



**PENENTUAN KONDISI EKSTRAKSI SENYAWA TOTAL FENOLIK  
DAUN BERENUK (*Crescentia cujete* L.) MENGGUNAKAN *Box Behnken*  
*Design***

**Skripsi**

**Untuk melengkapi syarat-syarat guna memperoleh gelar Sarjana Farmasi**

**Oleh:**

**FEDIANA AMANDA TANSYA**

**1804015218**

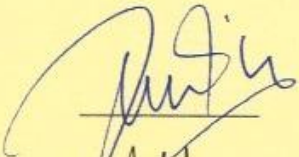
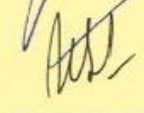


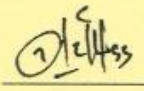
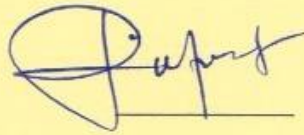


**PROGRAM STUDI FARMASI  
FAKULTAS FARMASI DAN SAINS  
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH PROF. DR. HAMKA  
JAKARTA  
2022**

Skripsi dengan Judul

**PENENTUAN KONDISI EKSTRAKSI SENYAWA TOTAL FENOLIK  
DAUN BERENUK (*Crescentia cujete* L.) MENGGUNAKAN *Box Behnken*  
Design**

Telah disusun dan dipertahankan di hadapan penguji oleh:  
**Fediana Amanda Tansya, NIM 1804015218**

	Tanda Tangan	Tanggal
<u>Ketua</u> Wakil Dekan I <b>Drs. apt. Inding Gusmayadi, M.Si.</b>		<u>12/12 22</u>
Penguji I <b>apt. Vera Ladeska, M.Farm.</b>		<u>21-11-2022</u>
Penguji II <b>apt. Agustin Yumita, M.Si.</b>		<u>19-11-2022.</u>
Pembimbing: Pembimbing I <b>apt. Landyyun Rahmawan Sjahid, M.Sc.</b>		<u>29-11-2022</u>
Pembimbing II <b>apt. Novia Delita, M.Farm</b>		<u>18-11-2022</u>
Mengetahui: Ketua Program Studi Farmasi <b>Dr. apt. Rini Prastiwi, M.Si.</b>		<u>29/11/2022</u>

Dinyatakan Lulus pada Tanggal: **28 Oktober 2022**

## ABSTRAK

### **PENENTUAN KONDISI EKSTRAKSI SENYAWA TOTAL FENOLIK DAUN BERENUK (*Crescentia cujete* L.) MENGGUNAKAN *Box Behnken Design***

**Fediana Amanda Tansya  
1804015218**

Berenuk (*Crescentia cujete* L.) merupakan tumbuhan yang tersebar luas pada daerah tropis yang memiliki potensi sebagai obat karena mengandung salah satu senyawa metabolit sekunder yakni fenolik. Untuk memperoleh senyawa fenolik dilakukan ekstraksi menggunakan metode *Ultrasound Assisted Extraction* (UAE) dengan bantuan gelombang ultrasonik. Faktor yang mempengaruhi senyawa metabolit sekunder dari suatu ekstrak yaitu waktu ekstraksi, konsentrasi etanol, dan rasio perbandingan sampel dan pelarut. Tujuan dari penelitian ini untuk mengetahui kondisi optimum ekstraksi senyawa total fenolik pada daun berenuk (*Crescentia cujete* L.) menggunakan *Box Behnken Design*. Hasil terbaik yang didapatkan pada penelitian ini yakni pada ekstrak daun berenuk konsentrasi 30% dalam waktu 24 menit dengan rasio 1:7,5 dengan kadar fenolik total sebesar 631,5 mgGAE/g.

**Kata kunci:** *Crescentia cujete* L., Fenolik, *Ultrasound Assisted Extraction* (UAE), *Box Behnken Design*

## KATA PENGANTAR

*Bismillahirrahmanirrahim*

*Alhamdulillah* puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat dan hidayah-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan skripsi dengan judul: **“PENENTUAN KONDISI EKSTRAKSI SENYAWA TOTAL FENOLIK DAUN BERENUK (*Crescentia cujete* L.) MENGGUNAKAN *Box Behnken Design*”**.

Penulis skripsi ini dimaksudkan untuk memenuhi tugas akhir sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana farmasi di Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA, Jakarta.

Dalam penyusunan skripsi ini, penulis banyak mendapatkan dorongan dari berbagai pihak. Pada kesempatan yang baik ini penulis mengucapkan terima kasih kepada yang terhormat:

1. Bapak Dr. apt. Hadi Sunaryo, M.Si. selaku Dekan Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA, Jakarta.
2. Bapak Drs. apt. Inding Gusmayadi, M.Si. selaku Wakil Dekan I Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA, Jakarta.
3. Ibu apt. Kori Yati, M.Farm. selaku Wakil Dekan II Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA, Jakarta.
4. Bapak apt. Kriana Effendi, M.Farm. selaku Wakil Dekan III Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA, Jakarta.
5. Bapak Anang Rohwiyono, M.Ag. selaku Wakil Dekan IV Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA, Jakarta.
6. Ibu Dr. apt. Rini Prastiwi, M.Si. selaku Ketua Program Studi Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA, Jakarta.
7. Bapak apt. Landyyun Rahmawan Sjahid, M.Sc. selaku Pembimbing I yang telah senantiasa membantu dan memberikan bimbingan yang sangat berarti sehingga skripsi ini dapat diselesaikan.
8. Ibu apt. Novia Delita, M.Farm. selaku Pembimbing II yang telah senantiasa membantu dan memberikan bimbingan yang sangat berarti sehingga skripsi ini dapat diselesaikan.
9. Ibu Tahyatul Bariroh, M.Biomed. selaku Pembimbing Akademik dan dosen yang telah memberikan ilmu dan masukan yang berguna selama penulisan skripsi ini.
10. Ayahanda Daru Wicahyo, S.Sn dan Ibunda Fetty Fatimah, S.Sn. selaku orang tua yang telah memberikan motivasi baik moril maupun materi serta doa yang tulus.
11. Kakakku Feditya Danangjaya dan Dina Rizkiyani serta adikku Fediano Hammam Akhyar yang selalu memberikan dukungan dan semangat sampai akhir. Tak lupa keponakan tersayang Farez Neil Alfarizki yang selalu menghibur dan Rhamal Amir, M.Farm selaku pendamping saya yang selalu memberikan dukungan baik moral maupun materi.
12. Kim Namjoon, Kim Seokjin, Min Yoongi, Jung Hoseok, Park Jimin, Kim Taehyung, Jeon Jungkook yang telah memberikan inspirasi positif kepada penulis.

13. Sahabatku Assyifa, Utami, Meriska, Anggiz, Herlizha, Febryna, Vegga, Miftah, Aisyah, dan Yudha yang telah berjuang bersama dan saling membantu selama penelitian.
14. Seluruh Dosen dan Karyawan FFS UHAMKA yang telah membantu.
15. Semua pihak yang tidak bisa disebutkan satu per satu yang telah banyak memberi dukungan, semangat dan menemani disaat suka maupun duka.

Penulis menyadari bahwa dalam penulisan skripsi ini masih memiliki kekurangan karena keterbatasan ilmu dan kemampuan penulis. Untuk itu saran dan kritik dari pembaca sangat diharapkan. Penulis berharap skripsi ini dapat bermanfaat bagi semua pihak.

Jakarta, Oktober 2022

Penulis

## DAFTAR ISI

	Hlm
<b>HALAMAN JUDUL</b>	<b>i</b>
<b>LEMBAR PENGESAHAN</b>	<b>ii</b>
<b>ABSTRAK</b>	<b>iii</b>
<b>KATA PENGANTAR</b>	<b>iv</b>
<b>DAFTAR ISI</b>	<b>vi</b>
<b>DAFTAR TABEL</b>	<b>viii</b>
<b>DAFTAR GAMBAR</b>	<b>ix</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b>	<b>x</b>
<b>PERNYATAAN TERTULIS (PLAGIARISME)</b>	<b>xi</b>
<b>BAB I PENDAHULUAN</b>	<b>1</b>
A. Latar Belakang	1
B. Permasalahan Penelitian	2
C. Tujuan Penelitian	2
D. Manfaat Penelitian	2
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b>	<b>3</b>
A. Landasan Teori	3
1. Deskripsi Tanaman Berenuk ( <i>Crescentia cujete</i> L.)	3
2. Ekstraksi	4
3. Senyawa Fenolik	5
4. <i>Box Behnken Design</i>	7
5. Analisis Pemilihan Model	8
B. Kerangka Berpikir	9
<b>BAB III METODOLOGI PENELITIAN</b>	<b>10</b>
A. Tempat dan Waktu Penelitian	10
1. Tempat Penelitian	10
2. Waktu Penelitian	10
B. Pola Penelitian	10
C. Metode Penelitian	10
1. Alat Penelitian	10
2. Bahan Penelitian	11
D. Prosedur Penelitian	11
1. Determinasi Tanaman	11
2. Pengumpulan Bahan	11
3. Pengolahan Simplisia	11
4. Ekstraksi	12
5. Penapisan Fitokimia secara Kualitatif	13
6. Pemeriksaan Karakteristik Mutu Ekstrak	15
7. Penetapan Kadar Fenolik Total	16
E. Analisis Data	18
F. Uji Konfirmasi Kondisi Optimal Kadar Fenolik	18
<b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN</b>	<b>19</b>
A. Determinasi Tanaman Daun Berenuk	19
B. Hasil Ekstraksi Daun Berenuk	19
C. Hasil Penapisan Fitokimia	22
D. Hasil Kadar Fenolik Ekstrak Daun Berenuk	26

E. Hasil Analisis Data dengan <i>Box Behnken Design</i>	28
1. Penentuan Model	28
2. Uji Analisis Variansi (ANOVA)	30
3. Hasil Diagnosis	32
4. Grafik Pengaruh Masing-masing Variabel terhadap Respon Kadar Fenolik Total	34
F. Data Verifikasi	38
G. Pemeriksaan Karakteristik Mutu Ekstrak	38
H. Konfirmasi Data	39
<b>BAB V SIMPULAN DAN SARAN</b>	<b>41</b>
A. Simpulan	41
B. Saran	41
<b>DAFTAR PUSTAKA</b>	<b>42</b>
<b>LAMPIRAN</b>	<b>48</b>

## DAFTAR TABEL

	<b>Hlm</b>
Tabel 1. Batas dan variabel bebas percobaan ekstraksi dengan ultrasonik	12
Tabel 2. Rancangan percobaan ekstraksi <i>Box-Behnken Design</i>	13
Tabel 3. Hasil Ekstraksi Daun Berenuk	20
Tabel 4. Hasil Pemeriksaan Organoleptik Ekstrak Daun Berenuk	21
Tabel 5. Hasil Penapisan Fitokimia Ekstrak Daun Berenuk	22
Tabel 6. Identifikasi Senyawa Fenolik dengan Kromatografi Lapis Tipis	25
Tabel 7. Profil Kromatografi Lapis Tipis Senyawa Fenolik dengan Pemanding	25
Tabel 8. Hasil Absorbansi Larutan Standar Asam Galat ( $\lambda$ 753 nm)	27
Tabel 9. Hasil Penetapan Kadar Fenolik Total Ekstrak Daun Berenuk	28
Tabel 10. Penentuan Model Berdasarkan <i>Sequential Sum of Square</i>	29
Tabel 11. Penentuan Model Berdasarkan <i>Lack of Fit</i>	29
Tabel 12. Penentuan Model Berdasarkan <i>Summary Statistics</i>	30
Tabel 13. Uji Analisis Variansi (ANOVA)	30
Tabel 14. Penyesuaian Model pada Respon Kadar Fenolik Total	30
Tabel 15. Penyesuaian R-Kuadrat Model pada Respon Kadar Fenolik Total	31
Tabel 16. Data Verifikasi yang disarankan Program Design Expert 13	38
Tabel 17. Hasil Uji Konfirmasi Data Ekstrak Daun Berenuk	39
Tabel 18. Uji Konfirmasi dengan Kromatografi Lapis Tipis	40
Tabel 19. Hasil Konfirmasi Data pada RSM	40



## DAFTAR GAMBAR

	<b>Hlm</b>
Gambar 1. Tanaman Berenuk ( <i>Crescentia cujete</i> L.)	3
Gambar 2. Reaksi Senyawa Fenol dan <i>Folin-Ciocalteu</i> Reagen	6
Gambar 3. Kurva Kalibrasi Asam Galat	27
Gambar 4. Plot <i>Normal Plot of Residuals</i>	32
Gambar 5. Plot <i>Leverage vs Run</i>	33
Gambar 6. Plot <i>Cook's Distance</i>	34
Gambar 7. Plot <i>Predicted vs Actual</i>	34
Gambar 8. Plot <i>Interaction</i> Respon Kadar Fenolik Total (a) konsentrasi etanol dan waktu (b) rasio sampel pelarut dan waktu (c) rasio sampel pelarut dan konsentrasi etanol	35
Gambar 9. Plot <i>Contour</i> Respon Kadar Fenolik Total (a) konsentrasi etanol dan waktu (b) rasio sampel pelarut dan waktu (c) rasio sampel pelarut dan konsentrasi etanol	36
Gambar 10. Plot 3D Dimensi Respon Kadar Fenolik Total (a) konsentrasi etanol dan waktu (b) rasio sampel pelarut dan waktu (c) rasio sampel pelarut dan konsentrasi etanol	37

## DAFTAR LAMPIRAN

		Hlm
Lampiran 1.	Skema Pola Penelitian	48
Lampiran 2.	Surat Determinasi Tanaman	49
Lampiran 3.	Perhitungan % Rendemen Ekstrak Daun Berenuk	50
Lampiran 4.	Hasil Penapisan Fitokimia	53
Lampiran 5.	Hasil Kromatografi Lapis Tipis	55
Lampiran 6.	Panjang Gelombang Maksimum Asam Galat	61
Lampiran 7.	<i>Operating Time</i>	62
Lampiran 8.	Kurva Kalibrasi Standar Asam Galat	63
Lampiran 9.	Perhitungan Kadar Fenolik Total	64
Lampiran 10.	Konfirmasi Data	70
Lampiran 11.	Sertifikat FeCl <sub>3</sub>	73
Lampiran 12.	Sertifikat Standar Asam Galat	74
Lampiran 13.	Sertifikat <i>Folin-Ciocalteu</i>	75
Lampiran 14.	Dokumentasi Penelitian	76

## PERNYATAAN TERTULIS

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : **Fediana Amanda Tansya**

NIM : **1804015218**

Dengan ini menyatakan bahwa hasil penelitian dalam skripsi ini **BEBAS dari unsur PLAGIARISME**. Apabila di kemudian hari ternyata pernyataan ini tidak benar maka dengan ini saya sebagai penulis naskah skripsi ini bersedia mendapatkan sanksi akademik sesuai ketentuan yang berlaku di UHAMKA.

Jakarta, 28 Oktober 2022

Penulis



**Fediana Amanda Tansya**

Mengetahui:

Pembimbing I



**apt. Landyyun Rahmawan Sjahid, M.Sc.**

Pembimbing II



**apt. Novia Delita, M.Farm.**

# BAB I

## PENDAHULUAN

### A. Latar Belakang

Daun berenuk (*Crescentia cujete* L.) merupakan tumbuhan yang berada pada daerah tropis. Tumbuhan ini asli dari negara Amerika Tengah, Kamerun serta beberapa negara bagian Afrika (Putri & Dyna, 2019). Di negara lain seperti Filipina, tumbuhan berenuk adalah minuman kesehatan yang sangat populer digunakan sebagai obat. Departemen kesehatan Filipina memberikan perhatian khusus pada tumbuhan tersebut, yang saat ini sedang diteliti penggunaannya sebagai obat alami untuk penyakit degeneratif seperti diabetes, kanker dan penurunan fungsi organ tubuh. Di negara lain pun berenuk telah diteliti keberagaman dan pemanfaatannya (Atmodjo, 2019).

Di Indonesia, berenuk dikenal dengan sebutan maja pahit. Eksplorasi tentang tumbuhan berenuk sangat sedikit, karena dianggap sebagai tumbuhan beracun dan berbahaya. Akibatnya tumbuhan ini ditebangi oleh masyarakat (Atmodjo, 2019). Secara empiris, tumbuhan ini dapat dimanfaatkan sebagai obat diare, anti radang dan obat luka. Berdasarkan riset yang dilakukan sebelumnya, daun berenuk (*Crescentia cujete* L.) mengandung senyawa metabolit sekunder yaitu alkaloid, flavonoid, fenolik dan steroid (Putri & Dyna, 2019).

Diantara senyawa metabolit sekunder yang terdapat dalam tumbuhan daun berenuk (*Crescentia cujete* L.) adalah fenolik. Komponen fenolik pada tumbuhan diketahui memiliki berbagai fungsi seperti pereduksi, penyumbang atom hidrogen sebagai antioksidan dan mereduksi pembentukan oksigen singlet (Rosidah *et al.*, 2017). Untuk mendapatkan senyawa metabolit sekunder ini adalah dengan dilakukannya proses ekstraksi. Proses ekstraksi secara umum dapat dilakukan metode non konvensional seperti *Ultrasound Assisted Extraction* (UAE) (Suhendar *et al.*, 2020).

*Ultrasound Assisted Extraction* (UAE) adalah metode yang sering digunakan untuk optimasi. Parameter yang digunakan saat optimasi menggunakan UAE yaitu frekuensi ultrasonik, suhu, konsentrasi pelarut, dan waktu. UAE telah diakui dalam beberapa riset sebagai metode yang baik dan cepat untuk mengekstraksi berbagai senyawa dari matriks alami (Hakim & Saputri, 2020).

Untuk mendapatkan kondisi optimum ekstraksi daun berenuk (*Crescentia cujete* L.) dapat dilakukan dengan menggunakan *Response Surface Methodology* (RSM). *Response Surface Methodology* menggunakan teknik matematis dan statistik untuk pemodelan dan menganalisis hasil eksperimen untuk menentukan parameter signifikan yang mempengaruhi pengoptimalan dari respon yang dihasilkan (Ahmad & Prabowo, 2020).

Berdasarkan penelitian Nofriza (2021), ekstrak daun berenuk (*Crescentia cujete* L.) belum mendapatkan hasil yang optimal untuk ekstrak senyawa fenolik menggunakan *Response Surface Methodology* dengan pendekatan *Central Composite Design* (CCD).

Selain metode *Central Composite Design* (CCD) yang dapat digunakan adalah *Box Behnken Design*. Metode *Box Behnken Design* banyak digunakan untuk mengoptimalkan beberapa parameter ekstraksi seperti waktu ekstraksi, suhu ekstraksi, jumlah ekstraksi, dan konsentrasi pelarut (Riswanto *et al.*, 2019). Keuntungan dari metode ini yaitu lebih efisien karena menggunakan jumlah variabel yang sama, tetapi juga meminimalkan biaya karena melibatkan lebih sedikit eksperimen (Nursal *et al.*, 2019).

Berdasarkan uraian di atas, maka penulis tertarik ingin meneliti tentang penentuan kondisi ekstraksi senyawa total fenolik daun berenuk (*Crescentia cujete* L.) menggunakan *Box Behnken Design*.

## **B. Permasalahan Penelitian**

Bagaimana kondisi optimum ekstraksi senyawa total fenolik pada ekstrak daun berenuk (*Crescentia cujete* L.) menggunakan *Box Behnken Design*.

## **C. Tujuan Penelitian**

Untuk mengetahui kondisi optimum ekstraksi senyawa total fenolik pada daun berenuk (*Crescentia cujete* L.) menggunakan *Box Behnken Design*.

## **D. Manfaat Penelitian**

1. Hasil penelitian dapat menambah informasi tentang ekstraksi senyawa total fenolik yang optimum pada daun berenuk (*Crescentia cujete* L.).
2. Hasil penelitian ini dapat menjadi literatur dalam pengembangan obat baru.

## DAFTAR PUSTAKA

- Ahmad, I., & Prabowo, W. C. (2020). Optimasi Metode Ekstraksi Berbantu Mikrowave dengan Pelarut Hijau (Asam Sitrat-Glukosa) terhadap Kadar Polifenol Total dari Daun Kadamba (*Mitragyna speciosa* Korth. Havil) menggunakan Response Surface Methodology. *Majalah Farmasi dan Farmakologi*, 24(1), Hlm. 11–16.
- Arel, A., Wardi, E. S., & Oktaviani, Y. (2018). Profil Metabolit Sekunder Ekstrak Daun Berenuk (*Crescentia Cujete* L.) dan Uji Sitotoksik dengan Metode Brine Shrimp Lethality Test. *Jurnal Katalisator*, 3(2), Hlm. 82-88.
- Arikalang, T. G., Sudewi, S., & Rorong, J. A. (2018). Optimasi dan Validasi Metode Analisis dalam Penentuan Kandungan Total Fenolik pada Ekstrak Daun Gedi Hijau (*Abelmoschus manihot* L.) yang Diukur dengan Spektrofotometer UV-Vis. *Jurnal Ilmiah Farmasi*, 7(3), Hlm. 14–21.
- Atmodjo, K. (2019). Keragaman dan Pemanfaatan Berenuk (*Crescentia cujete* L.) di Daerah Istimewa Yogyakarta. *Biota*, 4(3), Hlm. 116–123.
- Ayuchecaria, N., Saputera, M. M. A., & Niah, R. (2020). Penetapan Kadar Fenolik Total Ekstrak Batang Bajakah Tampala (*Spatholobus littoralis* Hassk.) menggunakan Spektrofotometri UV-Visible. *Jurnal Insan Farmasi Indonesia*, 3(1), Hlm. 132-141.
- Bezerra, M. A., Santelli, R. E., Oliveira, E. P., Villar, L. S., & Escalera, L. A. (2008). Response Surface Methodology (RSM) as a Tool for Optimization in Analytical Chemistry. *Talanta*, 76(5), Hlm. 965–977.
- Blainski, A., Lopes, G. C., & De Mello, J. C. P. (2013). Application and Analysis of the Folin Ciocalteu Method for the Determination of the Total Phenolic Content from *Limonium brasiliense* L. *Molecules*, 18(6), Hlm. 6852–6865.
- Depkes RI. (2000). *Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat*. Edisi IV. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Hlm. 31.
- Depkes RI. (2017). *Farmakope Herbal Indonesia*. Edisi II. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Hlm. 517-518.
- Diniyah, N., & Lee, S. H. (2020). Komposisi Senyawa Fenol dan Potensi Antioksidan dari Kacang-kacangan: Review. *Jurnal Agroteknologi*, 14(01), Hlm. 91–102.
- Endarini. (2016). *Farmakognosi dan Fitokimia*. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Hlm. 145.
- Fajriaty, I., Ih, H., & Setyaningrum, R. (2018). Skrining Fitokimia dan Analisis Kromatografi Lapis Tipis Ekstrak Etanol Daun Bintangur (*Calophyllum soulattri* Burm. F.). *Jurnal Pendidikan Informatika Dan Sains*, 7, Hlm. 54–67.

- Habibi, A. I., Firmansyah, R. A., & Setyawati, S. M. (2018). Skrining Fitokimia Ekstrak n-Heksan Korteks Batang Salam (*Syzygium polyanthum*). *Indonesian Journal of Chemical Science*, 7(1), Hlm. 1-4.
- Hakim, A. R., & Saputri, R. (2020). Narrative Review: Optimasi Etanol sebagai Pelarut Senyawa Flavonoid dan Fenolik. *Jurnal Surya Medica (JSM)*, 6(1), Hlm. 177–180.
- Hanani, E. (2015). *Analisis Fitokimia*. Jakarta: EGC. Hlm. 10-13.
- Harahap, I. S., Halimatussakdiah, & Amna, U. (2021). Skrining Fitokimia Ekstrak Daun Jeruk Lemon (*Citrus limon* L.) dari Kota Langsa Aceh. *Jurnal Kimia Sains Dan Terapan*, 3(1), Hlm. 19-23.
- Harborne, J. (1987). *Metode Fitokimia Penuntun Cara Modern Menganalisis Tumbuhan*, Terjemahan: Dr. Kosasih Padmawinata. Bandung: ITB. Hlm. 1,9,71.
- Hartanti, A. I., Permana, I. D. G. M., & Puspawati, G. A. K. D. (2021). Pengaruh Konsentrasi Etanol Pada Metode Ultrasonikasi Terhadap Aktivitas Antioksidan Ekstrak Daun Gonda (*Sphenoclea zeylanica*). *Jurnal Ilmu Dan Teknologi Pangan*, 10(2), Hlm. 163–171.
- Hartati, Suryani, I., Putri, S. E., & Hasyim, M. (2011). Uji Aktivitas Antimikroba Ekstrak Daun *Crescentia cujete* L terhadap *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* dan *Candida albicans*. *Research Institute of UNM*, Hlm. 425–427.
- Hasanah, U., Rosdiana, D., & Syaefudin. (2017). Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Kulit Batang dan Daun Berenuk (*Crescentia cujete* L.). *Current Biochemistry*, 4(1), Hlm. 1–14.
- Hasibuan, A. S., Edrianto, V., & Purba, N. (2020). Skrining Fitokimia Ekstrak Etanol Umbi Bawang Merah (*Allium cepa* L.). *Jurnal Farmasimed*, 2(2), Hlm. 45–49.
- Hasnaeni, Wisdawati, & Usman, S. (2019). Pengaruh Metode Ekstraksi Terhadap Rendemen dan Kadar Fenolik Ekstrak Tanaman Kayu Beta-Beta (*Lunasia amara* Blanco). *Jurnal Farmasi Galenika (Galenika Journal of Pharmacy) (e-Journal)*, 5(2), Hlm. 175-182.
- Hidayat, I. R., Zuhrotun, A., & Sopyan, I. (2021). Design-Expert Software sebagai Alat Optimasi Formulasi Sediaan Farmasi. *Majalah Farmasetika*, 6(1), Hlm. 99–120.
- Hinkelmann, K., & Jo, J. (1998). Linear trend-free Box – Behnken designs. *Journal of Statistical Planning and Inference*, 72, Hlm. 347–354.
- ITIS. (2021). *Crescentia cujete* L. [https://www.itis.gov/servlet/SingleRpt/SingleRpt?search\\_topic=TSN&search\\_value=34332#null](https://www.itis.gov/servlet/SingleRpt/SingleRpt?search_topic=TSN&search_value=34332#null). Diakses 19 November 2021.
- Jola, N. J. R., & Escobar, N. E. (2019). Profile of Plant Species in The Tropical Dry Forest of Tolima (Colombia) Exhibiting Anthelmintic Activity in Sheep.

*Pakistan Journal of Botany*, 51(5), Hlm. 1737–1744.

- Julianto. (2019). *Fitokimia Tinjauan Metabolit Sekunder dan Skrining Fitokimia*. Yogyakarta: Universitas Islam Indonesia. Hlm. 35.
- Kumalasari, E., Nararia, N. M., & Musiam, S. (2021). Penetapan Kadar Fenolik Total Ekstrak Etanol 70% dan Fraksi Etil Asetat Daun Bawang Dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr) dengan Metode Spektrofotometri UV-Vis. *Jurnal Insan Farmasi Indonesia*, 4(1), Hlm. 74-84.
- Kurnia, D., Rosliana, E., Juanda, D., & Nurochman, Z. (2020). Aktivitas Antioksidan dan Penetapan Kadar Fenol Total Dari Mikroalga Laut *Chlorella vulgaris*. *Jurnal Kimia Riset*, 5(1), Hlm. 14-21.
- Liu, Y., She, X. R., Huang, J. B., Liu, M. C., & Zhan, M. E. (2018). Ultrasonic Extraction of Phenolic Compounds from *Phyllanthus urinaria*: Optimization Model and Antioxidant Activity. *Food Science and Technology*, 38, Hlm. 286–293.
- Lu, Z., Wang, Q., Wang, B., Liu, J., & Dou, F. (2020). Process Optimization of Nuciferine with Cellulase Auxiliary Ultrasonic Assisted Extraction from Leaves of *Nelumbo nucifera* Using Response Surface Methodology. *Journal of Physics: Conference Series*, 1649(1), Hlm. 1-6.
- Maleta, H. S., Indrawati, R., Limantara, L., & Brotosudarmo, T. H. P. (2018). Ragam Metode Ekstraksi Karotenoid dari Sumber Tumbuhan dalam Dekade Terakhir (Telaah Literatur). *Jurnal Rekayasa Kimia & Lingkungan*, 13(1), Hlm. 40–50.
- Margaretta, S., Handayani, S., Indraswati, N., & Hindarso, H. (2011). Ekstraksi Senyawa Phenolic *Pandanus amaryllifolius* roxb. sebagai Antioksidan Alami. *Journal Wima*, 10(1), Hlm. 21-30.
- Marliana, S. D., Suryanti, V., & Suyono. (2005). Skrining Fitokimia dan Analisis Kromatografi Lapis Tipis Komponen Kimia Buah Labu Siam (*Sechium edule* Jacq . Swartz .) dalam Ekstrak Etanol. *Biofarmasi*, 3(1), Hlm. 26-31.
- Marsela, S. (2016). Uji Efektivitas Gel Ekstrak Etanol 70% Daun Berenuk (*Crescentia cujete* L.) dalam Penyembuhan Luka Bakar pada Tikus Putih Jantan. *Skripsi*. Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA, Jakarta: Hlm. 27.
- Marsuki. (2019). *Profil Keanekaragaman Hayati*. DIKPLHD. Sulawesi Selatan: Gowa. Hlm. 158.
- Montgomery. (2013). *Design and Analysis of Experiments Eighth Edition*. John Wiley & Sons, Inc. New York: Hlm. 479.
- Montgomery, D. (2001). *Design and Analysis of Experiments 5th Edition*. John Wiley & Sons, Inc. New York: Hlm. 427.
- Mukhriani, M., Rusdi, M., Arsul, M. I., Sugiarna, R., & Farhan, N. (2019). Kadar Fenolik dan Flavonoid Total Ekstrak Etanol Daun Anggur (*Vitis vinifera* L.). *Ad-Dawaa' Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2(2), Hlm. 95–102.



- Ningrum, H. T. R., Hidayah, D. R., Larassati, F., & Wisanti. (2019). Efektivitas Ekstrak Daun Maja (*Crescentia Cujete L.*) Sebagai Antibakteri Pada Bakteri *E. coli* dan *S. aureus*. *Proceeding Biology Education Conference*, 16(1), Hlm. 285–287.
- Nofriza. (2021). Optimasi Konsentrasi Pelarut dan Lama Ekstraksi Daun Berenuk (*Crescentia cujete L.*) terhadap Kadar Fenolik Total Menggunakan Response Surface Methodology. *Skripsi*. Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof. DR.HAMKA, Jakarta: Hlm. 34.
- Nurmiah, S., Syarief, R., Sukarno, S., Peranginangin, R., & Nurmata, B. (2013). Aplikasi Response Surface Methodology Pada Optimalisasi Kondisi Proses Pengolahan Alkali Treated Cottonii (ATC). *Jurnal Pascapanen Dan Bioteknologi Kelautan Dan Perikanan*, 8(1), Hlm. 9-22.
- Nursal, F. K., Sumirtapura, Y. C., Suciati, T., & Kartasasmita, R. E. (2019). Optimasi Nanoemulsi Natrium Askorbil Fosfat melalui Pendekatan Design of Experiment (Metode Box Behnken). *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 6(3), Hlm. 228–236.
- Pandey, A., & Tripathi, S. (2014). Concept of Standardization, Extraction and Pre Phytochemical Screening Strategies for Herbal Drug. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry JPP*, 2(5), Hlm. 115–119.
- Putra, A. R. (2015). Pengaruh Waktu Inkubasi dan Kecepatan Agitasi dari *Bacillus subtilis* dengan Response Surface Methodology (RSM) untuk Memproduksi Enzim Xilanase. *Skripsi*. Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA, Jakarta: Hlm. 24.
- Putri, V. D., & Dyna, F. (2019). Standarisasi Ganyong (*Canna edulis ker*) Sebagai Pangan Alternatif Pasien Diabetes Mellitus. *Jurnal Katalisator*, 4(2), Hlm. 111–118.
- Rahman, O. F. (2018). Optimasi Ekstraksi Pewarna Alami dari Daun Alpukat (*Persea americana* Mill) Menggunakan Metode Response Surface Methodology (RSM) (Kajian Rasio Bahan Baku Terhadap Pelarut, Lama Ekstraksi dan Suhu Ekstraksi). *Skripsi*. Fakultas Teknologi Pertanian Universitas Brawijaya, Malang: Hlm. 41-42.
- Ramadanil, Damry, Rusdi, Hamzah, B., & Zubair, M. S. (2019). Traditional Usages and Phytochemical Screenings of Selected Zingiberaceae from Central Sulawesi, Indonesia. *Pharmacognosy Journal*, 11(3), Hlm. 505–510.
- Rattanasombat, S., & Sangwichien, C. (2011). Saponin Extraction from *Gymnema inodorum* Decne Using Ultrasound Extraction Technique. *TICHE International Conference*, Hlm. 2.
- Ridwanuloh, D., Kurniasih, S., Nurohmah, R. (2021). Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Buah Berenuk (*Crescentia cujete L.*) terhadap Bakteri *Staphylococcus Aureus* dan *Eschericia Coli*. 6(1), Hlm. 60–69.
- Rifai, G., Widarta, I. W. R., & Nocianitri, K. A. (2018). Pengaruh Jenis Pelarut dan Rasio Bahan dengan Pelarut Terhadap Kandungan Senyawa Fenolik dan

Aktivitas Antioksidan Ekstrak Biji Alpukat (*Persea Americana* Mill.). *Jurnal Ilmu Dan Teknologi Pangan (ITEPA)*, 7(2), Hlm. 22-32.

- Riswanto, F. D. O., Rohman, A., Pramono, S., & Marono, S. (2019). Application of Response Surface Methodology as Mathematical and Statistical Tools in Natural Product Research. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 9(10), Hlm. 125–133.
- Rosidah, I., Zainuddin, Mufidah, R., Bahua, H., & Saprudin, M. (2017). Optimasi Kondisi Ekstraksi Senyawa Total Fenolik Buah Labu Siam (*Sechium edule* (Jacq.) Sw.) Menggunakan Response Surface Methodology. *Media Litbangkes*, 27(2), Hlm. 78–88.
- Rosidah, I., Zainuddin, Agustini, K., Bunga, O., & Pudjiastuti, L. (2020). Standardisasi Ekstrak Etanol 70% Buah Labu Siam (*Sechium edule* (Jacq.) Sw.). *Farmasains : Jurnal Ilmiah Ilmu Kefarmasian*, 7(1), Hlm. 13–20.
- Salim, S. A., Saputri, F. A., Saptarini, N. M., & Levita, J. (2020). Review Artikel: Kelebihan dan Keterbatasan Pereaksi Folin-Ciocalteu dalam Penentuan Kadar Fenol Total pada Tanaman. *Farmaka*, 18(1), Hlm. 46–57.
- Sheoran, S., Panda, B. P., Admane, P. S., Panda, A. K., & Wajid, S. (2014). Ultrasound Assisted Extraction of Gymnemic Acids from *Gymnema sylvestre* Leaves and its Effect on Insulin-producing RINm-5F  $\beta$  Cell Lines. *Phytochemical Analysis*, 26(2), Hlm. 1-8.
- Siddiqui, N., Rauf, A., Latif, A., & Mahmood, Z. (2017). Spectrophotometric Determination of The Total Phenolic Content and Spectral Fluorescence of The Herbal Unani drug Gul-e-Zoofa (*Nepeta bracteata* Benth). *Journal of Taibah University Medical Sciences*, 12(4), Hlm. 1–4.
- Spolaore, P., Cassan, C. J., Duran, E., & Isambert, A. (2006). Optimization of *Nannochloropsis oculata* growth using The Response Surface Method. *Journal of Chemical Technology & Biotechnology*, 81, Hlm. 1049-1056.
- Suhendar, U., Utami, N. F., Sutanto, D., & Nurdayanty, S. M. (2020). Pengaruh Berbagai Metode Ekstraksi pada Penentuan Kadar Flavonoid Ekstrak Etanol Daun Iler (*Plectranthus scutellarioides*). *Fitofarmaka: Jurnal Ilmiah Farmasi*, 10(1), Hlm. 76–83.
- Sulistyarini, I., Sari, D. A., & Wicaksono, T. A. (2020). Skrining Fitokimia Senyawa Metabolit Sekunder Batang Buah Naga (*Hylocereus polyrhizus*). *Jurnal Ilmiah Cendekia Eksakta*, 5(1), Hlm. 56-62.
- Sulistyawati, D., Wiryosoendjojo, K., & Puspawati, N. (2019). Uji Aktivitas Antijamur Ekstrak Etanolik Daun dan Daging Buah Berenuk (*Crescentia cujete*, Linn.) terhadap *Candida albicans* ATCC 1023 A. *Biomedika*, 12(02), Hlm. 217–227.
- Tanhaei, B., Moghaddam, A. Z., Ayati, A., Deymeh, F., & Sillanpää, M. (2017). Response Surface Methodology Approach for Optimization of Methyl Orange Adsorptive Removal by Magnetic chitosan nanocomposite. *Macedonian Journal of Chemistry and Chemical Engineering*, 36(1), Hlm.

143-151.

- Tian, C., Chang, Y., Wang, R., Kang, Z., Wang, Q., Tong, Z., Zhou, A., Cui, C., & Liu, M. (2021). Optimization of Ultrasound Extraction of *Tribulus terrestris* L. Leaves Saponins and their HPLC-DAD-ESI-MSn profiling, Anti-Inflammatory Activity and Mechanism in vitro and in vivo. *Journal of Ethnopharmacology*, 278, Hlm. 1-13.
- Wahidah, S. W., Fadhilah, K. N., Nahhar, H., Afifah, S. N., & Sri, N. (2021). Uji Skrining Fitokimia dari Amilum Familia Zingiberaceae. *Jurnal Buana Farma*, 1(2), Hlm. 5–8.
- Wang, C., Li, Y., Yao, L., Wu, G., Chang, J., Shu, C., & Chen, M. (2014). Optimization of Ultrasonic Assisted Extraction of Flavonoid from *Portulaca oleracea* L. by Response Surface Methodology and Chemical Composition Analysis. *Journal of the Korean Society for Applied Biological Chemistry*, 57(5), Hlm. 647-653.
- Wijayanti, I. E. (2016). Perbandingan Optimasi Biosensor Antioksidan Menggunakan Ekstrak dan Enzim Murni Superoksida Dismutase. *Kimia dan Pendidikan*, 1(1), Hlm. 1–13.
- Wiradiestia. (2018). Optimasi Ekstraksi Senyawa Fitokimia dari Temulawak menggunakan Fluida CO2 Superkritis dan Ethanol Sebagai Entrainer dengan Metodologi Respon Permukaan Box Behnken Design (BBD). *Skripsi*. Fakultas Teknologi Industri Institut Teknologi Sepuluh Nopember, Surabaya: Hlm. 15-16.
- Yanti, S., & Vera, Y. (2019). Skrining Fitokimia Ekstrak Daun Belimbing Wuluh (*Averrhoa Bilimbi*). *Jurnal Kesehatan Ilmiah Indonesia (Indonesian Health Scientific Journal)*, 4(2), Hlm. 41–46.