

Pengaruh Formulasi Basis Terhadap Uji Fisik Sediaan Krim Ekstrak Etanol Daun Sirih Merah (*Piper crocatum*)

*The Effect Of Base Formulation On The Physical Test On The Preparation Of Ethanol Cream Extract Of (*Piper crocatum*)*

Anggi Pratiwi¹, Anom Parmadi², Siwi Hastuti³

^{1,2,3}Politeknik Kesehatan Bhakti Mulia, Sukoharjo

anggipritiwi3@gmail.com, anomparmadi13@gmail.com, siwihastutiapt@gmail.com

<https://doi.org/10.55181/ijms.v9i1.355>

Abstract: Red betel leaf has an antifungal effect because red betel leaf contains chemical compounds such as flavonoids, alkaloids, saponins, polyphenols, tannins, terpenoids and essential oils. This research is an experimental research conducted in the laboratory with maceration method using 70% ethanol as solvent. The yield obtained from the extraction by maceration was 8.66 % w/w. The organoleptic results of cream preparations are brownish green, smell of jasmine, pH 6 test, homogeneity test is homogeneous, cream type is A/M and cream provides protection against alkaline solutions, the panelist preference test was chosen formula 3 because it has the largest number of panelists preference levels. In the dispersion test, the results of the ANOVA test showed a significance value ($p < 0.000$) < 0.05 . This shows that there is an effect of the base formulation on the physical test of the cream preparation from the spreadability test of each formula. In the adhesion test, the ANOVA test results showed a significance value ($p < 0.530$) > 0.05 . These means that there was no effect of the base formulation on the adhesion test of each formula. Formulation 3 with a combination of 3.34 g stearic acid base and 0.43 g feather fat was the best and most stable formulation in the evaluation test of red betel leaf ethanol extract cream.

Keywords: red betel, *Piper crocatum*, cream, base formulation, physical test cream.

Abstrak : Daun sirih merah memiliki efek antifungi karena pada daun sirih merah terdapat senyawa kimia seperti flavonoid, alkaloid, saponin, polifenolat, tanin, terpenoid dan minyak atsiri. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental yang dilakukan di laboratorium dengan metode maserasi menggunakan pelarut etanol 70%. Rendemen yang diperoleh dari hasil ekstraksi dengan maserasi adalah 8,66 % b/b. Hasil organoleptis sediaan krim adalah berwarna hijau kecoklatan, bau melati, uji pH 6, uji homogenitas yaitu homogen, tipe krim yaitu A/M dan krim memberikan proteksi terhadap larutan basa, uji kesukaan panelis dipilih formula 3 karena mempunyai jumlah tingkat kesukaan panelis yang paling besar. Pada uji daya sebar, hasil uji ANOVA menunjukkan nilai signifikansi ($p < 0,000$) $< 0,05$. Hal ini menunjukkan bahwa ada pengaruh formulasi basis terhadap uji fisik sediaan krim dari uji daya sebar masing-masing formula. Pada uji daya lekat, hasil uji ANOVA menunjukkan nilai signifikansi ($p < 0,530$) $> 0,05$. Hal ini berarti tidak ada pengaruh formulasi basis terhadap uji daya lekat masing-masing formula. Formulasi 3 dengan kombinasi basis asam stearat 3,34 g dan lemak bulu 0,43 g merupakan formulasi yang paling baik dan stabil dalam pengujian evaluasi krim ekstrak etanol daun sirih merah.

Kata kunci: sirih merah, *Piper crocatu*, krim, formulasi basis, uji fisik krim.

I. PENDAHULUAN

Masyarakat Indonesia sudah sejak lama menggunakan tanaman obat sebagai bahan baku obat primer atau jamu untuk menjaga kesehatan. Begitu juga ketika terjadi krisis ekonomi yang mengakibatkan meningkatnya harga obat modern, menyebabkan banyak orang beralih ke pengobatan yang berbahan baku tanaman obat. Tetapi penggunaan tanaman untuk pengobatan perlu ditunjang oleh data-data penelitian dari tanaman tersebut sehingga khasiatnya secara ilmiah tidak diragukan lagi dan dapat dipertanggungjawabkan. Hal ini tentu akan lebih mendorong penggunaan yang aman sebagai obat secara meluas oleh masyarakat.

Simplisia yang digunakan sebagian besar untuk obat tradisional adalah suku *Piperaceae*.

Pada umumnya tanaman yang termasuk suku *Piperaceae* mengandung senyawa golongan alkaloid, terpenoid, flavonoid, lignin dan minyak atsiri (Septiana, 2011). Sirih merah sejak dulu telah digunakan oleh masyarakat yang berada di Pulau Jawa sebagai obat untuk menyembuhkan berbagai jenis penyakit dan merupakan bagian dari acara adat (Santoso, 2008). Secara tradisional daun sirih merah dapat digunakan untuk pengobatan berbagai macam penyakit diantaranya obat sakit gigi dan mulut, sariawan, abses rongga mulut, luka bekas cabut gigi, penghilang bau mulut, batuk dan serak, hidung berdarah, keputihan, wasir, tetes mata, gangguan lambung, gatal-gatal, kepala pusing dan jantung berdebar (Sudewo, 2005).

Sirih merah (*Piper crocatum Ruiz & Pav*) mengandung beberapa senyawa aktif, antara lain flavonoid, alkaloid, saponin, polifenolat, tanin, terpenoid dan minyak atsiri. Senyawa-senyawa tersebut memiliki aktivitas antibakteri (Juliantina, 2009). Menurut Nasi *et al* (2015) daun sirih merah mengandung senyawa aktif seperti flavonoid, alkaloid, terpenoid, tanin, sianogenik, glukosida, isoprenoid, asam amino dan eugenol. Senyawa-senyawa kimia tersebut memiliki sifat antioksidan, antidiabetik, antikanker, antiseptik, antifungal dan antiinflamasi.

Sirih merah merupakan salah satu jenis tanaman yang secara empiris berkhasiat mengurangi sekresi pada liang vagina atau keputihan akut. Daun sirih merah mengandung zat styptic yang dapat membunuh bakteri sehingga banyak digunakan sebagai antibakteri dan antifungi. Hal ini disebabkan oleh turunan fenol yaitu if dibandingkan fenol biasa (Sudewo, 2005).

Penyakit infeksi jamur kulit cukup banyak ditemukan di Indonesia yang merupakan negara beriklim tropis. Salah satu penyebab infeksi jamur adalah *Candida sp* disebut kandidiasis, dapat bersifat akut maupun subakut. Penyakit kandidiasis banyak dihubungkan dengan aneka faktor, seperti keadaan kulit yang lembab, pemakaian obat-obat antibiotika, steroid dan sitostatika, perubahan fisiologis tubuh pada kehamilan, penyakit-penyakit menahun dan kelemahan umum, gangguan endokrin, dan obesitas serta keadaan malnutrisi (Harahap, 2000).

Penelitian daun sirih merah sebelumnya, dilakukan oleh (Ningsih dkk, 2015) dalam bentuk sediaan krim ekstrak etanol daun sirih merah yang memiliki potensi sebagai aktivitas antijamur pada vagina kelinci betina yang diinfeksi *Candida albicans* dan juga pada penelitian yang dilakukan telah membuktikan bahwa krim ekstrak etanol 96% daun sirih merah pada konsentrasi 10% efektif menyembuhkan punggung kelinci yang diinfeksi *Candida albicans*.

Krim adalah sediaan setengah padat, berupa emulsi mengandung air tidak kurang dari 60% dan dimaksudkan untuk pemakaian luar. Tipe krim ada dua yaitu tipe minyak-air (M/A) yaitu minyak terdispersi dalam air dan tipe air-minyak (A/M) yaitu air terdispersi dalam minyak. Formulasi sediaan dibuat krim, karena krim akan mempengaruhi jumlah dan kecepatan zat aktif yang diabsorpsi. Zat aktif dalam sediaan krim masuk kedalam basis atau pembawa yang akan membawa obat untuk kontak dengan permukaan kulit. Bahan pembawa yang digunakan untuk sediaan topikal akan memiliki pengaruh yang sangat besar terhadap absorpsi obat dan memiliki efek yang menguntungkan jika dipilih formulasi secara tepat (Wyatt dkk, 2001).

Ekstrak daun sirih merah pada praktikum ini dibuat dalam bentuk sediaan krim karena memiliki beberapa kelebihan antara lain mudah menyebar rata, praktis, mudah dibersihkan atau dicuci, cara kerja berlangsung pada jaringan setempat, tidak lengket terutama tipe m/a, memberikan rasa dingin (cold cream) berupa tipe a/m, digunakan sebagai kosmetik, bahan untuk pemakaian topikal jumlah yang diabsorpsi tidak cukup beracun. Berdasarkan latar belakang uraian diatas maka penulis ingin melakukan penelitian lain dengan judul "Pengaruh Formulasi Basis Terhadap Uji Fisik Sediaan Krim Ekstrak Etanol Daun Sirih Merah (*Piper crocatum*)".

II. METODOLOGI PENELITIAN

Jenis penelitian ini adalah penelitian eksperimental. Prosedur penelitian yang dilakukan adalah sebagai berikut :

1. Pembuatan ekstrak

Pembuatan ekstrak daun kelor dalam penelitian ini dilakukan dengan cara metode maserasi. Pelarut yang digunakan dalam peneliti ini adalah etanol 70%. Perbandingan jumlah simplisia dan pelarut pada proses maserasi adalah 1:5, jadi penelitian ini menggunakan 400 g simplisia dalam 2000 ml pelarut. Timbang 400 g simplisia yang sudah kering, masukkan dalam beaker glass, ditambahkan dengan 1000 ml etanol 70% kemudian ditutup dengan plastik didiamkan selama 2 hari dengan beberapa kali pengadukan. Kemudian diserkai dengan kain flannel ke dalam beaker glass dan di saring dengan kertas saring lalu diperas, lalu ampas direndam lagi dengan sisa etanol 70% 1000ml dibiarkan selama 2 hari. Campuran ini diaduk-aduk sesekali supaya tercampur dan didiamkan selama 2 hari, kemudian disaring dengan kain flannel untuk mendapatkan filtrate. Filtrate yang diperoleh kemudian diuapkan diatas *waterbath* untuk menghilangkan pelarutnya sehingga didapat ekstrak kental. Berat ekstrak ditimbang untuk menghitung rendemen yang diperoleh.

2. Pembuatan Krim

a. Formula krim

Nama Bahan	Formula
R/ Ekstrak daun sirih merah	10%
Parfum	1%
Nipagin	0,1%
Basis krim ad	100%
Mf. Creamores ad	20 Gram

b. Acuan Formula

Resep standar basis *cleansing cream*
(Sec. FOI hal : 24)

R/ Asam stearat	145
Trietanolamin	15
Lemak bulu	30
Paraffin cair	250
Air suling	550
Campur dan buatlah krim.	

c. Formulasi Basis Krim

Tabel 1. Formulasi Basis Krim

Bahan	Formulasi		
	F1	F2	F3
Ekstrak etanol daun sirih merah	10%	10%	10%
Asam Stearat	135	145	155
Trietanolamin	15	20	25
Lemak bulu	40	30	20
Paraffin cair	250	250	250
Nipagin	0,1%	0,1%	0,1%
Parfum	1%	1%	1%
Air suling	550	550	550

Cara pembuatan krim sebagai berikut :

- Disiapkan semua alat dan menimbang semua bahan.
- Asam stearat, lemak bulu, dan paraffin cair dilebur dalam cawan porselin diatas *waterbath*.
- Trietanolamin, nipagin, dan aquadest panas dicampurkan.
- Bahan cawan 2 dan cawan 3 dicampur jadi satu, kemudian diaduk diatas *waterbath* sampai terbentuk krim.
- Mortir panas disiapkan, kemudian zat aktif dihaluskan dan ditambahkan basis krim yang telah dilebur, diaduk sampai homogen.
- Pada keadaan hangat ditambah parfum dan diaduk sampai homogen.
- Didiamkan sampai dingin dan dimasukkan dalam pot.
- Dilakukan uji fisik krim.

3. Pengujian Evaluasi fisik sediaan krim

a. Organoleptis

Pengujian ini dilakukan dengan cara pengamatan secara visual penampilan fisik dari sediaan krim yang telah dibuat, yaitu pengamatan dari segi bentuk, warna dan bau sediaan (Anief, 1997).

b. Homogenitas

Menempatkan sediaan krim pada objek glass, kemudian melihat pada bagian tepi yang sudah mengering dan mengamati adakah partikel yang tidak homogen (Ansel, 1989).

c. Uji pH

Pada pengujian ini menggunakan pH stick universal dilakukan dengan cara mencelupkan pH stick ke dalam sediaan krim, di amati

perubahan warna yang tertera pada pH stick, dan dibandingkan dengan standar indikator yang ada (Dirjen POM, 1995).

d. Uji Daya Sebar

- Ditimbang krim 0,5 gram diletakkan di tengah ekstensiometer dan ditutup dengan kaca penutup (yang telah ditimbang terlebih dahulu) selama 1 menit, kemudian mengukur diameter krim yang menyebar.
- Diletakkan beban 50 gram diatas ekstensiometer selama 1 menit dan diukur diameter krim yang menyebar.
- Di lakukan hal yang sama dengan beban 100 gram (Ansel, 1989).

e. Uji Daya Lekat

- Diletakkan krim secukupnya di atas obyek glass yang telah ditentukan luasnya.
- Diletakkan obyek glass lain diatas krim tersebut, dan diletakkan beban 500 gram selama 5 menit.
- Dipasang obyek glass pada alat uji daya lekat, dan beban 80 gram dilepaskan.
- Dicatat hasil percobaan, dan diulang sebanyak 3 kali (Voight R, 1994).

f. Uji Daya Proteksi

- Diambil kertas saring berukuran 10cm x 10cm, dibasahi dengan larutan PP 1%, kemudian di angin-anginkan.
- Krim dioleskan pada kertas saring tersebut.
- Pada kertas saring yang lain, dibuat area dengan ukuran 2,5 cm x 2,5 cm kemudian diolesi dengan parafin cair pada bagian tepi dari area.
- Ditempelkan kertas yang telah diolesi dengan parafin pada kertas saring yang telah dibasahi dengan larutan PP 1%.
- Diteteskan larutan NaOH 0,1 N pada area.
- Dilihat pada bagian kertas yang dibasahi dengan larutan PP pada waktu 15 detik, 30 detik, 45 detik, 60 detik 3 menit, dan 5 menit apakah ada noda merah muda pada kertas tersebut atau tidak.
- Dicatat hasilnya dan dilakukan replikasi sebanyak 3 kali (Dirjen POM, 1995).

g. Uji Tipe Krim

Beberapa tetes larutan bahan pewarna dalam air (*Methylen blue*) dicampurkan kedalam sediaan krim yang terdapat diobyek glass. Diamati di mikroskop, apabila latar belakang berwarna biru dan tetesan berwarna transparan, maka krim tersebut bertipe M/A, sebaliknya dapat diuji dengan bahan pewarna larutan lipoid, misalnya dengan beberapa tetes larutan sudan III dalam minyak. Pewarna homogen hanya akan terjadi pada tipe krim A/M, oleh karena itu bahan

pewarnaan larutan lipoid hanya mampu mewarnai fase minyak (Syamsuni, 2007).

h. Uji Stabilitas

Krim disimpan selama satu bulan kemudian diamati satu minggu sekali dibuat perubahan bentuk, warna, bau, dan uji pH dari sediaan krim pada suhu kamar (15-30°C), suhu sejuk (<8°C), suhu panas (40-50°C) kemudian diamati bentuk, warna, bau, dan uji pH sediaan krim (Anief, 2006).

i. Uji Tingkat Kesukaan Panelis

Tingkat kesukaan panelis merupakan suatu usaha peneliti untuk mengetahui kesan seseorang atau sekelompok orang secara subyektif terhadap suatu produk. Jumlah panelis semakin besar semakin baik, sebaiknya jumlah panelis melebihi 20 orang, karena jumlah lebih besar akan menghasilkan kesimpulan yang dapat diandalkan (Soewarno, 1981).

4. Analisis Penelitian

a. Analisis Data

1) Hasil Rendemen Maserasi

$$= \frac{\text{Bobot ekstrak}}{\text{Bobot simplisia}} \times 100\% = \% \text{ b/b}$$

2) Uji Evaluasi Sediaan Krim

a) Organoleptis antara lain: bentuk, warna dan bau

b) Uji pH

c) Uji Homogenitas

d) Uji Daya Lekat (detik)

$$\text{Rumus} = \frac{R1+R2+R3}{3}$$

e) Uji Daya Sebar (cm²)

$$\text{Rumus} = L = \pi \cdot r^2 \text{ atau } L = \pi \left(\frac{1}{2} d\right)^2$$

Keterangan :

L = Luas lingkaran

π = phi (konstanta untuk menghitung luas)

$$= \frac{22}{7} \text{ atau } 3,14$$

r = jari-jari lingkaran atau $\frac{1}{2}$ dari diameter lingkaran

f) Uji Daya proteksi

Dilakukan pada waktu 15 detik, 30 detik, 45 detik, 60 detik, 3 menit dan 5 menit.

g) Uji Stabilitas

Uji stabilitas fisik krim antara lain uji organoleptis, uji homogenitas, uji pH. Krim disimpan selama satu bulan kemudian diamati satu minggu sekali.

h) Uji Tingkat Kesukaan Panelis

Dilakukan terhadap 20 panelis melihat hasil tingkat kesukaan panelis terhadap krim formula 1,2,3 dengan melihat hasil angket pilihan terbesar dari 20 panelis.

b. Analisis Statistika

Hasil penelitian diolah dan disajikan dalam bentuk tabel dan grafik. Data daya lekat dan daya sebar diuji statistik dengan uji ANOVA yang sebelumnya diuji normalitas data dengan 1-sampel K-S menggunakan SPSS 21 for windows. Data yang didapat kemudian disimpulkan :

1) H0 : diterima apabila $P > 0,05$ = tidak ada pengaruh yang signifikan formulasi basis ekstrak etanol daun sirih merah terhadap uji fisik krim.

2) H1 : diterima apabila $P < 0,05$ = ada pengaruh yang signifikan formulasi basis ekstrak etanol daun sirih merah terhadap uji fisik krim.

III. HASIL PENELITIAN

Berdasarkan hasil penelitian, pengamatan dan pengolahan data pembuatan ekstrak etanol daun sirih merah (*Piper crocatum*), dengan formulasi basis diperoleh hasil sebagai berikut:

1. Hasil Maserasi

a. Organoleptis Maserasi

Bentuk : Ekstrak kental

Warna : Hijau kehitaman

Bau : Khas daun sirih merah

b. Hasil Rendemen

$$= \frac{\text{Hasil maserasi}}{\text{Berat simplisia}} \times 100\% = \frac{34,65 \text{ gram}}{400 \text{ gram}} \times 100\% = 8,66\% \text{ b/b}$$

2. Hasil Uji Evaluasi Sediaan Krim

a. Organoleptis

Pengamatan organoleptis dilakukan dengan cara mengamati perubahan bentuk, warna dan bau. Hasil uji organoleptis dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 2. Hasil Organoleptis Sediaan

Organoleptis	F 1	F 2	F 3
Bentuk	Semi Padat	Semi Padat	Semi Padat
Warna	Hijau kecoklatan	Hijau kecoklatan	Hijau kecoklatan
Bau	Melati	Melati	Melati

b. Uji Homogenitas

Uji homogenitas dilakukan dengan cara mengoleskan sediaan krim pada objek glass kemudian diratakan dengan mengamati apakah bahan-bahan yang digunakan terdispersi merata. Hasil uji homogenitas sediaan krim ekstrak etanol daun sirih merah dapat dilihat pada tabel 3.

Tabel 3. Hasil Uji Homogenitas

Formula	Hasil
1	Homogen
2	Homogen
3	Homogen

c. Uji pH

Uji keasaman dilakukan dengan menggunakan pH *stick universal* yang dilakukan dengan mencocokkan warna yang didapat

dengan tabel yang ada. Hasil uji pH sediaan krim ekstrak etanol daun sirih merah dikatakan stabil karena tidak terjadi perubahan pH dalam 4 minggu pengamatan. Hasil uji pH krim dapat dilihat pada tabel 4.

Tabel 4. Uji Keasaman pH

Formula	Hasil
1	6
2	6
3	6

d. Uji Daya Proteksi

Uji daya proteksi dilakukan dengan cara mengamati perubahan warna yang terjadi setelah ditetesi NaOH pada formula 1, formula 2 dan formula 3 memiliki daya proteksi yang baik, formulasi masih memberikan proteksi yang baik (stabil dan tidak memberikan noda merah saat ditetesi dengan NaOH). Hasil uji daya proteksi sediaan krim ekstrak etanol daun sirih merah dapat dilihat pada tabel 5.

Tabel 5. Hasil Uji Daya Proteksi

Formula	Waktu					
	15"	30"	45"	60"	3'	5'
1	-	-	-	-	-	-
2	-	-	-	-	-	-
3	-	-	-	-	-	-

e. Uji Daya Sebar

Uji daya sebar krim dilakukan untuk mengetahui daya sebar pada kulit. Daya sebar tersebut dapat diperoleh dari besarnya diameter yang dihasilkan krim, semakin menyebar maka kulit dadlam mengabsorpsi obat semakin besar. Hasil uji daya sebar sediaan krim ekstrak etanol daun sirih merah dapat dilihat pada tabel 6.

Tabel 6. Rata-Rata Hasil Uji Daya Sebar

Formula	Nilai Daya Sebar (cm ²)		
	Tanpa Beban	Beban 50gram	Beban 100gram
1	9,6162 ± 0	12,5600 ± 0	15,8962 ± 0
2	11,7436 ± 0,7070	15,7942 ± 3,570	20,4858 ± 2,9264
3	13,2638 ± 2,3604	18,3820 ± 2,152	24,7641 ± 4,5459

f. Uji Daya Lekat

Uji daya lekat dilakukan dengan cara meletakkan sediaan krim secukupnya diatas objek glass yang telah ditentukan luasnya, objek glass lain diletakkan diatas krim kemudian diatasnya diletakkan beban 500gram selama 5 menit, kemudian beban 80gram disentil dan mencatat waktu yang diperoleh dari uji daya lekat yang daya lekatnya paling lama adalah formulasi 1. Hasil uji daya lekat sediaan krim ekstrak etanol daun sirih merah dapat dilihat pada tabel 7.

Tabel 7. Rata-Rata Hasil Uji Daya Lekat

Formula	Lama melekat (detik)
---------	----------------------

1	01.49
2	01.44
3	01.35

g. Uji tipe krim

Berdasarkan hasil uji tipe krim menggunakan larutan Methylen Blue ketika diamati dibawah mikroskop tampak tetesan berwarna biru (Air) dengan latar belakang transparan (Minyak), jadi tipe krim dari ketiga formula krim adalah W/O (Air dalam Minyak). Hasil uji tipe krim sediaan krim ekstrak etanol daun sirih merah dapat dilihat pada tabel 8.

Tabel 8. Uji Tipe Krim

Formula	Tipe Krim
1	A/M (Air dalam Minyak)
2	A/M (Air dalam Minyak)
3	A/M (Air dalam Minyak)

h. Uji tingkat kesukaan panelis

Uji tingkat kesukaan panelis dilakukan terhadap 20 panelis untuk melihat hasil tingkat kesukaan panelis terhadap krim formula 1,2,3 dengan melihat hasil angket pilihan terbesar dari 20 panelis yang diperoleh dari ketiga formula krim, formula 3 mempunyai jumlah tingkat kesukaan panelis yang paling banyak. Hasil uji tingkat kesukaan panelis sediaan krim ekstrak etanol daun sirih merah dapat dilihat pada tabel 9.

Tabel 9. Persentase Uji Tingkat Kesukaan Panelis

Formula	Kesukaan (Orang)	Presentase (%)
1	4	20
2	7	35
3	9	45

3. Hasil Uji Stabilitas Fisik Krim

Mengamati organoleptis, uji pH dan uji homogenitas setiap satu minggu sekali selama satu bulan.

a. Organoleptis

Hasil uji organoleptis sediaan krim ekstrak etanol daun sirih merah dapat dilihat pada tabel 10.

Tabel 10. Hasil Uji Organoleptis Minggu ke-1 sampai Minggu ke-4

Organo-leptis	Minggu Ke-	Formula I	Formula II	Formula III
Bentuk	1	Semi Padat	Semi Padat	Semi Padat
	2	Semi Padat	Semi Padat	Semi Padat
	3	Semi Padat	Semi Padat	Semi Padat
	4	Semi Padat	Semi Padat	Semi Padat
Warna	1	Hijau	Hijau	Hijau
		kecoklatan	kecoklatan	kecoklatan
		Hijau	Hijau	Hijau
	2	kecoklatan	kecoklatan	kecoklatan
		Hijau	Hijau	Hijau
		Hijau	Hijau	Hijau
	3	kecoklatan	kecoklatan	kecoklatan
		Hijau	Hijau	Hijau
		kecoklatan	kecoklatan	kecoklatan

Organo-leptis	Minggu Ke-	Formula I	Formula II	Formula III
	4	Hijau kecoklatan	Hijau kecoklatan	Hijau kecoklatan
Bau	1	Aroma Melati	Aroma Melati	Aroma Melati
	2	Aroma Melati	Aroma Melati	Aroma Melati
	3	Aroma Melati	Aroma Melati	Aroma Melati
	4	Aroma Melati	Aroma Melati	Aroma Melati

Uji Organoleptis dilakukan dengan cara mengamati perubahan bentuk, warna, dan bau sediaan krim ekstrak etanol daun sirih merah formula I, formula II, dan formula III mulai dari minggu pertama sampai minggu keempat. Hasil uji organoleptis tidak terjadi perubahan warna formula I, formula II dan formula III pada pengamatan satu bulan.

b. Uji pH

Hasil uji pH sediaan krim ekstrak etanol daun sirih merah dapat dilihat pada tabel 11.

Tabel 11. Hasil Uji pH Minggu ke-1 sampai Minggu ke-4

Minggu ke-	Formula I	Formula II	Formula III
1	6	6	6
2	6	6	6
3	6	6	6
4	6	6	6

Uji keasaman dilakukan dengan menggunakan pH *stick universal* yang dilakukan dengan mencocokkan warna yang didapat dengan tabel yang ada. Hasil uji pH sediaan krim ekstrak etanol daun sirih merah dikatakan stabil karena tidak terjadi perubahan pH dalam 4 minggu pengamatan.

c. Uji Homogenitas

Hasil uji homogenitas sediaan krim ekstrak etanol daun sirih merah dapat dilihat pada tabel 12.

Tabel 12. Hasil Uji Homogenitas Minggu ke-1 sampai Minggu ke-4

Minggu ke-	Formula I	Formula II	Formula III
1	Homogen	Homogen	Homogen
2	Homogen	Homogen	Homogen
3	Homogen	Homogen	Homogen
4	Homogen	Homogen	Homogen

Uji homogenitas dilakukan dengan cara mengoleskan sediaan krim pada objek glass kemudian diratakan dan mengamati apakah bahan-bahan yang digunakan terdispersi merata. Hasil uji homogenitas sediaan krim ekstrak etanol daun sirih merah dikatakan stabil karena tidak terdapat partikel yang tidak terdispersi merata pada saat pengamatan yang dilakukan dalam 4 minggu.

4. Hasil Analisis Statistik

a. Analisis Statistik Nilai Daya Lekat Sediaan Krim Ekstrak Etanol Daun Sirih Merah.

Tabel 13. Hasil Uji Normalitas Daya Lekat

Asymp. Sig. (2-tailed)	,200 ^{c,d}
------------------------	---------------------

Data yang dianalisis dengan *Uji One Sample Kolmogrov Smirnov* menunjukkan bahwa nilai $p(0,200) > (0,05)$ maka H_0 diterima sehingga data daya lekat berdistribusi normal.

Tabel 14. Hasil Uji Homogenitas Daya Lekat **Test of Homogeneity of Variances**

Daya Lekat			
Levene Statistic	df1	df2	Sig.
,299	2	6	,752

Hasil uji homogenitas nilai $p(0,752) > (0,05)$ maka H_0 diterima sehingga daya lekat bersifat homogen.

Tabel 15. Hasil Uji ANOVA Daya Lekat **ANOVA**

Daya Lekat					
	Sum of Squares	Df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	70,222	2	35,111	,707	,530
Within Groups	298,000	6	49,667		
Total	368,222	8			

Hasil uji ANOVA nilai $p(0,530) > (0,05)$ maka H_1 ditolak yang berarti tidak ada pengaruh formulasi basis terhadap uji fisik antara formula pada uji daya lekat dengan demikian tidak perlu dilanjutkan untuk uji selanjutnya.

b. Analisis Statistik Nilai Daya Sebar Sediaan Krim Ekstrak Etanol Daun Sirih Merah Tanpa Beban, Beban 50 Gram Dan 100 Gram.

Tabel 16. Hasil Uji Normalitas Daya Sebar

Asymp. Sig. (2-tailed)	,147 ^c
------------------------	-------------------

Data yang dianalisis dengan *Uji One Sample Kolmogrov Smirnov* menunjukkan bahwa nilai $p(0,147) > (0,05)$ maka H_0 diterima sehingga data daya sebar berdistribusi normal.

Tabel 17. Hasil Uji Homogenitas Daya Sebar **Test of Homogeneity of Variances**

Daya Sebar			
Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1,379	8	18	,277

Hasil uji homogenitas nilai $p(0,277) > (0,05)$ maka H_0 diterima sehingga daya sebar bersifat homogen.

Tabel 18. Hasil Uji ANOVA Daya Sebar **ANOVA**

Daya Sebar					
	Sum of Squares	Df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	541,807	8	67,726	11,570	,000

Within Groups	105,364	18	5,854
Total	647,171	26	

Hasil uji ANOVA nilai p ($0,000$) $<$ ($0,05$) maka H_1 diterima yang berarti ada pengaruh formulasi basis terhadap uji fisik sediaan krim.

IV. PEMBAHASAN

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui bagaimana pengaruh formulasi basis krim ekstrak etanol daun sirih merah terhadap uji fisik krim dan untuk mengetahui formulasi yang paling baik dalam pengujian evaluasi krim ekstrak etanol daun sirih merah.

Berdasarkan jurnal penelitian daun sirih merah sebelumnya, dilakukan oleh (Ningsih *et al*, 2015) dalam bentuk sediaan krim ekstrak etanol daun sirih merah yang memiliki potensi sebagai aktivitas antijamur pada vagina kelinci betina yang diinfeksi *Candida albicans* dan juga pada penelitian yang dilakukan telah membuktikan bahwa krim ekstrak etanol 96% daun sirih merah pada konsentrasi 10% efektif menyembuhkan punggung kelinci yang diinfeksi *Candida albicans*.

Formulasi basis krim dengan kombinasi asam stearat dan lemak bulu memberikan efek yang lebih efektif sebagai obat antifungi. Asam stearat dan lemak bulu berfungsi sebagai pengemulsi atau emulgator. Penggunaan emulgator dapat berfungsi untuk menyatukan dan menstabilkan krim tersebut. Emulgator akan menurunkan tegangan antar muka antara fase terdispersi dan pendispersi serta mengelilingi cairan yang terdispersi membentuk suatu lapisan tipis. Lapisan ini dapat mencegah terjadinya kontak atau berkumpulnya kembali fase terdispersi. Pemilihan jenis emulgator dengan konsentrasi yang tepat dapat menghasilkan basis krim yang baik dan stabil. Beberapa literatur menunjukkan bahwa kombinasi asam stearat dan lemak bulu sebagai emulgator pada konsentrasi tertentu dapat menghasilkan krim yang stabil dan membentuk basis yang kental. Asam stearat merupakan salah satu komponen fase minyak. Penggunaan asam stearat yang tidak tepat dapat menghasilkan konsistensi basis krim yang encer atau keras dan dapat merubah warna menjadi lebih gelap sehingga menimbulkan rasa kurang nyaman (Dini, 2015).

Ekstrak etanol daun sirih merah pada penelitian ini diperoleh dari proses penyarian menggunakan metode maserasi. Maserasi merupakan salah satu metode penyarian yang memiliki keuntungan antara lain cara pengerjaannya, peralatan yang sederhana dan mudah digunakan sehingga biaya yang dibutuhkan sedikit. Maserasi dilakukan dengan

cara merendam serbuk simplisia dalam cairan penyari. Cairan penyari akan menembus dinding sel dan akan masuk kedalam rongga sel yang mengandung zat aktif, zat aktif akan larut karena adanya perbedaan konsentrasi antara larutan zat aktif didalam sel dengan yang diluar sel. Peristiwa tersebut berulang sehingga terjadi keseimbangan konsentrasi antara larutan zat aktif didalam sel dengan yang diluar sel (Dirjen POM, 1986).

Etanol dipilih sebagai pelarut karena beberapa pertimbangan diantaranya lebih selektif, kapang dan kuman sulit tumbuh dalam etanol 20% keatas. Tidak beracun, netral, absorbsinya baik, etanol dapat bercampur dengan air pada segala perbandingan dan panas yang diperlukan untuk pemekatan lebih sedikit. Selain berbagai keunggulan diatas etanol juga memiliki kerugian yaitu harganya yang relatif mahal (Dirjen POM, 1986).

Proses maserasi sebelum dilakukan simplisia harus dicuci, dipotong dan diserbukkan. Pengeringan bertujuan untuk menghilangkan kandungan air pada tanaman serta mencegah adanya jamur dan bakteri. Penyerbukkan simplisia dilakukan karena serbuk simplisia yang semakin halus menyebabkan luas permukaan serbuk semakin besar sehingga semakin banyak pula komponen yang terdapat di dalam simplisia yang dapat ditarik oleh pelarut. Maserasi merupakan serbuk yang direndam dengan pelarutnya selama 24 jam untuk mengendapkan zat-zat yang tidak diperlukan tetapi ikut terlarut dalam cairan penyari dan dilakukan pengadukan untuk meratakan konsentrasi larutan di luar butir serbuk simplisia, sehingga dengan pengadukan tersebut tetap terjaga adanya derajat perbedaan konsentrasi yang sebesar-besarnya antara larutan didalam sel dengan larutan diluar sel. Setelah itu dilakukan remaserasi untuk menaikkan efektivitas ekstraksi. Remaserasi merupakan metode ekstraksi yang terjadi pengulangan penambahan pelarut setelah dilakukan penyaringan meserasi pertama dan seterusnya (Dirjen POM, 2000). Metode remaserasi memiliki keuntungan berupa cara pengerjaan, peralatan yang digunakan sederhana, mudah digunakan sehingga biaya yang dibutuhkan sedikit dan hasilnya lebih banyak/efektif.

Hasil yang diperoleh dari isolasi daun sirih merah ini berupa ekstrak kental berwarna hijau kehitaman dengan bau khas simplisia daun sirih merah dengan rendemen 8,66 % b/b. Bobot sediaan krim yang dihasilkan pada formula 1 sebanyak 17,49gram, formula 2 sebanyak 17,54gram dan formula 3 sebanyak 17,38gram. Bobot dari ketiga sediaan krim belum memenuhi syarat, dikarenakan kurang dari 20gram. Hal tersebut terjadi pada waktu proses pembuatan

terlalu sering diaduk, saat peleburan terlalu lama dan panas sehingga banyak basis krim yang menguap.

Basis yang digunakan pada formula ini adalah basis *cleansing cream* dengan formula asam stearat, trietanolamin, lemak bulu, parafin cair dan air. Basis ini berfungsi sebagai pembawa obat agar zat aktif dapat dilepaskan. Selain sebagai pembawa obat, asam stearat, trietanolamin dan lemak bulu berfungsi sebagai zat pengemulsi pada sediaan krim. Basis *cleansing cream* merupakan basis yang sukar dicuci dengan air, digunakan basis ini dengan tujuan agar kontak zat aktif dengan kulit berlangsung lama sehingga krim memberikan efek terapi yang maksimal.

Pembuatan krim pada penelitian ini dilakukan dengan cara peleburan basis, sehingga untuk penimbangan bahan basis *cleansing cream* dilebihkan 20% dari total basis. Hal ini bertujuan untuk mengganti massa dari basis krim yang hilang pada saat proses peleburan dari basis tersebut. Basis dikatakan melebur jika semua bahan dapat tercampur dengan baik menjadi satu.

Fungsi penambahan nipagin pada pembuatan krim ini adalah untuk meningkatkan stabilitas sediaan dengan mencegah terjadinya kontaminasi mikroorganisme. Hal ini dikarenakan pada sediaan krim mengandung fase air dan lemak sehingga pada sediaan ini mudah ditumbuhi bakteri dan jamur. Oleh karena itu, diperlukan penambahan zat yang dapat mencegah pertumbuhan mikroorganisme tersebut.

Penambahan parfum pada pembuatan krim ini yaitu sebagai pewangi sekaligus menutupi bau yang tidak sedap dari zat aktif sediaan krim agar sediaan krim nyaman digunakan. Penambahan parfum harus ditambahkan pada saat krim dalam keadaan hangat agar mudah homogen. Pemilihan parfum yang digunakan pada sediaan krim biasanya didasarkan atas nilai keindahan, tetapi sudah pasti jika wangi yang ditimbulkan dari parfum menambah daya tarik dari konsumen untuk memilih produk yang ditawarkan produsen (Lachman *et al*, 1994).

Pembuatan krim dilakukan dengan cara bahan-bahan yang larut dalam minyak (fase minyak) dilebur bersama di atas penangas air sampai semua bahan lebur, dan bahan-bahan yang larut dalam air (fase air) dilarutkan terlebih dahulu dengan air panas sampai semua bahan larut, kemudian baru dicampurkan, digerus sampai terbentuk massa krim. Stabilitas krim mudah rusak jika terganggu proses pencampurannya, terutama disebabkan perubahan suhu dan perubahan komposisi karena penambahan salah satu fase secara berlebihan atau zat pengemulsinya yang tidak

tercampur satu sama lain. Suatu sediaan dikatakan baik dan aman digunakan setelah dilakukannya tahap pengujian. Untuk itu krim ini harus dilakukan pengujian berupa uji organoleptis pada tabel 3 menunjukkan ketiga formula memiliki bentuk semi padat, warna hijau kecoklatan dan bau aroma melati.

Pada tabel 4 menunjukkan ketiga formula memiliki pH 6 yang berarti krim menunjukkan pH yang normal. Uji pH digunakan untuk menentukan pH sediaan krim apakah bersifat asam, basa atau netral dan melihat kondisi krim agar tidak mengiritasi kulit yang mempunyai pH normal 4,5 – 6,5. Apabila pH yang didapat terlalu asam, akan menyebabkan iritasi pada kulit, sedangkan apabila pH yang didapat terlalu basa akan menyebabkan kulit menjadi kering. (Wasitaatmadja, 1997).

Uji homogenitas pada ketiga formula menunjukkan homogen. Uji homogenitas digunakan untuk mengetahui apakah sediaan krim yang dihasilkan homogen (setiap pemakaian mempunyai khasiat yang sama), dimana partikel-partikel dari bahan yang digunakan dapat tercampur atau terdispersi didalam basis krim yang cocok.

Uji daya sebar krim ditunjukkan pada tabel 6 dimana dari ketiga formula menunjukkan formula 1 mempunyai daya sebar yang paling kecil yaitu dengan rata-rata 9,6162 dan formula 3 mempunyai daya sebar yang paling luas yaitu 24,7641 hal ini disebabkan karena mengandung konsentrasi asam stearat yang tinggi dimana dapat memberikan peningkatan pada daya sebar. Berdasarkan hasil pengujian uji daya sebar tersebut, formula 2, dan 3 pada beban 50 g dan 100 g mempunyai daya sebar yang baik, dimana persyaratan daya sebar untuk sediaan topikal yaitu sekitar 5-7 cm yang artinya luas penyebaran sekitar 19,625 cm² – 38,465 cm². Daya sebar yang baik menyebabkan kontak antara obat dengan kulit menjadi luas, sehingga absorpsi obat ke kulit berlangsung cepat.

Data yang diperoleh dari uji daya sebar dilakukan uji *One Sample - Kolmogorov Smirnov* untuk mengetahui normal atau tidaknya distribusi pengambilan sampel. Hasil uji normalitas menunjukkan bahwa nilai signifikansi ($p > 0,147$) $> 0,05$ yang berarti semua formulasi terdistribusi normal. Kemudian dilanjutkan dengan uji *homogeneity* dan *ANOVA* dan diperoleh nilai signifikansi dari uji *homogeneity* yaitu ($p > 0,277$) $> 0,05$ menunjukkan bahwa H_0 diterima yang berarti formulasi basis sediaan krim bersifat homogen, sedangkan nilai signifikansi yang didapat dari uji *ANOVA* ($p < 0,000$) $< 0,05$ hal ini menunjukkan bahwa H_1 diterima yang berarti ada pengaruh formulasi basis terhadap uji fisik sediaan krim dari uji daya sebar masing-masing

formula. Karena H1 diterima, maka dilakukan uji lanjutan dengan menggunakan *Post Hoc Tests*.

Uji daya lekat krim dengan rata-rata formula 1 = 01,49 detik, formula 2 = 01,44 detik, formula 3 = 01,35 detik. Berdasarkan hasil rata-rata daya lekat dari tiap replikasi formula 1 mempunyai daya lekat lebih lama dari formula 2 dan formula 3 lebih cepat dari formula 2, formula 3 mempunyai daya lekat paling cepat dan formula 1 mempunyai daya lekat lebih lama, yang disebabkan karena konsentrasi lemak bulu yang tinggi mampu memberikan pengaruh pada peningkatan daya lekat, namun memberikan penurunan pada daya sebar. Berdasarkan pengujian yang dilakukan terhadap ketiga formula krim bahwa uji daya lekat krim belum memenuhi persyaratan, karena uji daya lekat krim yang baik adalah lebih dari 4 detik. Semakin lama krim melekat pada kulit maka efek yang ditimbulkan juga semakin besar. Sediaan krim dikatakan baik jika daya lekatnya itu besar pada tempat yang diobati, karena obat tidak mudah lepas sehingga dapat menimbulkan efek yang diinginkan.

Data yang diperoleh dari uji daya lekat dilakukan uji *One Sample – Kolmogorov Smirnov* untuk mengetahui normal atau tidaknya distribusi pengambilan sampel. Hasil analisis menunjukkan bahwa nilai signifikansi ($p > 0,200$) $> 0,05$ yang berarti sampel terdistribusi normal. Pengujian dilanjutkan dengan uji *homogeneity* dan *ANOVA* dan diperoleh nilai signifikansi dari uji *homogeneity* ($p > 0,752$) $> 0,05$ menunjukkan bahwa H0 diterima yang berarti formulasi basis sediaan krim bersifat homogen. Hasil uji *ANOVA* menunjukkan nilai signifikansi ($p > 0,530$) $> 0,05$ hal ini menunjukkan bahwa H1 ditolak yang berarti tidak ada pengaruh formulasi basis terhadap uji fisik antara formula pada uji daya lekat.

Uji daya proteksi pada sediaan krim formula 1, formula 2 dan formula 3 ekstrak etanol daun sirih merah yaitu krim memberikan proteksi yang baik terhadap pengaruh basa, ditandai dengan tidak timbul bercak warna merah muda pada kertas saring yang sudah diberikan perlakuan. Uji tipe krim pada formula 1, formula 2 dan formula 3 berdasarkan hasil pengamatan menggunakan larutan *Methylen Blue* ketika diamati dibawah mikroskop tampak tetesan berwarna biru (Air) dengan latar belakang transparan (Minyak), jadi tipe krim dari ketiga formula krim pada penelitian adalah A/M (Air dalam Minyak).

Uji tingkat kesukaan panelis menunjukkan hasil bahwa dari ketiga formula presentase hasil tertinggi panelis lebih menyukai formula III dan hasil terendah terdapat pada formula I. Tingkat kesukaan panelis merupakan suatu usaha peneliti untuk mengetahui kesan seseorang atau sekelompok orang secara subyektif terhadap suatu produk.

Uji stabilitas fisik krim pada formula 1, 2 dan 3 berdasarkan hasil pengamatan selama masa penyimpanan 4 minggu dapat disimpulkan stabil, karena dari minggu pertama sampai minggu keempat pada ketiga formula krim yang dihasilkan dilihat dari uji organoleptis, pH dan homogenitas tidak ada perubahan yaitu krim yang dihasilkan tetap memiliki bentuk semi padat, warna krim hijau kecoklatan dan bau aroma melati. Uji homogenitas dari ketiga formula krim tetap homogen. Uji pH krim dari ketiga formula krim menunjukkan pH 6 yaitu sesuai dengan rentang pH kulit 4,5 – 6,4 sehingga tidak akan mengiritasi kulit. Krim dikatakan memenuhi uji stabilitas krim jika dalam penyimpanan pada perbedaan suhu mulai dari suhu rendah (+ 4°C), suhu kamar (+25°C), hingga suhu tinggi (+40°C) pengamatan organoleptis ketiga formula krim tetap homogen, tidak terjadi pemisahan fase dan bau khas pada penyimpanan suhu kamar, tidak terjadi perubahan warna dan pH yang stabil selama masa penyimpanan yaitu 4 minggu (Legifani, 2018).

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa formulasi basis dalam sediaan krim ekstrak etanol daun sirih merah tidak memberikan pengaruh pada organoleptis, uji pH, dan uji proteksi namun memberikan pengaruh pada uji daya sebar. Pada penelitian ini Formulasi 3 dengan kombinasi basis asam stearat 3,34 g dan lemak bulu 0,43 g merupakan formulasi yang paling baik dan stabil selama proses penyimpanan, memiliki nilai daya sebar yang paling luas dan memiliki nilai presentase kesukaan panelis yang paling banyak yang dilakukan oleh (Rizky, 2012) ekstrak etanol daun sirih

merah pada kepekatan 40% v/v memiliki daya hambat terhadap pertumbuhan fungi *Candida albicans* ATCC 10231 paling efektif dibanding dengan kepekatan yang lain. Hal ini mendorong untuk dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai bentuk sediaan krim.

V. SIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dapat diperoleh kesimpulan sebagai berikut:

1. Tidak ada pengaruh formulasi terhadap uji fisik krim dilihat dari uji : organoleptis, pH, homogenitas, uji daya lekat, daya proteksi, dan tipe krim. Ada pengaruh formulasi basis krim ekstrak etanol daun sirih merah terhadap uji daya sebar dengan nilai signifikansi yang didapat dari uji *ANOVA* ($p > 0,000$) $< 0,05$.
2. Formulasi 3 dengan kombinasi basis asam stearat 3,34 g dan lemak bulu 0,43 g merupakan formulasi yang paling baik dan stabil selama proses penyimpanan, memiliki nilai daya sebar yang paling luas dan

memiliki nilai presentase kesukaan panelis yang paling banyak.

DAFTAR PUSTAKA

- Anief, M. 1997. *Ilmu Meracik Obat*. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press.
- Anief, M. 2006. *Ilmu Meracik Obat*. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press.
- Ansel, H.C. 1989. *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*. Edisi IV. Jakarta: UI Press.
- Dini, A.A. 2015. Formulasi Sediaan Skin Cream Aloe Vera (*Aloe Barbadensis*) Evaluasi Fisik dan Stabilitas Fisik Sediaan. *Naskah Publikasi*. Surakarta: Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta.
- Dirjen POM. 1995. *Farmakope Indonesia*. Edisi IV. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- _____. 1986. *Sediaan Galenik*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- _____. 2000. *Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat*. Cetakan Pertama. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Harahap, M. 2000. *Ilmu Penyakit Kulit: Kandidosis*. Jakarta: Hipokrates.
- Juliantina, F., Citra, D.A., Nirwani, B., Nurmasitoh, T., Bowo, E.T. 2009. Manfaat Sirih Merah (*Piper crocatum*) sebagai Agen Antibakterial terhadap Bakteri Gram Positif dan Gram Negatif. *Jurnal Kedokteran dan Kesehatan Indonesia*. Vol 1(1): 12-20.
- Legifani, M. 2018. Karakteristik dan Uji Stabilitas Sediaan Krim Ekstrak Etanol Daun Kersen (*Muntingia calabura L.*). *Karya Tulis Ilmiah*. Kupang : Politeknik Kesehatan Kemenkes Kupang.
- Lachman, L., Lieberman H.A., Kanig J.L. 1994. *Teori dan Praktek Farmasi Industry*, diterjemahkan oleh Suyatni s., Edisi II. Jakarta: Universitas Indonesia Press.
- Nasi, L.S., Kairupan, C.F., Lintong, P.M. 2015. Efek Daun Sirih Merah Terhadap Kadar Gula Darah Dan Gambaran Morfologi Endokrin Pankreas Tikus Wistar (*Rattus Norvegicus*). *Jurnal e-Biomedik (eBm)*. Volume 3 (3): 821-826.
- Ningsih, D., Sukmawanti, A.A., Widodo, G.P. 2015. Aktivitas Antijamur Krim Ekstrak Etanol Daun Sirih Merah (*Piper Betle L. Var Rubrum*) Pada Kelinci Betina Yang Diinfeksi *Candida albicans* ATCC®. *Jurnal Farmasi Indonesia*. Volume 12 (2): 137-147.
- Rizky, OR. 2012. Uji daya antifungi ekstrak etanol daun sirih merah (*Piper crocatum Ruiz & Pav.*) terhadap *Candida albicans* ATCC 10231 secara *in vitro*. *Karya Ilmiah*. Surakarta: Universitas Muhammadiyah Surakarta.
- Santoso, H.B. 2008. *Ragam dan Khasiat Tanaman Obat*. Jakarta: Agromedia Pustaka.
- Septiana, R. 2011. Identifikasi Daun Uji Aktivitas Antibakteri Fraksi Teraktif Daun Sirih Merah. *Skripsi*. Surakarta : Universitas Sebelas Maret.
- Soewarno, T. Soekarto. 1981. *Penilaian Organoleptik, Pusat Pengembangan Teknologi Pangan (Pusbangtepa)*. Bogor : Institut Pertanian Bogor.
- Sudewo, B. 2005. *Basmi penyakit dengan sirih merah*. Jakarta: Agromedia Pustaka.
- Syamsuni, H.A. 2007. *Ilmu Resep*. Kedokteran EGC. Jakarta.
- Voight, R. 1994. *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*. Jakarta: Gajah Mada University press.
- Wasitaatmaja, Syarif. 1997. *Penuntun Ilmu Kosmetik Medik*. Jakarta :Universitas Indonesia.
- Wyatt, EL. Sutter, SH. Drake, LA. 2001. *Dermatological pharmacology In: Hardman JG, Limbird IE, eds. Goodman and Gillman's the pharmacological basis of therapeutic, 10 th ed. McGraw Hill, New York*.