

OPTIMASI BASIS HPMC DAN NA CMC DALAM SEDIAAN GEL KULIT BUAH SEMANGKA (*Citrullus lanatus*) SERTA AKTIVITAS ANTIBAKTERINYA TERHADAP *Staphylococcus aureus*

OPTIMIZATION OF HPMC AND NA CMC BASES IN WATERMELON (*Citrullus lanatus*) GEL PREPARATIONS AND THEIR ANTIBACTERIAL ACTIVITY AGAINST *Staphylococcus aureus*

Anggun Tri Wijayanti¹, Setyo Nurwaini^{1*}

¹Laboratorium Farmasetika Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Surakarta, Jl A. Yani, Sukoharjo, Indonesia

*[E-mail: sn164@ums.ac.id](mailto:sn164@ums.ac.id)

Abstrak

Staphylococcus aureus menyebabkan penyakit kulit yaitu jerawat. Kulit buah semangka (*Citrullus lanatus*) mengandung senyawa fenolik yang memiliki aktivitas antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus*. Kulit buah semangka diformulasikan menjadi gel agar mudah diaplikasikan pada kulit. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengoptimalkan basis gel yaitu HPMC dan Na CMC agar diperoleh sifat fisik gel yang optimum. Optimasi ini menggunakan aplikasi *Design Expert* versi 13.0 dengan metode *Simplex Lattice Design*. Berdasarkan penelitian ini, HPMC memiliki pengaruh yang lebih besar terhadap daya sebar dibandingkan Na CMC yang berpengaruh besar terhadap pH, daya lekat, dan viskositas. Formula optimum yang diperoleh adalah kombinasi 4% HPMC dan 1% Na CMC. Formula prediksi dibandingkan dengan formula verifikasi menggunakan aplikasi *IBM Statistic* versi 25 dengan metode *one sample t-test* dengan tingkat kepercayaan 95% untuk parameter yang diuji (pH, daya lekat, daya sebar, dan viskositas). Hasil analisis statistik menunjukkan bahwa parameter pH, daya lekat, daya sebar, dan viskositas tidak berbeda signifikan sehingga metode optimasi dapat memprediksi semua parameter secara valid. Gel ekstrak kulit semangka (*Citrullus lanatus*) memiliki aktivitas antibakteri terhadap *S. aureus* dengan zona hambat 15,29 mm termasuk kategori intermediet.

Kata Kunci: kulit buah semangka, optimasi basis gel, SLD, *Staphylococcus aureus*

Abstract

Staphylococcus aureus causes skin diseases, namely acne. Watermelon rind (*Citrullus lanatus*) contains phenol which has antibacterial activity against *Staphylococcus aureus*. Watermelon rind is formulated into a gel for easy application to the skin. The purpose of this study was to optimize the gel base, namely HPMC and Na CMC in order to obtain the optimum physical properties of the gel. This optimization uses *Design Expert* application version 13.0 with the *Simplex Lattice Design* method. Based on this study, HPMC has a greater effect on spreading power than Na CMC which has a large effect on pH, adhesion, and viscosity. The optimum formula obtained was a combination of 4% HPMC and 1% Na CMC. The prediction formula was compared with the verification formula using the *IBM Statistic* application version 25 with one sample t test method with a 95% confidence level for the tested parameters (pH, adhesion, spreadability, and viscosity). The results of the statistical analysis showed that the parameters pH, adhesion, spreadability, and viscosity were not significantly different so that the optimization method could predict all parameters validly. Watermelon peel extract gel (*Citrullus lanatus*) has antibacterial activity against *S. aureus* with an inhibition zone of 15.29 mm including the intermediate category.

Keywords: watermelon rind, gelling agent optimization, SLD, *Staphylococcus aureus*.

PENDAHULUAN

Jerawat adalah kondisi kulit yang umum terjadi pada remaja dan dewasa, ditandai dengan munculnya komedo, jerawat, pustula, bintil dan kista di wajah, leher, lengan atas, dada, serta punggung (Wahdaningsih *et al.*, 2014). Dengan prevalensi global sebesar 9,4%, jerawat merupakan penyakit paling umum kedelapan di dunia. Hasil laporan riset Dermatologi Kosmetik Indonesia menunjukkan bahwa jumlah penderita jerawat meningkat 10% setiap tahunnya, yaitu 60% pada tahun 2006, 80% pada tahun 2007, dan 90% pada tahun 2009 (Sirajudin *et al.*, 2019). Bakteri penyebab jerawat yaitu *Propionibacterium acnes*, *Staphylococcus aureus*, dan *Staphylococcus epidermidis* (Meilina and Hasanah, 2018).

Kulit buah semangka mempunyai aktivitas antibakteri terhadap bakteri *Staphylococcus aureus*. Pada penelitian Neglo *et al.*, (2021) ekstrak metanol kulit buah semangka mempunyai aktivitas antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus* dengan zona hambat 13 mm dengan *Minimum Inhibitory Concentration* (MIC) 4 mg/mL. Kandungan yang terkait dengan aktivitas antibakteri *Staphylococcus aureus* adalah fitokimia saponin, alkaloid dan senyawa fenolik. Pada penelitian Cemaluk (2015), aktivitas antibakteri ekstrak etanol kulit buah semangka (*Citrullus lanatus*) terhadap bakteri *Staphylococcus aureus* memiliki zona hambat 4 mm pada konsentrasi 100 mg/mL. Balqis *et al.*, (2020) menyatakan bahwa MIC dari ekstrak etanol 96% kulit buah semangka merah (*Citrullus lanatus*) terdapat pada bakteri *Staphylococcus aureus* adalah konsentrasi 5%. Zona hambat yang dihasilkan adalah 10,14 mm. Hasil skrining fitokimia menunjukkan ekstrak ini mengandung alkaloid, glikosida, dan saponin.

Berdasarkan aktivitas antibakteri kulit buah semangka terhadap *Staphylococcus aureus*, maka dilakukan formulasi dengan bentuk sediaan gel untuk memudahkan dalam pengaplikasiannya pada kulit. Pemilihan bentuk sediaan gel karena sediaan topikal ini tidak berminyak dan mudah dihilangkan dari kulit. Selain itu gel untuk penggunaan dermatologis memiliki sifat yang menguntungkan antara lain tiksotropik, *greaseless*, mudah menyebar, emolien, tanpa pewarnaan, kompatibel dengan beberapa eksipien, dan larut dalam air (Tanwar and Jain, 2012).

Pemilihan HPMC dan Na CMC sebagai basis karena pada karakteristiknya, HPMC dapat menjadi *agent* peningkat viskositas, stabil pada pH 5,5 – 8, daya sebar yang tinggi, dan dapat membentuk gel yang keruh, serta bersifat *nonirritant material*. Pemilihan *gelling agent* Na CMC dikarenakan memiliki daya sebar rendah dan viskositas yang sedang serta membentuk gel yang jernih (Rowe *et al.*, 2009). Pada penelitian sebelumnya, Tanwar and Jain (2012) memformulasi gel *aceclofenac* dengan basis yang berbeda yaitu HPMC dan Na CMC. Gel dengan basis HPMC dan Na CMC berwarna putih kental, homogen, pH 5-6,8. Viskositas dan daya sebar gel dengan basis Na CMC lebih tinggi dibanding dengan gel dengan basis HPMC. Kusuma *et al.*, (2018) melakukan penelitian terhadap formulasi gel hidrokortison dengan membandingkan Na CMC dan karbopol sebagai *gelling agent* dengan konsentrasi yang berbeda. Gel dengan basis Na CMC berwarna keruh sedangkan gel dengan basis karbopol berwarna bening. Nilai viskositas, daya sebar, daya lekat Na CMC lebih tinggi dibanding karbopol.

Berdasarkan hal tersebut, penelitian ini dilakukan untuk mengetahui aktivitas antibakteri sediaan gel kombinasi basis HPMC Na CMC pada ekstrak etanol kulit buah semangka (*Citrullus lanatus*) terhadap *Staphylococcus aureus*. Penelitian ini diharapkan menghasilkan gel optimum dengan basis yang dapat saling menutupi kekurangannya.

METODE PENELITIAN

Alat dan Bahan

Alat yang digunakan pada penelitian ini adalah pisau, almari pengering, neraca analitik, *herb grinder*, bejana maserasi, peralatan gelas (*Pyrex*), *rotary evaporator* (*Heidolph*), *waterbath* (*WTB 6 Memmert*), mortar, stamper, cawan porselin, sendok tanduk, alat uji daya lekat, alat uji daya sebar, penggaris, pH meter (*HANNA 211*), *Viscometer Brookfield* (*RION VT 03-F*), cawan petri, mikropipet, bunsen, *LAF cabinet* (*KEYMIA*), *cockborer*, autoklaf (*Hiclave HVE-50*), inkubator (*Memmert Incubator IN30*), dan Standar McFarland.

Bahan yang digunakan pada penelitian ini adalah kulit buah semangka daging merah (*Citrullus lanatus*) dari Pasar Ir. Soekarno Kabupaten Sukoharjo, etanol 96%, HPMC (teknis), Na CMC (teknis), metil paraben (teknis), PEG 400 (teknis), gliserin (teknis), propilen glikol (teknis), akuades (teknis), bakteri *Staphylococcus aureus* dari Laboratorium Biologi Farmasi Fakultas Farmasi UMS, pelarut DMSO (pro analisis), NaCl 0,9% steril (pro analisis), Media *Nutrient Agar* (pro analisis).

Ekstraksi Sampel

Buah semangka daging berwarna merah dicuci hingga bersih kemudian dipisahkan antara daging dan kulitnya. Kulit semangka dipotong kecil-kecil lalu dikeringkan dalam almari pengering. Kulit buah semangka yang sudah dikeringkan selanjutnya dihancurkan dengan *herb grinder* hingga didapatkan serbuk kasar sebanyak 500 gram. Serbuk kasar tersebut dimasukkan ke dalam bejana maserasi kemudian ditambah 5 L etanol 96% hingga terendam. Rendaman selama 3 hari diaduk sesering mungkin. Serbuk yang telah terendam lalu disaring dengan corong buchner. Filtrat diuapkan dengan *rotary evaporator* pada suhu 50 °C pada kecepatan 60 rpm selanjutnya dipekatkan dengan *waterbath* pada suhu 50 °C hingga diperoleh ekstrak kental.

Pembuatan Gel Ekstrak Kulit Buah Semangka (*Citrullus lanatus*)

Gel ekstrak kulit buah semangka diformulasikan menggunakan 2 *gelling agent* dengan variasi konsentrasi yang didapatkan dari aplikasi *Design Expert* versi 13.0 dengan metode *Simplex Lattice Design*. Berdasarkan penelitian Tyas (2018), gel ekstrak etanol rimpang jahe merah (*Zingiber officinale*) dengan *gelling agent* HPMC 4-6% diperoleh formula optimum pada 4,32%. Pada penelitian sebelumnya, optimasi HPMC sebagai *gelling agent* pada konsentrasi 5–10% dilakukan untuk mendapat formula gel ekstrak kulit buah manggis (*Garcinia mangostana*) yang memiliki sifat fisika kimia yang optimum dan diperoleh konsentrasi HPMC yang optimum pada 5% (Arikumalasari *et al.*, 2013). Konsentrasi Na CMC sebagai *gelling agent* adalah 3% - 6% (Rowe *et al.*, 2009). Pada penelitian ini, batas bawah dan bawah gel kulit buah semangka ditunjukkan pada Tabel 1. Batas atas dan bawah basis gel ekstrak kulit buah semangka dimasukkan ke dalam aplikasi *Design Expert* versi 13.0 sehingga dihasilkan perbandingan

basis gel ekstrak kulit buah semangka yang tertera pada Tabel 2. Total basis gel yang digunakan setiap formula adalah 5%.

Tabel 1. Batas bawah dan atas basis gel ekstrak kulit buah semangka (*Citrullus lanatus*)

Basis	Batas Bawah (%)	Batas Atas (%)
HPMC	2	4
Na CMC	1	3

Tabel 2. Perbandingan konsentrasi basis gel ekstrak kulit buah semangka (*Citrullus lanatus*)

Formula	Run	Perbandingan Basis Gel (%)	
		HPMC	Na CMC
I	1	4	1
	4	4	1
II	2	2,5	2,5
	3	3	2
III	7	3	2
	5	3,5	1,5
IV	6	2	3
	8	2	3

Perbandingan konsentrasi basis gel ekstrak kulit buah semangka digabungkan dengan bahan tambahan sehingga dihasilkan formula gel ekstrak kulit buah semangka dengan basis HPMC dan Na CMC yang ditunjukkan Tabel 3.

Tabel 3. Formula gel ekstrak kulit buah semangka (*Citrullus lanatus*)

Bahan	Fungsi	Jumlah yang digunakan (%b/b)				
		FI	FII	FIII	FIV	FV
Ekstrak kulit semangka	Zat aktif	5	5	5	5	5
HPMC	Basis	4	2,5	3	3,5	2
Na CMC	Basis	1	2,5	2	1,5	3
Propilen glikol	Humektan	5	5	5	5	5
PEG 400	Gelling oil	4	4	4	4	4
Gliserin	Enhancer	10	10	10	10	10
Metil paraben	Pengawet	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Aquades sampai	Pelarut	100	100	100	100	100

Prosedur peracikan gel ekstrak kulit semangka yaitu menggunakan formula di Tabel 3. HPMC dan Na CMC direndam dengan air panas sebanyak 70,8 mL yang dibagi di dalam masing-masing mortar hingga larut dan mengembang selanjutnya dicampur sampai homogen. Metil paraben, gliserin, dan PEG-400 dimasukkan ke dalam cawan porselin dan diaduk sampai homogen. Selanjutnya larutan ini dicampurkan ke dalam mortar yang berisi Na CMC dan

HPMC, Campuran ini adalah campuran 1. Campuran 2 dibuat dari ekstrak etanol kulit semangka yang dilarutkan dalam propilen glikol hingga homogen. Kemudian campuran 1 dan campuran 2 dicampur perlahan dan diaduk hingga menjadi gel.

Uji Organoleptis

Uji organoleptis diamati konsistensi, bau, warna, dan homogenitas (Rahmadani *et al.*, 2021).

Uji pH

Uji pH dilakukan dengan alat pH meter. Sebelum pH meter digunakan, alat ini harus dikalibrasi dengan buffer pH 4, pH 7, dan pH 10. Uji pH dilakukan dengan dicelupkan elektroda ke dalam gel. Uji ini dilakukan 3 kali replikasi.

Uji Daya Lekat

Uji daya lekat dilakukan dengan cara dioleskan 0,4 gram gel di atas gelas objek yang telah ditentukan luasnya pada alat uji daya lekat gel yaitu 10 cm² kemudian diletakkan gelas objek yang lain di atas gel tersebut dan ditekan dengan beban 1 kg selama 5 menit. Selanjutnya dipasang gelas objek pada alat tes dan dilepaskan beban seberat 80 gram serta dicatat waktunya hingga kedua gelas objek tersebut terlepas. Uji daya lekat ini dilakukan 3 kali replikasi.

Uji Daya Sebar

Uji daya sebar dilakukan dengan cara ditimbang 0,5 gram gel kemudian gel tersebut diletakkan di atas kaca berskala. Gel ditambahkan beban kaca bulat selama 1 menit kemudian diukur dengan penggaris sebanyak 3 sisi yang berbeda. Selanjutnya beban anak timbangan (50 g, 100 g, dan 150 g) ditambahkan di atas kaca bulat secara bergantian selama masing-masing 1 menit. Uji daya sebar ini dilakukan 3 kali replikasi.

Uji Viskositas

Uji viskositas dilakukan dengan alat *Viscometer Brookfield* dengan cara dimasukkan gel ke dalam gelas beker kapasitas 50 mL hingga penuh. Selanjutnya *spindle* nomor 7 dicelupkan ke dalam gel. Nilai viskositas muncul di layar dipilih angka yang stabil. Uji viskositas ini dilakukan 3 kali replikasi.

Pembuatan Media

Bakteri *Staphylococcus aureus* dibiakkan menggunakan media *nutrient agar* (NA). Media NA seberat 2,8 gram dilarutkan dengan aquades 100 mL di atas *hot plate* dan *magnetic stirrer*. Media dimasukkan ke dalam tabung erlenmeyer dan ditutup rapat kemudian dilakukan sterilisasi menggunakan autoklaf pada suhu 121°C dan tekanan 2 atm selama 15 menit, setelah disterilkan pada saat medium masih dalam kondisi cair (sekitar suhu 45-50°C) medium dituang ke dalam cawan petri.

Pembuatan Suspensi Bakteri

Pembuatan larutan suspensi bakteri yaitu dengan cara diambil 100 µL suspensi BHI bakteri *Staphylococcus aureus* inkubasi semalam, dimasukkan ke dalam tabung reaksi kemudian ditambahkan larutan NaCl 0,9% steril dan disesuaikan dengan standar Mc Farland. Suspensi bakteri *Staphylococcus aureus* yang sudah sesuai dengan standar Mc Farland kemudian diambil sebanyak 200 µL dituang dan diratakan di dalam cawan petri yang telah terisi media NA.

Uji Aktivitas Antibakteri

Uji aktivitas antibakteri *Staphylococcus aureus* dilakukan dengan metode difusi sumuran. Media NA pada cawan petri di bagian bawah dibagi menjadi 4 daerah. Kemudian dibuat sumuran dengan menggunakan *cockborer*. 100 μ L 5%b/v ekstrak kulit semangka dalam DMSO dimasukkan ke dalam lubang sumuran. Kontrol positif gel klindamisin 10 mg/g, kontrol negatif basis, dan gel formula optimum ekstrak kulit buah semangka dimasukkan ke dalam masing-masing lubang hingga penuh. Kemudian cawan diinkubasi selama 24 jam pada suhu 37°C hingga terbentuk zona hambat. Zona hambat yang terbentuk dapat diamati dan diukur.

Penentuan Formula Optimum

Penentuan formula optimum diperoleh menggunakan aplikasi *Design Expert* versi 13.0 dengan metode *Simplex Lattice Design* dengan memasukkan respon. Respon yang digunakan adalah hasil dari uji pH, uji daya lekat, uji daya sebar, dan uji viskositas, selanjutnya dilakukan analisis formula optimum. Formula optimum yang didapat dilakukan verifikasi formula.

Analisis Statistik

Formula optimum prediksi *Design Expert* versi 13.0 dan hasil verifikasi formula optimum dilakukan analisis statistika menggunakan aplikasi *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) dengan taraf kepercayaan 95% menggunakan metode *one sample t-test* jika data terdistribusi normal dan *wilcoxon test* jika data tidak terdistribusi normal.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Ekstrak Kulit Buah (*Citrullus lanatus*)

Ekstrak kulit buah semangka berwarna coklat tua, bau khas, dan konsistensi kental. Hasil rendemen dari ekstrak kulit buah semangka (*Citrullus lanatus*) sebesar 17,89% (Tabel 4).

Tabel 4. Hasil rendemen ekstrak etanol 96% kulit buah semangka (*Citrullus lanatus*)

Bahan	Bobot Simplisia (gram)	Bobot Ekstrak (gram)	Rendemen (%)
Kulit buah semangka	500	89,24	17,89

Evaluasi Formula Gel

Hasil evaluasi formula gel ditunjukkan pada Tabel 5.

Tabel 5. Hasil uji sifat fisik gel ekstrak kulit buah semangka (*Citrullus lanatus*) (n=3)

Formula	pH	Daya Lekat (detik)	Daya Sebar (cm ²)	Viskositas (cP)	Organoleptis			
					Konsistensi	Warna	Bau	Homogenitas
I	5,07	11,80	14,74 $\pm$ 0,39	43.466	kental-cair	coklat keruh-bening	khas	homogen
	$\pm$ 0,02	$\pm$ 0,80		$\pm$ 3.006	kental-cair	coklat keruh-bening		
II	5,08 $\pm$ 0,01	11,10 $\pm$ 1,15	14,74 $\pm$ 0,78	36.586 $\pm$ 3.783	kental	coklat keruh	khas	homogen
	5,24 $\pm$ 0,04	10,35 $\pm$ 3,27	10,56 $\pm$ 0,87	67.306 $\pm$ 544,55	kental	coklat keruh		

Formula	pH	Daya Lekat (detik)	Daya Sebar (cm ²)	Viskositas (cP)	Organoleptis			
					Konsistensi	Warna	Bau	Homogenitas
III	5,20 ± 0,04	10,90 ± 4,37	10,17 ± 0,57	62.906 ± 1.908	kental	coklat keruh	khas	homogen
	5,16 ± 0,02	10,35 ± 3,17	11,53 ± 0,91	62.720 ± 3.017	kental	coklat keruh	khas	homogen
IV	5,10 ± 0,01	6,34 ± 1,14	12,35 ± 0,36	51.653 ± 600	kental	coklat keruh	khas	homogen
	5,27 ± 0,02	14,66 ± 1,18	9,63 ± 0,29	59.813 ± 7.244	kental	coklat keruh	khas	homogen
V	5,30 ± 0,02	15 ± 0,91	13,41 ± 2,99	66.400 ± 499	kental	coklat keruh	khas	homogen

Analisis Simplex Lattice Design

Hasil uji sifat fisik gel ekstrak kulit buah semangka menjadi respon yang kemudian diolah menggunakan *Design Expert* versi 13.0 dengan metode *Simplex Lattice Design* sehingga diperoleh model grafik. Model grafik tertera pada Gambar 1 kemudian ditentukan persamaan variabel ditunjukkan pada Tabel 6. Berdasarkan Stat-ase Design Expert (2023), model linier memiliki tepi grafik yang lurus. Bentuk persamaan *Scheffe* dari model linear yaitu :

$$\hat{y} = \sum_{i=1}^q \beta_i x_i \quad (1)$$

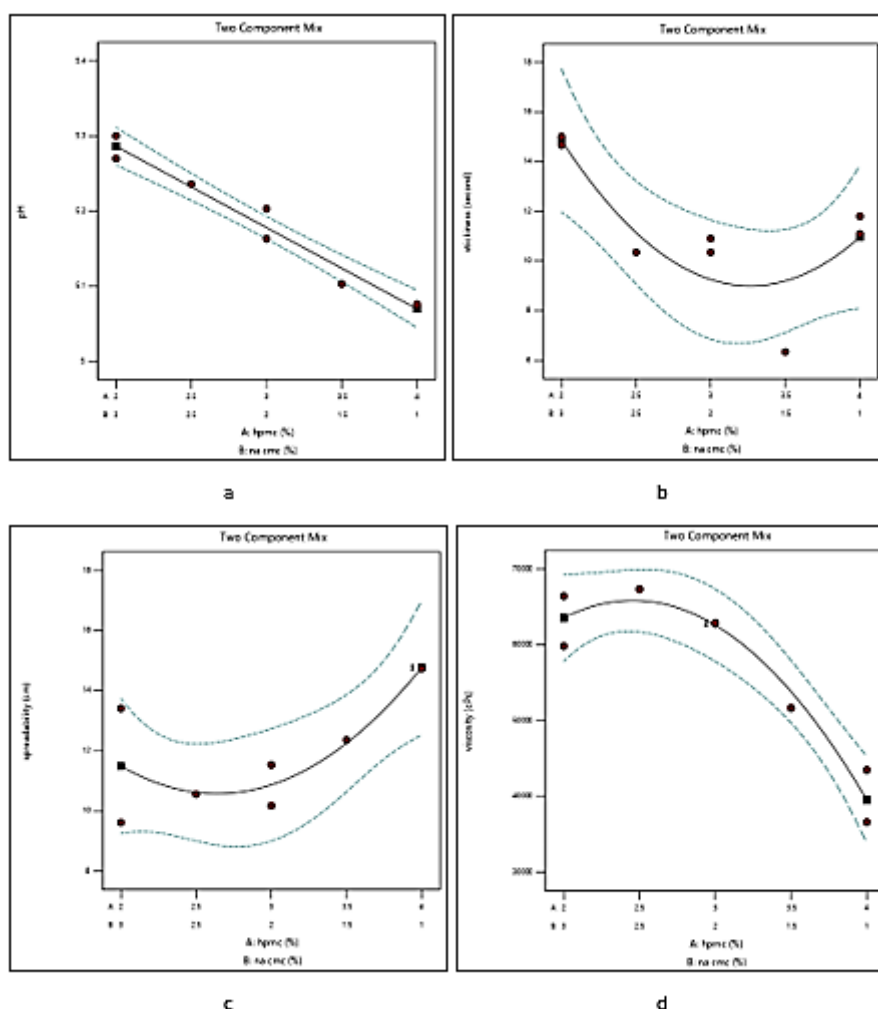
Pada model grafik *quadratic*, ketika ada dua efek pencampuran komponen, kurva tepi menjauh dari model linier dengan seperempat dari koefisien pada campuran 50/50% (1/2 kuadrat). Bentuk persamaan *Scheffe* dari model *quadratic* yaitu :

$$\hat{y} = \sum_{i=1}^q \beta_i x_i + \sum_{i < j}^{q-1} \sum_j^q \beta_{ij} x_i x_j \quad (2)$$

Tabel 6. Persamaan uji sifat fisik gel ekstrak kulit buah semangka (*Citrullus lanatus*)

Respon	Persamaan	Model Grafik
pH	Y = 5,07 (A) + 5,29 (B)	Linear
Daya Lekat	Y = 10,96 (A) + 14,86 (B) – 14,62 (AB)	Quadratic
Daya Sebar	Y = 14,76 (A) + 11,49 (B) – 9,04 (AB)	Quadratic
Viskositas	Y = 39.528,40 (A) + 63.553,76 (B) + 44.169,14 (AB)	Quadratic

*Y-respon uji, A-HPMC, B-Na CMC, AB-interaksi antara HPMC dan Na CMC



Gambar 1. Grafik *response surface* dari: pH (a), daya lekat (b), ri daya sebar (c), dan viskositas (d) gel ekstrak kulit buah semangka (*Citrullus lanatus*)

Evaluasi *output Design Expert* versi 13.0 dilakukan untuk mendapatkan model prediksi yang *fit* atau sesuai sehingga dapat diketahui pengaruh kombinasi dari basis HPMC dan NaCMC dengan valid. Jika respon memenuhi semua parameter persyaratan *output Design Expert* versi 13.0 artinya aplikasi tersebut dapat memberikan model respon prediksi yang sesuai tanpa adanya *noise* pada data. Jika respon tidak memenuhi persyaratan maka terdapat data yang tidak sesuai (*noise*) dengan respon sehingga didapatkan model respon prediksi yang tidak sesuai. Hasil evaluasi *output Design Expert* versi 13.0 ditunjukkan pada Tabel 7.

Model menunjukkan berapa banyak variasi dalam respon yang dijelaskan oleh model bersama dengan uji signifikansi model secara keseluruhan. *Lack of fit* digunakan untuk mendiagnosis seberapa baik masing-masing model lengkap sesuai dengan data. Model dengan kekurangan kesesuaian yang signifikan sebaiknya tidak digunakan untuk prediksi. *Adjusted R²* adalah ukuran jumlah variasi di sekitar rata-rata yang dijelaskan oleh model, disesuaikan dengan jumlah suku dalam model. *Predicted R²* adalah ukuran jumlah variasi

dalam data baru yang dijelaskan oleh model. *Adjusted R²* dan *Predicted R²* yang disesuaikan harus berada dalam jarak 0,20 satu sama lain.

Tabel 7. Evaluasi output Design Expert versi 13.0 gel ekstrak buah kulit semangka (*Citrullus lanatus*)

Parameter	Persyaratan	Respon			
		pH	Daya Lekat	Daya Sebar	Viskositas
Signifikansi (p-value)	<0,05	<0,001	0,03	0,04	0,0009
Lack of Fit	>0,05	0,74	0,006	0,99	0,79
Adjusted R ²	Selisih <i>Adjusted R²</i> dan <i>Predicted R²</i> <0,2	0,96	0,64	0,60	0,92
Predicted R ²		0,95	0,49	0,03	0,80
Adequate Precision	>4	24,99	5,64	5,31	13,51
VIF	<10	1,09	1,46 dan 1,96	1,46 dan 1,96	1,46 dan 1,96

Jika tidak, mungkin ada masalah dengan data atau modelnya. *Adequate Precision* adalah rasio *signal-to-noise*. Parameter ini membandingkan kisaran nilai prediksi pada titik desain dengan kesalahan prediksi rata-rata. Rasio yang lebih besar dari 4 menunjukkan diskriminasi model yang memadai. VIF (*Variance Inflation Factor*) digunakan untuk mengukur seberapa besar varian di sekitar perkiraan koefisien yang diinflasikan oleh kurangnya ortogonalitas dalam desain. Nilai yang lebih besar dari 10 menunjukkan bahwa faktor-faktor tersebut terlalu berkorelasi (tidak independen) (*Stat-ase Design Expert*, 2023).

pH

Uji pH dilakukan untuk mengetahui pH gel apakah dapat diaplikasikan di kulit. pH sediaan topikal harus sama dengan pH kulit yaitu 4,5 sampai 6,5. pH yang terlalu asam atau basa akan merusak lapisan kulit yang menyebabkan kulit iritasi (Naibaho, 2013). Berdasarkan Tabel 7, evaluasi *output Design Expert* versi 13.0 gel ekstrak kulit buah semangka dapat diketahui bahwa nilai p-value model respon, *Adequate Precision*, *Adjusted R²*, *Predicted R²*, *lack of fit*, dan VIF sudah memenuhi persyaratan evaluasi *output Design Expert* versi 13.0 sehingga dihasilkan model respon prediksi yang sesuai karena tidak terjadi *noise* pada data. Pengaruh kombinasi dari basis HPMC dan Na CMC dapat diketahui dengan valid.

Berdasarkan persamaan *Scheffe* pada Tabel 6 menunjukkan bahwa nilai B lebih besar dari nilai A yang berarti Na CMC memiliki pengaruh terhadap perubahan pH yang lebih besar dari pada HPMC dalam sediaan gel ekstrak kulit buah semangka. Semakin besar jumlah Na CMC dalam formula gel ekstrak kulit buah semangka sehingga pH akan meningkat. Berdasarkan Rowe *et al.*, (2009) larutan HPMC 2% memiliki pH 5-8 lebih kecil dibanding larutan Na CMC 2% w/w memiliki pH 6-8.

Daya Lekat

Tujuan uji daya lekat gel untuk mengetahui ikatan antara gel dengan kulit. Semakin lama daya lekat gel menunjukkan semakin kuatnya ikatan antara gel dengan kulit sehingga memungkinkan penyerapan obat yang lebih tinggi oleh kulit. Daya lekat sediaan gel yang baik adalah lebih dari 4 detik (Nevi, 2006). Berdasarkan Tabel 7, evaluasi *output Design Expert* versi 13.0 gel ekstrak kulit buah semangka dapat diketahui bahwa nilai *p-value*, model respon, *Adjusted R²*, *Predicted R²*, *Adequate Precision*, dan VIF sudah memenuhi persyaratan evaluasi *output Design Expert* versi 13.0 sedangkan *lack of fit* tidak memenuhi persyaratan evaluasi *output Design Expert* versi 13.0. Hal ini berarti *Design Expert* versi 13.0 memberikan model respon yang tidak *fit* karena adanya *noise* pada data sehingga pengaruh kombinasi dari basis HPMC dan Na CMC tidak dapat diketahui dengan valid.

Berdasarkan persamaan *Scheffe* pada Tabel 6 menunjukkan bahwa nilai B lebih besar dari nilai A yang berarti Na CMC memiliki pengaruh daya lekat yang lebih besar dari pada HPMC dalam sediaan gel ekstrak kulit buah semangka. Semakin besar jumlah Na CMC dalam formula gel ekstrak kulit buah semangka sehingga daya lekat akan meningkat. Dilihat dari persamaan, koefisien AB adalah negatif yang berarti kombinasi HPMC dan Na CMC akan menurunkan daya lekat. Hal ini dapat diketahui Na CMC dengan konsentrasi yang lebih tinggi dibanding HPMC dapat mengikat lebih kuat dan lebih lama. HPMC dengan konsentrasi yang lebih tinggi dibanding Na CMC akan menjadikan gel lebih licin sehingga daya lekat lebih kecil. Hasil penelitian sebelumnya, Arifin *et al.*, (2022) melakukan formulasi gel ekstrak daun suruhan (*Peperomia pellucida*) dengan basis yang berbeda dan konsentrasi yang sama yaitu HPMC dan Na CMC. Basis HPMC menghasilkan gel yang memiliki daya lekat yang lebih besar dibanding gel dengan basis Na CMC. Hal ini berbeda dengan hasil uji sifat fisik gel kulit buah semangka (*Citrullus lanatus*) dengan konsentrasi Na CMC lebih tinggi dibanding HPMC menghasilkan gel dengan daya lekat lebih lama.

Daya Sebar

Tujuan uji daya sebar dilakukan untuk mengetahui sediaan semisolid mampu menyebar dengan mudah tanpa tekanan yang berarti sehingga mudah diaplikasikan tanpa menimbulkan rasa sakit. Nilai daya sebar sediaan gel yang baik adalah kisaran 5-7 cm. Semakin besar daya sebar sediaan maka kemampuan zat aktif untuk menyebar di kulit semakin luas (Sayuti, 2015). Berdasarkan Tabel 7, evaluasi *output Design Expert* versi 13.0 gel ekstrak kulit buah semangka dapat diketahui bahwa nilai *p-value* model respon, *lack of fit*, *Adequate Precision*, dan VIF sudah memenuhi persyaratan evaluasi *output Design Expert* versi 13.0 sedangkan selisih *Adjusted R²* dan *Predicted R²* tidak memenuhi persyaratan evaluasi *output Design Expert* versi 13.0. Hal ini berarti *Design Expert* versi 13.0 memberikan model respon yang tidak *fit* karena adanya *noise* pada data sehingga pengaruh kombinasi dari basis HPMC dan Na CMC tidak dapat diketahui dengan valid.

Berdasarkan persamaan *Scheffe* pada Tabel 6 menunjukkan bahwa nilai A lebih besar dari nilai B yang berarti HPMC memiliki pengaruh daya sebar yang lebih besar dari pada Na CMC dalam sediaan gel ekstrak kulit buah semangka. Semakin besar jumlah HPMC dalam formula gel ekstrak kulit buah semangka sehingga daya sebar akan meningkat. Dilihat dari

persamaan, koefisien AB adalah negatif yang berarti kombinasi HPMC dan Na CMC akan menurunkan daya sebar. Salah satu faktor yang mempengaruhi daya sebar gel adalah matriks *gelling agent*. Semakin banyak dan kuat matriks gel maka daya sebar akan berkurang. Dengan demikian konsentrasi *gelling agent* menambah dan memperkuat matriks gel (Rohmani, 2019).

Hasil penelitian sebelumnya, Arifin *et al.*, (2022) melakukan formulasi gel ekstrak daun suruhan (*Peperomia pellucida*) dengan basis yang berbeda dan konsentrasi yang sama yaitu HPMC dan Na CMC. Basis Na CMC menghasilkan gel dengan daya sebar yang lebih tinggi dibanding gel dengan basis HPMC. Hal ini berbeda dengan hasil uji sifat fisik gel kulit buah semangka (*Citrullus lanatus*) dengan konsentrasi Na CMC lebih tinggi dibanding HPMC menghasilkan gel dengan daya sebar yang lebih luas.

Viskositas

Uji viskositas berguna untuk mengetahui besarnya suatu kekentalan suatu sediaan gel, nilai viskositas atau kekentalan tersebut menyatakan bahwa besarnya tahanan suatu cairan untuk mengalir (Slamet *et al.*, 2020). Berdasarkan Tabel 7, evaluasi *output Design Expert* versi 13.0 gel ekstrak kulit buah semangka dapat diketahui bahwa nilai *p-value* model respon, *Adequate Precision*, *Adjusted R²*, *Predicted R²*, *lack of fit*, dan VIF sudah memenuhi persyaratan evaluasi *output Design Expert* versi 13.0 sehingga dihasilkan model respon prediksi yang sesuai karena tidak terjadi *noise* pada data. Pengaruh kombinasi dari basis HPMC dan Na CMC dapat diketahui dengan valid.

Berdasarkan persamaan *Scheffe* pada Tabel 6 menunjukkan bahwa nilai B lebih besar dari nilai B yang berarti Na CMC memiliki pengaruh viskositas yang lebih besar dari pada HPMC dalam sediaan gel ekstrak kulit buah semangka. Semakin besar jumlah Na CMC dalam formula gel ekstrak kulit buah semangka sehingga viskositas akan meningkat. Dilihat dari persamaan, koefisien AB adalah positif yang berarti kombinasi HPMC dan Na CMC akan meningkatkan viskositas.

HPMC dan Na CMC merupakan polimer turunan selulosa (Rowe *et al.*, 2009). Viskositas gel tergantung dari matriks gel. Matriks gel Na CMC terbentuk dari perpanjangan rantai polimer dengan adanya air, Na⁺ akan lepas dan diganti dengan ion H⁺ membentuk HCMC yang akan meningkatkan viskositas dengan terbentuknya *cross linking*. Semakin banyak jumlah matriks gel Na CMC jika semakin banyak Na CMC di dalam air sehingga semakin banyak ikatan hidrogen yang terbentuk dan membuat gel semakin tinggi viskositasnya (Yuliani, 2012). Penelitian Forestryana *et al.*, (2020) terkait gel antiseptik ekstrak kulit buah pisang ambon dengan basis Na CMC dan tragakan, menyatakan bahwa semakin besar berat molekul basis maka akan semakin kental sediaan tersebut dan akan mempengaruhi daya sebar sediaan. Berdasarkan *National Center For Biotechnology Information* (2023), berat molekul HPMC adalah 748,9 g/mol sedangkan berat molekul Na CMC adalah 265,204 g/mol. Hal ini dapat diketahui bahwa HPMC akan dapat memberikan sifat kental pada gel. Namun gel kulit buah semangka (*Citrullus lanatus*) dengan konsentrasi basis Na CMC lebih besar dibanding HPMC menghasilkan gel yang kental. Hasil penelitian sebelumnya, Arifin *et al.*, (2022) melakukan formulasi gel ekstrak daun suruhan (*Peperomia pellucida*) dengan basis yang berbeda dan konsentrasi yang sama yaitu HPMC dan Na CMC.

Basis HPMC menghasilkan gel yang memiliki viskositas yang lebih besar dibanding gel dengan basis Na CMC. Hal ini berbeda dengan hasil uji sifat fisik gel kulit buah semangka (*Citrullus lanatus*) dengan konsentrasi Na CMC lebih tinggi dibanding HPMC menghasilkan gel dengan viskositas yang lebih tinggi. Hasil tersebut sesuai dengan hubungan antara daya lekat dengan viskositas gel yaitu berbanding lurus (Dwi *et al.*, 2019) dan hubungan dengan daya sebar yang berbanding terbalik (Garg *et al.*, 2002).

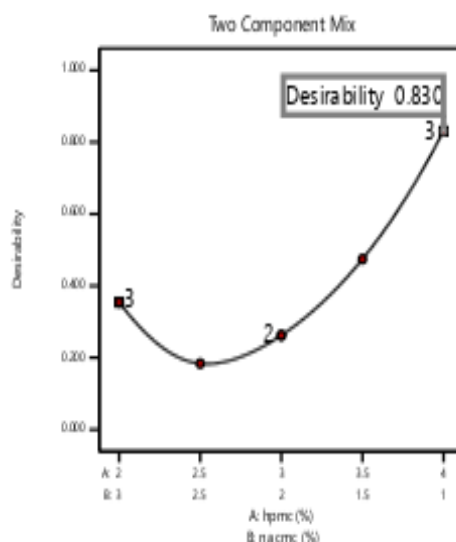
Penentuan Formula Optimum

Penentuan formula optimum diperoleh menggunakan aplikasi *Design Expert* versi 13.0 dengan metode *Simplex Lattice Design*. Respon yang digunakan adalah hasil dari uji pH, uji daya lekat, uji daya sebar, dan uji viskositas, selanjutnya dilakukan analisis formula optimum. Target formula optimum tertera pada Tabel 8.

Tabel 8. Kriteria formula optimum gel ekstrak kulit buah semangka (*Citrullus lanatus*)

Respon	Limit	Target	Importance
pH	4,5 – 6,5	In range	3
Daya Lekat (detik)	4 – 15	Maximize	3
Daya Sebar (cm ²)	9,62 – 14,72	Maximize	3
Viskositas (cP)	36.586,70 – 67.306,70	Minimize	3

Penentuan formula optimum gel ekstrak kulit buah semangka (*Citrullus lanatus*) dilakukan dengan aplikasi *Design Expert* versi 13.0 menggunakan metode *Simplex Lattice Design*. Optimasi dilakukan pada HPMC dan Na CMC sebagai basis gel. Respon pH menggunakan sasaran *in range* dengan limit uji adalah 4,5 – 6,5 karena sesuai dengan pH kulit. Limit respon daya lekat yaitu 4 – 15 detik. Target daya lekat yang dipilih adalah *maximize* karena daya lekat sediaan gel yang baik adalah lebih dari 4 detik (Nevi and Supandi, 2006). Respon daya sebar ditargetkan *maximize* dengan limit 9,62 – 14,72 cm². Respon viskositas didasarkan *minimize* dengan limit 36.586,70 – 67.306,70 cP. Pemilihan target tersebut diharapkan untuk menghasilkan gel dengan konsistensi kental – cair sehingga berpengaruh pada daya sebar dan daya lekat menjadi meningkat. Analisis penentuan formula optimum diperoleh kombinasi HPMC dan Na CMC pada konsentrasi 4% dan 1%. Formula optimum prediksi *Design Expert* versi 13.0 mendapatkan prediksi pH 5,07; daya lekat 10,96; daya sebar 14,76; dan viskositas 39.528,40. Nilai *desirability* yaitu sebesar 0,83 ditunjukkan pada Gambar 2. Nilai *desirability* mendekati 1 adalah nilai yang baik (Rahayu *et al.*, 2016).



Gambar 2. Grafik desirability formula optimum gel ekstrak kulit buah semangka (*Citrullus lanatus*)

Verifikasi Formula Optimum

Formula optimum prediksi *Design Expert* versi 13.0 dengan metode *Simplex Lattice Design* tidak dilakukan verifikasi karena formula optimum tersebut sama seperti formula I yang tertera di Tabel 2. Hasil uji formula I optimum dapat dilihat di Tabel 9.

Tabel 9. Hasil uji sifat fisik formula optimum verifikasi gel ekstrak kulit buah semangka (*Citrullus lanatus*)

Uji (n=6)	Hasil pengujian Formula optimum
Organoleptis	konsistensi kental-cair, warna coklat keruh-bening, bau khas, dan homogen
pH	5,07 ± 0,01
Daya lekat (detik)	11,34 ± 0,96
Daya sebar (cm ²)	14,79 ± 0,55
Viskositas (cP)	40.026,35 ± 4.851,90

Uji Aktivitas Antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus*

Gel ekstrak kulit buah semangka yang mengandung ekstrak etanol kulit sebesar 5% diuji aktivitas antibakterinya terhadap *Staphylococcus aureus* dengan metode sumuran. Pembanding dalam uji antibakteri ini yaitu gel klindamisin 10 mg/g sebagai kontrol positif, basis gel sebagai kontrol negatif, dan 5%b/v ekstrak kulit semangka dalam DMSO. Kategori daya hambat terhadap *Staphylococcus aureus* berdasarkan CLSI (2020) tertera pada Tabel 10.

Tabel 10. Kategori Daya Hambat *Staphylococcus aureus*

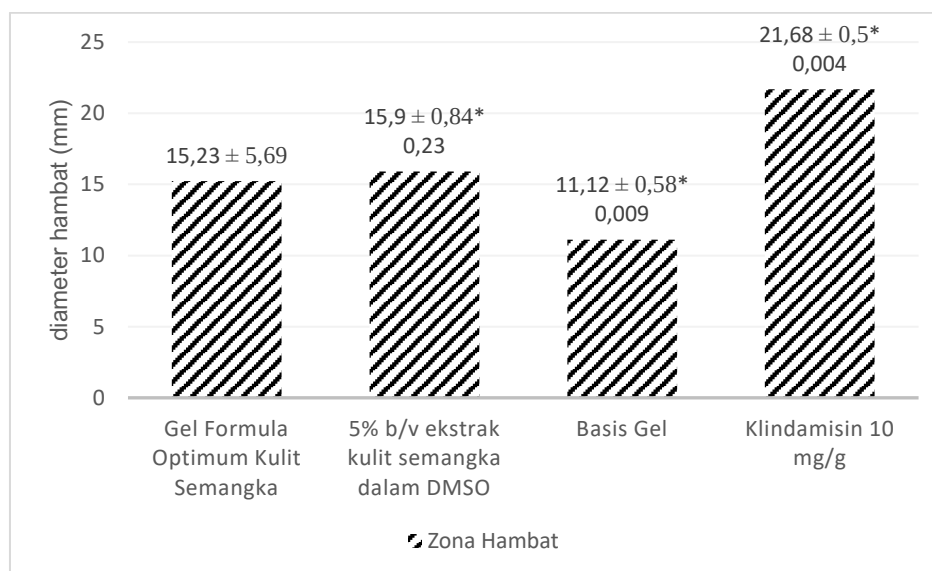
Daya Hambat (mm)	Kategori
>18	Sensitif
13-17	Intermediet
<12	Resisten

Tabel 11. Hasil uji aktivitas antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus*

No	Sampel	Diameter zona hambat tidak termasuk diameter sumuran (mm) (n=3)	Kategori
1	Gel formula optimum ekstrak kulit buah semangka (<i>Citrullus lanatus</i>)	15,23 ± 5,69	Intermediet
2	5% b/v ekstrak kulit semangka dalam DMSO	15,90 ± 0,84	Intermediet
3	Basis gel	11,12 ± 0,58	Resisten
4	Klindamisin 10 mg/g	21,68 ± 0,50	Sensitif

Gel formula optimum ekstrak kulit semangka dibandingkan dengan 5% b/v ekstrak kulit buah semangka dalam DMSO diketahui tidak berbeda signifikan karena keduanya memiliki konsentrasi zat aktif yang sama. Gel formula optimum ekstrak kulit semangka dibandingkan dengan basis gel dan gel klindamisin 10 mg/g diketahui berbeda signifikan sehingga menunjukkan adanya perbedaan efikasi antibakteri pada sampel yang diuji.

Basis gel sebagai kontrol negatif memiliki aktivitas antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus*. Hal ini serupa dengan penelitian Zuraida *et al.*, (2017) yang menguji aktivitas antibakteri sediaan gel ekstrak daun bangun-bangun terhadap bakteri *Staphylococcus aureus*. Kontrol negatif yang digunakan yaitu akuades steril dan basis gel HPMC. Akuades steril tidak menunjukkan zona hambat namun basis gel HPMC menunjukkan zona hambat. Hal ini dikarenakan HPMC terdapat pengawet yang dapat memiliki aktivitas antibakteri.



Keterangan : * nilai signifikansi terhadap gel formula optimum ekstrak kulit buah semangka (*Citrullus lanatus*)

Gambar 3. Diameter Zona Hambat ekstrak kulit semangka, gel ekstrak kulit semangka, dan kontrol positif, kontrol negatif terhadap *Staphylococcus aureus*

Hasil Analisis Statistika

Hasil uji sifat fisik formula prediksi *Design Expert* versi 13.0 dibandingkan dengan hasil uji formula verifikasi dengan menggunakan *IBM SPSS Statistics* versi 25 ditunjukkan pada Tabel 12.

Tabel 12. Hasil analisis formula optimum prediksi dan formula optimum verifikasi gel ekstrak kulit buah semangka (*Citrullus lanatus*)

Parameter	Prediksi	Formula I (n=6)	Signifikansi	Intepretasi
pH	5,07	5,07 ± 0,01	0,29	Tidak berbeda signifikan
Daya lekat (detik)	10,96	11,34 ± 0,96	0,27	Tidak berbeda signifikan
Daya sebar (cm ²)	14,76	14,79 ± 0,55	0,95	Tidak berbeda signifikan
Viskositas (cP)	39.528,40	40.026,35 ± 4.851,90	0,81	Tidak berbeda signifikan

Analisis statistika dengan dengan SPSS pada semua parameter menggunakan metode *one sample t-test* karena data terdistribusi normal ditunjukkan dengan nilai signifikansi $p > 0,05$ pada uji normalitas. Hasil uji statistika pH, daya lekat, daya sebar, dan viskositas adalah tidak berbeda signifikan karena nilai signifikansi $p > 0,05$ sehingga data tidak berbeda signifikan.

Data tidak berbeda signifikan berarti metode optimasi yang dilakukan dapat memprediksi parameter uji dengan valid.

KESIMPULAN

HPMC memiliki pengaruh lebih besar pada uji daya sebar dibanding Na CMC berpengaruh besar terhadap uji pH, daya lekat, dan viskositas. Formula optimum yang diperoleh yaitu kombinasi HPMC 4% dan Na CMC 1%. Formula prediksi dibandingkan dengan formula verifikasi menggunakan aplikasi IBM *Statistic* versi 25 dengan metode *one sample t test* taraf kepercayaan 95% terhadap parameter yang diuji (pH, daya lekat, daya sebar, dan viskositas). Hasil analisis statistika diperoleh bahwa parameter pH, daya lekat, daya sebar, dan viskositas tidak berbeda signifikan sehingga metode optimasi dapat memprediksi seluruh parameter dengan valid. Gel ekstrak kulit buah semangka (*Citrullus lanatus*) memiliki aktivitas antibakteri terhadap *S. aureus* dengan zona hambat 15,29 mm termasuk kategori intermediet.

DAFTAR PUSTAKA

- Arifin A., Intan. and Nur I., 2022. Formulasi dan Uji Stabilitas Fisik Gel Antijerawat Ekstrak Etanol Daun Suruhan (*Peperomia pellucida* L.), *Jurnal Ilmiah Ibnu Sina*, 7(2), pp. 280-289.
- Arikumalasari J., Dewantara. and Wijayanti., 2013. Optimasi HPMC sebagai Gelling Agent dalam Formula Gel Ekstrak Kulit Buah Manggis (*Garcinia mangostana* L.), *Journal Farmasi Udayana*, pp. 146-151.
- Balqis A, and Muhammad R.G., 2020. Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Kulit Buah Semangka Merah *Citrullus lanatus* (Thunb.) Matsum & Nakai terhadap *Streptococcus mutans*, *Archives Pharmacia*, 4(1), pp. 19-26.
- Cemaluk C., 2015. Comparative Investigation of the Antibacterial and Antifungal Potentials of the Extracts of Watermelon (*Citrullus lanatus*) Rind and Seed, *European Journal of Medicinal Plants*, 9(4), pp. 1–7.
- Dwi S., Dian N., Nisa S.A. and Natasya I.P., 2019. Optimasi Karbopol dan HPMC Dalam Formulasi Gel Antijerawat Nanopartikel Ekstrak Daun Sirih (*Piper betle* Linn), *Jurnal Ilmiah Manuntung*, 5(2), pp. 192-199.
- Forestryana D., Muhammad S.F. and Aristha N.P., 2020. Pengaruh Jenis dan Konsentrasi Gelling Agent pada Karakteristik Formula Gel Antiseptik Ekstrak Etanol 70% Kulit Buah Pisang Ambon, *Jurnal Ilmu Kefarmasian*, 1(2), pp. 45-51.
- Garg A., Aggarwal D., Garg S. and Sigla A.K., 2002. Spreading of Semisolid Formulation: An Update, *Pharmaceutical Technology*, pp. 84-102.
- Kusuma M.T., Metty A. and Puspita S.D., 2018. The Effect of the Variations in Type and Concentration of Gelling Agent to the Physical Properties of Hydrocortisone, *Jurnal Farmasi Sains dan Praktis*, 4(1), pp. 44–49.

- Meilina N. and Hasanah A., 2018. Aktivitas Antibakteri Ekstrak Kulit Buah Manggis (*Garcinia mangostana* L.) Terhadap Bakteri Penyebab Jerawat, *Jurnal Farmaka*, 16(2), pp. 322–23.
- Naibaho O.H., Paulina V.Y. and Yamlean W.W., 2013. Pengaruh Basis Salep Terhadap Formulasi Sediaan Salep Ekstrak Daun Kemangi (*Ocimum Sanctum* L.) Pada Kulit Punggung Kelinci Yang Dibuat Infeksi *Staphylococcus aureus*, *Jurnal Ilmiah Farmasi*, 2(2), pp. 27-33.
- National Center For Biotechnology Information, 2023. Croscarmellose sodium, Terdapat di: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6328154> [Diakses pada 10 Januari 2023].
- National Center For Biotechnology Information, 2023. *Hypromellose*, Terdapat di: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/24832095> [Diakses pada 10 Januari 2023].
- Neglo D., Clement O.T., Edward K.E., Nii K.E., Adjoa A.B., Gaston H., Flora A., Pius K. and Waikhom S.D., 2021. Comparative Antioxidant and Antimicrobial Activities of the Peels, Rind, Pulp and Seeds of Watermelon (*Citrullus lanatus*) Fruit, *Scientific African*, 11.
- Nevi S. and Supandi, 2006. Formulasi Sabun Transparan Minyak Nilam sebagai Obat Jerawat, *Jurnal UHAMKA*, Jakarta.
- Rahayu T., Fudholi A. and Fitria A., 2016. Optimasi Formulasi Gel Ekstrak Daun Tembakau dengan Variasi Kadar Karbopol 940 dan Trietanolamin Menggunakan Metode Simplex Lattice Design, *Jurnal Ilmiah Farmasi*, 12 (1), pp. 16-24.
- Rahmadani H.F., Pratimasari D. and Amin M.S., 2021. Aktivitas Gel Fraksi Etil Asetat dari Ekstrak Etanol Daun Ubi Jalar Untuk Pengobatan Luka Bakar, *Jurnal Farmasi Dan Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 8(2).
- Rohmani S. and Muhammad A.K., 2019. Uji Stabilitas dan Aktivitas Gel handsanitizer Ekstrak Daun Kemangi, *Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, pp. 16-28.
- Rowe R. C., Sheskey P. J. and Quinn M. E., 2009. *Handbook of Pharmaceutical Excipient Sixth Edition*, Pharmaceutical Press, London.
- Sayuti N.A., 2015. Formulasi dan Uji Stabilitas Fisik Sediaan Gel Ekstrak Daun Ketepeng Cina (*Cassia alata* L.), *Jurnal Kefarmasian Indonesia*, 5(2), pp. 74-82.
- Sirajudin A., Sibero H.T. and Anggraini D.I., 2019. Prevalensi Dan Gambaran Epidemiologi Acne Vulgaris Di Provinsi Lampung, *Jurnal UNILA*, 3(2).
- Slamet S., Anggun B.D. and Pambudi D.B., 2020. Uji Stabilitas Fisik Formula Sediaan Gel Ekstrak Daun Kelor (*Moringa Oleifera* Lamk.), *Jurnal Ilmiah Kesehatan*, 13(2), pp. 115–122.
- Stat-ase Design Expert, 2023. Anova Output, Terdapat di: <https://www.statease.com/docs/latest/contents/analysis/anova-output/> [Diakses pada 28 Januari 2023].
- Tanwar Y.S. and Jain A.K., 2012. Formulation And Evaluation Of Topical Diclofenac Sodium Gel Using Different Gelling Agent, *Asian Journal of Pharmaceutical Research and Health Care*, 4(1), pp. 1–6.
- Tyas S., 2018. Optimasi HPMC dan Propilen Glikol dalam Sediaan Ekstrak Rimpang Jahe Merah (*Zingiber officinale* Rosc. Var. Rubrum) dengan menggunakan Metode Simplex Lattice Design,

Naskah Publikasi, Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Surakarta, Surakarta.

Wahdaningsih S., Untari E.K. and Fauziah Y., 2014. Antibakteri Fraksi n Heksana Kulit *Hylocereus polyrhizus* Terhadap *Staphylococcus epidermidis* dan *Propionibacterium acnes*, *Pharmaceutical Sciences and Research*, 1(3), pp. 180-193.

Yuliani S.H., 2012. Formulasi Sediaan Hidrogel Penyembuh Luka Ekstrak Etanol Daun Binahong (*Anredera cordifolia* (Ten) Steenis), *Doctoral Dissertation*, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.

Zuraida and Esterina, 2017. Uji Aktivitas Antibakteri Sediaan Gel Ekstrak Etanol 70% Daun Bangun-Bangun (*Plectranthus amboinicus* (Lour.) Spreng.) terhadap Bakteri *Staphylococcus aureus* dan *Pseudomonas aeruginosa*, *Jurnal*, Fakultas Farmasi, Universitas 17 Agustus 1945, Jakarta.