. calabura* L.)

Optimasi formula dilakukan dengan memasukkan respon hasil uji pH, uji daya lekat, uji daya sebar, dan uji aktivitas antibakteri gel ekstrak daun kersen (*M. calabura* L.) ke dalam program. Program *Design Expert* akan memiliki satu formula yang dianggap memiliki *desirability* paling tinggi, sehingga formula optimum yang terpilih akan menghasilkan sifat fisik gel dan efektivitas yang sesuai dengan yang diharapkan. Nilai *desirability* yang baik adalah yang mendekati 1.

Analisis Data

Analisis digunakan uji statistik *one way ANOVA* untuk mengetahui adanya pengaruh variasi konsentrasi CMC Na dan gliserin dalam formula gel ekstrak etanol daun kersen (*M. calabura* L.) terhadap karakteristik fisik sediaan dan aktivitas antibakteri. Formula optimal didapatkan menggunakan metode *Simplex Lattice Design* (SLD) dengan *software Design Expert*. Verifikasi formula optimal gel dengan parameter evaluasi karakteristik fisik sediaan gel (uji pH, uji daya lekat, uji daya sebar) dan uji aktivitas antibakteri sediaan gel ekstrak etanol daun kersen (*M. calabura* L.). Analisis data dilakukan menggunakan

program SPSS untuk mendapatkan hasil analisis yang valid dan dapat dipercaya.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pembuatan Simplisia Daun Kersen (*M. calabura* L.)

Simplisia basah daun kersen (*Muntingia calabura* L.) yang diperoleh sebanyak 17 kg. Daun segar dicuci hingga bersih kemudian didapat daun kersen sebanyak 15 kg setelah sortasi. Daun yang sudah kering dihaluskan menggunakan *herb grinder* selama 10 detik, diperoleh serbuk simplisia sebanyak 3,5 kg.

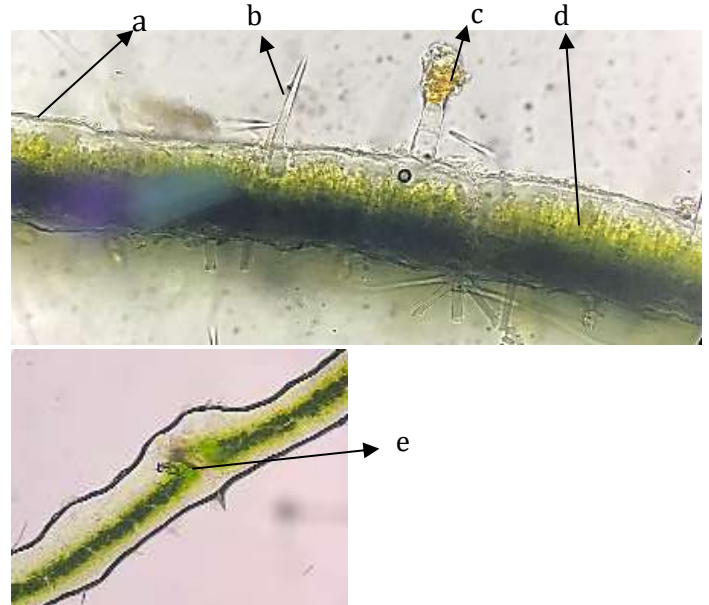
Karakterisasi Simplisia Daun Kersen (*M. calabura* L.)

Karakterisasi simplisia dilakukan untuk menjamin mutu bahan sesuai dengan standar. Hasil uji makroskopis daun kersen (*M. calabura* L.) menunjukkan karakteristik berupa daun berwarna hijau, berbentuk membujur, berujung lancip, dan tepi daun bergerigi (Gambar 1). Hasil uji makroskopis serbuk simplisia daun kersen (*M. calabura* L.) memiliki karakteristik bentuk berupa serbuk kasar, bau khas lemah, berwarna hijau tua, dan rasa pahit (Gambar 1). Hasil uji makroskopis daun dan serbuk simplisia daun kersen yang telah dilakukan sudah sesuai dengan literatur (Vonna *et al.*, 2021). Hasil uji dapat dilihat pada gambar 1, 2 dan 3.

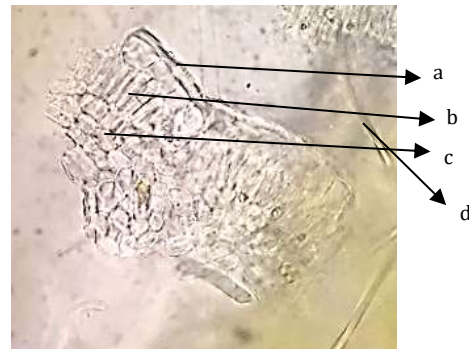


Gambar 1. Daun dan serbuk simplisia daun kersen (*M. calabura* L.)

Hasil uji mikroskopis daun kersen (*M. calabura* L.) pada perbesaran 10x40, yaitu terdiri dari sel epidermis, trikoma, trikoma glandular, palisade, dan fragmen pembuluh kayu (Gambar 2.). Sedangkan hasil uji mikroskopis serbuk simplisia daun kersen (*M. calabura* L.) pada perbesaran 10x40 yaitu terdiri dari trikoma, berkas pembuluh, stomata, dan sel epidermis (Gambar 3). Hasil uji mikroskopis yang dilakukan sesuai dengan literatur yang menyebutkan bahwa daun kersen memiliki trikoma, resin, sel epidermis, trakea, dan stomata (Vonna *et al.*, 2021). Uji mikroskopis simplisia dilakukan untuk mengidentifikasi siri mikroskopis khas pada simplisia berdasarkan struktur sel, jaringan dan organ.



Gambar 2. Hasil mikroskopis daun kersen (*M. calabura* L.): a) Epidermis atas; b) Trikoma; c) Trikoma glandular; d) Palisade; e) Fragmen Pembuluh Kayu



Gambar 3. Hasil mikroskopis serbuk simplisia daun kersen (*M. calabura* L.): a) Epidermis; b) Palisade; c) Bunga karang; d) Trikoma; e) Stomatas

Tabel 2. Karakterisasi simplisia daun kersen (*M. calabura* L.)

Parameter	Rerata Kadar (%) ± SD	Referensi (%)
Kadar Susut Pengeringan	6,91 ± 0,23	<10
Kadar Air	7,33 ± 1,15	<10
Kadar Sari Larut dalam Etanol	18,83 ± 0,302	>11
Kadar Sari Larut dalam Air	15,35 ± 0,04	>13
Kadar Abu Total	5,97 ± 0,05	<8
Kadar Abu Tidak Larut dalam Asam	0,4 ± 0,05	<2

Tabel 3. Kandungan fitokimia serbuk simplisia daun kersen (*M. calabura* L.)

Senyawa	Reagen	Kontrol Positif	Sampel
	Mayer	Kafein	-
Alkaloid	Wagner	Kafein	-
	Dragendorff	Kafein	-
Flavonoid	Serbuk mg + HCl + amil alkohol	Kuersetin	+
Tanin	FeCl ₃	Asam galat	+
Saponin	Akuades hangat	Sapogenin	+
Steroid	Liebermann Burchard	Kolesterol	+
Terpenoid	Liebermann Burchard	Eugenol	-

Keterangan:

+ : Mengandung senyawa - : Tidak mengandung senyawa

Berdasarkan Tabel 2, simplisia yang didapatkan telah memenuhi persyaratan untuk kadar susut pengeringan, kadar air, kadar sari larut etanol, kadar sari larut air, kadar abu total, dan kadar abu tak larut asam (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2017).

Skrining Fitokimia Simplisia Daun Kersen (*M. calabura* L.)

Skrining fitokimia dilakukan menggunakan uji tabung dengan reagen pendeteksi senyawa antara lain senyawa flavonoid, alkaloid, tanin, saponin, dan terpenoid. Skrining fitokimia dilakukan untuk mengidentifikasi senyawa aktif pada simplisia dan mengevaluasi aktivitas biologisnya. Simplisia daun kersen (*M. calabura* L.) pada penelitian ini terbukti

mengandung senyawa flavonoid, tanin, saponin, dan steroid (Tabel 3). Simplisia daun kersen (*M. calabura* L.) diketahui mengandung senyawa flavonoid, saponin, tanin, dan steroid. Hasil penapisan fitokimia menggunakan uji tabung ini telah sesuai dengan penelitian sebelumnya (Vonna *et al.*, 2021)

Pembuatan Ekstrak Etanol Daun Kersen (*M. calabura* L.)

Hasil ekstraksi diuapkan dengan menggunakan *rotary evaporator*, kemudian dilanjutkan menggunakan *water bath* pada suhu 50°C hingga diperoleh ekstrak kental. Pemekatan ekstrak diperoleh ekstrak kental sebanyak 657 gram dengan rendemen sebesar 21,9%. Ekstrak etanol daun kersen (*M. calabura* L.) yang diperoleh memiliki tekstur

kental, berwarna cokelat gelap, dan memiliki bau manis lemah khas kersen.

Uji Kromatografi Lapis Tipis Ekstrak Etanol Daun Kersen (*M. calabura* L.)

Kandungan senyawa kimia dari daun kersen (*M. calabura* L.) akan diamati menggunakan KLT untuk menegaskan senyawa kimia yang terkandung dalam daun. Ekstrak etanol daun kersen menunjukkan hasil positif pada senyawa flavonoid, tanin, steroid, dan terpenoid. Hasil tersebut sudah sesuai dengan literatur (Vonna *et al.*, 2021).

Identifikasi Bakteri Uji *Staphylococcus aureus*

Identifikasi bakteri dilakukan untuk memastikan bahwa bakteri yang digunakan untuk pengujian merupakan bakteri murni dan bebas kontaminan. Hasil identifikasi bakteri uji dapat dilihat pada Tabel 4.

Tabel 4. Identifikasi bakteri uji *S. aureus*

Uji	Hasil	Literatur
Gram	+	+
Katalase	+	+
Koagulase	+	+

Uji pewarnaan gram bakteri dilakukan untuk mengidentifikasi morfologi bakteri bahwa bakteri *S. aureus* bersifat gram positif, berbentuk bulat, dan bergerombol seperti bentuk anggur. Hasil yang didapatkan sesuai dengan literatur yang menyebutkan bahwa bakteri *S. aureus* merupakan bakteri gram positif yang memiliki bentuk kokus (bulat) dan tersusun secara bergerombol seperti bentuk anggur (Park dan Seo, 2022).

Uji katalase dilakukan untuk menentukan apakah bakteri merupakan bakteri dengan genus *Staphylococcus* atau

Streptococcus. Hasil pengamatan terhadap bakteri uji menunjukkan hasil katalase positif dengan terbentuknya gelembung gas. Hasil tersebut menunjukkan bahwa bakteri memiliki genus *Staphylococcus* bersifat katalase positif yang ditunjukkan dengan adanya gelembung gas (O_2) yang diproduksi oleh genus *Staphylococcus*. Bakteri *Staphylococcus aureus* menghasilkan enzim katalase yang dapat memecah H_2O_2 menjadi H_2O dan O_2 sehingga terlihat pada hasil yaitu terbentuknya gelembung (Dewi, 2013).

Uji koagulase dilakukan untuk membedakan *S. aureus* dengan *Staphylococcus* lainnya. Hasil pengamatan terhadap bakteri uji menunjukkan bahwa bakteri uji bersifat koagulase positif yang ditunjukkan dengan terbentuknya *clot*. Hasil sesuai dengan literatur yang mengatakan bahwa bakteri dengan genus *Staphylococcus* bersifat koagulase positif. Bakteri *S. aureus* adalah bakteri yang menghasilkan enzim koagulase. Koagulase merupakan enzim yang menyebabkan penggumpalan/*clotting* plasma darah sehingga hasil yang didapatkan sudah sesuai yaitu terdapat gumpalan / *clot* (Ogodo *et al.*, 2022).

Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Daun Kersen (*M. calabura* L.)

Uji aktivitas antibakteri ekstrak etanol daun kersen (*M. calabura* L.) dilakukan dengan metode difusi cakram (*Kirby-Bauer*) dan dilakukan uji KHM untuk mencari KHM ekstrak etanol daun kersen (*M. calabura* L.). Uji antibakteri merupakan uji yang dilakukan untuk mengetahui efek hambat dari suatu senyawa terhadap mikroorganisme (Bailey, 2013).

Uji aktivitas antibakteri ekstrak etanol daun kersen (*M. calabura* L.) terhadap

S. aureus dilakukan pada 4 konsentrasi, yaitu 10%, 20%, 30%, dan 40% (b/v).

Tabel 5. Diameter zona hambat ekstrak etanol daun kersen (*M. calabura* L.)

Konsentrasi Ekstrak (%b/v)	Diameter Zona Hambat ± SD (mm)	Keterangan
10	12,62 ± 0,5795	+
20	14,83 ± 0,7147	+
30	16,5 ± 0,8717	+
40	18,22 ± 0,1040	+
Kontrol positif	43,5 ± 2,179	+
Kontrol negatif	0	-

Keterangan:

Kontrol positif : Cakram Tetrasiklin 30 µg

Kontrol negatif : DMSO 20%

Hasil uji aktivitas antibakteri ekstrak etanol daun kersen (*M. calabura* L.) dapat dilihat pada Tabel 5. Hasil menunjukkan bahwa semakin besar konsentrasi ekstrak, maka diameter zona hambat yang terbentuk semakin besar. Aktivitas antibakteri pada daun kersen (*M. calabura* L.) disebabkan oleh adanya kandungan senyawa flavonoid, saponin, dan tanin. Ekstrak etanol daun kersen (*M. calabura* L.) diketahui memiliki aktivitas antibakteri karena kandungan senyawa dalam daun seperti flavonoid, saponin, dan tanin.

Senyawa flavonoid pada daun kersen bekerja dengan membentuk senyawa kompleks dengan protein ekstraseluler dan protein terlarut, sehingga dapat merusak membran sel bakteri dan diikuti dengan keluarnya senyawa intraseluler. Senyawa saponin dapat meningkatkan permeabilitas membran sel bakteri, sehingga menyebabkan lisis sel. Senyawa tanin bekerja pada sel target polipeptida dinding sel, sehingga pembentukan dinding sel dan permeabilitas terganggu dan menyebabkan bakteri mati.

Uji konsentrasi hambat minimum (KHM) selanjutnya dilakukan setelah uji

aktivitas antibakteri ekstrak etanol daun kersen (*M. calabura* L.). Konsentrasi ekstrak etanol daun kersen yang dipilih untuk uji KHM, yaitu konsentrasi di bawah 10% karena dari uji aktivitas antibakteri menggunakan metode *Kirby-Bauer* didapatkan, bahwa pada konsentrasi 10% sudah dapat menghambat aktivitas antibakteri terhadap *S. aureus*. Hasil uji KHM ekstrak etanol daun kersen (*M. calabura* L.) menunjukkan bahwa konsentrasi 4% merupakan konsentrasi terkecil yang dapat menghambat pertumbuhan bakteri *S. aureus*. Hal tersebut dikarenakan dalam ekstrak etanol daun kersen (*M. calabura* L.) terdapat kandungan senyawa flavonoid, saponin, dan tanin yang didapatkan dari uji sebelumnya saat skrining fitokimia. Senyawa-senyawa tersebut bersifat antimikroba yang mampu menghambat aktivitas bakteri *S. aureus*.

Evaluasi Sifat Fisik Sediaan Gel

Pemilihan konsentrasi CMC Na dan gliserin berdasarkan literatur dan orientasi hasil uji coba pembuatan gel yang dilakukan

sebelumnya. Hasil evaluasi sediaan gel dapat dilihat pada Tabel 6.

Tabel 6. Hasil evaluasi sifat fisik sediaan gel ekstrak etanol daun kersen (*M. calabura* L.)

Uji	Formula	Hasil	Syarat	ANOVA (p<0,05)
Organoleptis	F1	Bentuk: Kaku Warna: Cokelat muda Bau: Manis		
	F2	Bentuk: Kental Warna: Cokelat muda Bau: Manis	Bentuk: Semi padat	
	F3	Bentuk: Kental Warna: Cokelat muda Bau: Manis	Warna: Cokelat muda Bau: Manis	-
	F4	Bentuk: Agak kental Warna: Cokelat muda Bau: Manis		
	F5	Bentuk: Kaku Warna: Cokelat muda Bau: Manis		
pH	F1	5,51 ± 0,01		
	F2	5,31 ± 0,03		
	F3	5,04 ± 0,03	4,5-6,5	0,0161
	F4	5,28 ± 0,03		
	F5	5,36 ± 0,02		
Daya Lekat	F1	55,16 ± 11,5		
	F2	4,36 ± 1,37		
	F3	0,48 ± 0,04	>4 detik	0,0133
	F4	0,69 ± 0,1		
	F5	19,56 ± 3,94		
Daya Sebar	F1	2,66 ± 0,05		
	F2	3,53 ± 0,05		
	F3	5,33 ± 0,05	5-7 cm	0,0082
	F4	4,06 ± 0,05		
	F5	2,96 ± 0,05		
Aktivitas antibakteri	F1	17,641 ± 2,09		
	F2	19,191 ± 1,28		
	F3	22,033 ± 3,16	-	0,0828
	F4	20,233 ± 3,66		
	F5	20,483 ± 4,09		

Hasil organoleptis kelima formula menunjukkan distribusi warna dan bau yang sama, yaitu cokelat muda dan bau manis khas kersen (Tabel 6). Namun, bentuk dari kelima formula berbeda bergantung variasi konsentrasi CMC Na dan gliserin. Sediaan konsentrasi CMC Na lebih tinggi memiliki

bentuk yang lebih kental dibandingkan dengan yang lebih rendah. Hal tersebut dapat terjadi karena penambahan konsentrasi CMC Na dalam air menyebabkan meningkatnya ikatan hidrogen sehingga akan membuat gel semakin *rigid* (Sawiji *et al.*, 2020). Hasil uji homogenitas menunjukkan kelima formula

dengan variasi CMC Na dan gliserin memiliki homogenitas yang baik (Tabel 6). Homogenitas dari sediaan dapat dibuktikan dengan distribusi warna yang merata dan tidak terdapat butiran kasar yang tidak merata atau kurang larut (Sawiji *et al.*, 2020).

Hasil uji pH menunjukkan bahwa formula 1 memiliki nilai pH yang paling tinggi (Tabel 6). Jika dilihat dari komponen gel, formula 1 memiliki konsentrasi CMC Na yang paling tinggi di mana semakin meningkat konsentrasi CMC Na yang digunakan, maka nilai pH sediaan gel akan semakin basa. Berdasarkan Tabel 6, kelima formula menunjukkan perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$). Hal ini dikarenakan CMC Na merupakan garam dari basa kuat dan asam lemah sehingga larutan akan bersifat lebih basa. Semakin tinggi konsentrasi CMC Na, maka semakin banyak gugus-gugus karboksil yang terionisasi dan CMC Na akan mudah terhidrolisis sehingga nilai pH pada sediaan akan semakin meningkat. Hasil yang diperoleh pada kelima formula telah memenuhi persyaratan nilai pH yang baik selaras dengan rentang pH normal kulit yaitu 4,5-6,5. Nilai pH harus disesuaikan dengan pH kulit karena basa dapat menyebabkan kulit menjadi kering dan pecah-pecah, sedangkan pH gel yang terlalu asam dapat menyebabkan iritasi dan kemerahan pada kulit (Sawiji *et al.*, 2020).

Hasil uji daya lekat yang didapatkan dari kelima formula berbeda-beda berdasarkan konsentrasi CMC Na dan gliserin yang digunakan. Berdasarkan Tabel 6, formula 1 memiliki waktu daya lekat yang paling tinggi selaras dengan semakin tingginya konsentrasi CMC Na. Hasil ANOVA antara kelima formula

menunjukkan perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$). Semakin bertambahnya konsentrasi CMC Na, maka akan semakin besar viskositas sediaan sehingga mempengaruhi daya lekat yang juga semakin besar. Dari kelima formula, didapatkan tiga formula yang memenuhi persyaratan yaitu formula 1, 2, dan 5 di mana syarat daya lekat sediaan topikal yang baik adalah lebih dari 4 detik (Sawiji *et al.*, 2020).

Hasil uji daya sebar menunjukkan formula 3 dengan konsentrasi CMC Na paling rendah memiliki daya sebar paling tinggi (Tabel 6). Hasil ANOVA antara kelima formula menunjukkan perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$). Semakin tinggi konsentrasi CMC Na, maka daya sebar semakin rendah, begitu juga sebaliknya. Hal ini terjadi karena CMC Na memiliki peran dalam membentuk matriks gel sehingga semakin tinggi CMC Na mengakibatkan matriks gel semakin rapat. Dari kelima formula, hanya formula 3 yang memenuhi syarat daya sebar gel yang baik yaitu 5-7 cm (Sawiji *et al.*, 2020).

Uji Aktivitas Antibakteri Sediaan Gel Ekstrak Etanol Daun Kersen (*M. calabura* L.)

Berdasarkan Tabel 6, hasil analisis ANOVA menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan signifikan antara variasi kombinasi konsentrasi CMC Na dan gliserin terhadap perubahan respon diameter zona hambat ($p > 0,05$). Dari penelitian sebelumnya, diketahui bahwa semakin besar konsentrasi CMC Na, maka akan meningkatkan viskositas suatu sediaan gel sehingga akan lebih sulit untuk sediaan terdifusi dan dapat menghalangi pelepasan zat aktif. Namun, hasil uji yang didapatkan

menunjukkan hasil yang tidak sesuai dengan literatur sebelumnya. Hal ini dapat terjadi karena kemungkinan sediaan berdifusi tidak

sama rata sehingga hasil yang didapatkan belum sesuai dengan literatur (L Mangkey *et al.*, 2023).

Tabel 7. Prediksi respon formula gel optimum

CMC Na (%)	Gliserin (%)	pH	Daya Lekat (detik)	Daya Sebar (cm)	Diameter Zona Hambat (mm)
2,234	11,766	5,126	0,694	5,000	21,421

Tabel 8. Verifikasi antara respon aktual dan respon prediksi

Respon	Nilai Respon Aktual	Nilai Respon Prediksi	Sig. 2 tailed	Kesimpulan
pH	5,20 ± 0,03	5,126	0,048	Berbeda bermakna
Daya Lekat	0,50 ± 0,05	0,694	0,027	Berbeda bermakna
Daya Sebar	5,13 ± 0,15	5	0,270	Berbeda tidak bermakna
Diameter Zona Hambat	18,75 ± 1,02	21,421	0,046	Berbeda bermakna

Formula Optimum Sediaan Gel Ekstrak Etanol Daun Kersen (*M. calabura L.*)

Optimasi formula gel dilakukan menggunakan *software Design Expert* dengan metode *Simplex Lattice Design* (SLD). Formula optimum sediaan gel ekstrak etanol daun kersen didapatkan dengan memasukkan respon meliputi nilai pH, daya lekat, daya sebar, dan diameter zona hambat dan *Goal* untuk masing-masing respon ditetapkan sesuai dengan kriteria yang dikehendaki. Prediksi respon formula optimum dapat dilihat pada Tabel 7. Berdasarkan Tabel 7, diperoleh nilai *desirability* melalui optimasi ini, yaitu 0,057. Nilai *desirability* yang baik apabila mendekati 1 di mana semakin tinggi nilai *desirability* semakin tinggi tingkat kesesuaian formula yang diperoleh untuk mencapai formula optimum dengan variabel respon yang dikehendaki.

Verifikasi Formula Optimum Gel Ekstrak Etanol Daun Kersen (*M. calabura L.*)

Analisis statistik *one sample t-test* digunakan untuk menguji antara respon aktual dan respon prediksi dengan taraf kepercayaan 95%. Hasil analisis dapat dilihat pada Tabel 8.

Berdasarkan Tabel 8, hasil uji *one sample t-test* dari respon pH, daya lekat, dan diameter zona hambat menunjukkan bahwa perbedaan nilai antara respon aktual dan respon prediksi memiliki perbedaan yang bermakna ($\text{sig} < 0,05$), sedangkan dari respon daya sebar menunjukkan perbedaan nilai antara respon aktual dan respon prediksi memiliki perbedaan yang tidak bermakna ($\text{sig} > 0,05$). Respon daya sebar menunjukkan hasil berbeda tidak bermakna. Namun, respon pH, daya lekat, dan diameter zona hambat menunjukkan hasil berbeda bermakna. Hal tersebut dapat terjadi dikarenakan nilai *desirability* yang didapatkan dari *software Design Expert* rendah sebesar 0,057. Nilai *desirability* yang baik apabila nilai semakin tinggi dan mendekati 1. Hal yang dapat dilakukan untuk

mencegah hasil yang kurang baik, yaitu dengan menentukan variasi baru yang dapat menghasilkan hasil uji yang lebih baik sehingga ketika dilakukan optimasi formula

akan didapatkan nilai *desirability* yang semakin bagus.

Tabel 9. Hasil uji aktivitas antibakteri sediaan gel optimum ekstrak etanol daun kersen (*M. calabura* L.)

Sampel	Rata-Rata Diameter Zona Hambat \pm SD (mm)	Keterangan	ANOVA (p<0,05)
Formula gel optimum 10%	18,75 \pm 1,028 ^a	+	
Kontrol positif	53,383 \pm 3,619 ^b	+	0,000
Kontrol negatif	17,15 \pm 2,493 ^a	+	

Keterangan:

Kontrol positif : Gel dengan zat aktif tetrasiklin

Kontrol negatif : Gel tanpa zat aktif

Angka yang diikuti dengan *superscript* huruf yang sama menunjukkan perbedaan tidak bermakna

Uji Aktivitas Antibakteri Sediaan Gel Optimum Ekstrak Etanol Daun Kersen (*M. calabura* L.)

Hasil uji aktivitas antibakteri sediaan gel optimum ekstrak etanol daun kersen (*M. calabura* L.) dengan konsentrasi 10% menunjukkan rata-rata diameter sebesar 18,75 \pm 1,028 (Tabel 9). Aktivitas antibakteri sediaan gel optimum ekstrak etanol daun kersen (*M. calabura* L.) dengan konsentrasi ekstrak 10% sesuai literatur masuk ke dalam kategori kuat karena berada pada rentang 10-20 mm. Aktivitas antibakteri pada daun kersen disebabkan oleh adanya kandungan senyawa flavonoid, saponin, dan tanin (Bamasri, 2021). Senyawa flavonoid bersifat lipofilik yang akan merusak membran bakteri dengan mekanisme kerja yaitu membentuk senyawa kompleks dengan protein ekstraseluler dan protein terlarut sehingga dapat merusak membran sel bakteri dan diikuti dengan keluarnya senyawa intraseluler. Senyawa saponin sebagai

antibakteri memiliki mekanisme dengan merusak permeabilitas dinding sel sehingga dapat menimbulkan kematian sel. Senyawa tanin bekerja dengan menghambat enzim *reverse* transkriptase dan DNA topoisomerase sehingga sel bakteri tidak dapat terbentuk (Anggraini *et al.*, 2019; Egra *et al.*, 2019). Gel tanpa ekstrak sebagai kontrol negatif menunjukkan respon hambatan terhadap *S. aureus*. Salah satu komponen yang digunakan untuk membuat gel yaitu metil paraben. Metil paraben diketahui merupakan bahan antibakteri dan antifungi yang efektif sebagai bahan pengawet. Sediaan gel membutuhkan bahan pengawet untuk mencegah kontaminasi mikroba. Metil paraben efektif pada bakteri gram positif dalam hal ini, yaitu bakteri *S. aureus* (Departemen Kesehatan RI, 1979). Metil paraben bekerja dengan menghambat sintesis DNA, RNA, dan enzim seperti ATPase dan fosfotransferase, serta mempengaruhi permeabilitas membran

sitoplasma. Hal ini yang menyebabkan hasil uji pada gel tanpa ekstrak menunjukkan masih ada respon hambatan. Namun, diameter zona hambat yang terbentuk memiliki diameter yang lebih kecil dibandingkan gel dengan ekstrak etanol daun kersen konsentrasi 10% sehingga gel dengan ekstrak masih memiliki aktivitas yang lebih besar. Hasil uji ANOVA menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan antarsampel terhadap diameter zona hambat (Tabel 9).

SIMPULAN

Variasi konsentrasi CMC Na dan gliserin berpengaruh signifikan pada pH, daya lekat, dan daya sebar, tetapi tidak berpengaruh signifikan pada aktivitas antibakteri terhadap *S. aureus*. Formula optimum gel ekstrak etanol daun kersen adalah kombinasi konsentrasi CMC Na 2,234% dan gliserin 11,766%.

DAFTAR PUSTAKA

Anggraini, W., Choirun Nisa, S., Ramadhani, R. DA, Ma, B., 2019. Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol 96% Buah Blewah (*Cucumis melo* L. var. *cantalupensis*) terhadap Pertumbuhan Bakteri *Escherichia coli*. *Pharmaceutical Journal of Indonesia* 5, 61–66.

Bailey, T., 2013. Antimicrobial Assays: Comparison of Conventional and Fluorescence-Based Methods. *Journal of Purdue Undergraduate Research* 3. <https://doi.org/10.5703/1288284315146>

Bamasri, T.H., 2021. Daun Kersen *Muntingia calabura* sebagai Antibakteri. *Jurnal Penelitian Perawat Profesional* 3, 231–236. <https://doi.org/10.37287/jppp.v3i2.396>

Damara, A., Sukohar, A., 2018. Efektivitas Infusa Daun Kersen (*Muntingia calabura* Linn) Sebagai Antidiabetik. *Jurnal Agromedicine*, 5(1) : 534-539.

Departemen Kesehatan RI, 1979. *Farmakope Indonesia*, Edisi III. ed. Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.

Dewi, A.K., 2013. Isolasi, Identifikasi dan Uji Sensitivitas *Staphylococcus aureus* terhadap Amoxicillin dari Sampel Susu Kambing Peranakan Ettawa (PE) Penderita Mastitis Di Wilayah Girimulyo, Kulonprogo, Yogyakarta. *Jurnal Sain Veteriner* 31.

Egra, S., Rofin, M., Adiwena, M., Jannah, N., Kuspradini, H., Tohr Mitsunaga, 2019. Aktivitas Antimikroba Ekstrak Bakau (*Rhizophora mucronata*) dalam Menghambat Pertumbuhan *Ralstonia Solanacearum* Penyebab Penyakit Layu. *Agrovigor* 12.

Handayani, F., Apriliana, A., Novianti, I., 2020. Karakterisasi dan Skrining Fitokimia Simplisia Buah Selutui Puka (*Tabernaemontana macracarpa* Jack). *Jurnal Farmasi* 12, 2085–4714.

Hayati, L.N., Tyasningsih, W., Praja, R.N., Chusniati, S., Yunita, M.N., Wibawati, P.A., 2019. Isolasi dan Identifikasi *Staphylococcus aureus* pada Susu Kambing Peranakan Etawah Penderita Mastitis Subklinis di Kelurahan Kalipuro, Banyuwangi. *Jurnal Medik Veteriner* 2, 76. <https://doi.org/10.20473/jmv.vol2.iss2.2019.76-82>

Juwariyah, T., Priyanto, A., 2018. Hubungan Tingkat Pengetahuan dengan Perilaku Pencegahan Kekambuhan Luka Diabetik. *Jurnal Ners dan Kebidanan (Journal of Ners and Midwifery)* 5, 233–240. <https://doi.org/10.26699/jnk.v5i3.ART.p233-240>

Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (2017) *Farmakope Herbal Indonesia*

- Edisi II. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI
- L Mangkey, T.E., Y Yamlean, P. V, Pasca Siampa, J. (2023) 'Formulasi dan Uji Aktivitas Antibakteri Gel Ekstrak Etanol Kulit Buah Alpukat (*Persea americana* Mill.) Menggunakan Basis Na-CMC dan Karbopol Terhadap Bakteri *Staphylococcus aureus*', *Pharmakon*, 12(1): 127-132. <https://doi.org/10.35799/pha.12.2023.42198>
- Muti' Sya'bania, Bagus Pambudi, D., Wirasti, W., Rahmatullah, S., 2021. Karakteristik dan Evaluasi Granul Ekstrak Daun Kersen (*Muntingia calabura* L.) dengan Metode Granulasi Basah. Seminar Nasional Kesehatan 1737–1746.
- Ogodo, A.C., Agwaranze, D.I., Daji, M., Aso, R.E., 2022. Microbial techniques and Methods: Basic Techniques and Microscopy. Analytical Techniques in Biosciences: from Basics to Applications 201–220. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-822654-4.00003-8>
- Park, J.Y., Seo, K.S. 2022, *Staphylococcus Aureus*. Food Microbiology: Fundamentals and Frontiers 555–584. <https://doi.org/10.1128/9781555819972.ch21>
- Putri, A.E., Audina, M., Safitri, C. (2020) 'Uji Antibakteri Gel Ekstrak Batang Pepaya (*Carica Papaya* Linn.) Secara In Vitro terhadap *Escherichia coli*'. *Journal Of Pharmacy and Science*, 4(1), 13–20. <https://doi.org/10.36341/jops.v4i1.1448>.
- Sawiji, R.T., La, E.O.J., Sukarmini, N.K. (2020) 'Pengaruh Variasi CMC Na terhadap Sifat Fisik dan Stabilitas Sediaan Gel Aromaterapi Kulit Buah Jeruk Limau (*Citrus amblycarpa* (Hassk.) Ochse)', *Lombok Journal of Science* (LJS), 2(1), 15–21.
- Sikawin, B.M.B., Yamlean, P.V.Y., Sudewi, S. (2018) 'Formulasi Sediaan Gel Antibakteri Ekstrak Etanol Tanaman Sereh (*Cymbopogon citratus* (DC.) Stapf) dan Uji Aktivitas Antibakteri (*Staphylococcus aureus*) Secara in vitro', *Jurnal Ilmiah Farmasi*, 7(1), 302–310.
- Syahara, S., Siregar, Y.F. (2019) 'Skrining Fitokimia Ekstrak Etanol Daun Kersen (*Muntingia Calabura*)', *Jurnal Kesehatan Ilmiah Indonesia*, 4(2), 121-125.
- Vonna, A., Desiyana, L.S., Hafsyari, R., Illian, D.N. (2021) 'Analisis Fitokimia dan Karakterisasi dari Ekstrak Etanol Daun Kersen (*Muntingia calabura* L.)', *Jurnal Bioleuser*, 5(1), 8–12. <https://doi.org/10.24815/j.%20bioleuser.v5i1.22976>
- Wahyuni, S., Alkaff, R.N., 2013. Diabetes Mellitus pada Perempuan Usia Reproduksi di Indonesia Tahun 2007. *Jurnal Kesehatan Reproduksi*, 3(1), 46–51.