

Formulasi dan Karakterisasi Fitosom Mengandung Ekstrak Etanol Kulit Kayu Secang (*Caesalpinia sappan* L.)

Yasmin Ramadania Burhanudin^{*}, Sani Ega Priani, Gita Cahya Eka Darma

Prodi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Bandung, Indonesia.

^{*} yasmin.ramadania16@gmail.com, egapriani@gmail.com, g.c.eka.darma@unisba.ac.id

Abstract. Secang wood is known to contain high polyphenol compounds and has potential as anticancer. In general, polyphenol compounds are polar, so it is necessary to increase the permeation ability with a delivery system called phytosome technology. The phytosome system is able to increase the permeability of the active compounds of the polyphenol group. This study aims to develop a phytosome formulation from ethanol extract of secang wood which has good characteristics. Determination of total polyphenol extract levels was carried out using the Folin-Ciocalteu method. The phytosome formulation was carried out using the solvent evaporation method with various ratio of extract and phosphatidylcholine concentration, including 1:2 (F1), 2:3 (F2), 1:1 (F3), 3:2 (F4), dan 2:1 (F5). The results showed that ethanol extract of secang wood had a total polyphenol compounds of 527,16 mg GAE/gram \pm 0,11. The best phytosome formula was obtained at ration 1:1 with an efficiency encapsulation of 95,44 \pm 1,20%, particle size of 362,33 \pm 37,32 nm, polydispersity index of 0,497 \pm 0,04, and zeta potensial of -31,07 \pm 0,91 mV.

Keywords: *Secang Wood, Polyphenol Compounds, Phytosomes, and Characterization.*

Abstrak. Kulit kayu secang diketahui mengandung senyawa golongan polifenol yang tinggi dan berpotensi sebagai antikanker. Pada umumnya, senyawa golongan polifenol bersifat polar, sehingga dilakukan upaya dalam meningkatkan kemampuan permeasinya dengan sistem penghantaran berupa teknologi fitosom. Sistem fitosom mampu meningkatkan permeabilitas dari senyawa aktif golongan polifenol. Penelitian ini bertujuan untuk mengembangkan formulasi fitosom dari ekstrak etanol kulit kayu secang yang memiliki karakteristik yang baik. Penetapan kadar polifenol ekstrak dilakukan dengan menggunakan metode Folin-Ciocalteu. Formulasi fitosom ini dilakukan menggunakan metode solvent evaporation dengan berbagai perbandingan konsentrasi ekstrak dan fosfatidilkolin, yaitu 1:2 (F1), 2:3 (F2), 1:1 (F3), 3:2 (F4), dan 2:1 (F5). Hasil dari penelian menunjukkan bahwa ekstrak etanol kulit kayu secang memiliki kadar polifenol total sebesar 527,16 mg GAE/gram \pm 0,11. Formula fitosom yang terbaik diperoleh pada perbandingan 1:1 dengan nilai efisiensi penjerapan 95,44 \pm 1,20%, ukuran partikel sebesar 362,33 \pm 37,32 nm, nilai indeks polidispersi sebesar 0,497 \pm 0,04, dan potensial zeta sebesar -31,07 \pm 0,91 mV.

Kata Kunci: *Kulit Kayu Secang, Senyawa Polifenol, Fitosom, dan Karakterisasi.*

A. Pendahuluan

Kanker adalah salah satu penyakit yang diakibatkan oleh sel-sel yang tumbuh dan berkembang secara abnormal atau tidak terkendali dimana dapat berujung pada kematian (1). Berdasarkan data terbaru GLOBOCAN (2), diperkirakan terdapat 19.3 juta kasus baru dan hampir 10.0 juta kematian diakibatkan oleh kanker tersebut di seluruh dunia. Diketahui bahwa kanker payudara telah melampaui kanker paru-paru sebagai kanker yang paling sering didiagnosis dengan perkiraan 2.3 juta kasus baru (11,7%), diikuti oleh kanker paru-paru (11,4%), kolorektal (10,0%), prostat (7,3%), dan perut (5,6%).

Kayu secang (*Caesalpinia sappan* L.) merupakan salah satu tanaman yang cukup potensial untuk dikembangkan sebagai agen kemopreventif dan terapi antikanker. Kayu secang diduga memiliki kandungan utama berupa senyawa brazilin yang memiliki kemampuan dalam menekan migrasi dan invasi sel kanker payudara (3). Di dalam aktivitas antikanker tersebut, akan

terjadi perlawanan antara senyawa bioaktif brazilin pada kayu secang dengan protein BCL-2 dimana termasuk ke dalam protein penghambat apoptosis (4). Senyawa utama tersebut terbukti aman dan juga tidak menimbulkan toksisitas yang akut (5).

Kayu secang diduga mengandung senyawa polifenol yang tinggi dengan kadar sebesar 711.44 mg GAE/gram (6). Polaritas tinggi yang dimiliki oleh senyawa tersebut akan menghambat proses difusi pasif melewati membran biologis yang kaya akan lipid (7). Oleh karena itu harus dilakukan upaya dalam meningkatkan kemampuan permeasinya, sehingga dapat juga meningkatkan aktivitas senyawa aktif tersebut. Salah satunya dengan memodifikasi sistem penghantaran untuk meningkatkan permeabilitasnya, yaitu berupa teknologi fitosom.

Fitosom adalah molekul kompleks dengan *ukuran antara 50 nm – 100 µm* yang kompatibel dengan lipid (8). Fitosom merupakan struktur kecil, terdiri dari kata “fito” artinya tanaman, serta kata “some” artinya mirip dengan sel (9). Teknologi fitosom merupakan sistem penghantaran yang melibatkan penggabungan fosfolipid dan ekstrak dengan politasnya yang tinggi. Fitosom dapat mengurangi polaritas zat aktif, sehingga membuatnya lebih mudah diserap dan dapat melintasi membran biologis (10). Beberapa penelitian telah melakukan pengembangan fitosom, salah satu contohnya adalah pada obat Mitomycin C (MMC). Pengembangan fitosom tersebut terbukti mampu meningkatkan aktivitas antikanker 6 kali lipat dibanding dengan formulasi non-fitosom (11).

Pada penelitian ini dikembangkan sistem fitosom mengandung ekstrak kulit kayu secang dengan rumusan masalah adalah “bagaimana formulasi yang sesuai untuk mengembangkan fitosom ekstrak kulit kayu secang dan bagaimana karakteristik dari fitosom yang dihasilkan?”. Tujuan dilakukannya penelitian, yaitu:

1. Untuk mengembangkan formulasi fitosom ekstrak kulit kayu secang
2. Untuk mengetahui karakteristik yang fitosom yang baik.

Hasil dari penelitian ini diharapkan mampu menghasilkan formula yang baik dan memiliki potensi dalam mengobati sel atau jaringan kanker yang rusak dengan cepat guna menekan laju angka peningkatan penyakit kanker di Indonesia.

B. Metodologi Penelitian

Bahan utama dalam percobaan ini adalah simplisia kayu secang (*Caesalpinia sappan* L.) yang dikumpulkan dari Manoko, Lembang. Bahan simplisia dideterminasi di Herbarium Bandungense Sekolah Ilmu dan Teknologi Hayati, Institut Teknologi Bandung. Kemudian, kayu secang yang telah diperoleh, terlebih dahulu diserut dan dikeringkan di bawah sinar matahari tidak langsung. Kayu secang yang sudah kering, lalu dihaluskan dengan blender. Hasil serbuk kayu secang setelah itu dikarakterisasi, meliputi penetapan kadar sari larut air, penetapan kadar sari larut etanol, penetapan kadar air, penetapan kadar abu total, penetapan kadar abu tidak larut asam, dan susut pengeringan. Setelah dikarakterisasi, simplisia disimpan dalam wadah yang tertutup rapat. Proses dilanjutkan dengan tahapan ekstraksi serbuk kayu secang menggunakan metode maserasi, yaitu dengan cara perendaman di larutan etanol 96%. Setelah itu, dilakukan proses penyaringan dengan kertas saring. Hasil filtrat dari ekstrak etanol kayu secang, kemudian dipekatkan dengan alat *rotary vacuum evaporator* sampai didapatkan

hasil berupa ekstrak yang kental. Selanjutnya, terhadap simplisia dan ekstrak dilakukan skrining atau penapisan fitokimia meliputi senyawa alkaloid, senyawa polifenol, senyawa flavonoid, senyawa tanin, senyawa steroid, senyawa terpenoid, senyawa saponin, dan senyawa antrakuinon. Selanjutnya, dilakukan juga penetapan kadar polifenol total pada ekstrak yang dihasilkan.

Kemudian, dilakukan optimasi formulasi fitosom dengan menggunakan metode solvent evaporation. Optimasi formula fitosom yang dilakukan adalah dengan menggunakan berbagai perbandingan konsentrasi ekstrak dan fosfatidilkolin, yaitu 1:2 (F1), 2:3 (F2), 1:1 (F3), 3:2 (F4), dan 2:1 (F5) Kemudian dilakukan karakterisasi, meliputi nilai efisiensi penyerapan, ukuran partikel, dan potensial zeta untuk mendapatkan formula fitosom yang baik.

C. Hasil Penelitian dan Pembahasan

Penyiapan dan Determinasi Simplisia

Proses persiapan awal dari penelitian ini adalah dengan pengumpulan dan penyiapan bahan kulit kayu secang yang diperoleh dari kebun Manoko, Desa Cikahuripan, Kecamatan Lembang, Kabupaten Bandung Barat, Provinsi Jawa Barat. Pertama-tama, batang yang dipotong, dikerok, lalu dibuang durinya untuk menghilangkan sisa-sisa pengotor dan cemar. Kemudian, batang tersebut dilap hingga bersih. Batang dikuliti dan diiris atau dirajang kecil-kecil. Kulit batang kayu secang selanjutnya dikeringkan dengan cara dijemur di bawah sinar matahari tidak langsung. Pengeringan merupakan suatu proses penting karena dapat menurunkan kadar air pada bahan agar terhindar dari pertumbuhan mikroorganisme yang dapat merusak simplisia.

Kemudian, adapun hasil determinasi simplisia kulit kayu secang menyatakan bahwasannya bahan simplisia yang akan digunakan pada penelitian ini dipastikan benar adalah tanaman secang dengan nama latin *Caesalpinia sappan* L. dari famili Fabaceae.

Penetapan Parameter Standar Simplisia

Penetapan parameter standar simplisia kayu secang bertujuan untuk memastikan bahwa kualitas (mutu) dan keamanan terjadi dimana hal tersebut ditandai dengan telah terpenuhi persyaratan-persyaratan (secara kuantitatif) yang telah ditetapkan oleh sumber acuan. Pada penelitian ini, standarisasi pada simplisia dibagi menjadi 2 (dua) kelompok parameter, yaitu penetapan parameter secara spesifik dan penetapan parameter secara non-spesifik. Adapun hasilnya adalah sebagai berikut:

Tabel 1. Hasil Penetapan Parameter Standar Simplisia

Parameter Standar	Hasil Penelitian (%)	Syarat FHI (%)
Kadar sari larut air	7,84 ± 1,49	> 4,0
Kadar sari larut etanol	14,87 ± 0,42	> 6,0
Kadar air	3,80 ± 1,41	< 10
Kadar abu total	1,40 ± 0,07	< 2,0
Kadar abu tidak larut asam	0,40 ± 0,01	< 0,5
Susut pengeringan	4,58 ± 0,22	< 5,0

Keterangan:

FHI: Farmakope Herbal Indonesia

Ekstraksi

Simplisia diekstraksi dengan cara dingin dengan metode maserasi menggunakan pelarut etanol 96%. Prinsip dari metode maserasi adalah dilakukan dengan proses perendaman simplisia dalam pelarut yang sesuai selama beberapa hari pada temperatur ruangan. Selain dari peralatan

yang digunakan sederhana, teknik pengerjaan yang relatif mudah, serta aman bagi senyawa yang bersifat termolabil, pemilihan dengan menggunakan metode maserasi ini didasari dari keunggulannya dalam mengisolasi suatu senyawa bahan alam karena dengan cara direndam akan memecahkan dinding sel pada simplisia tanaman akibat adanya perbedaan tekanan di dalam dan di luar sel. Kemudian, pelarut masuk ke dalam sel dan melarutkan isi sel yang ada dalam sitoplasma (12). Adapun hasil rendemen ekstrak etanol kulit kayu secang adalah 18,09%.

Skrining Fitokimia

Tabel 2. Hasil Skrining Fitokimia

Golongan Senyawa	Simplisia	Ekstrak	Pustaka
Alkaloid	(-)	(-)	(-)
Polifenol	(+)	(+)	(+)
Flavanoid	(+)	(+)	(+)
Tanin	(+)	(+)	(+)
Steroid	(-)	(-)	(-)
Terpenoid	(+)	(+)	(+)
Saponin	(-)	(-)	(-)
Antrakuinon	(+)	(+)	(+)

Keterangan:

(+) = Menunjukkan keberadaan senyawa

(-) = Menunjukkan tidak adanya keberadaan senyawa

Penetapan Kadar Polifenol Total Ekstrak

Penetapan kadar polifenol total pada ekstrak dilakukan dengan metode Folin-ciocalteu. Prinsip yang digunakan yaitu dengan menggunakan metode Folin-Ciocalteu dimana reaksi yang terjadi adalah reaksi reduksi-oksidasi (13). Senyawa polifenol pada ekstrak akan mereduksi asam Fosfomolibdat-Fosfotungstat dalam reagen Folin-Ciocalteu yang berwarna kuning, sehingga akan terbentuk senyawa kompleks dan membentuk warna biru yang kemudian dapat diukur dengan menggunakan alat spektrofotometer UV-Vis (14). Intensitas warna biru yang dihasilkan dari reaksi tersebut ditentukan dari banyaknya kandungan polifenol total dalam larutan sampel ekstrak. Semakin pekat warna biru yang teramati menandakan bahwa semakin tinggi pula konsentrasi senyawa polifenol dalam sampel.

Selanjutnya, pembandingan yang digunakan pada penetapan kadar polifenol ekstrak kulit kayu secang adalah asam galat. Asam galat merupakan salah satu senyawa aktif dimana bertindak sebagai metabolit sekunder pada tanaman. Asam galat merupakan senyawa dari golongan asam fenolik sederhana atau turunan hidroksibenzoat. Pengukuran panjang gelombang serapan maksimum yang diperoleh menggunakan spektrofotometer UV-Vis adalah 760 nm. Kemudian, hasil pengukuran larutan standar asam galat dibuat kurva kalibrasi antara konsentrasi dan absorbansi yang dihasilkan. Adapun hasil kadar polifenol total pada ekstrak kulit kayu secang adalah sebesar 527,16 mg GAE/gram \pm 0,11.

Optimasi Formula Fitosom

Ekstrak kulit kayu secang dimodifikasi dalam bentuk fitosom karena bertujuan untuk meningkatkan bioavailabilitas dan permeabilitasnya agar kompatibel dengan membran biologis yang kaya akan lipid.

Tabel 3. Formula Fitosom

Bahan	Formula 1 (F1)	Formula 2 (F2)	Formula 3 (F3)	Formula 4 (F4)	Formula 5 (F5)
Ekstrak (gram)	1	2	1	3	2
Fosfatidilkolin (gram)	2	3	1	2	1
Etnanol 96% (mL)	50	50	50	50	50

Pembuatan formula fitosom dilakukan dengan menggunakan metode *solvent evaporation* atau metode hidrasi lapis tipis. Metode *solvent evaporation* ini terdiri dari 2 (dua) fase utama, yaitu evaporasi dan hidrasi dengan menggunakan aquabidestilata untuk memicu terjadinya pembentukan vesikel dan mengoptimalkan penjerapan. Hidrasi dengan fase air akan membuat vesikel mengembang dan membentuk gelembung, lalu senyawa polifenol yang larut pada fase air akan masuk ke dalam vesikel secara spontan dan terjerap dengan membentuk kompleks fitokonstituen-fosfolipid (15). Interaksi kimia antara fitokonstituen-fosfolipid terjadi dimana senyawa polifenol yang sifatnya polar akan terdistribusi dengan bantuan pembentukan ikatan hidrogen pada bagian bagian kepala (kolin) yang juga bersifat polar pada fosfatidilkolin. Sehingga adanya ikatan tersebut menunjukkan stabilitas yang cukup kuat.

Karakterisasi Fitosom

Formula fitosom dilakukan evaluasi meliputi efisiensi penjerapan, ukuran partikel, nilai indeks polidispersi, dan potensial zeta. Tujuan dilakukan karakterisasi efisiensi penjerapan adalah untuk menentukan presen jumlah senyawa terjerap dalam pembawa fitosom yang ditandai dari kadar polifenol sebagai kandungan senyawa utama. Adapun hasilnya adalah sebagai berikut:

Tabel 4. Persen efisiensi penjerapan

Formula (Ekstrak:Fosfatidilkolin)	% Efisiensi Penjerapan
F1 (1:2)	93,35 ± 1,97
F2 (2:3)	93,14 ± 1,10
F3 (1:1)	95,44 ± 1,20
F4 (3:2)	80,19 ± 1,17
F5 (2:1)	83,36 ± 1,82

Adapun hasil efisiensi penjerapan pada tabel diatas menunjukkan hasil yang berbeda. Hal tersebut menandakan bahwa perbandingan penggunaan ekstrak dan fosfatidilkolin dapat berpengaruh terhadap efisiensi penjerapan fitosom. Efisiensi penjerapan yang paling optimal dan baik terdapat pada formula 3 dengan perbandingan ekstrak:fosfatidilkolin adalah 1:1, yaitu sebesar 95,44 ± 1,20%. Efisiensi penjerapan pada formula yang menunjukkan potensi terbaik, yaitu paling mendekati nilai 100%. formula 3 dipilih sebagai formula umum fitosom untuk dilakukan karakterisasi lebih lanjut.

Evaluasi ukuran partikel, nilai polidispersi, dan potensial zeta dilakukan dengan alat *Particle Size Analyzer* (PSA). Adapun hasilnya adalah sebagai berikut:

Adapun hasil pada tabel diatas menunjukkan bahwa seluruh pengukuran telah memenuhi persyaratan yang telah dilakukan. Dimana ukuran partikel berada pada rentang antara 50 nm – 100 µm (16), nilai indeks polidispersi yang baik berada pada nilai <0,5 dimana dapat dikatakan seragam dan homogen (17), dan nilai potensial zeta dapat dikatakan stabil apabila lebih besar dari ±30 mV (18).

Tabel 5. Ukuran partikel, PDI, dan potensial zeta (F3)

Parameter	Hasil
Rata-Rata Ukuran Partikel	362,33 ± 37,32 nm
Rata-Rata Nilai Indeks Polidispersi	0,497 ± 0,04
Rata-Rata Potensial Zeta	-31,07 ± 0,91 mV

D. Kesimpulan

Berdasarkan pembahasan dalam penelitian ini, peneliti menyimpulkan beberapa hasil penelitian sebagai berikut:

1. Formula fitosom kulit kayu secang yang terbaik diperoleh pada perbandingan ekstrak dan fosfatidilkolin adalah 1:1 (Formula 3)
2. Fitosom tersebut memiliki karakteristik yang baik dengan nilai efisiensi penyerapan sebesar $95,44 \pm 1,20\%$, ukuran partikel sebesar $362,33 \pm 37,32$ nm, nilai indeks polidispersi sebesar $0,497 \pm 0,04$, dan potensial zeta sebesar $-31,07 \pm 0,91$ mV.

Acknowledge

Saya ucapkan terima kasih banyak kepada ibu apt. Sani Ega Priani, M.Si. selaku dosen pembimbing utama, kepada bapak apt. Gita Cahya Eka Darma, S.Farm., M.Si. selaku dosen pembimbing serta, dan kepada seluruh pihak-pihak terkait yang telah membantu keberhasilan dalam menyusun penelitian ini.

Daftar Pustaka

1. American Cancer Society. (2017). Cancer Treatment and Survivorship Facts and Figures 2016-2017, *American Cancer Society*, Atlanta.
- [1] GLOBOCAN. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries, *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, Vol. 71, No. 3:209–249.
- [2] Li, Liang-Qun; Li, Ming-Ming; Wang, Kou; Qin, Hong-Bo. (2013). Total synthesis of (\pm)-brazilin and formal synthesis of (\pm)-brazilein, (\pm)-brazilide A using m-CPB, *Tetrahedron Letters*, Vol. 54, No. 45: 6029–6031.
- [3] Arunkumar, Naik B., Fathima, N. H., Babu, K. S., dan Chandramati, S. P. (2018). In vitro studies data on anticancer activity of *Caesalpinia sappan* L. heartwood and leaf extracts on MCF7 and A549 cell lines, *Data in Brief*, Vol. 19, 868–877.
- [4] Nirmal, N.P., Mithun, S. R., Rangabhatla, G. S. V. P., Mehraj, A. (2015). Brazilin from *Caesalpinia Sappan* Heartwood and Its Pharmacological Activities: A Review, *Asian Pasific Journal Tropical Medicine*, Vol. 08, No. 06, 421-430.
- [5] Febriyenti, Suharti N., Lucida H., Husni E., Sedona, O. (2018). Karakterisasi dan Studi Aktivitas Antioksidan dari Ekstrak Etanol Secang (*Caesalpinia sappan* L.), *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, Vol. 5, No. 1: 23-27.
- [6] Amit, P., Tanwar Y.S., Rakesh S., dan Poojan P. (2013). Phytosome: Phytolipid Drug Delivery System for Improving Bioavailability of Herbal Drug, *Journal Of Pharmaceutical Science And Bioscientific Research (JPSBR)*, Vol. 02, No. 02, 51-57.
- [7] Lu, Mei, *et al.* (2019). Phyto-phospholipid Complexes (Phytosome): A Novel Strategy to Improve The Bioavailability of Active Constituents, *Asian Journal of Pharmaceutical Science*, Vol. 14, 265-274.

- [8] Joseph A. Kareparamban, Pravin H. Nikam, Aruna P Jadhav, Vilasrao J. Kadam. (2012). Phytosomes: A Novel approach in Herbal Drugs, *International Journal of Research in Pharmacy and and Chemistry*, Vol. 2, No. 2: 2231-2781.
- [9] Singh, Anupama, Saharan, Vikas Anand, Singh, Manjeet, & Bhandari, Anil. (2011). Phytosome: drug delivery system for polyphenolic phytoconstituents, *Iranian Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol. 7, No. 4: 209-219.
- [10] Hou Z, Li Y, Huang Y, Zhou C, Lin J, Wang Y, *et al.* (2013). Phytosomes loaded with mitomycin C-soybean phosphatidylcholine complex developed for drug delivery, *Molecular Pharmaceutics*, Vol. 10, No. 1: 90-101.
- [11] Hasrianti, Nurarramah, dan Nurasia. (2016). Pemanfaatan Ekstrak Bawang Merah dan Asam Asetat Sebagai Pengawet Alami Bakso, *Jurnal Dinamika*, Vol. 07, No. 01, 09-30.
- [12] Tursiman, Adriningsih P., dan Nofiani R. (2012). Total Fenol Fraksi Etil Asetat dari Buah Asam Kandis (*Garcinia dioica* Blume), *JKK*, Vol. 01, No. 01, 45-48.
- [13] Rollando dan Eva Monica. (2018). Penetapan Kandungan Fenolik Total dan Uji Aktivitas Antioksidan Fraksi Air Ekstrak Metanol Kulit Batang Faloak (*Sterculia Quadrifida* R.BR), *Scientia Jurnal Farmasi dan Kesehatan*, Vol. 08, No. 01, 29-36.
- [14] Maryana, Wina; Rachmawati, Heni; Mudhakhir, Dicky. (2016). Formation of Phytosome Containing Silymarin Using Thin Layer-Hydration Technique Aimed for Oral Delivery, *Materials Today: Proceedings*, Vol. 03, No. 03, 855–866.
- [15] Lu, Mei, *et al.* (2019). Phyto-phospholipid Complexes (Phytosome): A Novel Strategy to Improve The Bioavaibility of Active Constituents, *Asian Journal of Pharmaceutical Science*, Vol. 14, 265-274.
- [16] Husni, P., dan Puspitaningrum, K. (2017). Pengembangan Formula Nano-Fitosom Serbuk Liofilisasi Seduhan The Hitam (*Camella sinesis* L. Kuntze), *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science*, Vol. 4, No.3: 100-111.
- [17] Ikra, N., Esti, M., dan Rachmat, R. (2020). Uji Penetrasi Fitosom Ekstrak Etanol Daun Sembung serta Uji Aktivitas Antioksidan dengan Metode DPPH, *Syntax Literate: Jurnal Ilmiah Indonesia*, Vol. 05, No. 11, 1384-1394.
- [18] R, Fathan Said, Darma, Gita cahya Eka. (2021). *Formulasi Sediaan Cuka Buah Kopi Menggunakan Ragi (Saccharomyces cerevisiae) dan Bakteri (Acetobacter aceti)*. *Jurnal Riset Farmasi*. 1(1). 38-45.