

**OPTIMASI PEG 4000 DAN PROPYLENGLIKOL PADA SEDIAAN KRIM
FRAKSI ETIL ASETAT EKSTRAK ETANOL DAUN KERSEN (*Muntingia
calabura L.*)**

Optimization of PEG 4000 and Propylenglycol in Ethyl Acetate Fraction Cream
Preparation of Kersen Leaf Ethanol Extract (*Muntingia Calabura L.*)

SKRIPSI



Oleh :

IKA KURNIAWATI

4161021

**PROGRAM STUDI S1 FARMASI
SEKOLAH TINGGI ILMU KESEHATAN NASIONAL
SURAKARTA**

2020

**OPTIMASI PEG 4000 DAN PROPILENGLIKOL PADA SEDIAAN KRIM
FRAKSI ETIL ASETAT EKSTRAK ETANOL DAUN KERSEN (*Muntingia
calabura L.*)**

Optimization of PEG 4000 and Propylenglycol in Ethyl Acetate Fraction Cream
Preparation of Kersen Leaf Ethanol Extract (*Muntingia Calabura L.*)

SKRIPSI

**Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai derajat Sarjana
Farmasi (S.Farm) pada Program Studi S1 Farmasi Sekolah Tinggi Ilmu
Kesehatan Nasional di Surakarta**

Oleh:

IKA KURNIAWATI

4161021

**PROGRAM STUDI S1 FARMASI
SEKOLAH TINGGI ILMU KESEHATAN NASIONAL
SURAKARTA
2020**

SKRIPSI

OPTIMASI PEG 4000 DAN PROPILENGLIKOL PADA SEDIAAN KRIM
FRAKSI ETIL. ASETAT EKSTRAK ETANOL DAUN KERSEN (*Muntingia
calabura L.*)

Optimization of PEG 4000 and Propylenglycol in Ethyl Acetate Fraction Cream
Preparation of Kersen Leaf Ethanol Extract (*Muntingia Calabura L.*)

Oleh:

IKA KURNIAWATI

4161021

Dipertahankan di hadapan Penguji Skripsi Program Studi S1 Farmasi
Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Nasional
Pada tanggal : 11 September 2020

Pembimbing Utama


Apt. Disa Andriani, S. Farm., M. Sc

Mengetahui,

Program Studi S1 Farmasi
Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Nasional
Ketua Program Studi,

Pembimbing Pendamping



Muhammad Saiful Amin, S.Farm., M.Si


Apt. Lusia Murtisiwi, S. Farm., M. Sc

Tim Penguji

Ketua: Apt. Dian Puspitasari, M. Sc

Anggota:

1. Apt. Eka Wisnu Kusuma, M.Farm
2. Apt. Disa Andriani, S. Farm., M. Sc
3. Muhammad Saiful Amin, S.Farm., M.Si

1. 

3. 



2. 

PERSEMBAHAN

“Barang siapa yang menempuh jalan buat mencari ilmu, tentu Allah akan memudahkannya ke jalan untuk masuk surga.”

(HR. Tirmidzi)

“Sesungguhnya Allah tidak akan merubah nasib suatu kaum kecuali kaum itu sendiri yang mengubah nasibnya”

(Ar-Ra'd : 11)

Karya ini, skripsi ini kupersembahkan kepada:

Orang tuaku (ibu dan bapak) yang telah memberikan kasih sayangnya, semangat, motivasi serta doanya yang begitu luar biasa.

HALAMAN PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam skripsi ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi, dan sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Surakarta, 11 September 2020



(Ika Kurniawati)

KATA PENGANTAR

Alhamdulillahirabbiil'alam, segala puji bagi Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat, dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul **“Optimasi PEG 4000 dan Propilen glikol Pada Sediaan Krim Fraksi Etil Asetat Ekstrak Etanol Daun Kersen (*Muntingia calabura L.*)”** sebagai salah satu syarat menyanggah gelar Sarjana Farmasi di Program Studi S1 Farmasi Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Nasional. Shalawat serta salam semoga senantiasa terlimpahkan kepada Nabi Muhammad SAW.

Penulis menyadari bahwa dalam penelitian sampai penyusunan skripsi ini tidak akan terwujud tanpa adanya bantuan, bimbingan dan dukungan dari berbagai pihak. Oleh karena itu dalam kesempatan ini penulis secara khusus mengucapkan terimakasih kepada:

1. Lusya Murtisiwi, S. Farm., M. Sc., Apt, selaku Ketua Program Studi S1 Farmasi Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Nasional.
2. Disa Andriani, S. Farm., M. Sc., Apt, selaku dosen pembimbing utama atas kesabaran dan selalu memberikan waktu, semangat, pengarahan, masukan, kritik dan saran baik selama penelitian maupun penyusunan skripsi ini.
3. Muhammad Saiful Amin, S.Farm., M.Si selaku pembimbing pendamping yang telah memberikan arahan dan bimbingan selama penyusunan skripsi ini.
4. Dian Puspitasari, M. Sc., Apt selaku penguji 1 yang telah memberikan waktu, kritik, saran dan masukan yang bermanfaat bagi penulis.

5. Eka Wisnu Kusuma, M.Farm., Apt selaku penguji 2 telah memberikan waktu, kritik, saran dan masukan yang bermanfaat bagi penulis.
6. Kedua orang tua, ayahanda Slameto dan ibunda tercinta Suparti yang selalu memberikan kasih sayang tiada terkira, dukungan baik moril maupun materil, serta doa tanpa henti yang senantiasa selalu di panjatkan setiap sujud sembahyangnya untuk anak semata wayangnya, semoga Allah selalu memberikan keberkahan, Kesehatan dan perlindungan kepada orang tua yang penulis cintai dan kasihi.
7. Sahabat sekaligus rekan seperjuangan untuk menyelesaikan skripsi. Nenti Oktavianti, Ari Dwi Cahyani, Emilia Nur Sumarlin dan Feransiska Marentina Widyasari yang selalu memberikan support untuk penulis dan menemani penulis. Penulis sangat bersyukur memiliki teman seperti kalian.
8. Teman-teman S1 Farmasi Angkatan 2016 yang memberikan bantuan dan semangat dalam menyelesaikan penelitian.
9. Teruntuk Mas Pam, sapaan masyarakat untuk Pamungkas karna sudah menciptakan album Solipsism, sehingga penulis bisa semangat dalam membuat penelitian ini. Percayalah Mas Pam, itu bukan hanya sekedar lagu bagi penulis. Sejkali lagi, terimakasih Mas Pam.
10. Staff dan karyawan program Studi S1 Farmasi STIKES Nasional, Bagian Obat Tradisional, Bagian Teknologi Farmasi STIKES Nasional.
11. Pihak-pihak yang telah memberikan dukunagn dan bantuan, baik moral maupun material.

Akhir kata, penulis berharap skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi pengembangan penelitian, ilmu pengetahuan maupun dunia medis. Penulis menyadari skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan sehingga kritik dan saran yang membangun sangat penulis harapkan.

Surakarta, 11 September 2020

PENULIS

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	ii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
PERSEMBAHAN.....	iv
HALAMAN PERNYATAAN.....	v
KATA PENGANTAR.....	vi
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR GAMBAR.....	xii
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
DAFTAR SINGKATAN.....	xv
INTISARI	xvi
ABSTRACT	xvii
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	3
C. Tujuan Penelitian	4
D. Manfaat Penelitian.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
A. Daun Kersen	5
B. Krim.....	9
C. Asam Stearat.....	10
D. Triethanolamin	10

E. Polietilenglikol	11
F. Propilenglikol	11
G. Metil Paraben.....	12
H. Setil Alkohol	12
I. Kalium Hidorksida	12
J. Ekstraksi	13
K. Fraksinasi.....	13
L. Metode Desain Faktorial	15
M.Landasan Teori	17
N. Kerangka Konsep Penelitian	19
O. Hipotesis	20
BAB III METODE PENELITIAN	21
A. Desain Penelitian	21
B. Alat dan Bahan	21
C. Variable Penelitian	22
D. Definisi Operasional	22
E. Jalannya Penlitian	23
F. Cara Analisis	29
G. Alur Penelitian.....	31
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....	32
A. Pembuatan Simplisia	32
B. Pembuatan Ekstrak Etanol Daun Kersen	34
C. Pembuatan Fraksi Etil Asetat	36
D. Pembuatan Sediaan Krim Fraksi Etil Asetat Esktrak Etanol Daun Kersen.....	38
E. Hasil Pengujian Sifat Fisik Krim Fraksi Etil Asetat Esktrak Etanol Daun Kersen	41
F. Penentuan Formula Optimum.....	50
G. Validasi Optimum	59

BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	62
A. Kesimpulan.....	62
B. Saran	62
DAFTAR PUSTAKA	63
LAMPIRAN.....	70

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Daun Kersen.....	6
Gambar 2. Kerangka Konsep Penelitian	19
Gambar 3. Alur Penelitian.....	31
Gambar 4. <i>Contour Plot</i> Daya Sebar	52
Gambar 5. <i>Contour Plot</i> Daya Lekat	54
Gambar 6. <i>Contour Plot</i> Viskositas	56
Gambar 7. <i>Over Lay Contour Plot Superimposedw</i>	58
Gambar 8. Nilai <i>Desirability</i>	58

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Rancangan Percobaan Desain Faktorial.....	16
Tabel 2. Rancangan Formula Desain Faktorial.....	24
Tabel 3. Formula Sediaan Krim	25
Tabel 4. Hasil Pengujian Organoleptis Krim	41
Tabel 5. Hasil Pengujian Homogenitas Krim	42
Tabel 6. Hasil Pengujian Daya Sebar Krim	44
Tabel 7. Hasil Pengujian Daya Lekat Krim	46
Tabel 8. Hasil Pengujian Viskositas Krim	47
Tabel 9. Hasil Pengujian pH Krim	49
Tabel 10. Pemberian Nilai dan Bobot pada Respon	57
Tabel 11. Verifikasi Sifat Fisik Formula Optimum Krim	60

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Hasil Dokumentasi Preparasi Sampel.....	71
Lampiran 2. Proses Ektstraksi Daun Kersen.....	73
Lampiran 3. Proses Fraksinasi Etil Asetat Ekstrak Etanol Daun Kersen.....	75
Lampiran 4. Hasil Sediaan Krim Fraksi Etil Asetat	78
Lampiran 5. Hasil Uji Sifat Fisik Sediaan Krim Fraksi Etil Asetat.....	78
Lampiran 6. Perhitungan Rendemen Daun Kersen.....	79
Lampiran 7. Perhitungan Rendemen Ekstrak Etanol Daun Kersen	80
Lampiran 8. Perhitungan Rendemen Fraksi Etil Asetat.....	81
Lampiran 9. Data Uji Daya Sebar Krim.....	82
Lampiran 10. Data Uji Daya Lekat Krim	83
Lampiran 11. Data Uji Viskositas Krim	84
Lampiran 12. Data Uji pH Krim	85
Lampiran 13. Data Pengujian Sifat Fisik Krim Optimum Daya Sebar.....	86
Lampiran 14. Data Pengujian Sifat Fisik Krim Optimum Daya Lekat.....	87
Lampiran 15. Data Pengujian Sifat Fisik Krim Optimum Viskositas.....	88
Lampiran 16. Hasil Analisis Formula Optimum	89

DAFTAR SINGKATAN

Spss	<i>Statistical Product And Service Solution</i>
d Pas	<i>desi Pascal-second</i>
cp	<i>centipoise</i>
PEG	Polietilen glikol

INTISARI

Indonesia merupakan salah satu negara tropis yang terkenal dengan keanekaragaman tanamannya yang dapat digunakan sebagai obat. Bagian tanaman yang dapat digunakan sebagai obat berupa daun, batang, buah, bunga dan akar. Tanaman yang dapat dijadikan sebagai bahan obat adalah daun kersen (*Muntingia calabura* L.) yang diduga memiliki efek sebagai antiinflamasi. Sediaan krim dipilih karena mudah diaplikasikan karena bentuknya yang semi padat, mampu melekat pada permukaan tempat pemakaian dalam waktu cukup lama, tidak lengket. Penelitian ini bertujuan untuk menghasilkan formula optimum krim fraksi etil asetat ekstrak etanol daun kersen dengan komposisi PEG 4000 dan propilen glikol.

Ekstrak etanol daun kersen diperoleh dengan cara maserasi yang kemudian dipartisi dengan n-Heksan dan etil asetat sehingga mendapatkan fraksi etil asetat ekstrak etanol daun kersen. Krim dibuat dalam empat formula berdasarkan metode desain factorial. Krim yang dihasilkan diuji sifat fisiknya meliputi daya sebar, daya lekat dan viskositas. data yang diperoleh dari pengujian sifat fisik dianalisis menggunakan *Design Expert 7.0.0 Trial*. Data pengujian sifat fisik krim formula optimum dianalisis secara statistic menggunakan uji *One Simple t-Test* dengan taraf kepercayaan 95%.

Hasil penelitian menunjukkan formula optimum krim fraksi etil asetat ekstrak etanol daun kersen diperoleh pada komposisi PEG 4000 6,00 g dan propilen glikol 3,77 g. respon sifat fisik formula optimum dari hasil nilai prediksi dan nilai percobaan menunjukkan tidak memiliki perbedaan signifikan.

Kata kunci: fraksi etil asetat ekstrak etanol daun kersen (*Muntingia calabura* L.), desain factorial, krim, PEG 4000, propilenglikol.

ABSTRACT

Indonesia is a tropical country which is famous for its diversity of plants that can be used as medicine. Parts of plants that can be used as medicine are leaves, stems, fruits, flowers and roots. Plants that can be used as medicinal ingredients are cherry leaves (*Muntingia calabura L.*) which are thought to have anti-inflammatory effects. Cream preparations were chosen because they are easy to apply because of their semi-solid shape, able to stick to the surface where they are used for a long time, not sticky. This study aims to produce an optimum formula for the cream of ethyl acetate fraction of ethanol extract of cherry leaves with a composition of PEG 4000 and propylene glycol.

Cherry leaf ethanol extract was obtained by maceration which was then partitioned with n-hexane and ethyl acetate to obtain ethyl acetate fraction of ethanol extract of cherry leaves. The cream is made in four formulas based on the factorial design method. The resulting cream was tested for its physical properties including spreadability, adhesion and viscosity. The data obtained from testing physical properties were analyzed using Design Expert 7.0.0 Trial. The physical properties test data for the optimum formula cream were analyzed statistically using the One Simple t-Test with a confidence level of 95%.

The results showed that the optimum formula for the ethyl acetate fraction of ethanol extract of cherry leaves was obtained in the composition of PEG 4000 6.00 g and propylene glycol 3.77 g. The response to the physical properties of the optimum formula from the results of the predicted value and the experimental value showed no significant difference.

Key words: ethyl acetate fraction of ethanol extract of cherry leaves (*Muntingia calabura L.*), factorial design, cream, PEG 4000, propylene glycol.

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Indonesia merupakan salah satu negara tropis yang terkenal dengan keanekaragaman tanamannya yang dapat digunakan sebagai obat. Bagian tanaman yang dapat digunakan sebagai obat berupa daun, batang, buah, bunga dan akar (Peoloengan *et al.*, 2006). Pilihan yang banyak digunakan dalam masyarakat adalah penggunaan tanaman obat yang dinilai lebih aman dan lebih mudah dijangkau oleh masyarakat, efek sampingnya relatif rendah, bahan tanaman obat dapat ditanam sendiri di halaman rumah (Umar, 2011). Tanaman yang dapat dijadikan sebagai bahan obat adalah daun kersen (*Muntingia calabura* L.) yang diduga memiliki efek sebagai antiinflamasi. Penelitian Yusof *et al.*, (2013) menyimpulkan bahwa daun kersen mengandung senyawa seperti flavonoid, tanin, alkaloid, saponin, terpenoid dan steroid yang berefek sebagai antiinflamasi. Inflamasi merupakan respon protektif terhadap kerusakan jaringan yang disebabkan oleh trauma fisik, agen kimia berbahaya, atau agen mikrobiologi (Kumar *et al.*, 2013). Inflamasi biasanya ditandai dengan adanya bengkak, nyeri, kemerahan dan panas.

Penelitian Sarimanah *et al.*, (2015) menyimpulkan bahwa ekstrak etanol 95% daun kersen pada dosis 50 mg/kgBB dan 100 mg/kgBB menunjukkan efek antiinflamasi dengan persentase hambatan inflamasi sebesar 58,33% dan 52,78%. Selain itu penelitian yang dilakukan oleh Nurdin *et al.*, (2016) menyimpulkan bahwa ekstrak etanol daun kersen dengan konsentrasi 2,5%, 5%, dan 10% memiliki

aktivitas inflamasi topikal. Penelitian Wahyuni (2016) menyimpulkan bahwa ekstrak etanol daun kersen 4%, 6% dan 8% memiliki efek antiinflamasi dengan konsentrasi yang paling berefek adalah 8%. Penelitian Maifitrianti *et al.*, (2019) menyimpulkan bahwa menggunakan fraksi n-heksana dengan dosis 5, 13 mg/KgBB sebesar 32,26%, fraksi etil asetat 51,61%, dan fraksi air sebesar 30,65%. Hasil penelitian yang dilakukan menunjukkan bahwa masing-masing fraksi memiliki potensi sebagai antiinflamasi namun hanya fraksi etil asetat yang memiliki persentase penghambatan pembentukan eksudat lebih dari 50%.

Etil asetat merupakan pelarut semi polar sehingga diharapkan dapat menarik senyawa yang bersifat polar. Etil asetat mudah terbakar dan menguap, maka disimpan dalam wadah tertutup rapat dan terhindar dari panas. Senyawa yang dapat larut dalam pelarut ini adalah golongan alkaloid, flavonoid dan polifenol (Harborne, 1987). Kadar flavonoid hasil ekstraksi tergantung dari penyari yang digunakan. Salah satu penyari yang dapat menyari senyawa flavonoid dalam konsentrasi yang besar adalah etil asetat (Stankovic, 2011).

Sediaan topical yang digunakan dalam penelitian ini adalah sediaan krim. Krim merupakan sediaan topikal setengah padat dengan sistem emulsi yang dapat bercampur dengan sekresi kulit, sediaan krim dapat diaplikasikan pada kulit atau membran mukosa sebagai efek terapeutik, pelindung, atau profilaksis yang tidak membutuhkan efek oklusif (Marriot, John *et al.*, 2010). Sediaan krim dipilih karena memiliki beberapa keuntungan diantaranya, mudah diaplikasikan karna bentuknya yang semi padat, mampu melekat pada permukaan tempat pemakaian dalam waktu cukup lama, tidak lengket, serta lebih mudah dibersihkan dengan air bila dibanding

dengan sediaan gel salep atau pasta (Sharon *et al.*, 2012). Salah satu bahan yang digunakan untuk pembuatan krim adalah PEG 4000 dan propilen glikol. PEG 4000 digunakan sebagai basis karena toksisitasnya yang rendah, dapat meningkatkan kelarutan bahan obat yang terdispersi dalam sediaan serta meningkatkan stabilitas fisik dan kimia suatu sediaan (Knop *et al.*, 2010). Selain itu PEG 4000 memiliki daya lekat dan disitribusi yang baik pada kulit, tidak menghambat pertukaran gas dan produksi keringat serta memiliki sifat bakterisida sehingga lebih stabil pada saat penyimpanan. Pada sediaan krim, PEG 4000 memiliki sifat melembabkan kulit tanpa meninggalkan rasa lengket atau berminyak (Clariant, 2014).

Propilen glikol digunakan sebagai humektan yang akan mempertahankan kandungan air dalam sediaan sehingga sifat fisik dan stabilitas sediaan selama penyimpanan dapat dipertahankan. Propilen glikol tidak menyebabkan reaksi hipersensitifitas. Selain itu propilen glikol juga dapat digunakan sebagai peningkat penetrasi zat aktif. Optimasi dari PEG 4000 sebagai basis dan propilen glikol sebagai humektan untuk menghasilkan sediaan krim dengan sifat fisik yang baik.

Berdasarkan latar belakang yang telah di uraikan diatas, maka perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui proporsi PEG 4000 dan propilen glikol yang optimum dalam sediaan krim fraksi etil asetat ekstrak etanol daun kersen berdasarkan sifat fisik dengan menggunakan metode desain factorial.

B. Rumusan Masalah

1. Berapakah komposisi PEG 4000 dan propilen glikol pada sediaan krim fraksi etil asetat ekstrak etanol daun kersen yang optimum berdasarkan sifat fisik?

2. Apakah sediaan krim fraksi etil asetat ekstrak etanol daun kersen yang optimum memiliki perbedaan signifikan antara nilai teoritis formula optimum terhadap nilai percobaan formula optimum?

C. Tujuan penelitian

1. Mengetahui komposisi PEG 4000 dan propilenglikol pada sediaan krim fraksi etil asetat ekstrak etanol daun kersen yang optimum berdasarkan sifat fisik.
2. Mengetahui ada tidak nya perbedaan signifikan antara nilai teoritis formula optimum terhadap nilai percobaan formula optimum.

D. Manfaat

Hasil penelitian ini diharapkan mampu meningkatkan perkembangan ilmu pengetahuan, khususnya di bidang kesehatan dan kefarmasian dalam memanfaatkan tumbuhan yang memiliki khasiat sebagai obat. Mengetahui pengaruh basis PEG 4000 dan propilen glikol sebagai humektan terhadap sifat fisik sediaan krim dari fraksi etil asetat ekstrak etanol daun kersen (*Muntingia calabura* L.) sehingga menghasilkan formula yang paling optimum dari sediaan krim fraksi etil asetat ekstrak etanol daun kersen yang dapat digunakan sebagai krim.

BAB III

METODE PENELITIAN

A. Desain Penelitian

Penelitian ini termasuk dalam penelitian eksperimental murni dengan menggunakan metode desain faktorial dengan dua faktor dan dua level untuk mendapatkan sediaan krim ekstrak etanol daun kersen dengan fraksi etil asetat yang memenuhi persyaratan sifat fisik krim.

B. Alat dan Bahan

1. Alat

Alat yang digunakan adalah alat-alat gelas , *waterbath*, mortir dan stamfer, timbangan analitik, batang pengaduk, seperangkat alat maserasi, kain flanel, *waterbath*, *rotary evaporator*, batang pengaduk, pipet tetes, indikator pH universal, alat ukur daya sebar, alat ukur daya lekat, *viskometer RION seri VT 04*, corong pisah.

2. Bahan

Bahan sampel yang digunakan adalah adalah daun kersen (*Muntingia Calabura L.*) yang sudah tua yaitu daun yang berwarna hijau tua dan segar bebas dari penyakit dan bersih. Bahan kimia yang digunakan etanol 70%, akuades, etil asetat, setil alkohol, asam stearat, propilen glikol, PEG 4000, KOH, metil paraben, trietanolamin.

C. Variabel penelitian

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah komposisi proporsi PEG 4000 dan propilenglikol dalam formula sediaan krim fraksi etil asetat ekstrak etanol daun kersen (*Muntingia calabura* L.) dengan metode desain faktorial. Variabel tergantung dalam penelitian ini adalah sifat fisik krim (homogenitas, organoleptis, daya sebar, daya lekat, viskositas dan uji pH). Variabel terkendali dalam penelitian ini adalah proses pembuatan sediaan krim suhu (peleburan, pencampuran, dan penyimpanan), lama pengadukan, komposisi bahan.

D. Definisi operasional variabel utama

Pertama, daun kersen (*Muntingia calabura* L.) adalah daun segar dari tanaman kersen yang diambil di Kecamatan Giriwoyo, Kota Wonogiri, Provinsi Jawa Tengah.

Kedua, fraksi etil asetat ekstrak etanol daun kersen adalah fraksi yang diperoleh dari hasil partisi ekstrak etanol 70 % daun kersen kering melalui metode maserasi.

Ketiga, krim fraksi etil asetat etanol daun kersen adalah bentuk sediaan setengah padat yang mengandung satu atau lebih bahan obat terlarut atau terdispersi dalam bahan dasar yang sesuai, dibuat dari fraksi etil asetat etanol daun kersen dengan campuran PEG 4000 dan propilenglikol.

Keempat, metode desain faktorial adalah aplikasi persamaan regresi yang digunakan untuk menentukan formula optimum krim fraksi etil asetat ekstrak etanol daun kersen dengan dua faktor dan dua level yaitu PEG 4000 dan propilen glikol.

E. Jalannya Penelitian

1. Pengambilan bahan atau sampel

Daun kersen (*Muntingia calabura* L.) diambil di Kecamatan Giriwoyo, Kota Wonogiri, Provinsi Jawa Tengah. Bagian tanaman yang digunakan adalah daun berwarna hijau tua dan segar bebas dari penyakit dan bersih. Sebanyak 6 kg daun kersen dipotong-potong dan dikeringkan dengan cara diangin-anginkan tanpa sinar matahari langsung. Daun kersen yang sudah kering kemudian di blender dan ditimbang.

2. Pembuatan ekstrak etanol 70% daun kersen

Serbuk daun kersen sebanyak 2 kg dimasukkan ke dalam sebuah bejana atau botol kaca gelap, ditambahkan 7,5 bagian cairan penyari (15 liter etanol 70%) kemudian ditutup, dibiarkan selama 3 hari terlindung dari cahaya sambil sering diaduk, kemudian disaring, ampas diremaserasi dengan 2,5 bagian cairan penyari (5 liter etanol 70%). Pindahkan ke dalam bejana tertutup, biarkan di tempat sejuk, terlindung dari cahaya selama 2 hari, kemudian disaring. Filtrat yang diperoleh dipekatkan dengan evaporator pada suhu 50°C sehingga menjadi ekstrak kental daun kersen.

3. Pembuatan fraksi dari ekstrak etanol 70% daun kersen

Ekstrak etanol daun kersen yang didapatkan kemudian dilarutkan dengan aquadest (1:1) kemudian dipartisi di corong pisah dengan n-heksan

(1:1) sampai bening. Sehingga terbentuk 2 lapisan cairan yaitu fraksi n-heksan di bagian atas dan fraksi air di bagian bawah. Fraksi air bagian bawah kemudian dipartisi dalam corong pisah lagi dengan menambahkan etil asetat masing-masing 1:1 sampai bening. Hasil fraksi etil asetat yang diperoleh dipisahkan dengan evaporator pada suhu 50°C lalu ditimbang.

4. Formula krim

Penelitian ini dilakukan sesuai metode desain faktorial dengan menggunakan dua faktor yaitu PEG 4000 sebagai basis dan propilen glikol sebagai humektan pada sediaan krim fraksi etil asetat ekstrak etanol daun kersen, dan dua level yaitu level minimum dan level maksimum.

Tabel 2. Rancangan formula desain faktorial

Formula	PEG 4000	Propilen glikol
	Nilai notasi	Nilai notasi
Formula I	6 g (+1)	7,5 g (+1)
Formula II	6 g (+1)	3 g (-1)
Formula III	4 g (-1)	7,5 g (+1)
Formula IV	4 g (-1)	3 g (-1)

**Tabel 3. Formula sediaan krim fraksi etil asetat ekstrak etanol daun kersen
sesuai desain faktorial**

Komponen	Formula			
	I	II	III	IV
Fraksi etil asetat				
ekstrak etanol daun kersen (g)	0,625	0,625	0,625	0,625
PEG 4000 (g)	6	6	4	4
Propilenglikol (g)	7,5	3	7,5	3
Metil paraben (g)	0,08	0,08	0,08	0,08
Asam Stearat (g)	6,25	6,25	6,25	6,25
Setil Alkohol (g)	0,8	0,8	0,8	0,8
Trietanolamin (g)	0,375	0,375	0,375	0,375
KOH (g)	0,075	0,075	0,075	0,075
Akuades	25	25	25	25

Keterangan:

I : kombinasi PEG 4000 level maksimum 6 gram dan propilen glikol
level maksimum 7,5 gram

- II : kombinasi PEG 4000 level maksimum 6 gram dan propilen glikol level minimum 3 gram
- III : kombinasi PEG 4000 level minimum 4 gram dan propilen glikol level maksimum 7,5 gram
- IV : kombinasi PEG 4000 level minimum 4 gram dan propilen glikol level minimum 3 gram

5. Pembuatan sediaan krim

Metil paraben dilarutkan terlebih dahulu dengan propilen glikol. Bagian A (propilen glikol, KOH, dan PEG 4000) dan bagian B (asam stearat, trietanolamin, dan setil alkohol) dipanaskan secara terpisah di atas waterbath pada suhu 70°C. Bagian A dituang ke mortir hangat. Bagian B ditambahkan ke mortir, aduk sampai homogen. Akuades ditambahkan sedikit demi sedikit, diaduk selama 15 menit. Setelah dingin, fraksi etil asetat ekstrak etanol daun kersen dimasukkan dan diaduk sampai homogen.

6. Pengujian sifat fisik krim

a. Uji organoleptis

Pemeriksaan organoleptis meliputi warna, bau, dan homogenitas dari krim (Rahmawati *et al.*, 2010).

b. Uji homogenitas

Uji homogenitas dilakukan untuk melihat penyebaran zat aktif dalam sediaan krim. Uji homogenitas dilakukan dengan mengamati warna sediaan secara visual dan melihat apakah terdapat bagian-bagian

yang tidak tercampurkan dengan baik dalam krim. Krim tersebut dikatakan homogen jika terdapat persamaan warna yang merata dan tidak ditemukan partikel dalam krim (Ida & Noer, 2012).

c. Uji daya sebar

Krim ditimbang 0,5 g, lalu diletakan di atas plat kaca, biarkan 1 menit, ukur diameter sebar krim, kemudian ditambah dengan beban 150 g, beban didiamkan selama 1 menit, lalu diukur diameter sebar nya. Hal tersebut dilakukan sampai didapat diameter sebar yang konstan (Rahmawati *et al.*, 2010). Persyaratan daya sebar menurut SNI 16-4399-1996 adalah 5,4 - 6,4.

d. Uji daya lekat

Krim ditimbang 0,5 g, lalu dioleskan pada plat kaca dengan luas 2,5 cm². Kedua plat ditempelkan sampai plat menyatu, diletakan dengan beban seberat 1 kg selama 5 menit setelah itu dilepaskan, lalu diberi beban pelepasan 80 g untuk pengujian. Waktu dicatat sampai kedua plat saling lepas. Replikasi dilakukan sebanyak 3 kali (Rahmawati *et al.*, 2010). Persyaratan daya lekat pada sediaan topikal yaitu tidak kurang dari 4 detik (Ulaen *et al.*, 2012).

e. Pengukuran viskositas

Viskositas krim ditetapkan dengan viscotester VT-04E (Rion Co, Ltd), rotor no 1. Pengukuran dilakukan dengan cara sediaan dimasukkan dalam wadah, kemudian dipasang pada portable viscotester. Nilai viskositas diketahui dengan mengamati gerakan jarum penunjuk hingga

stabil dan menunjukkan angka tertentu. (Marchaban *et al.*, 2016). Uji viskositas dilakukan untuk mengetahui tingkat kekentalan dari sediaan yang dihasilkan. Viskositas merupakan pernyataan dari suatu cairan untuk mengalir, makin tinggi viskositasnya makin sulit untuk mengalir/semakin besar tahanannya (Barokah, 2014). Viskositas yang disyaratkan oleh SNI 16-4399-1996 adalah 2.000 cp – 50.000 cp.

f. Pengukuran pH

Pengukuran pH dilakukan dengan menggunakan pH indikator universal. Masing masing formula direplikasi 3 kali. Pengukuran bertujuan untuk mengetahui tingkat keasaman atau kebasaan krim yang berpengaruh terhadap sifat iritasi kulit. Idealnya, pH krim adalah sesuai dengan pH kulit, yaitu berkisar 4,5 - 6,5 agar tidak menimbulkan iritasi pada kulit (Latifa *et al.*, 2017). Menurut SNI 16-4399-1996 (Astikah, 2015), pH krim yang ideal adalah sesuai dengan pH kulit , yaitu berkisar 4,5 – 8,0.

7. Optimasi Formula

Optimasi formula bertujuan untuk mencari komposisi dari faktor yang diteliti, yaitu PEG 4000 sebagai basis dan propilen glikol sebagai humektan untuk menghasilkan sediaan krim dengan sifat fisik yang diinginkan. Optimasi formula dilakukan dengan menggunakan metode desain faktorial dua level, yaitu level tinggi dan level rendah serta dua faktor, PEG 4000 dan propilen glikol. Daerah optimum didapatkan dengan menggabungkan *contour plot* respon daya sebar, daya lekat dan uji

viskositas dalam *contour plot superimposed*. Formula yang mempunyai nilai *desirability* yang mendekati 1,0 merupakan formula yang optimum. Nilai *desirability* adalah suatu nilai yang akan menunjukkan kemampuan suatu program untuk memenuhi keinginan berdasarkan kriteria yang telah ditetapkan pada produk akhir (Tambunan *et al.*, 2018).

8. Validasi formula optimum

Validasi dilakukan untuk membandingkan antara hasil sifat fisik sediaan krim prediksi dari *software Design Expert* dengan hasil pengujian terhadap formulasi yang dilakukan. Validasi dilakukan dengan membuat sediaan krim yang sesuai dengan formula optimum, dilakukan uji sifat fisik dan hasilnya dibandingkan dengan nilai teoritis hasil desain faktorial menggunakan analisis statistik dengan uji t-test dengan taraf kepercayaan 95%.

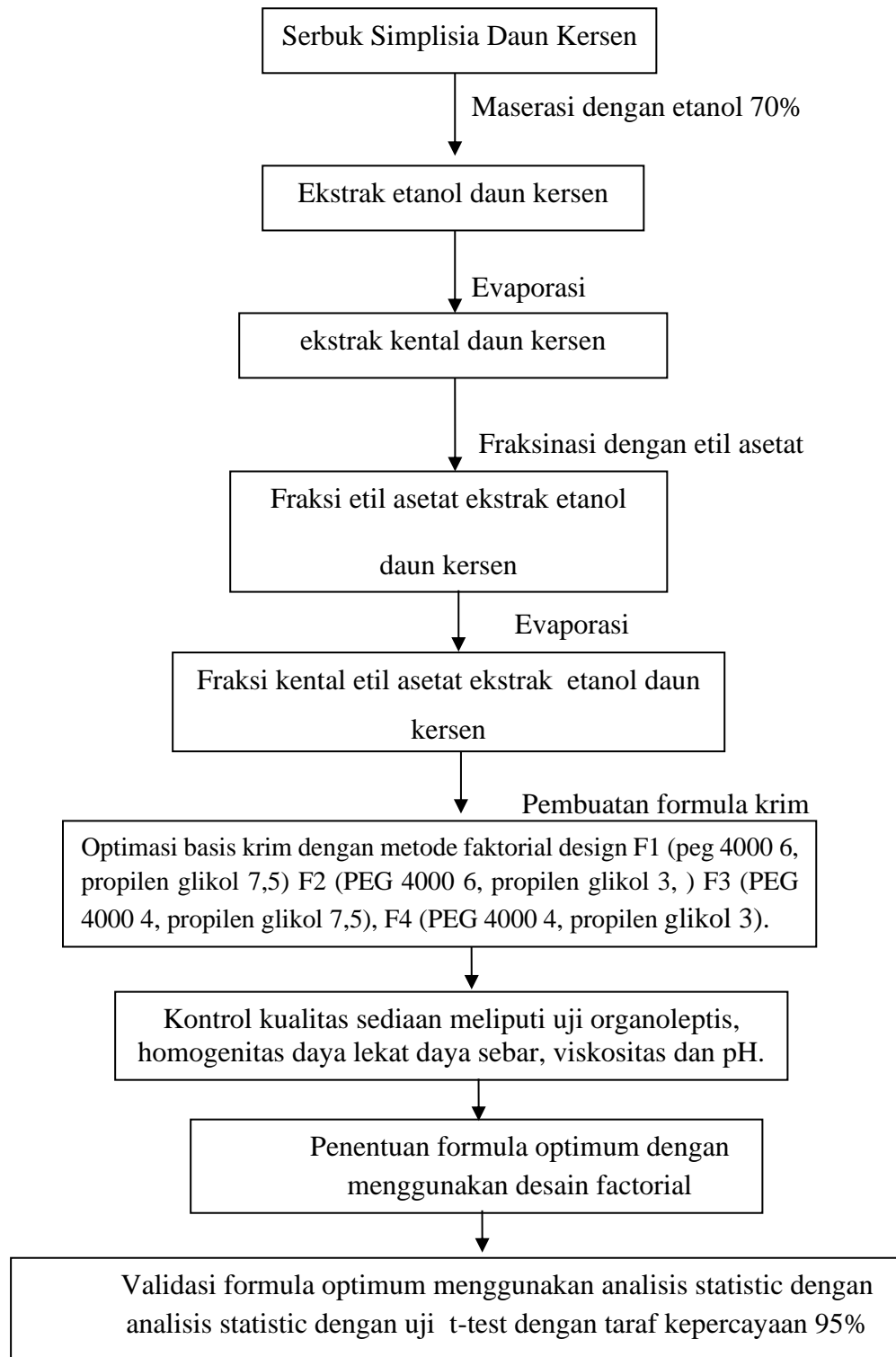
F. Cara analisis

Optimasi berdasarkan metode desain faktorial data hasil percobaan yang meliputi uji viskositas, uji daya sebar, uji daya lekat dimasukkan ke dalam persamaan matematis untuk model desain faktorial. Formula optimum didapat dari I, formula a, formula b, formula ab. Berdasarkan masing-masing parameter yang diperoleh dibuat *contour plot* nya. *Contour plot* parameter uji viskositas, daya sebar, uji daya lekat dijadikan satu (*superimposed contour plot*) sehingga dapat ditentukan daerah optimum dengan sifat krim yang dikehendaki (Bolton

dan Bon, 2010). Pengolahan data optimasi menggunakan software “*Desain Expert version 7.0.0 Trial*”.

Verifikasi persamaan yang diperoleh dengan metode desain faktorial dengan uji t-test satu sampel (*One sampel t-test*) dengan taraf kepercayaan 95% terhadap parameter yang diuji (daya sebar, daya lekat dan uji viskositas) antara nilai teoritik dengan hasil percobaan. Persamaan terverifikasi jika tidak terdapat perbedaa yang bermakna antara hasil dan teoritik (dari persamaan) dan hasil percobaan optimum. Pengujian menggunakan program SPSS versi 22.

G. Alur Penelitian



Gambar 3. Alur Penelitian

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

A. KESIMPULAN

Berdasarkan hasil pengamatan dapat disimpulkan bahwa:

1. Proporsi PEG 4000 sebagai basis dan propilen glikol sebagai humektan pada formula optimum krim sesuai dengan sifat yang dikehendaki yaitu PEG 4000 6,00 g dan propilen glikol 3,77 g.
2. Sediaan krim fraksi etil asetat ekstrak etanol daun kersen yang optimum tidak memiliki perbedaan signifikan antara nilai teoritis formula optimum terhadap nilai percobaan formula optimum.

B. SARAN

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai uji antiinflamasi sediaan krim fraksi etil asetat ekstrak etanol daun kersen dengan komposisi PEG 4000 dan propilen glikol.
2. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk uji fitokimia dari fraksi etil asetat ekstrak etanol daun kersen.

DAFTAR PUSTAKA

- Agoes. G. 2007. *Teknologi Bahan Alam*. ITB Press Bandung
- Ainaro, E.P., Amilia, G., Sani, E.P. (2015). Formulasi Sediaan Masker Gel Pell-Off Mengandung Lender Bekicot (*Achatina Fulica Bowdich*) Sebagai Pelembab Kulit. Fakultas MIPA Unisba ISSN 2460-6472
- Akhtar, Naeem., et. Al. 2016. *Impact of a Brand Equity on Consumer Purchase Decision in L'Oreal Skincare Products*. Jurnal. Pakistan: University of Okara.
- Allen, L. V., 2002. *The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding*, 2nd edition, Merican Phamaceutical Association, Wahinngton D.C., pp.301-324.
- Allen, L. V., Popovich, N.G., and Ansel, H.C., 2011, *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery System*, 9th edition, Lippincot Williams & Wilkins, Philadelphia, p.278, 539, 383-386.
- Astikah, R. 2015. *Optimasi Formula Krim Antibakteri Ekstrak Kulit Buah manggis*. Universitas Muhammadiyah Surakarta.
- Azkie, Z., Ariyani H., Nugraha S.T. 2017. *Evaluasi sifat fisik krim ekstrak jahe merah (*Zingiber officinale Rosc. Var. rubrum*) sebagai anti nyeri*. ISSN: 2598-2095
- Barokah, R. 2014. *Variasi Harga HLB Emulgator Berdasarkan Perbandingan Tween 80 dan Span 80 Terhadap Sifat Fisik dan Kimia Krim Ekstrak Etanol Curcuma Mangga Val Sebagai Sunscreen*. Surakarta: Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sebelas Maret.
- Binawati, D. K. & Amilah, S. (2013). *Effect of *Muntinga calabura* bioinsecticides extract towards mortality of worm soil (*Agrotis ipsilon*) and armyworm (*Spodoptera exiqua*) on plant leek (*Allium fistolum*)*. Wahana, 61(2),51-57.
- Bolton, S., and Bon, C., 2010. *Pharmaceutical Statistic Practical and Clinical Apllication*. 5th ed, Marcel Dekker Inc., New York. 225-226, 427.
- Clariant, 2014. Polyglykols-Polyethylene Glycols. Clariant International, Muttenz. 3-4.
- Departemen Kesehatan RI, 2000. *Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat*. Cetakan Pertama, 3-11, 17-19, Dikjen POM, Direktorat Pengawasan Obat Tradisional.
- Departemen Kesehatan RI. 2014. *Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 5*. Jakarta: Depkes RI. 441-448.

- Departemen Kesehatan, 2006. *Monografi Ekstrak Tumbuhan Obat Indonesia*. Vol.2, 124, Jakarta, Depkes RI..
- Depkes RI. 1986. *Sediaan Galenika*. Jakarta : Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Garg, A., Anggarwal, D., Garg, S., Singla, A.K., 2002, Spreading of Semisolid Formulation: An Update, *Pharmaceutical Technology*. Pp.84-102.
- Haki M., 2009. *Efek Ekstrak Daun Talok (Muntingia Calabura L.) terhadap Aktivitas Enzim SGPT pada Mencit yang diinduksi Karbon Tetraklorida*. Skripsi . Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret. Surakarta
- Hampton Research, 2012, *PEG Stability: A Look at pH and Conductivity Changes over Time in Polyethylene Glycol*.
- Harborne JB. 1987. *Metode Fitokimia: Penuntun dan Cara Modern Menganalisa Tumbuhan*. Kosasih P, Iwang S. Penerjemah; Sofia N, editor. Bandung: ITB. Terjemahan dari: *Phytochemical Methods*.
- Harley, S., 2009. *Methylparaben*, in Rowe, R.C., Sheskey, P.K., and Quinn, M.E., (Eds.), *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 6th edition, Pharmaceutical Press, London. 441-445.
- Harmita, 2004. *Buku Ajar Analisis Fisikokimia*, Departemen Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Indonesia, Depok, pp.265, 281.
- Harvey R. A. & Pamela C.C., 2013, *Farmakologi Ulasan Bergambar*, Penerbit buku kedokteran: EGC, Jakarta.
- Heather, A.E., dan Adam C.W., 2012, *Transdermal and Topical Drug Delivery: Principles and Practice*, A Jhon Wiley & Sons, Inc., New Jersey, pp.265, 281.
- Ibad, M.R., Nasution, T.H., Andarini, S. (2013). *Pengaruh Ekstrak Daun Kersen (Muntingia calabura) Terhadap Derjat Eritema pada Proses Inflamasi Marmut (Cavia porcellus) dengan Luka Bakar Derajat II Dangkal*. Jurnal Ilmu Keperawatan. Vol.1, No. 2.
- Ida N. and Noer S.F., 2012, *Uji Stabilitas Fisik Gel Ekstrak Lidah Buaya (Aloe vera L)*, Majalah Farmasi dan Farmakologi.
- ITIS (*Integrated Taxonomic Information System*), 2011, *Taxonomic Hierarchy : Muntingia calabura Lam.*, <https://www.itis.gov/servlet/SingleRp?searchtopic=TSN&searchvalue=21503#null>, 12 Desember 2019.
- Juwita, A. P., Yamlean P., Edy H. J. (2013) *Formulasi Krim Ekstrak Etanol Daun Lamun (Syringodium isoetifolium)*. Skripsi, Universitas Sam Ratulangi

- Khopkar, S. M. 2010. *Konsep Dasar Kimia Analitik*. Penj. A. Saptoraharjo. Jakarta: Universitas Indonesia Press.
- Khunaifi, M. 2010. *Uji Aktivitas antibakteri ekstrak daun binahong (Anrederacordifolia (ten.) Steenis) terhadap bakteri Staphylococcus aureus dan pseudomonas aeruginosa*. Skripsi. Malang: UIN Malang.
- Kibbe, A.H., 2009. Pottasium Hydroxide, in Rowe, R.C., Sheskey, P.J., and Quinn M.E., (Eds.), *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 6th edition, Pharmaceutical Press, London. 576-577.
- Knop, K., Hoogeboom, R., Fischer, d., and Schubert. U.S., 2010, Poly(ethylene glycol) in Drug Delivery: Pros and Cons as Well as Potential Alternatives angew. Chem. Int. Ed., 49, 6288-6308.
- Kosasih, E., Supriatna, N., Ana, E. 2013. *Informasi singkat benih kersen/talok (Muntingia calabura L.)*. Balai pembenihan Tanaman Hutan Jawa dan Madura.
- Kumar, S., Bajwaa, B.S., Kuldeep, S., dan Kalia A.N., 2013. *Anti-Inflammatory Activity of Herbal Plants: A Review*, International Journal Of Advance In Pharmacy, Biology and Chemistry, 2, 272-28.
- Kuntorini, E., M., Fitiana, S., dan Astuti, M., D. 2013. *Struktur Anatomi Dan Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Metanol Daun Kersen (Muntingia calabura L.)*. Prosiding Semirata FMIPA Univeristas Lampung.
- Kuo, W.L., Liao, H.R., Chen, J.J. 2014. *Biflavans, flavonoids and a dihydrochalcone from the stem wood of Muntingia calabura and their inhibitory activities on neutrophil pro-inflammatory responses*. Molecules, 19: 20521–20535.
- Laksana, Toga, dkk, 2010. *Pembuatan Simplisia dan Standarisasi Simplisia*. UGM. Yogyakarta.
- Laswati, D. T., Sundari, N. R. I., dan Anggraini, O. 2017. *Pemanfaatan kersen (Muntingia calabura, L.) sebagai alternatif produk olahan pangan: sifat kimia dan sensoris*. Jurnal JITIPARI, Vol. 4: 127-134.
- Lim, T. K. 2012. *Edible medicinal and non-medicinal plants*. London New York. Springer Dordrecht Heidelberg. 489-91.
- Lubis, E.S., and Reveny, J., 2012. Pelembab Kulit Alami dari Sari Buah Jeruk Bali Citrus maxima (Burm.). Osbeck. Journal of Pharmaceutics and Phamacology, 1 (2), 104-111
- Mahmood, N.D., Nasir, N.L., Rofiee, M.S., Tohid, S.F., Ching, S.M., Teh L.K., Saleh, M.Z., and Zakaria, Z.A. 2014. *Muntingia calabura: a review of its*

traditional uses, chemical properties, and pharmacological observations. Pharmaceutical Biology, 52(12):1598-1623

- Maifitrianti., Sjahid L. R., Nuroh., Acepa R. A. M., Murti W. D. 2019, Aktifitas Antiinflamasi Fraksi-fraksi Ekstrak Etanol Daun Kersen (*Muntingia calabura L.*) pada Tikus Jantan , *Jurnal Framasi Indonesia*, Vol. 16 No 01, Juli 2019, p-ISSN 1693-3591 e-ISSN 2579-910
- Marchaban, Fudholi, A., Sulaiman, T.N.S., Mufrod, Martin, R., Bestari, A.N., 2015. *Seri Buku Petunjuk Praktikum Teknologi Farmasi: Teknologi Formulasi Sediaan Cair Semi Padat*. Laboratorium Teknologi Farmasi Fakultas Farmasi UGM, Yogyakarta.
- Meiliza, E.R., dan Hariyatmi, 2013. *Pengaruh jus buah kersen terhadap kadar asam urat*.
- Melodita, R., 2011. *Identifikasi Pendahuluan Senyawa Fitokimia dan Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Daun Cincau Hitam Dengan Perlakuan Jenis Pelarut*. Skripsi. Fakultas Teknologi Pertanian. Universitas Brawijaya, Malang
- Mohamed, A. K., Subhas, C., M., Dinesha, R. 2015. *Antioxidant Activity: ROOT, Leaves, fruits Aqueous Ekstract of Muntingia calabura*.
- Mutiasari., Irma, R., 2012. *Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Jamur dengan Metode DPPH dan Identifikasi Golongan Senyawa Kimia dari Fraksi Teraktif*. Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Depok.
- Noorhamdani, Yosef dan Rosalia. 2014. *Uji Ekstrak Daun Kersen (Muntingia calabura) Sebagai Antibakteri Terhadap Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus (MRSA) Secara in Vitro*
- Nurdin, A., Priyanto, dan Rini, P. 2016. *Antiinflamasi topikal ekstrak daun kersen (Muntingia calabura L.) dengan parameter penurunan jumlah leukosit dan monosit pada tikus putih jantan*. Skripsi. Universitas Muhammadiyah Prof. Dr. Hamka.
- Odugbemi, T., 2008. *A Textbook of Medicinal Plants from Nigeria*. University of Lagos Press, Lagos, Nigeria, ISBN: 978-978-48712-9-7
- Peoloengan M, Chairul, Iyep K, & Susan MN. 2006. *Aktivitas antimikroba dan fitokimia dari beberapa tanaman obat*. Seminar Nasional Teknologi. Bogor: Balai Penelitian Veteriner.
- Priharjanti Dwi, 2007. *Muntingia calabura*. (<http://florabase.calm.wa.gov.au/browse/flora>Diakses 2 Desember 2016).
- Rachman, D. 2009. *Jenis-Jenis Ekstraksi*. 28 Oktober 2010.
- Rahmawati D., Sukmawati A., Indrayudha P. (2010) *Formulasi krim minyak atsiri rimpang temu giring (Curcuma heyneana Val & Zijp): uji sifat fisik dan*

- daya antijamur terhadap *Candida albicans* secara in vitro. *Maj. Obat Trad.* 15:56-63.
- Rowe, R.C., Sheskey, P. J., Quinn , M.E., 2009. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 6th edition, Phamaceutical Press, USA. 517-521, 594-553
- Rowe, R.C., Sheskey, P.J. dan Weller, P.J. (2003). *Handbook Of Pharmaceutical Excipient* 4 nd ed., The Pharmaceutical Press, London.
- Rozanska, S., Broniarz-Press, L., Rozanski, J., Mitkowski, P., Ochowiak, M., Woziwodzki, S., 2012, Extensional viscosity and stability of oil-in-water emilsions with addition poly (ethylene oxide), *Porcedia Engineering*. Vol 42, pp. 733-741
- Salviana, P.A., 2014. Pengaruh Tween 80 sebagai Surfaktan dan PEG 4000 Sebagai Basis Terhadap Sifat Fisis dan Stabilitas Krim Ekstrak Etil Asetat Tomat dengan Metode Design Faktorial, *Srips*, Universitas Sanata Dharma, Yogyakarta.
- Sarimanah, J., Adnyana, K., Yulinah, E., dan Kurniati, N.F. 2015. *Anti inflammatory activities of unripe, ripe Muntingia calabura L. Fruits and Muntingia calabura L. leaves in wistar white rat*. Proceedings The 1st University Research Colloquium (URECOL), 24 Januari 2014, Universitas Muhammadiyah Surakarta.
- Sariyati, W., 2016. Uji Aktivitas ekstrak etanol daun kersen (*Muntingia calabura*) terhadap mencit (*Mus muscullus*) sebagai antinflamasi, *Skripsi*. Fakultas Ilmu Kesehatan UIN Alaudin Makassar.
- Sayuti, N. A., 2015. Formulasi dan Uji Stabilitas Fisik Sediaan Gel Ekstrak Daun Ketepeng Cina (*Cassia alata* L.). *Jurnal Kefarmasian Indonesia*, 5 (2), 74-80.
- Schuelert, N., Russell, F.A., McDougall, J.J., 2011. Topical Diclofenac in The Treatment Of Osteoarthritis of The Knee. *Ortophedic Research and Reviews*, Volume 3, pp. 2-4
- Sharon, N., Anam, S., Yuliet. 2012. *Formulasi Krim Ekstrak Etanol Bawang Hutan (Eleutherine palmifolia L. Merr)*. Online Journal of Natural Sciece, vol 2 (3): 111-122.
- Stankovic, M. (2011). Total PhenolicContent, Flavonoid Concentration andAntioxidant Activity of Marrubium peregrinum L. Extract. *Krajuevac Journal Science* , 63-72.
- Sudarmanto, A. 2015. Program pendampingan teh seduh dan celup dari daun kersen guna menumbuhkan kreatifitas wirausaha di kelurahan Lamper Tengah Kecamatan.

- Swastika, A. Mufrod & Puwanto. (2013). Aktivitas Antioksidan Krim Ekstak Sari Tomat (*Solanum lycopersicum L.*), *Trad Med Journal*, 18(3), 132 -140
- Tranggono, R.I, dan Latifah, F., 2007, *Buku Pegangan Ilmu Pengetahuan Kosmetik*, PT.Gramedia, Jakarta, hal 608.
- Ulaen, Selfie P.J., Banne, Yos Suatan & Ririn A. (2012). Pembuatan Salep Anti Jerawat dari Ekstrak Rimpang Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza Roxb.*), *Jurnal Ilmiah Farmasi*, 3(20), 45 -49
- Umar, Anandini N.L. (2011). *Perbandingan ekstrak daun kemangi (Ocimum basilicum L.) dengan ketokonazol 2% dalam menghambat pertumbuhan candida sp. pada kandidiasis vulvovaginalis*. Universitas Diponegoro: Fakultas Kedokteran.
- Unvala, H.M., 2009. Cetyl Alcohol, in Rowe, R.C., Sheskey, P.J., and Quinn, M.E., (Eds.). *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 6th edition, Phamaceutical Press, London. 155-156.
- Wahyuni, S. 2016. Uji Aktivitas Ektrak Etanol Daun Kersen (*Muntingia calabura L.*) Terhadap Mencit (*Mus musculus*) Sebagai Antiinflamasi , *Skripsi*, Fakultas Ilmu Kesehatan Univeritas Islam Negri Alauddin , Makassar.
- Wallick, D., 2009, Polyethylene Glycol, in Rowe, R.C., Sheskey, P.J., and Quinn, M.E., (Eds.). *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 6th edition, Phamaceutical Press, London. 517-522.
- Weller, P.J., 2009, Propylene Glycol Rowe, R.C., Sheskey, P.J., and Quinn, M.E., (Eds.). *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 6th edition, Phamaceutical Press, London. 592-593
- Widyaningrum, H. 2011. *Kitab Tanaman Obat Nusantara*. Medpress. Yogyakarta.
- Wiechers, J.W., 2013. *Formulating at pH 4-5: How Lower pH Benefits the Skin and Formulation*.
- Wijoyo, V., 206. *Optimaasi Formula Sediaan Gel Hand Sanitizer Minyak Atsiri Jeruk Bergamot dengan Gelling Agent Crbopol dan Humeektan Propilenglikol, skripsi*, 16, Universitas Sanata Dharma Yogyakarta.
- Young, A., 1972. *Practical Cosmetic Science Cream Preparation*. Mills and Boon Limited, London. 39-40.
- Yusof, M. I. M., Salleh, M. Z., Kek, T. L., Ahmat, N., Azmin, N. F. N., and Zakaria, Z. A., 2013, *Activity-guided isolation of bioactive constituents with antinociceptive activity from Muntingia calabura L. Leaves using the formalin test*. *Hindawi* 2013, 1-27.

Zakaria ZA., Mohamed AM, Jamil NSM., 2011. *In vitro antiproliferative and antioxidatif activities of the Extracts of Muntingia calabura leaves*. The America Journal of Chinese medicine. 39 (1). P 183-200. Semarang Selatan Kota Semarang. DIMAS.-Vol. 15, No. 1.