

FORMULASI DAN UJI STABILITAS FISIK SEDIAAN GEL EKSTRAK ETANOL DAUN SIRSAK (*Annona muricata L.*) MENGGUNAKAN VARIASI KONSENTRASI HPMC

FORMULATION AND PHYSICAL STABILITY TEST OF ETHANOL SIRSAK LEAF EXTRACT GEL (*Annona muricata L.*) USING VARIATIONS CONCENTRATION OF HPMC

Yasminatul Sakdiyah*, Prayoga F. Yuniarto, Datin An Nisa

Program Studi S-1 Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Kadiri

Kediri Universitas Kadiri

e-mail: *yasminatul.sakdiyah08@gmail.com

ABSTRAK

Obat jerawat yang mengandung antibiotik sintetik dapat menimbulkan berbagai efek yang tidak diinginkan seperti iritasi dan resistensi. Daun sirsak (*Annona muricata L.*) mengandung golongan senyawa metabolit sekunder yang memiliki efek antiinflamasi dan antibakteri yang berpotensi sebagai antijerawat. Dibutuhkan sediaan yang lebih praktis dan awet dalam penyimpanan. Gel dipilih karena memberi sensasi rasa dingin pada kulit dan mudah diaplikasikan di kulit. Gelling agent berpengaruh pada stabilitas gel. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui konsentrasi HPMC (Hydroxy Propyl Methyl Cellulose) yang menghasilkan sediaan gel yang stabil dan hasil stabilitas fisik gel yang diperoleh. Sediaan gel dibuat dengan konsentrasi ekstrak daun sirsak 12% dengan variasi konsentrasi Hydroxy Propyl Methyl Cellulose yaitu 2,5%, 3% dan 3,5%. Konsentrasi Hydroxy Propyl Methyl Cellulose ditentukan secara trial and error. Masing-masing formula dibuat dan dilakukan uji sifat fisik yang meliputi organoleptis, homogenitas, pH, viskositas, daya lekat dan daya sebar. Gel ekstrak daun sirsak diperoleh stabil selama 3 siklus pengujian meliputi organoleptis, homogenitas, viskositas, daya lekat dan daya sebar. pH gel stabil selama 3 siklus untuk konsentrasi Hydroxy Propyl Methyl Cellulose 2,5% dan 3,5% namun pada formula dengan konsentrasi Hydroxy Propyl Methyl Cellulose 3% pH gel tidak stabil selama 3 siklus.

Kata kunci : Formulasi dan stabilitas, gel, ekstrak daun sirsak, HPMC (Hydroxy Propyl Methyl Cellulose)

ABSTRACT

Acne medication containing synthetic antibiotics can cause various side effects such as irritation and resistance. Sirsak leaves exxtract (*Annona muricata L.*) contain aclass compounds of secondary metabolite that have antiinflammatory and antibacterial effects that have the potential as antiacne. It takes preparations that are more practical and durable in storage. The gel was chosen because it gives a cooling sensation to the skin and easy to apply on the skin. Gelling agent affects the stability of the gel. This study aims to determine the concentration of HPMC (Hydroxy Propyl Methyl Cellulose) which produces a stable gel preparation and the results of the physical stability of the gel obtained. The research carried out is experimental. Gel preparations were made with a concentration of 12% sirsak leaf extract and variations of Hydroxy Propyl Methyl Cellulose concentrations of 2.5%, 3% and 3.5%. The Hydroxy Propyl Methyl Cellulose

concentration was determined by trial and error. Each formula was made and tested for physical properties which included organoleptic, homogeneity, pH, viscosity, adhesion and spreadability. The results of the sirsak leaf extract gel stability test were obtained stable for cycling test including organoleptic, homogeneity, viscosity, adhesion and dispersibility. The pH of the gel was stable for cycling test for the concentration of Hydroxy Propyl Methyl Cellulose 2.5% and 3.5%, but in the formula with a concentration of Hydroxy Propyl Methyl Cellulose 3% the pH of the gel was unstable for cycling test.

Keyword : Formulation and stability, gel, sirsak leaf extract, HPMC (Hydroxy Propyl Methyl Cellulose)

PENDAHULUAN

Salah satu penyakit yang umum terjadi yaitu penyakit kulit. Penyakit kulit umumnya terjadi karena kurangnya kesadaran untuk menjaga kesehatan sehingga berpotensi terpapar berbagai mikroorganisme. Penyakit kulit yang umum terjadi yaitu jerawat (Widyawati et al., 2017). Jerawat merupakan penyakit kulit obstruktif serta peradangan kronik yang terjadi pada folikel sebasea. Jerawat ditandai dengan adanya komedo, papula, dan pustule. Jerawat bisa menyerang pada berbagai usia (Setiawan dan Nurdianti, 2019). Salah satu faktor penyebab timbulnya jerawat yaitu infeksi akibat koloni bakteri gram positif (Lake et al., 2019). Bakteri tersebut adalah *Propionibacterium acnes* dan *Staphylococcus aureus* (Apriliana dan Syafira, 2016; Padaleti, P.M., Mbulang, Y.K.A. dan Lutsina, 2018).

Jerawat pada umumnya dapat disembuhkan dengan pemberian obat topikal yang mengandung antibiotik. Obat jerawat yang mengandung antibiotik sintetik dapat menimbulkan berbagai efek yang tidak diinginkan misalnya, iritasi, resistensi, kerusakan organ, hingga imunohipersensitivitas. Dibutuhkan alternatif pengganti dari bahan alami yang mudah ditemukan dan dapat digunakan untuk mengatasi jerawat (Wardani, 2019). Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa ada beberapa tanaman yang bisa digunakan sebagai antijerawat. Hal ini didukung oleh tren back to nature yang kian berkembang di masyarakat.. Tiap tanaman memiliki kandungan senyawa kimia yang berbeda beserta kadar yang berbeda pula. Kandungan senyawa di tanaman memiliki manfaat masing-masing. Pemanfaatan tanaman yang ada di Indonesia perlu dilakukan. Penggunaan secara tradisional membutuhkan waktu penyiapan yang lama sehingga dibutuhkan formulasi sediaan yang lebih praktis dan awet atau stabil dalam penyimpanan (Sayuti, 2015).

Tanaman sirsak (*Annona muricata L.*) merupakan tanaman yang telah dikenal berbagai macam khasiatnya sebagai obat. Bagian dari tanaman sirsak (*Annona muricata L.*) yang dibuktikan bisa berkhasiat sebagai antibakteri adalah daunnya. Menurut Febriani et al., (2015), simplisia dan ekstrak daun sirsak mengandung golongan senyawa alkaloid, flavonoid, tannin, saponin, kuinon, triterpen/steroid, monoterpen/seskuiterpen dan polifenol. Menurut Lilbaiq, (2017) pelarut yang digunakan untuk maserasi adalah etanol 96% karena mampu menarik senyawa baik polar maupun non polar sehingga senyawa yang terkandung dalam sampel simplisia daun sirsak dapat terekstrak lebih banyak.

Berdasarkan hasil, ekstrak daun sirsak (*Annona muricata L.*) Memiliki efektivitas terhadap pertumbuhan *Propionibacterium acnes* pada konsentrasi 80%, 60%, 40%, dan 20%. Menurut data hasil penelitian Zai et al., (2019) pada konsentrasi ekstrak 20% diperoleh rata-rata diameter zona hambat 9,7 mm. Konsentrasi 40% diperoleh rata-rata 13,7 mm. Konsentrasi 60% diperoleh rata-rata zona hambat 15,7 mm. Konsentrasi 80% diperoleh rata-rata 16,3 mm. Berdasarkan penelitian Widyawati et al., (2017)

mengenai formulasi sediaan gel hand sanitizer ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata L.*) sebagai antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus* diperoleh hasil pada konsentrasi 12% dalam sediaan gel 100 g dengan berat ekstrak 12 g memiliki daya hambat sebesar 22 mm terhadap bakteri *Staphylococcus aureus*. Menurut penelitian (Kholisatunnisa, 2017) Salep dengan ekstrak daun sirsak sebanyak 2,5 g dapat menghambat pertumbuhan bakteri *Staphylococcus aureus*.

Pada penelitian de Sousa et al., (2010), menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata L.*) yang diujikan terhadap hewan memiliki aktivitas antiinflamasi. Edema kaki pada hewan berkurang setelah pemberian peroral ekstrak etanol daun sirsak dengan dosis 200 mg/kg (23.16% dan 29.33%) dan 400 mg/kg (29.50% dan 37.33%). Dosis 200 mg/kg dan 400 mg/kg yang diberikan secara peroral empat jam sebelum injeksi karagenan dapat mengurangi volume eksudat (29.25% dan 45.74%) serta migrasi leukosit (18.19% dan 27.95%) secara signifikan. Berdasarkan pembahasan hasil penelitian diatas, daun sirsak (*Annona muricata L.*) dapat digunakan sebagai antibakteri dan antiinflamasi maka dapat dikatakan daun sirsak memiliki potensi sebagai antijerawat.

Pemilihan sediaan gel juga didasarkan pada kandungan senyawa dalam daun sirsak yang bersifat polar dan nonpolar sehingga sesuai jika dibuat dalam bentuk sediaan gel (Libaiq, 2017). Upaya memformulasikan ekstrak daun sirsak (*Annona muricata L.*) dalam bentuk sediaan gel yakni agar lebih mudah digunakan dan memiliki penyebaran yang mudah. Penyebaran yang mudah bisa mengantarkan obat dengan baik (Adrianti, 2016). Gel memiliki efek yang lebih baik dibandingkan dengan krim, karena gel memiliki jumlah air yang lebih banyak dan dapat menghidrasi stratum korneum. Tingginya hidrasi membran dapat memudahkan penetrasi karena sifat permeabilitasnya tinggi (Jafar et al., 2018). Sediaan gel yang bersifat hidrofil dapat berpenetrasi dengan mudah melalui rute penetrasi transepidermal dan transappendageal (Haque dan Talukder, 2018).

Untuk mendapatkan gel dengan hasil yang bagus, gel diformulasikan dengan suatu basis yang bisa digunakan sebagai gelling agent. Pemilihan gelling agent dapat mempengaruhi sifat fisika dari hasil akhir sediaan (Dewi dan Saptarini, 2016). HPMC berpengaruh meningkatkan daya lekat sedangkan karbopol menurunkan daya lekat. Daya lekat menunjukkan kemampuan gel untuk kontak dengan kulit. Gel yang memiliki daya lekat tinggi akan menempel lebih lama sehingga efektivitas terapinya semakin optimal (Tambunan dan Sulaiman, 2018). Berdasarkan teori diatas maka dilakukan pembuatan formulasi dan pengujian stabilitas fisik sediaan gel ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata L.*) dengan konsentrasi 12% dalam sediaan gel 100 g seperti penelitian Widyawati et al., (2017) yang memiliki daya hambat pada *Staphylococcus aureus*. Peneliti memformulasikan gel variasi konsentrasi HPMC bertujuan mengetahui berapakah konsentrasi HPMC yang dapat menghasilkan sediaan gel ekstrak daun sirsak (*Annona muricata L.*) dengan stabilitas fisik yang baik dan mengetahui hasil stabilitas fisik gel ekstrak daun sirsak (*Annona muricata L.*) yang menggunakan gelling agent HPMC. Untuk kestabilan fisika sediaan gel dilakukan uji stabilitas dipercepat menggunakan Cycling test.

METODE PENELITIAN

Jenis penelitian yang akan peneliti gunakan yaitu metode penelitian eksperimental. Populasi pada penelitian ini yaitu tanaman sirsak yang ada di area UPT Laboratorium Herbal Materia Medika Batu. Sampel yang digunakan pada penelitian ini adalah daun sirsak berwarna hijau tua. Teknik sampling yang digunakan adalah

purposive sampling. Teknik purposive sampling merupakan teknik pengambilan sampel yang dilakukan atas dasar pertimbangan peneliti semata yang menganggap bahwa unsur-unsur yang dikehendaki telah ada dalam anggota sampel yang diambil, yaitu dengan menggunakan daun segar berwarna hijau tua.

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Kimia dan Bahan Alam, Laboratorium Farmasetika serta Laboratorium Teknologi dan Instrumentasi Farmasi Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Kadiri, Kediri, Jawa Timur. Adapun alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah nampan, bejana maserasi, blender, mesh 60, timbangan digital (OHAUS), hotplate stirer, moisture analyzer Ohaus MB25, beaker glass (Pyrex), gelas ukur, tabung reaksi, batang pengaduk, pipet, cawan porselin, gelas arloji, mortir, stamper, sendok tanduk, pH meter, kaca preparat, botol timbangan, anak timbang (PROTIS), oven (B-One(OV-30)), dan viscometer stormer VS-50-DG. Adapun bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah ekstrak daun sirsak, etanol 96% pa, kertas saring, logam Mg, HCl Pekat, kloroform, asam asetat glasial (JRP), asam sulfat pekat (JRP), pereaksi FeCl3 (JRP), pereaksi mayer, dragendorf, HPMC (Aloin), TEA, gliserin, Nipagin (Aloin), dan Aqua destilata (Aloin).

Pembuatan Ekstrak

Pembuatan ekstrak daun sirsak pada penelitian kali ini dilakukan dengan metode maserasi menggunakan pelarut etanol 96% (1:7,5) selama 3x24 jam dan dilanjutkan remaserasi menggunakan pelarut etanol 96% (1:5) selama 2x24jam (Baud et al., 2014).

Skrining Fitokimia

Ekstrak kental yang telah diperoleh dilakukan identifikasi fitokimia meliputi flavonoid, tannin, saponin, triterpen/steroid, dan alkaloid

Formulasi Gel

Formula gel 100 g ditentukan konsentrasiya menggunakan acuan dari beberapa jurnal dan Handbook of Pharmaceutical Excipient

Tabel 1 Formula gel ekstrak daun sirsak

| Bahan | Konsentrasi (%) | | | Kegunaan |
|---------------------|-----------------|-----|------|---------------------|
| | F1 | F2 | F3 | |
| Ekstrak daun sirsak | 12 | 12 | 12 | Bahan Aktif |
| HPMC | 2,50 | 3,0 | 3,50 | Basis Gelling agent |
| Trietanolamin | 2,5 | 2,5 | 2,5 | Penjernih, humektan |
| Gliserin | 10 | 10 | 10 | Humektan |
| Nipagin | 0,2 | 0,2 | 0,2 | Pengawet |
| Aqua destilata ad | 100 | 100 | 100 | Pelarut |

Pembuatan Gel

Siapkan alat dan bahan yang dibutuhkan. Siapkan mortir panas dan aqua destilata panas. Masukkan aqua destilata panas kedalam mortir. Timbang HPMC. Taburkan HPMC diatas aqua destilata yang sudah dipanaskan. Aqua destilata yang dibutuhkan adalah perbandingan (1:10) dengan HPMC. HPMC yang sudah ditabur diaduk cepat hingga terbentuk massa gel dan ditambahkan TEA sebanyak 2,5 g. Metil paraben ditimbang sebanyak 0,2 g dan dilarutkan dalam aqua destilata sebanyak 5 mL, dimasukkan ke dalam mortir, diaduk sampai homogen. Gliserin 10 ml ditambahkan kedalam mortir, diaduk sampai homogen. Ekstrak daun sirsak 12 g yang telah dilarutkan dalam aqua destilata masukkan mortir diaduk sampai homogen hingga membentuk gel. Sediaan dibuat triplo (Widyawati et al., 2017).

Uji Stabilitas Gel

Tiap siklus disimpan 24 jam di kulkas dengan suhu 40C kemudian dipindahkan ke dalam oven dengan suhu 400C selama 24 jam. Setiap selesai 1 siklus, dilakukan uji

fisik yang meliputi daya sebar, daya lekat, pH dan viskositas (Tambunan dan Sulaiman, 2018). Pengujian yang dilakukan adalah uji organoleptis, homogenitas, pH, viskositas, daya lekat dan daya sebar gel. Pengujian gel dilakukan setelah dua hari karena dianggap sudah tidak ada lagi pengaruh gaya atau energi yang diberikan selama proses pembuatan sediaan yang dapat mempengaruhi gel (Wulandari, 2015).

Uji Organoleptis

Pemeriksaan organoleptis dilakukan dengan cara melakukan pengamatan terhadap bentuk tampilan fisik dari sediaan yang meliputi bentuk, warna, dan bau. (Tambunan dan Sulaiman, 2018).

Uji Homogenitas

Homogenitas gel diamati secara visual dengan mengoleskan gel pada permukaan kaca objek. Diamati apakah terdapat butiran kasar atau bagian yang tidak tercampur dengan baik. Jika tidak ditemukan berarti homogen. Dilakukan uji triplo (Tambunan dan Sulaiman, 2018).

Uji pH

Pemeriksaan pH dilakukan menggunakan stick pH, warna yang muncul dibandingkan dengan standar warna pada kisaran pH yang sesuai. Dilakukan uji triplo (Tambunan dan Sulaiman, 2018).

Uji Viskositas

Sediaan gel diletakkan pada bagian bawah alat uji pada viskometer stromer, kemudian celupkan spindle hingga tenggelam pada sediaan. Atur kecepatan yang digunakan dan viscometer stormer dijalankan, kemudian viskositas dari gel terbaca. Nilai viskositas gel yang baik berada pada rentang 2000-4000 cPs, karena dengan kekentalan tersebut gel mampu menyebar dengan baik saat diaplikasikan. Dilakukan uji triplo (Forestryana et al., 2020).

Uji Daya Lekat

Gel ditimbang 0,1 g. Oles di atas kaca objek yang ditandai dengan luas 2 x 2 cm. Kaca objek lain diletakkan di atas gel tersebut. Beri beban 1 kg di atas kaca objek selama 5 menit, kemudian kaca objek dipasang pada alat uji daya lekat yang telah diberi beban 80 g. Waktu dicatat setelah kedua objek tersebut memisah. Dilakukan uji triplo (Tambunan dan Sulaiman, 2018).

Uji Daya Sebar

Gel 0,5 g diletakkan di tengah cawan petri yang telah ditempel dengan kertas millimeter blok. Penyebaran gel diukur dengan diameter gel yang menyebar dari dua sisi setelah dibiarkan selama 1 menit. Pengukuran diameter gel dimulai tanpa beban, kemudian ditambahkan beban 50 g, 100 g, 150 g, 200 g, dan dicatat diameter penyebaran gel setelah 1 menit. Dilakukan uji triplo (Tambunan dan Sulaiman, 2018; Yuniarto et al., 2014)

Analisis Data

Penelitian ini menggunakan analisis kuantitatif dilakukan dengan cara menghitung rata-rata dan formula yang diuji diantaranya uji pH, viskositas, daya sebar, daya lekat. Data yang diperoleh pada pengujian evaluasi kemudian dianalisa menggunakan SPSS. Uji statistik yang dilakukan adalah uji normalitas, homogenitas kemudian dilanjutkan dengan menggunakan analisis variansi satu arah (ANOVA) dengan taraf kepercayaan 95% ($\alpha = 0,05$) untuk melihat adanya perbedaan antar kelompok formula gel (Forestryana et al., 2020). Jika data berdistribusi tidak normal, maka dianalisis menggunakan KruskalWallis (Sayuti, 2015).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Sampel daun sirsak yang digunakan pada penelitian ini diperoleh dari UPT Laboratorium Herbal Materia Medica Batu. Daun sirsak yang diambil adalah keseluruhan daun segar berwarna hijau tua. Teknik sampling yang digunakan adalah purposive sampling yakni atas dasar pertimbangan peneliti semata yang menganggap bahwa unsur-unsur yang dikehendaki telah ada dalam anggota sampel yang diambil, yaitu dengan menggunakan daun segar berwarna hijau tua. Daun sirsak dipetik pada pagi menjelang siang hari. Daun sirsak dipetik sekitar pukul 10.00–12.00 WIB di bawah sinar matahari yang cukup karena terjadi proses fotosintesis yang maksimal pada waktu tersebut (Asmonie et al., 2013). Daun sirsak yang terlalu muda belum banyak mengandung senyawa yang terbentuk, sedangkan kandungan pada daun yang terlalu tua sudah mulai rusak sehingga kadarnya berkurang. Daun sirsak untuk pengobatan sebaiknya dipilih daun yang tidak terlalu tua maupun terlalu muda (Lubis, 2018).

Daun sirsak segar yang diperoleh dilakukan sortasi basah dengan cara daun segar sirsak dicuci menggunakan air mengalir. Tujuan sortasi basah adalah untuk memisahkan kotoran-kotoran yang menempel di daun sirsak dengan menggunakan air bersih yang mengalir (Widyawati et al., 2017). Daun sirsak yang sudah disortasi kemudian dilakukan penirisan, perajangan dan pengeringan. Penirisan bertujuan untuk mengurangi air bilasan dan pengotor yang ada di air bilasan. Perajangan bertujuan untuk memperluas permukaan bahan atau simplisia agar dapat mempermudah proses pengeringan (BPOM, 2012). Semakin tipis simplisia yang akan dikeringkan maka semakin cepat penguapan air yang terjadi (Sudrajad, 2014). Proses pengeringan dapat mempengaruhi kualitas simplisia (Winangsih et al., 2013). Tujuan pengeringan adalah agar dapat mengurangi kadar air dan daun sirsak terhindar dari pertumbuhan mikroba sehingga diperoleh simplisia yang awet serta tidak mudah rusak. Simplisia dapat disimpan dalam jangka waktu yang relatif lebih lama (Lilbait, 2017). Potongan daun sirsak yang diperoleh dikeringkan pada tenda pengeringan simplisia yang terdapat di materia medika pada suhu 40-50°C selama 4 hari. Pengeringan ini merupakan pengeringan yang menggunakan tenda surya dengan aliran udara yang diatur serta pada area yang terbebas dari kontaminasi (BPOM, 2012).

Simplisia daun sirsak dilakukan penyerbukan. Proses penyerbukan dapat mempengaruhi mutu ekstrak (BPOM, 2012). Sampel simplisia yang diperoleh untuk penelitian ini adalah serbuk simplisia daun sirsak sebanyak 1500 g dengan kode produksi atau No batch 200907.SRS.F.003. Serbuk simplisia yang diperoleh diayak lagi menggunakan mesh 60 dan diperoleh serbuk halus seberat 1420 g. Serbuk simplisia diayak bertujuan untuk memperkecil ukuran partikel simplisia. Semakin kecil ukuran serbuk maka serbuk semakin halus sehingga luas permukaan semakin besar. Semakin besar luas permukaan serbuk akan memperbesar kontak serbuk simplisia dengan larutan penyari sehingga penyari lebih mudah dalam menarik senyawa aktif (Aji, 2018).

Ekstrak yang diperoleh ialah 208,8 g dari 1200 g simplisia daun sirsak. Rendemen ekstrak yang diperoleh ialah 17,4 %. Berdasarkan hasil skrining fitokimia. Ekstrak daun sirsak mengandung golongan senyawa flavonoid, tannin, triterpen, steroid, saponin, dan alkaloid

Tabel 1. Hasil Skrining Fitokimia

| Identifikasi | Keterangan |
|--------------|------------|
| Flavonoid | + |
| Tanin | + |

| | |
|-----------|---|
| Triterpen | + |
| Steroid | + |
| Saponin | + |
| Alkaloid | + |

Formulasi Gel

Pembuatan gel ekstrak daun sirsak dibuat pada mortir hangat. HPMC dikembangkan dengan cara diaduk dalam air yang telah dipanaskan sehingga terbentuk gel yang diinginkan (Dewi dan Saptarini, 2016). Sebelum dilakukan mixing, metil paraben dilarutkan terlebih dahulu pada aqua destilata. Secara berurutan, TEA ditambahkan pada masa gel, metil paraben yang telah larut dan gliserin diaduk hingga homogen. Kemudian ekstrak daun sirsak yang telah larut dimasukkan ke mortar dan diaduk hingga terbentuk gel (Widyawati et al., 2017). Pada 48 jam pertama gel disimpan pada suhu ruangan untuk diuji siklus 0. Selanjutnya gel disimpan dalam kulkas dengan suhu 4°C selama 24 jam lalu gel dimasukkan dalam oven dengan suhu 40°C dan diuji siklus yang pertama. Begitu seterusnya hingga 3 siklus tercapai.

Uji Stabilitas Gel

Cycling test atau uji freeze and thaw adalah metode uji yang disarankan untuk sediaan cair dan semisolid. Uji siklus ini bertujuan untuk mengetahui stabilitas suatu sediaan dengan berbagai pengaruh suhu. Cycling test gel pada formula ekstrak daun sirsak dilakukan selama 3 siklus (Tambunan dan Sulaiman, 2018). Sediaan yang dapat melewati tahap ini dapat dikatakan stabil. Uji siklus ini dilakukan bertujuan untuk menunjukkan bahwa sediaan stabil selama masa distribusi maupun penyimpanan (Yogesthinaga, 2016). Pengujian yang dilakukan adalah uji organoleptis, homogenitas, pH, viskositas, daya lekat dan daya sebar gel. Pengujian gel dilakukan setelah dua hari karena dianggap sudah tidak ada lagi pengaruh gaya atau energi yang diberikan selama proses pembuatan sediaan yang dapat mempengaruhi gel (Wulandari, 2015).

Uji Organoleptis

Hasil uji organoleptis menunjukkan setelah uji siklus 0 sampai siklus 3 tidak mengalami perubahan secara organoleptis, yakni berdasarkan warna, bau, bentuk maupun kejernihan. Hal ini dapat dikatakan bahwa gel sudah cukup stabil selama penyimpanan. Bau khas gel berasal dari ekstrak. Warna hijau kecoklatan diperoleh dari warna ekstrak kental daun sirsak, sehingga mempengaruhi warna keseluruhan gel (Damayanti, 2016). Gel pekat dikarenakan penambahan ekstrak kental, sehingga menimbulkan bekas warna bila dioleskan. Sriarumtias et al., (2017) menyatakan bahwa hasil yang paling stabil yaitu pada ekstrak daun sirsak 9% karena lebih encer dan warnanya lebih transparan, hal itu karena penambahan ekstrak daun sirsak yang tidak terlalu banyak. Sehingga penambahan ekstrak berpengaruh terhadap kejernihan sediaan gel.

Tabel 2. Hasil uji organoleptis

| Formula | Karakterisa siyang diamati | Pengamatan organoleptis | | | |
|-----------------|----------------------------|-------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| | | Siklus 0 | Siklus 1 | Siklus 2 | Siklus 3 |
| Formula I(2,5%) | Warna | Hijau kecoklatan | Hijau kecoklatan | Hijau kecoklatan | Hijau kecoklatan |
| | Bau | Aroma khas ekstrak | Aroma khas ekstrak | Aroma khas ekstrak | Aroma khas ekstrak |
| | Bentuk | Semisoli | Semisoli | Semisoli | Semisoli |

| | | d | d | d | d |
|-----------------------|------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| | Kejernihan | Pekat | Pekat | Pekat | Pekat |
| Formul aII (3%) | Warna | Hijau kecoklatan | Hijau kecoklatan | Hijau kecoklatan | Hijau kecoklatan |
| | Bau | Aroma khas ekstrak | Aroma khas ekstrak | Aroma khas ekstrak | Aroma khas ekstrak |
| | Bentuk | Semisolid | Semisolid | Semisolid | Semisolid |
| | Kejernihan | Pekat | Pekat | Pekat | Pekat |
| Formul aIII (3,5%) | Warna | Hijau kecoklatan | Hijau kecoklatan | Hijau kecoklatan | Hijau kecoklatan |
| | Bau | Aroma khas ekstrak | Aroma khas ekstrak | Aroma khas ekstrak | Aroma khas ekstrak |
| | Bentuk | Semisolid | Semisolid | Semisolid | Semisolid |
| | Kejernihan | Pekat | Pekat | Pekat | Pekat |

Uji Homogenitas

Hasil uji homogenitas gel dinyatakan homogen karena tidak terbentuk butir-butir kasar. Menurut pengujian visual gel ekstrak daun sirsak memenuhi kriteria sediaan yang baik dari segi homogenitas. Homogenitas penting dalam sediaan gel karena berkaitan dengan keseragaman kandungan jumlah zat aktif dalam setiap penggunaan (Wulandari, 2015). Hal ini menunjukkan bahwa kandungan zat aktif ekstrak daun sirsak memiliki keseragaman kandungan dan bahan-bahan telah tercampur merata. Diharapkan tiap olesan gel yang digunakan memiliki efek yang sama. Berdasarkan Tabel dapat dikatakan bahwa HPMC mampu menghasilkan gel yang stabil secara homogenitas dari siklus 0 hingga siklus 3.

Tabel 3. Hasil Uji Homogenitas

| Formula | Karakterisasi yang diamati | Pengamatan homogenitas | | | |
|--------------------|----------------------------|------------------------|----------|----------|----------|
| | | Siklus 0 | Siklus 1 | Siklus 2 | Siklus 3 |
| Formula I (2,5%) | Homogenitas | Homogen | Homogen | Homogen | Homogen |
| Formula II (3%) | Homogenitas | Homogen | Homogen | Homogen | Homogen |
| Formula III (3,5%) | Homogenitas | Homogen | Homogen | Homogen | Homogen |

Uji pH

Gel ekstrak daun sirsak yang diperoleh dari masing-masing konsentrasi gel selama 4 siklus masuk kedalam rentang pH kulit yang telah ditentukan yaitu antara 4,5-6,5 sehingga aman digunakan dan dapat diterima konsumen. Berdasarkan standar SNI 16-4399-1996, nilai pH pada ketiga formula tersebut masuk kedalam rentang nilai pH yang dianjurkan untuk sediaan topikal yaitu 4,5 – 8,0 (Jafar et al., 2018). pH gel yang terlalu asam dapat menyebabkan iritasi pada kulit dan apabila pH gel terlalu basa maka dapat menyebabkan kulit bersisik (Widyawati et al., 2017).

Tabel 4. Hasil Uji pH

| Formula | p _H | | | |
|--------------------|----------------|-----------|-----------|-----------|
| | Siklus 0 | Siklus 1 | Siklus 2 | Siklus 3 |
| Formula I (2,5%) | 6,33±0,03 | 6,24±0,06 | 6,26±0,08 | 6,26±0,05 |
| Formula II (3%) | 6,36±0,03 | 6,35±0,01 | 6,32±0,05 | 6,22±0,01 |
| Formula III (3,5%) | 6,5±0,06 | 6,37±0,01 | 6,43±0,03 | 6,41±0,06 |

Pada uji ANOVA F1 dan F3 memiliki nilai $p > 0,05$ serta F2 $< 0,05$. F1 dan F3 mengalami kenaikan dan penurunan pH, namun kenaikan dan penurunan ini masih dikatakan stabil. Pada F2 terjadi tidak stabil dan mengalami penurunan pH namun masih memenuhi rentang pH fisiologis. Karena gel HPMC memiliki kisaran pH 5-8, maka pH 6 tidak akan merusak komponen-komponen yang digunakan. Penurunan pH kemungkinan karena perubahan suhu serta kondisi penyimpanan pada waktu pengamatan (Rahmawati, 2012). Menurut Astuti, (2017) penurunan pH tersebut dapat disebabkan faktor lingkungan seperti suhu dan penyimpanan yang kurang baik.

Uji Viskositas

Tabel 5. Hasil Uji Viskositas

| Formula | Viskositas Pada Siklus (cPs) | | | |
|--------------------|------------------------------|---------------|---------------|---------------|
| | Siklus 0 | Siklus 1 | Siklus 2 | Siklus 3 |
| Formula I (2,5%) | 1794,83±257,8 | 1739,04±350,6 | 1513,2±0 | 1850,62±292,2 |
| Formula II (3%) | 1065,54±128,7 | 1149,94±49,5 | 981,1867±96,6 | 1094,107±83,6 |
| Formula III (3,5%) | 737,11±29,2 | 720,22±29,2 | 703,5967±50,2 | 703,5967±50,2 |

Parameter viskositas gel yang baik adalah 2000-4000 cPs (Forestryana et al., 2020). Berdasarkan tabel, rata-rata viskositas F1 hampir mendekati rentang yang ditentukan. Viskositas sediaan gel dipengaruhi oleh faktor seperti pencampuran atau pengadukan ketika proses pembuatan sediaan gel, pemilihan basis dan humektan, serta ukuran partikel. Berdasarkan tabel, terlihat bahwa semakin tinggi konsentrasi

HPMC maka viskositasnya semakin meningkat (Dewi dan Saptarini, 2016). Peningkatan konsentrasi HPMC bisa meningkatkan jumlah serat polimer sehingga semakin banyak juga cairan yang tertahan dan terikat oleh gelling agent. Hal ini mengakibatkan viskositas sediaan gel menjadi meningkat (Yulin, 2015). Pada Anova diperoleh hasil nilai $> 0,05$, maka F1, F2 dan F3 stabil selama penyimpanan secara viskositas. Pada F2, pHnya tidak stabil namun memiliki viskositas yang stabil. Hal ini dikarenakan HPMC dapat stabil pada pH 3 sampai 11, bersifat netral, serta viskositasnya stabil walaupun disimpan dengan jangka waktu yang lama (Dewi dan Saptarini, 2016). Menurut Tambunan dan Sulaiman, (2018) HPMC tidak dipengaruhi oleh pH untuk terjadi gelling.

Uji Daya Lekat

Gel ekstrak daun sirsak memiliki hasil yang memenuhi syarat yaitu lebih dari 1 detik (Irianto et al., 2020). Semakin lama gel melekat pada kulit maka semakin banyak zat aktif yang berdifusi ke dalam kulit, sehingga makin efektif penggunaannya (Budi et

al., 2018). Daya lekat berbanding lurus dengan viskositas. Jika viskositas kecil maka daya lekat juga akan menurun. Viskositas yang kecil cenderung cair sehingga kemampuan melekat akan lebih kecil atau dalam waktu yang singkat (Uchti dan Wahyuningsih, 2015). Berdasarkan hasil ANOVA, diperoleh hasil bahwa F1, F2 dan F3 memiliki nilai $p > 0,05$. Dapat dikatakan bahwa daya lekat gel ekstrak daun sirsak stabil selama masa penyimpanan.

Tabel 6. Hasil Uji Daya Lekat

| Formula | Daya lekat (detik) | | | |
|-------------------|-----------------------|-----------------|-----------------|--------------|
| | Siklus 0 | Siklus 1 | Siklus 2 | Siklus 3 |
| Formul I (2,5%) | 10,45±0,173 | 10,56±0,90 3 | 10,23±0,37 8 | 10,213±0,481 |
| Formula II (3%) | 19,636±1,13 4 | 19,35±1,10 4 | 19,67±1,64 1 | 19,27±0,775 |
| Formula II (3,5%) | 30,82±0,996 | 30,52±0,39 0 | 30,99±0,44 5 | 30,40±0,445 |

Uji Daya Sebar

Hasil uji daya sebar yang diolah untuk analisis data adalah pada uji yang ditimpa beban 200 g karena dianggap merupakan daya sebar yang konstan dan sesungguhnya. Uji daya sebar merupakan uji yang penting dilakukan, beban yang digunakan pada uji ini daya sebar dapat mempengaruhi luas penyebaran gel, semakin besar beban yang diberikan maka semakin lebar daya sebar yang dihasilkan. Kemampuan daya sebar gel yang semakin besar maka akan memudahkan sediaan gel saat diusapkan (Widyawati et al., 2017). Berdasarkan hasil rata-rata uji daya sebar formula I dengan konsentrasi HPMC 2,5%, formula II 3% memiliki daya sebar diatas 5 cm dan formula III 3,5% yang diperoleh dibawah 5 cm. F1 dan F2 termasuk dalam gel semicair dan F3 termasuk dalam gel semikaku. Menurut Garg et al., (2002) jika diameter daya sebar kurang dari 5 cm maka sediaan gel tergolong dalam sediaan yang semikaku (semistiff), jika diameter daya sebar antara 5-7 cm, maka gel tergolong dalam sediaan yang semicair (semifluid). Menurut Garg et al., (2002) daya sebar sediaan semipadat yang baik untuk penggunaan topical berkisar pada diameter 3-5 cm, sehingga gel dalam penelitian ini memenuhi syarat Garg et al., (2002). Daya sebar yang dikehendaki adalah pada rentang 3-5 (Aeni et al., 2012; Yogesthinaga, 2016). Daya sebar berbanding terbalik dengan viskositas dan daya lekat, semakin besar nilai viskositas serta daya lekat maka daya sebar akan menurun (Damayanti, 2016). Pada uji ANOVA diperoleh hasil $> 0,05$ maka dinyatakan bahwa F1, F2 dan F3 stabil selama penyimpanan 3 siklus.

KESIMPULAN DAN SARAN

Kesimpulan

1. HPMC dengan konsentrasi 2,5%, 3% dan 3,5% dapat menghasilkan sediaan gel ekstrak daun sirsak (*Annona muricata L.*) dengan stabilitas fisik yang baik.
2. Gel ekstrak daun sirsak dengan variasi konsentrasi HPMC sebagai gelling agent stabil selama penyimpanan 3 siklus secara organoleptis, homogenitas, viskositas, daya lekat dan daya sebar. pH gel stabil selama 3 siklus untuk konsentrasi HPMC 2,5% dan 3,5% namun pada formula dengan konsentrasi HPMC 3% pH gel tidak stabil selama 3 siklus.

Saran

1. Perlu dilakukan pengujian aktivitas antibakteri dan antiinflamasi gel ekstrak daun

- sirsak untuk mengonfirmasi khasiat gel ekstrak daun sirsak sebagai antijerawat.
2. Perlu dilakukan optimasi formulasi optimum untuk gelling agent HPMC.
 3. Perlu memodifikasi konsentrasi HPMC dengan penurunan konsentrasi atau dengan penambahan humektan selain gliserin seperti propilenglikol agar dapat menurunkan viskositas dan memperluas daya sebar.
 4. Perlu memperhatikan kondisi lingkungan seperti suhu dan CO₂ saat pembuatan atau pengujian gel.

5.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Pak Prayoga Fery Yuniarto dan Bu Datin An Nisa Sukmawati yang telah membimbing selama penelitian ini

DAFTAR PUSTAKA

- Adrianti, R. (2016). Optimasi Sodium Carboxymethyl Cellulose Sebagai Gelling Agent Dan Gliserin Sebagai Humektan Dalam Sediaan Gel Anti-Aging Ekstrak Spirulina platensis Menggunakan Aplikasi Desain Faktorial. In Universitas Sanata Dharma: Vol. SKRIPSI.
- Aeni, L. N., Sulaiman, T. N. S. S., & Mulyani, S. (2012). Formulasi Gel Mukoadhesif Kombinasi Minyak Cengkeh dan Getah Jarak Pagar serta Uji Aktivitas Antibakteri Terhadap Streptococcus Mutant. Majalah Farmaseutik, 8(1), 108–112.
- Aji, P. D. T. (2018). Pengaruh Ukuran Partikel Simplisia Terhadap Kadar Genistein Pada Ekstraksi Tempe. In Skripsi Universitas Muhammadiyah Yogyakarta.
- Apriliana, E., & Syafira, A. U. (2016). Ekstraksi Daun Sirsak (*Annona muricata*) Sebagai Antibakteri Terhadap *Staphylococcus aureus* dan *Propionibacterium acnes*. Majority, 5(1), 1–5.
- Asmonie, C., Kusharyanti, I., & Arundina, A. (2013). Naskah Publikasi Efek Infusa Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) Terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Jantan Galur. PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER. 1–25.
- Astuti, D. P., Husni, P., & Hartono, K. (2017). Formulasi Dan Uji Stabilitas Fisik Sediaan Gel Antiseptik Tangan Minyak Atsiri Bunga Lavender (*Lavandula angustifolia* Miller). Farmaka, 15(1), 176–184.
- Baud, G. S., Sangi, M. S., & Koleangan, H. S. J. (2014). Analisis Senyawa Metabolit Sekunder Dan Uji Toksisitas Ekstrak Etanol Batang Tanaman Patah Tulang (*Euphorbia tirucalli* L.) Dengan Metode Brine Shrimp Lethality Test (BSLT). Jurnal Ilmiah Sains, 14(2), 106.
- BPOM. (2012). Pedoman Teknologi Formulasi Sediaan Berbasis Ekstrak Volume 1. BPOM RI.
- Budi, H. S., Purba, P. N., & Nurfadillah, E. (2018). Uji Stabilitas Fisik Formulasi Sediaan Gel Ekstrak Daun Ketepeng Cina (*Cassia alata* L) dengan Gelling Agent CMC-Na terhadap *Staphylococcus aureus* ATCC 230840. Gema Kesehatan, 10(1), 22–27.
- Damayanti, A. T. R. (2016). Pengaruh Konsentrasi HPMC dan Propilen Glikol Terhadap Sifat dan Stabilitas Fisik Sediaan Gel Ekstrak Pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban). SKRIPSI UNIVERSITAS SANATA DHARMA.
- de Sousa, O. V., Vieira, G. D. V., de Pinho, J. de J. R. G., Yamamoto, C. H., & Alves, M. S. (2010). Antinociceptive and anti-inflammatory activities of the ethanol extract of *Annona muricata* L. leaves in animal models. International Journal of Molecular Sciences, 11(5), 2067–2078.
- Dewi, C. C., & Saptarini, N. M. (2016). Hidroksi Propil Metil Selulosa dan Karbomer

- Serta Sifat Fisikokimianya Sebagai Gelling Agent. *Farmaka*, 14(3), 1–13.
- Febriani, D., Mulyanti, D., & Rismawati, E. (2015). Karakterisasi Simplisia dan Ekstrak Etanol Daun Sirsak (*Annona muricata Linn*). *SPeSIA Unisba*, 475–480.
- Forestryana, D., Surur Fahmi, M., & Novyra Putri, A. (2020). Pengaruh Jenis dan Konsentrasi Gelling Agent pada Karakteristik Formula Gel Antiseptik Ekstrak Etanol 70% Kulit Buah Pisang Ambon. *Lumbung Farmasi: Jurnal Ilmu Kefarmasian*, 1(2), 45.
- Garg, A., Aggarwal, D., Garg, S., & Singla, A. K. (2002). Spreading of semisolid formulations: An update. *Pharmaceutical Technology North America*, 26(9), 84–105.
- Haque, T., & Talukder, M. M. U. (2018). Chemical enhancer: A simplistic way to modulate barrier function of the stratum corneum. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, 8(2), 169–179.
- Irianto, I. D. K., Purwanto, & Mardan, M. T. (2020). Aktivitas Antibakteri dan Uji Sifat Fisik Sediaan Gel Dekokta Sirih Hijau (*Piper betle L.*) Sebagai Alternatif Pengobatan Mastitis Sapi. *Majalah Farmaseutik*, 16(2), 202.
- Jafar, G., Muhsinin, S., & Hayatunnufus, A. (2018). FORMULASI DAN EVALUASI MIKROEMULGEL DARI EKSTRAK DAUN SIRSAK (*Annona muricata L.*). *JurnalFarmasi Udayana*, 6(2), 6–14.
- Kholidatunnisa, H. (2017). Optimasi Formulasi Salep Ekstrak Etanol Daun Sirsak (*Annona muricata L.*) Terhadap Bakteri Penyebab Bisul (*Staphylococcus aureus*) Dengan Metode Simplex Lattice Design. In *Skripsi Universitas Muhammadiyah Yogyakarta*.
- Lake, W. K., Hamid, I. S., Saputro, A. L., Plumeriastuti, H., Yustinasari, L. R., & Yunita, M. N. (2019). Uji Aktivitas Antibakteri dari Ekstrak n-Heksana dan Kloroform Daun Sirsak (*Annona muricata L.*) Terhadap Pertumbuhan Bakteri *Staphylococcus aureus* Secara In Vitro. *Jurnal Medik Veteriner*, 2(1), 60–65.
- Lilbait, F. Z. (2017). Uji Aktivitas Ekstrak Etanol Daun Sirsak (*Annona muricata Linn*) Yang Diembankan Pada Zeolit NaX Menggunakan Metode Impregnasi Kering Sebagai Antikanker Payudara T-47D. In *SKRIPSI UIN SYARIF HIDAYATULLAH JAKARTA*.
- Lubis, L. A. (2018). Aktivitas Antioksidan Pada Teh Daun Sirsak (*Annona muricata L.*) Berdasarkan Variasi Lama Pengeringan Dengan Metode DPPH (1, 1-diphenyl-2-picrylhydrazyl). In *Skripsi Universitas Sumatera Utara Medan*.
- Padaleti, P.M., Mbulang, Y.K.A. dan Lutsina, N. . (2018). Formulasi Dan Teknologi Sediaan Krim Dan Salep Ekstrak Daun Sirsak (*Annona Muricata L .*). *Chm-K Pharmaceutical Scientific Journal*, 1(3), 33–39.
- Rahmawati, O. N. (2012). Pengaruh Penggunaan Tipe Basis Salep Hidrokarbon Dan Mudah Dicuci Air Dalam Formulasi Sediaan Salep Fraksi Heksan Herba Pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban) Terhadap Sifat Fisik Dan Kontrol Kualitasnya. *Universitas Sebelas Maret*.
- Sayuti, N. A. (2015). Formulasi dan Uji Stabilitas Fisik Sediaan Gel Ekstrak Daun Ketepeng Cina (*Cassia alata L.*). *Jurnal Kefarmasian Indonesia*, 5(2), 74–82.
- Setiawan, F., & Nurdianti, L. (2019). Uji Stabilitas Sediaan Gel Anti Jerawat Ekstrak Daun Kersen (*Muntingiacalabura L.*). *Journal of Pharmacopodium*, 2(1), 15–21.
- Sriarumtias, F. F., Sa'adah, M. K., & Akmal. (2017). Formulation and stability test of Gel Handsanitizer of Leaf Ethanol Extract (*Annona muricata L.*). *Jurnal Ilmiah Farmako Bahari*, 8(2), 22–30.
- Sudrajad, H. (2014). Pengaruh Ketebalan Irisan Dan Lama Perebusan (Blanching)

- Terhadap Gambaran Makroskopis Dan Kadar Minyak Atsiri Simplisia Dringo (*Acorus calamus L.*). *Media of Health Research and Development*, 14(4), 41–44.
- Tambunan, S., & Sulaiman, T. N. S. (2018). Formulasi Gel Minyak Atsiri Sereh dengan Basis HPMC dan Karbopol. *Majalah Farmaseutik*, 14(2), 87–95.
- Uchti, A. F., & Wahyuningsih, S. S. (2015). Variasi Konsentrasi HPMC terhadap Stabilitas Fisik Gel Ekstrak Etanol Daun Salam (*Syzygium pholyantum W.*). *Indonesian Journal On Medical Science*, 2(2), 106–113.
- Wardani, H. N. (2019). Potensi Ekstrak Daun Sirsak Dalam Mengatasi Kulit Wajah Berjerawat. *Jurnal Penelitian Perawat Profesional*, 2(4), 563–570.
- Widyawati, L., Mustariani, B., & Purmafithriah, E. (2017). Formulasi Sediaan Gel Hand Sanitizer Ekstrak Etanol Daun Sirsak (*Annona muricata Linn*) Sebagai Antibakteri Terhadap *Staphylococcus aureus*. *Jurnal Farmasetis*, 6(2), 47–57.
- Winangsih, Prihastanti, E., & Parman, S. (2013). Pengaruh Metode Pengeringan Terhadap Kualitas Simplisia. *Buletin Anatomi Dan Fisiologi*, 21(1), 19–25.
- Wulandari, P. (2015). Formulasi Dan Evaluasi Sifat Fisik Sediaan Gel Ekstrak Pegagan (*Centella asiatica (L.) Urban*) Dengan Gelling Agent Karpopol 940 Dan Humektan Propilen Glikol. In Skripsi UNIVERSITAS SANATA DHARMA.
- Yogesthinaga, Y. W. (2016). Optimasi Gelling Agent Carbopol Dan Humektan Propilen Glikol Dalam Formulasi Sediaan Gel Ekstrak Etanol Daun Binahong (*Anredera cordifolia (Ten.) Steenis*). Universitas Sanata Dharma.
- Yulin, H. R. (2015). Uji Stabilitas Fisik Gel Masker Peel Off Serbuk Hetah Buah Pepaya(*Carica papaya L.*) Dengan Basis Polivinil Alkohol dan Hidroksipropil Metilselulosa. In Uin Syarif Hidayatullah Jakarta.
- Yuniarto, P. F., Rejeki, E. S., & Ekowati, D. (2014). Optimasi Formula Gel Buah Apel Hijau (*Pyrus malus L.*) sebagai Antioksidan dengan Kombinasi Basis Carbopol 940 dan Gliserin secara Simplex Lattice Design. *Jurnal Farmasi Indonesia*, 11(2), 130–138.
- Zai, Y., Kristino, A. Y., Ramadhani Nasution, S. L., & Natali, O. (2019). Uji Efektivitas Antibakteri Ekstrak Daun Sirsak (*Annona Muricata Linn.*) Terhadap Bakteri *Propionibacterium Acnes*. *BIOLINK (Jurnal Biologi Lingkungan Industri Kesehatan)*, 6(1), 65.