

Uji Aktivitas Antiketombe dan Penyubur Rambut Kombinasi Ekstrak Daun Jeruk Kalamansi (*Citrofortunella microcarpa*) dan Ekstrak Biji Kakao (*Theobroma Cacao*) dalam Sediaan *Creambath*

Anti Dandruff Activity Test and Hair Nourisher Combination of Kalamansi Orange Leaf Extract (*Citrofortunella microcarpa*) and Cocoa Bean Extract (*Theobroma Cacao*) in Creambath

Tyssa Mariyana^{1,*}, Agung Eru Wibowo², Yunahara Farida¹

¹ Fakultas Farmasi, Universitas Pancasila, Lenteng Agung Srengseng Sawah, Jakarta

² Pusat Teknologi Farmasi dan Medika, Badan Pengkajian dan Penerapan Teknologi, Puspitek, Serpong, Banten

*Email korespondensi: tyssamutiathar@gmail.com

Abstrak

Ketombe adalah suatu kelainan yang ditandai dengan skuamasi yang berlebihan , rasa gatal pada kulit kepala. Salah satu penyebab masalah ketombe adalah berkembangnya jamur dikulit kepala yaitu jamur *Pitysporum Ovale* (*P. Ovale*). Selain rasa gatal ketombe bisa menyebabkan kerontokan rambut meskipun tidak menyebabkan kebotakan permanen. Salah satu faktor yang melatarbelakangi adalah daun jeruk kalamansi yang merupakan bahan alam yang mengandung senyawa antijamur yaitu flavonoid. Tujuan dari penelitian ini mendapatkan kombinasi ekstrak daun jeruk kalamansi dan ekstrak biji kakao dalam formulasi *crembath* yang memiliki aktivitas anti ketombe dan aktivitas pertumbuhan rambut. Metode penelitian ini dilakukan ke masing masing ekstrak dan menunjukkan uji antijamur ekstrak daun jeruk kalamansi memberikan nilai KHM pada konsentrasi 3,125 % dengan kontrol positif ketokonazol, untuk ekstrak coklat tidak memberikan daya hambat, uji, pengujian pertumbuhan rambut dilakukan dengan mengoleskan ekstrak pada punggung kelinci dan diukur panjangnya pada hari ke – 7,14, 21 dan 28, dengan kontrol positif Minoxidil, dan menunjukkan ekstrak biji coklat dengan konsentrasi 4% memiliki perbedaan bermakna terhadap kontrol negatif. Penelitian dilanjutkan dalam bentuk sediaan *crembath* formula 1, formula 2, dan formula 3. Formula 1 dan 3 menunjukkan memiliki aktivitas antijamur dan uji pertumbuhan rambut, dari hasil statistik formula 3 menunjukkan perbedaan signifikan terhadap kontrol negatif.

Kata Kunci: daun jeruk kalamansi, biji kakao, crembath, aktivitas antiketombe, aktivitas pertumbuhan rambut

Abstract

Dandruff is a disorder characterized by excessive skumasi, itching of the scalp. One of the causes of dandruff problem is the development of fungus on the skin of the head, namely *Pitysporum Ovale* (P. Ovale). In addition to the itch dandruff can cause hair loss although it does not cause permanent baldness. One of the factors behind it is the leaves of kalamansi oranges which are natural ingredients that contain antifungal compounds, namely flavonoids. The purpose of this study obtained a combination of orange leaf extract kalamansi and cocoa bean extract in *creambath* formulation that has anti dandruff activity and hair growth activity. This research method was conducted into each extract and showed an antifungal test of orange leaf extract kalamansi gave KHM value at a concentration of 3,125 % with positive control of ketoconazole, for chocolate extract does not provide tasteless power, test, hair growth testing is done by applying the extract on the back of rabbits and measured its length on the day – 7,14, 21 and 28, with positive control minoxidil, and shows brown seed extract with a concentration of 4% has a meaningful difference to negative control. Research continued in the form of preparation *creambath* formula 1, formula 2, and formula 3. Formulas 1 and 3 showed having antifungal activity and hair growth tests, from the statistical results of formula 3 showed significant differences in negative control.

Keywords: kalamasi orange leaves, cocoa beans, *creambath*, anti dandruff activity, hair growth activity

Submitted: 03 April 2021

Accepted: 12 Oktober 2021 **DOI:** <https://doi.org/10.25026/jsk.v3i5.579>

1 Pendahuluan

Ketombe adalah suatu kelainan yang ditandai dengan skumasi yang berlebihan, rasa gatal pada kulit kepala. Penyebab masalah ketombe adalah berkembangnya jamur dikulit kepala yang kotor akibat keringat, kelenjar sebum (minyak), dan debu [1]. Salah satu jamur yang menyebabkan ketombe adalah *Pitysporum Ovale* (P. Ovale). Selain rasa gatal ketombe bisa menyebabkan kerontokan rambut meskipun tidak menyebabkan kebotakan permanen[2].

Creambath merupakan sediaan atau kosmetik khusus yang di gunakan dalam perawatan *creambath* yang berguna untuk menutrisi dan menjaga kesehatan rambut [3]. *Creambath* merupakan perawatan untuk memberikan nutrisi pada rambut maupun kulit kepala dengan menggunakan kosmetik *creambath*, untuk memperbaiki kesehatan kulit kepala dan rambut serta menguatkan batang rambut menuju kondisi sehat dan ideal. Kosmetik *creambath* memiliki beragam aroma dan khasiatnya dapat dipilih sesuai dengan

selera dan kebutuhan kulit kepala maupun rambut [4].

Berdasarkan penelitian Bhat *et al.* (2011) komponen bioaktif jeruk kalamansi (*ctrus microcarpa*), asam askorbat $40,20 \pm 0,5$ mg/100 mL, flavonoid $1,41 \pm 1,2$ mg/100 mL, kapasitas antioksidan $777,0 \pm 1,7$ mg/100mL[5].

Berdasarkan penelitian Ragasa (2006) daun jeruk Kalamansi (*Citrofortunella microcarpa*) juga memiliki aktifitas sebagai antifungi terhadap jamur *Candida Albicans* yang mempunyai nilai Activity Index (AI) sebesar 0.3 dengan kontrol positif cotrimoxazole 1% dengan nilai AI 0,8[6].

Lemak kakao mengandung senyawa - senyawa fungsional yang bermanfaat bagi kesehatan kulit seperti asam stearat, asam palmitat, asam oleat serta vitamin E, vitamin E sendiri berfungsi meningkatkan aktivitas regerasi sel sel dan memelihara jaringan ikatan kulit kepala agar tidak rusak sehingga dapat untuk merangsang pertumbuhan rambut[7].

Berdasarkan uraian di atas, dilakukan penelitian Uji Aktifitas Kombinasi Ekstrak Biji Kakao (*Theobroma cacao*) dan Ekstrak Daun Jeruk Kalamansi (*Citrofortunella microcarpa*) Dalam Sediaan *Creambath* Sebagai Antiketombe dan Penyubur Rambut.

2 Metode Penelitian

2.1 Alat dan Bahan

Alat yang digunakan adalah Timbangan analitik (Sartorius), autoclave (Hirayana), LAF (Laminar air flow), Homogenizer (Hsiangtai), saring whatman no.42, oven (memmerth), cawan petri (Pyrex), pipet mikro, tabung reaksi (Pyrex), kasa steril, erlemeyer (Pyrex), kapas, batang pengaduk, kertas aluminium foil, pinset, lampu spiritus, jarum ose, kertas cakram, dan jangka sorong, pH meter (Methorm).

Bahan: Daun Jeruk Kalamansi (*Citrofortunella microcarpa*) yang di peroleh dari petani jeruk yang terletak di dusun padang serai Provinsi Bengkulu.Biji Kakao (*Theobroma cacao L*) diperoleh dari perkebunan coklat di Kecamatan kalikempit, Kabupaten Banyuwang. Bahan tambahan : N heksan (ACS), alkohol 96% (shagufta), sodium lauryl sarcosinate (Miwon), glycol stearate (Croda), cethyl alcohol (Croda), propyl paraben (Clariant) , methyl paraben (Clariant), dimeticone (DOW), stearic acid (Croda), Hydrogenated polysobutane (Sophim) aquadest, Potato Dextrose Agar (Oxoid), ketokonazole, minoxidil (Regrou), DMSO 1 %, jamur *P.Ovale*.

2.2 Prosedur

2.2.1 Pembuatan Ekstrak Daun Jeruk Kalamansi.

Sebanyak 400 gram serbuk daun Jeruk Kalamansi di maserasi dengan etanol sebanyak 2 liter selama 24 jam kemudian dilakukan penyaringan sehingga diperoleh filtrat. Selama maserasi diaduk sesekali. Kemudian residu dimerasasi kembali dengan prosedur yang sama lakukan sampai tiga kali pengulangan sampai didapat filtrat yang terlihat jernih . Filtrat dari masing-masing pelarut kemudian dipekatkan dan dikeringkan dengan *rotary evaporator* dan disimpan dalam lemari pendingin sebelum digunakan untuk uji aktifitas.

2.2.2 Pembuatan Ekstrak Biji Coklat.

Sebanyak 200 biji coklat yang telah di kupas kulit arinya di haluskan dalam potongan kecil – kecil kemudian di lakukan maserasi dengan n Heksan sebanyak 1 liter selama 24 jam kemudian dilakukan penyaringan sehingga diperoleh filtrat. Selama maserasi diaduk sesekali. Kemudian residu dimerasasi kembali dengan prosedur yang sama lakukan sampai tiga kali pengulangan sampai didapat filtrat yang terlihat jernih . Filtrat dari masing-masing pelarut kemudian dipekatkan dan dikeringkan dengan *rotary evaporator* dan disimpan dalam lemari pendingin sebelum digunakan untuk uji aktifitas.

2.3 Uji Aktivitas antijamur

Pada media agar diletakkan kertas cakram yang telah ditetes larutan uji 50 μ l, didiamkan selama 5 menit pada konsentrasi 50%, 25%, 12.5%, dan 6.5%, 3,13%, 1,56% dan 0,375% serta ketokonazol sebagai kontrol positif sedangkan pada kontrol negatif di gunakan pelarut DMSO 1% untuk ekstrak daun kalamasi dan ekstrak biji kakao menggunakan kontrol negatif Tween 10% dalam air. Jamur yang digunakan *Pitysporum Ovale* (*P. Ovale*).

2.4 Uji Aktivitas penumbuh rambut

Pengujian aktivitas ekstrak biji coklat dan ekstrak daun kalamansi terhadap pertumbuhan rambut kelinci jantan pada konsentrasi 50%, 25%, 12.5%, dan 6.5%, 3,13%, 1,56% dan 0,375%. Punggung kelinci dibersihkan dari rambut dengan cara dicukur hingga bersih, dibagi menjadi 8 bagian yang masing – masing berbentuk segi empat 2 x 2 cm dan jarak antara daerah 1 cm. Hari pertama pengolesan dianggap hari ke - 0, pengamatan dilakukan 28 hari . Pengamatan dilakukan dengan mengambil 3 helai rambut kelinci pada tiap bagian setiap 7 hari sekali. Rambut diambil dengan cara dicabut, diluruskan, dan ditempelkan selotip kemudian diukur dengan menggunakan jangka sorong[8]

2.5 Pengujian antijamur dan aktivitas penumbuh rambut kombinasi daun jeruk kalamansi dan biji kakao

Pengujian Kombinasi ekstrak daun jeruk kalamansi dan biji kakao di lakukan dengan perbandingan 1:2, 1:1, dan 2:1 didapat dari konsentrasi pengujian tunggal ekstrak yang telah di lakukan sebelumnya.

2.6 Formulasi Sediaan *creambath*.

Creambath dibuat tipe minyak dalam air (Tabel 1) dengan cara menambahkan fase air ke

dalam fase minyak dengan perlahan dan pengadukan secara konstan. Fase minyak terdiri dari glyceryl stearate, cetyl alcohol, stearic acid, hydrogenated polyisobutane, dimeticone dan propyl paraben dicampur dalam beaker panaskan sampai suhu 80°C sambil diaduk. Fase air yaitu methyl paraben, butylene glucol dan aquadest dipanaskan juga sampai dengan 80°C, lalu masukkan fase air ke dalam fase minyak sedikit demi sedikit dengan menggunakan Homogenizer sampai terbentuk basis krim, setelah terbentuk basis turunkan kecepatan dan suhu dibawah 40°C lalu masukkan sodium lauryl sarcosinate.

Tabel 1. Formulasi sediaan *creambath*.

No	Nama bahan	Konsentrasi (%)		
		Basis	F 1	F 2
1	Ekstrak Daun Jeruk Kalamansi	-	3	1,5
2	Ekstrak Biji Kakao	-	4	2
3	Stearic acid	3	3	3
4	Butylene Glycol	3	3	3
5	Glyceryl stearate	4	4	4
6	Dimeticone	2	2	2
7	Cetyl alcohol	3	3	3
8	Methyl Paraben	0,2	0,2	0,2
9	Propyl Paraben	0,1	0,1	0,1
10	Hydrogenated Polyisobutane	5	5	5
11	Sodium Lauryl Sarcosinate	10	10	10
12	Aquadest	Ad 100	Ad 100	Ad 100

3 Hasil dan Pembahasan

3.1 Pembuatan ekstrak daun jeruk kalamansi

Sebanyak 400 gram simplisia di maserasi dengan pelarut etanol 96%, total pelarut yang digunakan adalah 6 L, ekstrak dipekatkan dengan *vacum rotary evaporator* di dapat ekstrak kental sejumlah 41.47 gram dengan randemen 10,37 %.

3.2 Pembuatan ekstrak biji kakao.

Sebanyak 200 gram simplisia di maserasi dengan pelarut n Heksan, total pelarut yang digunakan adalah 3 L, ekstrak dipekatkan dengan *vacum rotary evaporator* di dapat ekstrak kental sejumlah 59.9 gram sedangkan randemen ekstrak coklat 29.95%.

3.3 Hasil Analisa Uji Fitokimia

Penapisan fitokimia di lakukan terhadap ekstrak daun jeruk kalamansi dan ekstrak biji kakao untuk mengidentifikasi golongan senyawa kimia yang terkandung di dalam bahan yang digunakan. Hasil ditunjukkan pada tabel 2.

Tabel 2. Hasil penapisan kimia masing masing ekstrak

No	Golongan Senyawa	Ekstrak daun Jeruk Kalamansi	Ekstrak Biji Coklat
1	Alkaloid	+	-
2	Saponin	+	+
3	Tannin	+	-
4	Fenolik	+	-
5	Flavonoid	+	+
6	Triterpenoid	+	+
7	Steroid	+	+
8	Glikosida	+	+

3.4 Hasil Uji Bakteri

Pengujian bertujuan untuk mengetahui aktivitas antijamur dari masing-masing ekstrak yaitu ekstrak daun jeruk kalamansi dan ekstrak biji coklat untuk menentukan konsentrasi yang akan digunakan pada formulasi sediaan. Pemilihan jamur *Pityrosporum ovale* dikarenakan jamur *Pityrosporum ovale* diduga yang menginfeksi kulit bagian luar dimana jamur tersebut tidak dapat mencerna keratin kulit sehingga hanya menyerang lapisan kulit bagian luar yang dapat menyebabkan kondisi kulit kepala mengelupas seperti sisik atau yang sering disebut dengan ketombe. Metode yang digunakan pada uji aktivitas anti jamur adalah metode cakram, metode ini dipilih karena selain kesederhanaan penggunaan teknologi ini, kita juga bisa langsung menentukan respon penghambatan pertumbuhan bakteri pada konsentrasi tertentu dengan cara mengukur zona bening di sekitar cakram. Kontrol positif digunakan baku pembanding dengan menggunakan Ketokonazol 1 %, sedangkan kontrol negatif yang digunakan adalah pelarut yang digunakan untuk melarutkan ekstrak daun jeruk kalamansi menggunakan DMSO 1%, dan untuk melarutkan ekstrak coklat adalah tween 80 tujuan menggunakan kontrol negatif ini adalah untuk menjamin bahwa diameter hambat yang didapat benar-benar disebabkan oleh komponen zat aktif yang terkandung di dalam sediaan, bukan dari bahan tambahan yang digunakan.[8]

Tabel 3. Hasil Uji Antibakteri Pada Sediaan *Creambath*

No	Konsentrasi (% b/v)	Ekstrak daun jeruk kalamansi (mm)	Ekstrak biji coklat
1	50	19±0,2	-
2	25	18,3±0,17	-
3	12,5	16,7±0,61	-
4	6,25	15,3±0,1	-
5	3,125	11,6±0,53	-
6	1,562	7,6±0,35	-
7	0,78	-	-
8	Kontrol positif	32,3±0,72	-
9	Kontrol Negatif	-	-

Hasil uji aktivitas ekstrak daun jeruk kalamansi terhadap jamur pertumbuhan jamur *Pityrosporum ovale* antiketombe pada kontrol positif, kontrol negatif dan konsentrasi ekstrak

50; 25; 12,5; 6,75; 3,125; 1,562 dan 0,78 % diperoleh diameter zona hambat rata rata yaitu : $32,33\pm0,72$ mm, $19\pm0,2$ mm, $18,3\pm0,17$ mm, $16,7\pm0,61$ mm, $15,3\pm0,1$ mm, $11,6\pm0,53$ mm dan $7,6\pm0,35$ mm, sedangkan untuk kontrol negatif dan konsentrasi ekstrak 0,78 % masing masing tidak menunjukkan daya hambat. Dan ditetapkan Konsentrasi Hambat Minimum (KHM) dari ekstrak daun jeruk kalamansi terhadap jamur *Pityrosporum ovale* 3,125% (b/v). Sedangkan untuk ekstrak coklat tidak memberikan daya hambat.

3.5 Hasil Uji Pertumbuhan Rambut

Uji aktivitas terhadap ekstrak biji coklat dengan menggunakan konsentrasi bertingkat sebesar 0,5;1;2 dan 4% (b/v). Pada uji aktivitas ini, dilakukan dua parameter uji yaitu panjang rata rata rambut pada setiap minggu dan bobot rambut kelinci pada hari ke-28. Pada perhitungan panjang rambut kelinci rata rata panjang rambut tiap perlakuan per minggu.

Berdasarkan hasil pengukuran rata rata panjang rambut kontrol positif (minoxidil 2%) pada minggu pertama yaitu 2,01 mm. Untuk mengetahui adanya perbedaan rata rata panjang pertumbuhan rambut pada kontrol negatif dan kontrol normal dapat diketahui dengan cara perhitungan statistik menunjukkan data terdistribusi normal dan homogen ($\text{Sig.}>0,05$) sehingga perhitungan dilanjutkan dengan uji ANOVA. Dari hasil uji ANOVA menunjukkan adanya perbedaan bermakna ($p>0,05$), artinya kontrol negatif memiliki aktifitas pertumbuhan rambut setara dengan kontrol normal.

3.6 Hasil Uji Iritasi

Uji iritasi sediaan *creambath* ekstrak daun jeruk kalamansi dan ekstrak biji kakao dilakukan pada formula yang memiliki aktifitas paling baik, uji iritasi yang diamati adalah uji eritema. Masing masing sampel iritan sebanyak 0,5 gram dioleskan pada bagian punggung kelinci yang telah dicukur , lalu ditutup dengan kasa steril kemudian direkatkan pada plester. Setelah 24 jam plester dan perban dibuka dan biarkan 1 jam, lalu amati, setelah diamati ditutup kembali dengan plester yang sama lakukan pengamatan kembali setelah 72 jam.Pengamatan terhadap iritasi yang dilakukan pada hewan uji terhadap sediaan *creambath* ekstrak daun jeruk kalamansi

dan ekstrak biji kakao diamati terhadap eritema dan udema yang terjadi pada kulit kelinci. Setelah di hitung *scoring* eritema dan udema

yang terjadi kemudian di hitung indeks iritasiannya.

Tabel 4 . Hasil rata rata panjang rambut tiga kelinci tiap perlakuan

No	Perlakuan	Rata rata Panjang Rambut Kelinci (mm)			
		Minggu 1	Minggu 2	Minggu 3	Minggu 4
1	Kontrol positif	2,01±0,10	7,75±0,38	17,23±0,21	26,8±0,62
2	Kontrol negatif	0,72±0,21	3,31±0,42	6,75±0,33	10,82±0,3
3	Kontrol normal	0,78±0,46	2,79±0,173	5,71±0,29	12,97±0,34
4	Ekstrak Coklat(4%)	1,14±0,43	3,55±0,11	8,46±0,48	15,56±0,50
5	Ekstrak Coklat (2%)	0,76±0,35	3,45±0,48	5,49±0,53	12,35±0,36
6	Ekstrak Coklat (1 %)	0,66±0,57	2,97±0,529	6,16±0,72	12,77±0,22
7	Ekstrak Coklat(0,5%	0,57±0,47	2,76±0,26	6,01±0,39	13,10±0,56
8	Ekstrak Kalamansi(3 %)	0,55±0,42	2,74±0,37	5,83±0,56	12,19±0,71

Tabel 5. Hasil Uji Iritasi

Kelinci /Formula	Hasil eritema dan udema					
	0 jam		24 jam		72 jam	
	Eritem	Udema	Eritem	Udema	Eritem	Udema
Kelinci 1 - F.1	0	0	0	0	0	0
Kelinci 1 - F.3	0	0	0	0	0	0
Kelinci 2 - F.1	0	0	0	0	0	0
Kelinci 2 - F.3	0	0	0	0	0	0
Kelinci 1 - F.1	0	0	0	0	0	0
Kelinci 1 - F.3	0	0	0	0	0	0

Pada penilaian uji iritasi pada 3 kelinci pengamatan (0, 24 dan 72 jam) menggunakan formula 1 dan formula 3 kesemuanya tidak menunjukkan reaksi eritema dan udema, sehingga kedua formula tidak bersifat mengiritasi dan bisa digunakan sebagai sediaan topikal untuk kosmetik.

4 Kesimpulan

1. *Creambath* ekstrak daun jeruk kalmansi dan ekstrak biji kakao menunjukkan kestabilan fisik pada penyimpanan suhu kamar ($28\pm2^\circ\text{C}$) selama 8 minggu. Pada penyimpanan suhu tinggi ($40\pm2^\circ\text{C}$) terlihat sedikit adanya ketidak homogenan *creambath* formula 1.
2. Formula 1,2 dan 3 kombinasi *creambath* ekstrak daun jeruk kalmansi (*Citrofortunella microcarpa*) dan ekstrak biji kakao (*Theobroma cacao*), dengan perbandingan konsentrasi ekstrak daun jeruk kalmansi memiliki aktivitas pertumbuhan rambut yang berbeda nyata terkecil dengan kontrol negatif.

3. Pengujian anti jamur dari sediaan *creambath* ekstrak daun jeruk kalmansi (*Citrofortunella microcarpa*) dan ekstrak biji kakao (*Theobroma cacao*) daya hambat yang besar pada saat di formulasi menjadi sediaan *creambath* yaitu : $7,6\pm0,8\text{mm}$ dapat dikategorikan sedang.

5 Etik

Penelitian ini dinyatakan lolos kode etik berdasarkan surat pernyataan ethical clearance dengan nomor protokol 18-05-0595. Surat pernyataan *ethical clearance* untuk penelitian ini diperoleh setelah mengajukan ethical approval kepada Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Veteran Jakarta.

6 Daftar Pustaka

- [1] Said H. 2009. Panduan Merawat Rambut. Jakarta: Penebar Plus. h.87.
- [2] Ideawati, Zahida, dkk. 2001. Perawatan dan Penataan Rambut. Yogyakarta: Adicia.Karya Nusa.

- [3] Rostamailis. 2005. Perawatan Badan Kulit dan Rambut. Jakarta: Cetakan Pertama PT Rineka Cipta. Jakarta.
- [4] Githa, Vstalin. 2010. Belajar Salon Panduan Lengkap Aneka Keterampilan Dasar Salon Kecantikan. Jakarta: PT. Gramedia Pustaka Utama..
- [5] Bhat R, Nor SBT, Che K, Liang M, Karim. 2011. Sanication Improves Kasturi Lime (*Citrus microcarpa*) Juice Quality. Ultras. Sonochemistry. doi:10.1016/j.ultsonch . 18(6):1295-1300.
- [6] Ragasa, C. Y.; Sia, J. E.; Rideoutz, J. A. 2006. Antimicrobial flavonoid from *Citrus microcarpa*. CvSU Res J., 20(1&2), 16-19.
- [7] Aziz Sriana dan S.R. Muktiningsing. 1999. Studi Kegunaan Sediaan Rambut. Media Litbangkes Volume IX Nomor 1.
- [8] Leliasari, I., 2015, Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Umbi Rumput Teki (*Cyperus rontodus L*) Terhadap Bakteri *Staphylococcus aureus*, dan *Escherichia coli*, Skripsi, Program Studi Farmasi FMIPA, ISTN, Jakarta.