Jurnal Farmasi Indonesia, Maret 2016, Hal 71 – 81

Vol. 13 No. 1 ISSN: 1693-8615 EISSN: 2302-4291 Online: http://farmasiindonesia.setiabudi.ac.id/

Optimasi Proporsi Polisorbat 80 dan Sorbitan 80 dalam Formulasi Krim Ekstrak Etil Asetat Daun Jengkol (Pithecollobium lobatum Benth) Sebagai Antibakteri dengan Metode Desain Faktorial

Optimization of Polysorbate 80 and Sorbitan 80 Proportion in Formulation of Extract Ethyl Acetate Jengkol (Pithecollobium lobatum Benth) Leaves **Antibacterial Cream by Factorial Design Method**

> Ghani Nurfiana Fadma Sari, Ilham Kuncahyo, Mamik Ponco Rahayu Fakultas Farmasi, Universitas Setia Budi Jln. Letjen Sutoyo-Mojosongo Surakarta-57127 Telp. 0271-852518 Korespondensi: ghani.nurfiana@rocketmail.com

ABSTRAK

Ekstrak etil asetat daun jengkol telah terbukti mempunyai aktivitas antibakteri karena mengandung saponin, flavonoid dan tanin. Penggunaan ekstraketil asetat daun jengkol secara langsung dinilai kurang nyaman, sehingga dibuat suatu sediaan krim agar lebih nyaman digunakan. Penelitian ini bertujuan untuk mendapatkan formula optimum krim ekstrak etil asetat daun jengkol dengan menggunakan bahan tambahan polisorbat 80 dan sorbitan 80 berdasarkan metode Desain Faktorial. Ekstraksi daun jengkol diperoleh dengan cara soxhletasi bertingkat menggunakan pelarut n-heksan dilanjutkan dengan etil asetat kemudian diuapkan untuk memperoleh ekstrak kental. Krim ekstrak etil asetat daun jengkol dibuat empat formula berdasarkan metode desain faktorial. Krim yang dihasilkan dilakukan pengujian stabilitas meliputi uji organoleptis, viskositas, daya sebar, daya lekat. Formula optimum berdasarkan parameter sifat fisik krim yaitu: viskositas, daya sebar, daya lekat diperoleh menggunakan software Design Ease® versi 7.1.6. Formula optimum yang diperoleh dibuat dan diuji sifat fisik krim dianalisis menggunakan uji-t. Aktivitas antibakteri dilakukan dengan metode difusi.

Formula optimum krim ekstrak etil asetat daun jengkol diperoleh dari proporsi polisorbat 80 0,44 g dan sorbitan 80 1,15 g dengan respon sifat fisik formula optimum dari hasil prediksi dan percobaan menunjukkan tidak ada beda signifikan. Aktivitas antibakteri krim optimum setelah 1 hari inkubasi 14 mm lebih berpotensi dibandingkan dengan formula 1 12,8 mm, formula A 13,8 mm, formula B 13,2 mm, formula AB 13 mmterhadap bakteri Staphylococcus aureus.

Kata kunci :polisorbat 80, sorbitan 80, krim antibakteri, Staphylococcus aureus ATCC 25923, ekstrak etil asetat daun jengkol, Desain Factorial.

ABSTRACT

Jengkol leaves ethyl acetate extract shows to have antibacterial activity because it contains saponins, flavonoids and tannins. The use of jengkol leaves ethyl acetateextract directly assessed less well, so that it made cream preparations to make it more convenient to use. This study aimed to obtain the optimum formula of cream of jengkol leavesethyl acetate extract using additional materials polysorbate 80 and sorbitan 80 by Factorial Design method. The Jengkol leaves extract obtained by soxhletation using n-hexane solvent followed by ethyl acetate was then evaporated to obtain a viscous extract. Jengkol leaves extract ethyl asetat cream was

made four made in four formulas based on factorial design method. The resulting cream conducted stability tests including organoleptic test, viscosity, adhesiveness, and dispersive power. Optimum formulation parameters based on physical properties, namely: viscosity, viscosity shift, and dispersive power, using *Design Ease*® Software version 7.1.6. Optimum formula was determined the physical properties and the data were analyzed using t-test. Antibacterial activity was tested by diffusion method.

Optimum formula cream of *jengkol* leaves ethyl acetate extract obtained from proportion polysorbate 80 of 0.44 g and sorbitan 80 of 1.15 g with the physical properties of the response of the optimum formula predictions and experimental result showed no significant difference. Optimum cream showed antibacterial activity presented as inhibition diameter of 14 mm after one day incubation, more potential than formulation 1 (12.8 mm), formulation A (13,8 mm), formulation B (13,2 mm), and formulation AB (13 mm) against Staphylococcus aureus bacteria.

Key words: polisorbate 80, sorbitan 80, antibacterial cream, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Jengkol* leaves extract ethyl asetat, factorial design

PENDAHULUAN

Salah satu tumbuhan yang dikenal masyarakat dan digunakan sebagai obat adalah tanaman jengkol, bagian tanaman yang digunakan secara tradisional adalah daun. Kandungan kimia dari daun jengkol telah diuji terbukti memiliki dan flavonoid, tanin, dan saponin. Kandungan flavonoid dapat digunakan sebagai antibakteri (Robinson 1995). Salah satu bakteri yang sering menginfeksi kulit dan menyebabkan penyakit kudis, bisul, dan borok adalah Staphylococcus aureus. Ekstrak etil asetat daun jengkol dengan metode soxhletasi pada konsentrasi 3,13% membunuh mampu pertumbuhan bakteri Staphylococcus aureus (Anita2009).

Penggunaan ekstrak secara langsung pada kulit dirasa kurang begitu nyaman sehingga dibuat sediaan krim. Bentuk sediaan berupa krim dianggap sesuai bila digunakan pada kulit yang mengalami infeksi oleh

Basis bakteri. krim yang akan digunakan dalam penelitian ini adalah basis air dalam minyak. Optimasi formula krim menggunakan metode desain faktorial. Desain faktorial digunakan dalam percobaan untuk menentukan secara simulasi efek dari beberapa faktor dan interaksinya yang signifikan. Sehingga pada akhirnya akan didapatkan formula krim yang paling optimum dengan stabilitas yang baik dan dilanjutkan untuk pengujian antibakteri terhadap Staphylococcus aureus. Pengujian aktivitas antibakteri terhadap krim menggunakan metode difusi untuk mengetahui diameter zona hambat bakteri.

METODE PENELITIAN

Bahan

Bahan utama yang digunakan dalam penelitian adalah ekstrak etil asetat daun jengkol sebagai zat aktif yang diperoleh dengan metode soxhletasi bertingkat menggunakan pelarut n-heksan dan etil asetat. Bahan

tambahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah propilenglikol, setil alkohol, asam stearat, polisorbat 80, sorbitan 80, paraffin cair, dan Na-EDTA, -tokoferol, NaCl. Bakteri uji menggunakan *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 dan media *Brain Heart Infuction* (BHI).

Alat

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini meliputi neraca analitik (XT 120A), oven, mortir, stamfer, water bath, rotary evaporator, desikator, pipet volum 1 ml dan 2 ml, stop watch, alat moisture balance, lempeng kaca, viskosimeter Rion VT-04, software Design Ease® Versi 7.1.6, peralatan gelas (pyrex), seperangkat alat soxhlet.

Pembuatan serbuk daun jengkol

Daun jengkol yang sudah didapat dicuci bersih dengan air untuk menghilangkan kotoran dan cemaran, kemudian dikeringkan dengan oven pada suhu 40°C. Simplisia yang telah kering dihaluskan kemudian diayak dengan menggunakan ayakan nomor 60 sampai serbuk terayak habis.

Pemeriksaan kadar air

Pemeriksaan kadar air serbuk daun jengkol dilakukan dengan menggunakan alat *moisture balance* dengan cara menimbang serbuk ± 2 g, Kemudian ditunggu sampai kadarnya konstan. Kadar air dalam persen.

Pembuatan ekstrak etil asetat daun jengkol

Pembuatan ekstrak etil asetat daun jengkol menggunakan metode

sokhletasi bertingkat dengan pelarut nheksan untuk menghilangkan lemak, minyak dan pengotor yang lain kemudian ampas di ekstraksi kembali dengan pelarut etil asetat untuk menghasilkan ekstrak yang berpotensi menghambat aktivitas bakteri Staphylococcus aureus.

Formula sediaan krim ekstrak etil asetat daun jengkol

Pembuatan sediaan krim

Cara pembuatan krim sebagai berikut : fase minyak dibuat dengan melebur asam stearat, setil alkohol, paraffin cair, lanolin anhidrat, Tokoferol, sorbitan 80, dan ekstrak etil asetat daun jengkol pada suhu 70° C. Fase air dibuat dengan memanaskan propilenglikol, polisorbat 80, sebagian air, dan natrium EDTA pada suhu 70° C. Krim dibuat dengan cara mencampurkan fase air sedikit demi sedikit ke dalam fase minyak sambil diaduk dengan pengaduk stamfer sampai terbentuk basis. Sisa fase air ditambahkan dan diaduk sampai homogen. Selanjutnya yang terakhir oleum rosae ditambahkan dalam krim bertindak yang sebagai corrigen saporis. Sediaan krim dibuat dalam empat formula berdasarkan rancangan desain faktorial, yang membedakan hanyalah pada proporsi polisorbat 80 dan sorbitan 80, dan komposisi lainnya formulanya sama.

D. I.	Formula	Formula	Formula	Formula
Bahan	(1)	а	b	ab
Ekstrak etil				
asetat daun	3,13	3,13	3,13	3,13
jengkol				
Setil alcohol	2	2	2	2
Parafin cair	18	18	18	18
Asam stearat	13	13	13	13
Lanolin	3	3	3	3
anhidrat	3	3	3	3
Propilen glikol	10	10	10	10
Polisorbat 60	3,47	4,25	3,47	4,25
Sorbitan 60	1,32	1,32	2	2
Natrium EDTA	0,1	0,1	0,1	0,1
-Tokoferol	0,02	0,02	0,02	0,02
Oleum rosae	5 gtt	5 gtt	5 gtt	5 gtt
Aquadest ad	100	100	100	100

Tabel 1. Formula krim antibakteri ekstrak etil asetat daun jengkol (%)

Uji sifat fisik dan stabilitas fisik krim

a. Uji homogenitas krim

Pemeriksaan homogenitas dilakukan dengan cara : sediaan ditimbang 0,1 g kemudian dioleskan secara merata dan tipis pada kaca arloji. Krim harus menunjukkan susunan yang homogen dan tidak terlihat adanya bintik-bintik. Pengujian homogenitas dilakukan 48 jam setelah pembuatan dan setiap minggu setelah pembuatan selama 1 bulan.

b. Uji daya sebar

Pengujian daya sebar sediaan krim ekstrak etil asetat daun jengkol dilakukan 48 jam setelah pembuatan dan setiap minggu setelah pembuatan selama 1 bulan dengan cara : sediaan sebanyak 1 g diletakkan di tengah kaca bulat berskala. Kemudian diberi beban

tertentu diatasnya dan dibiarkan selama 60 detik. Lalu dihitung pertamabahan luas yang diberikan oleh basis.Pengujian dilakukan replikasi sebanyak 3 kali untuk masing-masing formulasi.

c. Uji Viskositas

menentukan Untuk viskositas krim ekstrak etil asetat daun jengkol adalah dengan cara menimbang krim sebanyak 10 g kemudian diuii menggunakan alatviskotesterRion seri VT 04. Uji ini dilakukan 48 jam setelah pembuatan dan setiap minggu setelah pembuatan selama 1 bulan dan dilakukan replikasi sebanyak 3 kali untuk masing-masing formulasi.

d. Uji daya melekat krim

Uji daya lekat dilakukan dengan cara sediaan krim diratakan pada objek

glas dengan ukuran kurang lebih 3 cm x 2 cm, kemudian ditutup dengan objek glas lain, ditekan dengan beban seberat 500 g selama 5 menit. Objek glas dipasang pada laat uji dilepas dengan beban seberat 20 g dan waktu yang diperlukan untuk memisahkan kedua objek glas tersebut dicatat. Pengujian ini dilakukan 48 jam setelah pembuatan dan setiap minggu setelah pembuatan selama 1 bulandan dilakukan replikasi sebanyak 3 kali untuk masing-masing formulasi.

Penentuan Formula Optimum

Penentuan formula optimum menggunakan metode desain factorial.Dengan sebuah program dari Software Design Ease® versi 7.1.6dapat ditentukan formula optimum krim yang mempunyai stabilitas baik.

Pengujian Aktivitas Antibakteri

Pengujian aktivitas antibakteri menggunakan metode difusi.Media adalah media yang digunakan MHA.Dengan metode ini dapat ditentukan zona hambat dari masingmasing krim.

Analisa Data

Analisa data yang diperoleh dari hasil pengujian dibandingkan dengan Farmakope Indonesia dan kepustakaan lain yang relevan. Hasil yang diperoleh percobaan dianalisis dengan pendekataan Factorial Design .Data vang diperoleh dari perhitungan Factorial Design (prediksi) dibandingkan dengan data hasil pengujian formula optimum, kemudian dianalisis dengan uji t (T-test). Jika data yang didapat terdistribusi normal, analisis data kuantitatif dilakukan secara statistic dengan menggunakan metode anova satu jalan dengan taraf kepercayaan (signifikasi level) 95%.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil pengujian sifat fisik krim ekstrak etil asetat daun jengkol

Uji sifat fisika kimia krim yang dilakukan adalah pengamatan organoleptis, homogenitas, uji daya sebar, daya lekat dan uji viskositas.

Uji Homogenitas

Pengujian homogenitas ini dilakukan untuk mendiskripsikan warna, bau serta konsistensi dan untuk mengetahui apakah pada saat proses pembuatan krim bahan aktif obat dengan bahan dasarnya dan bahan tambahan lain yang diperlukan tercampur secara homogen. Pada tabel menunjukkan tidak adanya perbedaan homogenitas dari ke empat formula.

Uji Viskositas

Pengujian viskositas dilakukan untuk mengetahui kekentalan krim yang dibuat agar memiliki konsistensi yang baik. Hasil pengujian viskositas krim daun jengkol terdapat pada tabel 2. Hasil pengamatan terhadap viskositas krim menunjukkan bahwa viskositas keempat formula dari minggu pertama mengalami kenaikan hingga minggu ke tiga karena basis krim yang lebih banyak mengandung minyak sehingga membuat konsistensinya menjadi lebih pekat sehingga berpengaruh juga pada daya sebar krim.

Tabel 2. Hasil uji viskositas, daya lekat dan daya sebar sediaan krim ekstrak etil asetat daun jengkol

Pemeriksaan	daun jengkoi	Formula				
waktu	Uji —	ı	Α	В	AB	
Minggu 0	Daya Sebar Daya Lekat	Homogen 146,66 ± 15,28 3,37 ± 0,05 0,27 ± 0,02	Homogen 253,33 ± 5, 77 3,00 ± 0, 04 1,12 ± 0, 04	Homogen 206,66 ± 5, 77 1,92 ± 0,03 1,06 ± 0,05	Homogen 130,00 ± 15, 81 2,73 ± 0,0 1 0,27 ± 0,02	
Minggu 1	Homogenitas Viskositas Daya Sebar Daya Lekat	Homogen 200,00 ± 10,00 2,93 ± 0,07 0,50 ± 0, 08	Homogen 273,33 ± 5, 76 2,73 ± 0,06 1,20 ± 0, 02	Homogen 210.00 ± 12 $,2$ 5 $1,90 \pm 0,00$ $1,16 \pm 0,02$	Homogen $193,33 \pm 5,$ 77 $2,39 \pm 0,02$ $0,30 \pm 0,06$	
Minggu 2	Homogenitas Viskositas Daya Sebar Daya Lekat	Homogen 206,66 ± 5, 77 3,09 ± 0, 04 0,56 ± 0, 02	Homogen 276,66 ± 5, 77 2,87 ± 0, 03 1,39 ± 0, 03	Homogen 220,00 ± 10,00 2,12 ± 0,02 1,29 ± 0,03	Homogen 193,33 ± 5,7 7 2,53 ± 0,02 0,49 ± 008	
Minggu 3	Homogenitas Viskositas Daya Sebar Daya Lekat	Homogen 163,33 ± 5, 77 3,01 ± 0, 06 0,50 ± 0, 03	Homogen 281,66 ± 2, 88 2,98 ± 0, 04 1,15 ± 0, 07	Homogen 216,66 ± 5, 77 2,05 ± 0,02 1,05 ± 0,03	Homogen 170,00 ± 10, 00 2,50 ± 0,06 0,36 ± 0,05	

Keterangan:

Formula I : 0,396 g polisorbat 80 : 1.041 g sorbitan 80 Formula A : 0,396 g polisorbat 80 : 1.275 g sorbitan 80 Formula B : 0,600 g polisorbat 80 : 1.041 g sorbitan 80 Formula AB : 0,600 g polisorbat 80 : 1.275 g sorbitan 80

Uji Daya Sebar

Daya sebar krim ditunjukkan oleh luas penyebaran dari suatu krim ketika diberikan beban 200g yang lunak akan mudah dioleskan. Daya sebar yang baik adalah jika krim mudah menyebar atau mudah digunakan dengan mengoleskan tanpa memerlukan penekanan berlebih.Semakin yang mudah krim dioleskan maka semakin besar luas permukaan krim yang kontak dengan kulit, sehingga obat dapat terdistribusi dengan baik pada tempat pemakaian.Hasil pengukuran terhadap daya sebar krim menunjukkan bahwa keempat formula cenderung mengalami penurunan daya sebar.

Uji Daya Lekat

Pengujian daya lekat bertujuan untuk mengetahui waktu yang dibutuhkan krim tersebut untuk menempel pada kulit dan mengetahui pengaruh konsentrasi setiap formula

krim terhadap daya lekatnya. Hasil pengamatan daya lekat krim tiap minggu menunjukkan bahwa semakin besar konsentrasi polisorbat 80 dan sorbitan 80 yang digunakan semakin besar daya lekat.Hal ini juga dipengaruhi oleh viskositas krim yang tinggisehingga terjadi kecenderungan peningkatandaya lekat krim dari penyimpanan tiap minggunya.

Optimasi dengan desain faktorial dapat dilihat pada tabel 4. Efek yangbertanda positif pada persamaan menunjukkan efek faktor atau interaksi berpengaruh positif (memperbesar respon), sedangkan efek yang bertanda negatif menunjukkan bahwa faktor atau interaksi berpengaruh negatif (memperkecil untuk respon). mengetahui siknifikasi pengaruh faktor atau interaksi tersebut maka dilanjutkan uji dengan software desigen Ease Versi 7.1.6

Tabel 3. Hasil evaluasi karakter fisik krim berdasarkan rumus metode desain faktorial 2²

	F	Faktor B		Respon		
Formula	Faktor A Polisorbat 80	Sorbitan Interaksi		Viskositas (dPas)	Daya sebar (cm)	Daya lekat (menit)
1	-1	-1	1	146,66	3,37	0,27
Α	-1	1	-1	253,33	2,93	1,12
В	1	-1	-1	206,66	3,09	1,06
AB	1	1	1	130	3,01	0,27

Tabel 4. Hasil perhitungan efekpolisorbat 80, sorbitan 80 dan interaksi dari keduanya terhadap sifat fisik krim.

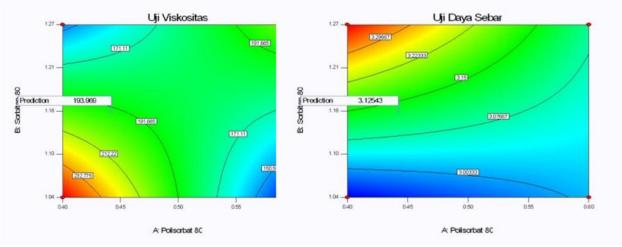
Sifat fisik	Efek a	Efek b	Interaksi a-b
Viskositas	15,01	-31,67	-91,67
Daya sebar	-0,26	-0,10	0,18
lamanya melekat krim	0,03	-0,03	-0,82

Keterangan efek a = Polisorbat 80 efek b = Sorbitan 80 efek a-b = efek interaksi keduanya

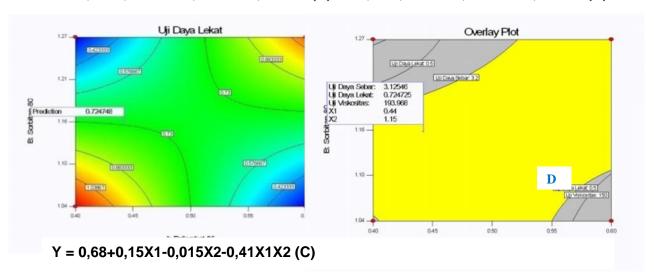
Hasil perhitungan dengan software desigen Easet 7.1.1. Pada tabel 3 terlihat bahwa polisorbat 80 mempengaruhi sangat dominan viskositas dan daya lekat, pengaruh polisorbat 80 bernilai positif artinya dengan penambahan polisorbat 80 akan meningkatkan nilai viskositas. Interaksi antara polisorbat 80 dan sorbitan 80 domain akan mempengaruhi daya sebar. Dengan interaksi ini. terdapat adanya keuntungan pemakaian polisorbat 80yang akan meningkatkan viskositas dan daya lekat, sehingga pemakaian krim akan nyaman, tidak terlalu kental dan terlalu encer dan dengan kenaikan daya lekat maka semakin lama kontak antara krim dengan kulit sehingga semakin efektif dalam penghantaran obat. Berbeda pada interaksi antara polisorbat 80 dan sorbitan 80 yang akan meningkatkan daya sebar krim, dengan pengaruh ini krim akan mudah dioleskan tanpa memerlukan penekanan yang berlebihan sehingga obat dapat terdistribusi dengan baik pada tempat pemakaian.

Dari pengukuran sifat fisika dan stabilitas fisik krim yang terdiri dari

viskositas, daya sebar, dan daya lekat dapat dibuat counter plot.Pembuatan counter plot didasarkan pada desain perhitungan persamaan factorial. Pada counter plot masingmasing uji sifat fisika tersebut ditentukan area optimum untuk memperoleh hasil seperti yang dikehendaki. Overlay plot superimposed(area kuning) menunjukan daerah komposisi optimum krim ekstrak etil asetat daun jengkol artinya untuk membuat krim dengan sifat fisik yang dikehendaki (viskositas 193,968 dPaS, daya sebar 3,12 cm, daya lekat 0,72 menit) dapat dibuat dengan komposisi Polisorbat80 0,44 g dan Sorbitan80 1,15 g. Dari tabel 6 dapat diketahui bahwa diameter hambat paling besar dimiliki oleh optimum dengan nilai 14 formula mm.Hal ini menjelaskan bahwa pada pembuatan krim sebanyak 30 g dengan emulgator polisorbat 80 sebanyak 0,44 g dan sorbitan 80 sebanyak 1,15 g bisa melepaskan zat aktif lebih bagus dibanding dengan formula yang lain. Kontrol negatif pada uji aktifitas antibakteri pada penelitian ini adalah basis krim tanpa ditambah ekstrak.



 $Y=184,16+7,50 X_1-15,83X_2-45,83 X_1X_2(A)Y = 3,1-0,13 X_1+1,635 X_2+0,09 X_1X_2(B)$



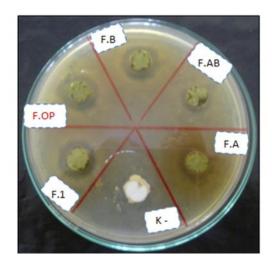
Gambar 1.Profil fisik krim daun jengkol secara *Factorial Design*. (A) Viskositas, (B) Daya Sebar, (C) Daya Lekat, (D) *Overlay Plot Superimposed*

Tabel 5. Hasil uji mutu fisik formula optimum krim daun jengkol hasil prediksi dan percobaan

Sifat Fisik	Prediksi	Percobaan	Signifikasi	Kesimpulan
Viskositas (d Pas)	193,968	193,33	0,046	Tidak berbeda signifikan
Daya sebar (cm)	3,12	3,04	0,071	Tidak berbeda signifikan
Daya lekat (menit)	0,72	0,66	0,058	Tidak berbeda signifikan

Tabel 6.Hasil uji aktivitas antibakteri krim ekstrak etil asetat daun jengkol.

	Diameter hambat (mm)					Rata2
Formula	Replikasi					
	1	2	3	4	5	
Formula 1	14	12	12	14	12	12,8 ±1,10
Formula A	14	14	14	13	14	13,8± 0,45
Formula B	12	13	13	14	14	13,2 ± 0,84
Formula AB	14	13	12	13	13	$13 \pm 0,71$
Formula Optimum	16	14	14	13	13	14 ± 1,22
Kontrol Negatif	-	-	-	-	-	-



Gambar 2. Hasil uji aktivitas antibakteri ekstrak etil asetat daun jengkol

Formula optimum tampak mempunyai zona hambat paling besar.

Pada formula optimum mempunyai stabilitas fisik yang lebih baik dari formula lainnya. Ini menjelaskan bahwa krim dengan stabilitas fisik yang baik mampu menghasilkan efek yang baik pula terhadap pengobatan. Karena zat aktif cepat terlepas pembawanya dari

sehingga cepat terpenetrasi ke dalam lapisan kulit dan akhirnya akan memberikan efek yang maksimal terhadap pengobatan.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil pengamatan dapat disimpulkan bahwa secara metode factorial design dapat diperoleh krim ekstrak etil asetat daun jengkol dengan sifat fisik yang optimum dengan komposisi campuran emulgator polisorbat 80 sebanyak 0,41 g dan sorbitan 80 sebanyak 1,19 g.Krim ekstrak etil asetat daun jengkol aktivitas antibakteri mempunyai terhadap Staphylococcus aureus ATCC 25923 menggunakan metode difusi. Rata-rata luas daerah hambatnya yaitu formula 1 (13 mm), formula A (12,8 mm), formula B (13,8 mm), formula AB (13,2 mm) dan formula optimum (14 mm).

DAFTAR PUSTAKA

- Anita. 2009. Uji aktifitas antibakteri ekstrak n-heksan, etil asetat dan etanol 70% daun jengkol (*Pithecollobium labatum* Benth) terhadap *Staphylococcus aureus* ATCC 25923[Skripsi]. Surakarta: Fakultas Farmasi, Universitas Setia Budi.
- Anief, M. 2006. *Ilmu Meracik Obat.*Cetakan Ketigabelas. Fakultas
 Farmasi Universitas Gadjah
 Mada. Yogyakarta.hlm 71.
- Ansel, C.H., Ph.D. 1989. Pengantar
 Bentuk Sediaan Farmasi. Edisi
 IV. Jakarta: Universitas
 Indonesia.hlm 47-50.
- Jawetz, E., Melnick, J.L., Adelberg. E.A. 1986. *Mikrobiologi Untuk Profesi Kesehatan*. Edisi XVI.

- Penerjemah: Bonang, G. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran hlm 239-244.
- Pakki E, Kasim S, Rewa M, Sony. 2009. Uji aktivitas antibakteri enzim papain dalam sediaan krim terhadap *Staphylococcus aureus* 13:22.http://isjd.pdii.lipi.go.id/admi n/jurnal/131092124.pdf
- Rahayu M, Wiryosoendjoyo K, Prasetyo A. 2009. Uji aktifitas antibakteri ekstrak soxhletasi dan maserasi buah makasar (*Brucea javanica* (L) Merr.) terhadap bakteri *Shigella dysentriae* ATCC 9361 secara in vitro 2:3. http://isjd.pdii.lipi.go.id/admin/jurn al/21094046.pdf
- Robinson T. 1995. Kandungan Organik Tumbuhan Tingkat Tinggi. diterjemahkan oleh Padwaminta. Bandung: Penerbit ITB. hlm 191-218.
- Sulaiman. T.N.S, Kurniawan D. 2009. *Teknologi Sediaan Farmasi.* Edisi Pertama. Yogyakarta: Graha Ilmu. hlm 97-100.
- Voigt, R. 1994. Buku Pelajaran Teknologi Farmasi. Edisi V. Yogyakarta: Universitas Gajah Mada Press. hlm 311- 370, 560-567.