

**Skripsi**

**FORMULASI, UJI STABILITAS DAN UJI IRITASI GEL EKSTRAK  
ETANOL DAUN JERUK NIPIS (*Citrus auratifolia*)**

Disusun Guna Memenuhi Sebagian Syarat Dalam Mencapai Gelar Sarjana  
di Program Studi S1 Farmasi Fakultas Ilmu-Ilmu Kesehatan  
Universitas Alma Ata



**Universitas  
Alma Ata**  
The Globe Inspiring University

**Oleh:**

**Nafi'atun**

**180300182**

**PROGRAM STUDI SARJANA FARMASI  
FAKULTAS ILMU-ILMU KESEHATAN  
UNIVERSITAS ALMA ATA**

**2023**

## INTISARI

Daun jeruk nipis (*Citrus aurantifolia*) secara empiris berkhasiat sebagai antibakteri, antioksidan, antivirus, antiradang dan analgesik. Sehingga daun jeruk nipis berpotensi dikembangkan menjadi obat tradisional. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui kestabilan gel dan melakukan uji iritasi dari sediaan Gel Ekstrak Etanol Daun Jeruk Nipis (*Citrus aurantifolia*). Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorium dengan sampel yang digunakan yaitu daun jeruk nipis. Ekstrak Daun Jeruk Nipis (*Citrus aurantifolia*) dibuat dengan proses maserasi selama 3 hari dengan pelarut etanol 70% dan remaserasi 1 kali selama 1 hari. Sediaan gel dibuat dalam tiga formula dengan konsentrasi zat aktif yang berbeda yaitu 2% (b/b), 4% (b/b), 6% (b/b) dan HPMC sebagai *gelling agent*. Evaluasi sifat fisik gel dan uji stabilitas *freeze thaw cycling* meliputi uji organoleptik, uji homogenitas, uji daya sebar, uji daya lekat dan uji pH setelah itu gel dilakukan uji stabilitas *freeze thaw cycling* dan uji iritasi pada hewan kelinci *New Zealand*. Hasil evaluasi sifat fisik yang didapatkan dari sediaan gel ekstrak etanol daun jeruk nipis yaitu memenuhi persyaratan meliputi organoleptik, homogenitas, pH, daya lekat, daya sebar serta uji stabilitas *freeze thaw cycling* dan uji iritasi pada hewan uji kelinci. Sediaan gel ekstrak etanol daun jeruk nipis formulasi 1, 2, dan 3 dengan perbedaan konsentrasi *gelling agent* dinyatakan stabil. Sediaan gel ekstrak etanol daun jeruk nipis tidak menimbulkan iritasi pada punggung kelinci *New Zealand* dan daun jeruk nipis dapat diformulasikan dalam sediaan gel.

**Kata Kunci :** Daun jeruk nipis (*Citrus aurantifolia*), gel, stabilitas, iritasi, *freeze thaw cycling*.

## ABSTRACT

Lime leaves (*Citrus aurantifolia*) are empirically effective as an antibacterial, antioxidant, antiviral, anti-inflammatory and analgesic agent. It also potential to be developed as traditional medicine. The objective of the study was to investigate the stability of gel and to perform an irritation test for gel formula of extract ethanolic lime leaves (*Citrus aurantifolia*). This study is an experimental laboratory that used lime leaves as a sample. Extract ethanolic lime leaves (*Citrus aurantifolia*) made through maceration process for 3 days with 70% ethanol and re-macerated once in a day. Gel formulated into three formulation with various concentration namely 2% (w/w), 4% (w/w), and 6% (w/w) and HPMC as gelling agent. Physical evaluation such as organoleptic, homogeneity test, spread test, and adhesion was carried out before freeze thaw cycling method, after that the irritation testing in New Zealand rabbit performed. The results based on physical evaluation of extract ethanolic lime leaves (*Citrus aurantifolia*) which include organoleptic, homogeneity test, spread test, and adhesion also stability test with freeze thaw cycling method and irritation test in animal showed that all formulas had met the required standard parameters. There were no significantly different of formula 1, 2, and 3 affected by various concentration of gelling agent recognized as stable formulation. Gel formulation of extract ethanolic lime leaves (*Citrus aurantifolia*) tested in New Zealand rabbit showed that there was no irritation effect, so lime leaves can be formulated into gel formulation.

**Keyword :** freeze thaw cycling, gel, irritation, lime leaves (*Citrus aurantifolia*), stabilit

# BAB I

## PENDAHULUAN

### A. Latar Belakang

Perkembangan penggunaan obat-obatan tradisional seiring berjalannya waktu, serta berkembangnya pengetahuan maka ditemukanlah sediaan topikal yang lebih modern seperti sediaan yang berbentuk gel, khususnya dari tanaman yang digunakan sebagai pengobatan. Formulasi gel mengandung air yang memiliki efek mendinginkan, menenangkan, melembabkan, mudah digunakan, mudah meresap kedalam kulit dan memudahkan pencuciannya dengan air yang baik (1). Salah satu tumbuhan yang memiliki potensi untuk dikembangkan sebagai obat herbal adalah daun jeruk nipis (*Citrus aurantifolia*) yang mempunyai beberapa aktivitas biologis antara lain antibakteri, antioksidan, antivirus, antiradang dan memiliki aktivitas analgesik (2). Zat aktif yang berperan sebagai bakteri pada minyak atsiri daun jeruk nipis (*Citrus aurantifolia*) adalah senyawa golongan terpena sedangkan senyawa flavonoid seperti fenolik dan kuersetin terdapat pada daun jeruk nipis (*Citrus aurantifolia*) memiliki fungsi sebagai antioksidan (3).

Bentuk sediaan farmasi yang biasa digunakan untuk perawatan kulit adalah gel (4). Formulasi sediaan gel membutuhkan senyawa basis atau *gelling agent* sebagai bahan pembentuk gel yang merupakan faktor kritis untuk mempengaruhi sifat fisik gel yang dihasilkan. Jenis dari *gelling*

*agent* ada berbagai macam diantaranya yaitu carbomer, CMC-Na, dan tragakan (5).

Sediaan gel memiliki basis pembentuk gel yang mempunyai kemampuan melembabkan sehingga menciptakan efek sejuk yang baik digunakan saat cuaca panas, memberikan efek melembutkan, dapat menghilangkan garis dan kerutan, mudah berpenetrasi pada kulit serta mencegah terjadinya iritasi (6). Iritasi merupakan reaksi kulit lokal yang disebabkan oleh reaksi kulit setelah terpapar bahan kimia sehingga menyebabkan peradangan atau luka. Eritema dan urtika adalah jenis iritasi (7). Eritema merupakan peradangan kulit yang dapat berupa warna kemerahan yang disertai nyeri otot dan sendi. Edema merupakan pembengkakan yang disebabkan oleh penumpukan cairan pada jaringan tubuh (8).

Sediaan gel dievaluasi dengan tujuan agar sediaan memenuhi persyaratan yang meliputi uji organoleptik, uji pH, uji daya sebar, uji daya lekat, uji viskositas, uji stabilitas, dan uji iritasi (9). Pembuatan sediaan gel harus dilakukan evaluasi seperti stabilitas gel dengan salah satu metodenya *Freeze Thaw Cycling*. Pentingnya uji stabilitas adalah untuk memastikan kualitas, keamanan, serta manfaat sediaan gel dan melihat stabil tidaknya dalam penyimpanan (10). Pengujian uji stabilitas dengan metode *Freeze Thaw Cycling* dipilih karena termasuk uji dipercepat dalam waktu penyimpanan dan pengamatan (11). Penelitian ini merujuk pada penelitian kualitatif yang bertujuan untuk uji stabilitas dengan metode *Freeze Thaw*

*Cycling* dan uji iritasi menggunakan pengamatan melalui hewan percobaan yaitu kelinci *New Zealand*.

## **B. Rumusan Masalah**

1. Apakah ekstrak etanol daun jeruk nipis (*Citrus aurantifolia*) dapat diformulasikan dengan basis HPMC dalam bentuk sediaan gel ?
2. Formulasi manakah yang stabil dengan menggunakan metode *freeze thaw cycling* pada berbagai variasi konsentrasi ekstrak ?
3. Apakah sediaan gel ekstrak etanol daun jeruk nipis (*Citrus aurantifolia*) menyebabkan iritasi pada hewan uji ?

## **C. Tujuan Penelitian**

### **1. Tujuan Umum**

Tujuan umum penelitian ini adalah untuk membuat formulasi sediaan gel ekstrak etanol daun jeruk nipis (*Citrus aurantifolia*).

### **2. Tujuan Khusus**

Tujuan khusus penelitian ini adalah sebagai berikut :

- a. Untuk mengkaji ekstrak etanol daun jeruk nipis (*Citrus aurantifolia*) yang diformulasikan dengan basis HPMC dalam bentuk sediaan gel.
- b. Untuk mengkaji kestabilan dari sediaan gel ekstrak etanol daun jeruk nipis (*Citrus aurantifolia*) dengan menggunakan metode *freeze thaw cycling* pada berbagai variasi konsentrasi ekstrak.

- c. Untuk mengkaji hasil uji iritasi sediaan gel ekstrak etanol daun jeruk nipis (*Citrus aurantifolia*) pada hewan uji kelinci *New Zealand*.

#### **D. Manfaat Penelitian**

##### **1. Manfaat Teoritis**

Hasil penelitian ini secara teoritis sebagai data ilmiah yang dapat digunakan masyarakat untuk mengetahui manfaat dan khasiat dari daun jeruk nipis (*Citrus aurantifolia*) mengenai sediaan yang tidak mengiritasi kulit.

##### **2. Manfaat Praktis**

Hasil penelitian ini dapat dijadikan sebagai alternatif produk farmasi yang berasal dari bahan alam yang dapat diformulasikan menjadi sediaan gel.

## E. Keaslian Penelitian

**Tabel 1.** Keaslian Penelitian

<b>Nama peneliti (Tahun)</b>	<b>Judul</b>	<b>Hasil</b>	<b>Persamaan</b>	<b>Pertbedaan</b>
Bayu Tri Andika <i>et al</i> (2021) (12)	Uji Aktivitas Antioksidan dan Formulasi Gel Ekstrak Etanol Daun Jeruk Nipis ( <i>Citrus aurantifolia</i> )	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Hasil menunjukkan uji aktivitas antioksidan diperoleh nilai konsentrasi IC<sub>50</sub> 60,34 ppm</li> <li>2. Evaluasi daya sebar diperoleh hasil 5,5,4 cm, pH sebesar 5,1 5,8 dan viskositas sebesar 4,44-6,32 P.s.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ekstraksi menggunakan maserasi</li> <li>2. Evaluasi sifat fisik gel</li> <li>3. Zat aktif yang digunakan yaitu daun jeruk nipis</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Penelitian terdahulu gelling agent yang digunakan adalah karbopol 940 sedangkan penelitian ini gelling agent yang digunakan adalah HPMC</li> <li>2. Konsentrasi pelarut yang digunakan</li> </ol>
Yunita Listiani Imanda <i>et al</i> (2017) (13)	Efek Hipoglikemik Ekstrak Etanol Daun Jeruk Nipis ( <i>Citrus aurantifolia</i> {Christm.} Swingle) pada Tikus dan yang Diberi Diet Tinggi Lemak dan Glukosa	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Hasil menunjukkan presentase penurunan kadar glukosa darah sebesar 24,75%</li> <li>2. Hasil analisis statistik Anova One Way pada perlakuan kontrol negatif yaitu (p&lt;0,05)</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ekstraksi yang digunakan maserasi</li> <li>2. Zat aktif yang digunakan yaitu daun jeruk nipis</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Penelitian terdahulu pembuatan pakan diet tinggi lemak dan glukosa sedangkan penelitian ini pembuatan formulasi gel dengan gelling agent yang digunakan yaitu HPMC</li> <li>2. Pelarut yang digunakan berbeda</li> </ol>



Nama peneliti (Tahun)	Judul	Hasil	Persamaan	Perbedaan
Nurhayana <i>et al</i> (2022) (14)	Formulasi dan Uji Stabilitas Fisik Sediaan Masker Gel Ekstrak Daun Jeruk Purut ( <i>Citrus hystrix</i> D.C)	1. Masker gel memenuhi syarat dan stabil dalam penyimpanan yaitu pada formulasi 3 dengan konsentrasi PVA 15%	1. Uji stabilitas diresep pada suhu 25°C dan 40°C 2. Metode ekstraksi yang digunakan adalah maserasi 3. Evaluasi sifat fisik gel	1. Sampel yang digunakan pada penelitian terdahulu berupa ekstrak daun jeruk purut, sedangkan pada penelitian yang akan dilakukan oleh peneliti yaitu ekstrak etanol daun jeruk nipis 2. Perbedaan pelarut etanol 96%
Nurul auliasari <i>et al</i> (2020) (15)	Formulasi dan Evaluasi Gel Antioksidan Fraksi Ekstrak Kulit Jeruk Nipis ( <i>Citrus aurantifolia</i> (Christm.) Swingle)	1. Fraksi etil asetat digunakan sebagai fraksi aktif dengan nilai IC <sub>50</sub> 47,33 ppm dan dapat diformulasikan menjadi sediaan gel yang stabil 2. Hasil pH yang didapatkan 4,5–5,5	1. Metode ekstraksi yang digunakan adalah maserasi 2. Evaluasi sifat fisik Gel	1. Sampel yang digunakan pada penelitian terdahulu berupa ekstrak kulit jeruk nipis, sedangkan penelitian yang akan dilakukan oleh peneliti yaitu ekstrak etanol daun jeruk nipis ( <i>Citrus aurantifolia</i> ) 2. Pelarut yang digunakan adalah etanol 96%

## DAFTAR PUSTAKA

1. Sutriningsih, Zuraida S, Marhamah. Formulasi dan uji iritasi gel antibakteri dari ekstrak etanol daun belimbing wuluh ( *Averrhoa bilimbi* Linn ) terhadap bakteri *Staphylococcus aureus* dan *Pseudomonas aeruginosa*. Sains dan Teknol. 2018;2(1):1–9.
2. Ekawati ER. Pemanfaatan kulit buah jeruk nipis (*Citrus aurantifolia*) sebagai larvasida *Aedes aegypti*. INSTAR III. Biota. 2017;3(1):1.
3. Rahma Kurnia Lestari EK, Yuwono. Efektivitas jeruk nipis ( *Citrus aurantifolia* Swingle ) sebagai zat antiseptik pada cuci tangan. J Kedokt dan Kesehat. 2018;5(2):55–55.
4. Brenda F. Lengkoan, Paulina V.Y. Yamelan AY. Formulasi Dan Uji Efektivitas Sediaan Gel Ekstrak Bunga Pacar Air ( *Impatiens Balsamina* L . ) Sebagai Antiseptik Tangan. J Ilm Farm. 2017;5(4):2302–493.
5. Dyera Forestriana, Muhammad Surur Fahmi ANF. Pengaruh Jenis dan Konsentrasi Gelling Agent pada Karakteristik Formula Gel Antiseptik Ekstrak Etanol 70% Kulit Buah Pisang Ambon. J Ilmu Kefarmasian. 2020;1(2715–5943):2715–5277.
6. Yaslianti ER, Bachtiar BM, Suniarti DF, Sudjiatmo AB. Standardisasi farmasitikal bahan alam menjadi fitofarmaka untuk pengembangan obat tradisional indonesia. Dentika Dent J. 2016;19(2):179–85.
7. Ermawati N. Uji Iritasi Sediaan Gel Antijerawat Fraksi Larut Etil Asetat Ekstrak Etanol Daun Binahong (*Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis) Pada Kelinci. J Chem Inf Model. 2013;01(01):1689–99.
8. Dewantara IGNA, Prasetia IGNJA, Putri NNTAN, Arsana DAMIPS, Prabayanti NPM. Uji eritema dan edema secara In- Vivo pada Natrium lauril sulfat 10%. J Farm Udayana. 2015;4(2):25–8.
9. Rosida, Hamid Barru Hakam Fajar Sidiq IP, Apriliyanti. Evaluasi Sifat Fisik Dan Uji Iritasi Gel Ekstrak Kulit Buah Pisang (*Musa acuminata* Colla). J Curr Pharm Sci. 2018;2(1):2598–2095.
10. Yandian Rasyadi, Diana Agustiin, Gina Aulia, Selvi Merwanta DH. Formulasi Lip Balm Ekstrak Etanol Bunga Kecombrang (*Eclingera elatior* (Jack)) dan Uji Stabilitas Menggunakan Metode Freeze and Thaw. Parapemikir J Ilm Farm. 2021;10(2):54–61.

11. Nutrisia Aquariushinta Sayuti. Formulasi dan Uji Stabilitas Fisik Sediaan Gel Ekstrak Daun Ketepeng Cina (*Cassia alata L.*). *J Kefarmasian Indones.* 2015;5(2):74–82.
12. Bayu Tri Andika, Dewi Rahmawati HK. Uji Aktivitas Antioksidan dan Formulasi Gel Ekstrak Etanol Daun Jeruk Nipis (*Citrus aurantifolia*). *Proceeding Mulawarman Pharm Cong.* [Internet]. 2021;(2614.4778):25–30. Available from: <https://prosiding.farmasi.unmul.ac.id/index.php/mpc/article/view/547/469>
13. Yunita Listiani Imanda PL. Efek Hipoglikemik Ekstrak Etanol Daun Jeruk Nipis (*Citrus aurantifolia* (Christm.) Swingle) pada Tikus yang Diberi Diet Tinggi Lemak dan Glukosa. *Syifa' Med J Kedokt dan Kesehat.* 2017;8(1):37–45.
14. Nurhayana, Hendra Stevani, Hesty Setiawati, Ratnasari Dwi. Formulasi dan uji stabilitas fisik sediaan masker gel ekstrak daun jeruk purut (*Citrus hystrix D.C.*). *Media Farm Poltekkes Makassar.* 2022;18(1).
15. Auliasari N, Siaumtias FF. Formulasi dan Evaluasi Gel Antioksidan Fraksi Ekstrak Kulit Jeruk Nipis (*Citrus aurantifolia* (Christm.) Swingle) Formulation and Evaluation of Antioxidant Gel Formulated from Fractions of Lime (*Citrus aurantiifolia* (Christm.) Swingle) Peel Extract. *Pharm J Farm Indones (Pharmaceutical J Indones.* 2020;17(02):407–14.
16. Razak A, Djamal A, Revilla G. Uji Daya Hambat Air Perasan Buah Jeruk Nipis (*Citrus aurantifolia* s.) Terhadap Pertumbuhan Bakteri *Staphylococcus Aureus* Secara *In Vitro*. *J Kesehat Andalas.* 2013;2(1):05.
17. Siregar S, Indriani I, Vincentia Ade Rizky V, Visensius Krisdianilo V, Anna Teresia Marbun R. Perbandingan Aktivitas Antibakteri Infusa Daun Jeruk Nipis (*Citrus Aurantifolia*) Dan Daun Jeruk Purut (*Citrus Hystrix*) Terhadap Bakteri *Escherichia Coli*. Vol. 3, *Jurnal Farmasimed (Jfm).* 2020. p. 39–46.
18. Permata AN, Kurniawati A, Lukiaty B. Screening Fitokimia, Aktivitas Antioksidan dan Antimikroba Pada Buah Jeruk Lemon (*Citrus limon*) dan Jeruk Nipis (*Citrus aurantiifolia*). Vol. 3, *Jurnal Ilmiah Ibnu Sina.* 2018. p. 64–76.
19. Lauma SW, Pangemanan DHC, Hutagalung BSP. Uji Efektifitas Perasan Air Jeruk Nipis (*Citrus Aurantifolia S*) Terhadap Pertumbuhan Bakteri *Staphylococcus Aureus* Secara *In Vitro*. *Pharmacon.* 2014;4(4):9–15.

20. Idham H Zakaria, Cecilia Anna Seumahu AK. Uji aktivitas sediaan spray hand sanitizer kombinasi ekstrak daun kemangi dan daun jeruk nipis sebagai antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus*. *Biosilampari J Biol.* 2022;4(2):87–96.
21. Tuasamu Y. Karakterisasi Morfologi Daun dan Anatomi Stomata pada Beberapa Species Tanaman Jeruk (*Citrus* sp.). Vol. 11, Agrikan: Jurnal Agribisnis Perikanan. 2018. p. 85.
22. Astuti IP. Studi Kasus Status Taksonomi *Citrus hystrix* DC. Pus Konservasi Tumbuh Kebun Raya Bogor LIPI. 2011;87–9.
23. Satrio Wibowo Rahmatallah, Eka Fitri Susiani, Muhammad Roza Pahlevi, Guntur Kurniawan FM. Uji aktivitas antipiretik fraksi pelepasan kulit buah jeruk nipis (*Citrus aurantifolia* (Christm.) Swing) menggunakan induksi vaksin dpt-hb-hib pada mencit jantan galur Balb/c. *J Insa Farm Indones.* 2021;4(1):149–57.
24. Aziz T, Sindo R, Fresca A, Rahman F. Pengaruh Pelarut Hexana dan Etanol, Volume Pelarut, Dan Waktu Ekstraksi terhadap Hasil Ekstraksi Minyak Kopi. *J Tek Kim.* 2019;16(1):1–8.
25. SP. Abriana Anggraini, Susy Yuniningsih MMS. Pengaruh Ph Terhadap Kualitas Produk Etanol Dari Molasses Melalui Proses Fermentasi. *J Reka Buana.* 2017;2(2):99–105.
26. Emelda. Efek ekstrak etanol akar pasak bumi (*Eurycoma longifolia* Jack.) TERHADAP EKSPRESI Caspase-3 pada organ hati tikus galur sd yang diberikan doxorubicin. *J (Indonesian Pharm Nat Med Journal).* 2017;1(1).
27. Handayani F, Apriliana A, Natalia H. Karakterisasi dan skrining fitokimia simplisia daun selutui puka (*Tabernaemontana macracarpa* Jack). Vol. 4, *Jurnal Ilmiah Ibnu Sina (JIIS): Ilmu Farmasi dan Kesehatan.* 2019. p. 49–58.
28. Lina Fauzian MW. Extraction of Papaya Leaves (*Carica papaya* L.) Using Ultrasonic Cleaner. *EKSAKTA J Sci Data Anal.* 2019;19:35–45.
29. Mukiriani. Ekstraksi, Pemisahan Senyawa, Dan Identifikasi Senyawa Aktif. *J Kesehat.* 2014 Oct 1;VII(2):361.
30. Novi Fajar Utami, Sely Meidi Nurdayanty, Susanto US. Pengaruh berbagai metode ekstraksi pada penentuan kadar flavonoid ekstrak etanol daun iler (*Plectranthus scutellarioides*). *FITOFARMAKA J Ilm Farm.* 2020;10(1):76–83.

31. Verma A, Singh S, Kaur R, Jain UK. Formulation and evaluation of clobetasol propionate gel. *Asian J Pharm Clin Res.* 2017;5(SUPPL.5):15–8.
32. Emelda, Azizah Nada Septiawan DAP. Formulasi dan uji sifat fisik sediaan gel ekstrak etanolik ganggang hijau (*Ulva Lacuca LINN.*). *J Insa Farm Indones.* 2020;3(2):271–80.
33. Kunaedi A, Sulastri L. Formulasi Gel Ekstrak Etanol Daun Jarak Merah (*Jatropha gossypifolia L*) Dengan Gelling Agent Carbopol 940 Dan Na CMC. Vol. 1, *Medimuh ....* 2020. p. 61–78.
34. Sujono TA, Hidayah UNW, Sulaiman TNS. Efek Gel Ekstrak Herba Pegagan ( *Centella asiatica L Urban* ) Dengan Gelling Agent HPMC. *Biomedika.* 2014;6(2):9–17.
35. Budi HS, Purba PN, Nuradillah E. Uji Stabilitas Fisik Formulasi Sediaan Gel Ekstrak Daun Ketepeng Cina (*Cassia alata L*) dengan Gelling Agent CMC-Na terhadap *Staphylococcus aureus* ATCC 230340. *Gema Kesehat.* 2018;10(1):22–7.
36. Annisa Fatmawati, Geby Ariskha, Anggrani Putri Rusdiana Dewi, Ika Ristia Rahman TY. Formulasi dan Uji Stabilitas Emulgel Ekstrak Etanol Bunga Telang (*Clitoria ternatea L*) Sebagai Lotion. *J Pharm Sci.* 2023;7(2):616–25.
37. Purnomo SEC, Dwiningsih SU, Lestari KP. Efektifitas penyembuhan luka menggunakan NaCl 0,9% dan Hydrogel pada ulkus diabetes di RSUD kota Semarang. *Pros Konf Nas WPPNI Jawa Teng.* 2014;144–52.
38. View of Pharmaceutical Gels: A Review [Internet]. Available from: <http://jpps.juy.edu.pk/index.php/jpps/article/view/96/66>
39. Aeyni V, Ardana M, Ibrahim A. Formulasi Dan Optimasi Basis Gel HPMC (Hidroxy Propyl Methyl Cellulose) Dengan Berbagai Variasi Konsentrasi. 2015. p. 130–6.
40. Murchanti L. Formulasi Dan Evaluasi Gel Ibuprofen Dengan Menggunakan Viscolam Sebagai Gelling Agent. *J Kesehat Bakti Tunas Husada J Ilmu-ilmu Keperawatan, Anal Kesehat dan Farm.* 2015;14(1):47.
41. Deni Firmansyah, Yayan Rizkiyan, Rima Yulia Senja, Didi Rohadi, Sulistiorini Indriaty E. Stabilitas gel mengandung ekstrak etanol daun binahong (*Anredera cordifolia (Ten.) Steenis*) DENGAN VARIASI carbopol 940. *Med Sains J Ilm Kefarmasian.* 2022;7(1):97–106.

42. Dea Pertiwi, Rise Desnita SL. Pengaruh pH Terhadap Stabilitas Alpha Arbutin dalam Gel Niosom. *Maj Farm.* 2020;16(1):91.
43. Verawaty, Irene Puspa Dewi BIAA. Formulasi dan Evaluasi Gel Hand Sanitizer Kombinasi Ekstrak Etanol Daun Kemangi (*Ocimum basilicum L.*) dan Daun Jeruk Nipis (*Citrus aurantifolia*). *J Clin Pharm Pharm Sci.* 2020;2(1):5–6.
44. Imelia Rosalia Libba, Fajar Prasetya NEKP. Pengaruh Variasi Konsentrasi Gelling Agent HEC dalam Sediaan Gel Sariawan Ekstrak Daun Sirih Hitam terhadap Sifat Fisik Gel. *Pharm conference.* 2016;(April):1–23.
45. Dimas Adhi Pradana EKN. Uji Stabilitas Dan Uji Iritasi Primer Sediaan Kosmetik Mikroemulsi Vitamin C Palmitat (Ascorbil Palmitate). *J Ilm Farm.* 2016;12(1):10–21.
46. Rusmin. Formulasi dan Uji Mutu Fisik Sediaan Lulur Krim dari Serbuk Kemiri (*Alcurites moluccana (L.) WILLD.*). *J Kesehatan Yamsi Makassar.* 2020;4(1):47–57.
47. Sapta A, Mus S, Malluka R, Tinggi S, Farmasi I. Uji stabilitas dan iritasi formula krim anti nyeri ekstrak etanol daun kelor (*Moringa oleifera*). 2020;6(2):273–9.
48. Dewantara, I. G. N. A.1, Praetio, I. G. N. Jemmy, A.1, Putri, N. N. T. A. N.1, Arsana. D. A. M. I. P. S.1, Prabayanti NPM. Uji Eritema Dan Edema Secara In vivo pada Natrium Surl Sulfat 10%. *J Farm udayana.* 2016;V.
49. BPOM. Peraturan Badan Pengawas Obat Dan Makanan Nomor 10 Tahun 2022 Tentang Pedoman Uji Toksisitas Praklinik Secara In Vivo. Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indones. 2022;1–220.
50. Ismiyati Khasanah, Maria Ulfah S. Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol Kulit Buah Jeruk Nipis (*Citrus aurantifolia*) dengan Metode DPPH (1,1-difenil-2-pikrilhidrazil). *e-Publikasi Fak Farm.* 2014;11(2):9–17.
51. Dyal Arjantini, Ida Kristianingsih, Evi Kurniawati ARL. Sifat Fisik dan Uji Iritasi Akut Dermal Soothing Gel Kombinasi Lidah Buaya dan Buah Naga. Amalia Ralita Lanuru [Internet]. 2020;9(2):2020–7. Available from: <http://ejournal.poltektegal.ac.id/index.php/parape>
52. Dyera Forestryana SYR. Formulasi dan Uji Stabilitas Serbuk Perasan Jeruk Nipis (*Citrus aurantifolia (Cristm.) Swingle*) dengan Variasi Konsentrasi Carbopol 940. 2020;3:165–78.

53. Dewi Andini Kunti Mulangsri, Riza Laksanasari, Rizqi Amaliyah, Assifatul Fitri APK. Aktivitas antibakteri beberapa fraksi ekstrak daun jeruk nipis (*Citrus aurantifolia* Swingle) terhadap bakteri *Escherichia coli* dan *Staphylococcus aureus*. *J Ilm Cendekia Eksakta*. 2010;2(2005):1–6.
54. Slamet S, Anggun BD, Pambudi DB. Uji Stabilitas Fisik Formula Sediaan Gel Ekstrak Daun Kelor (*Moringa oleifera* Lamk.). *J Ilm Kesehat*. 2020;13(2):115–22.
55. Annisa Fatmawati, Rizal Fauzi, Adhi Gunawan, Riza Kurniawati, Depita Sucianingsih SA. Formulation, evaluation of physical properties and antioxidant activity of ethanol extract and ethyl acetate fraction gel of *Moringa oleifera* LEAVES. 2022;7(4):873–80.
56. Nizar Fahmi I, Herdiana K, Rubiyanti. Pengaruh Metode Pengeringan Terhadap Mutu Simplisia Daun Pulutan (*Urena lobata* L.). *Media Inf*. 2019;15(2):165–9.
57. Diana Lidy Yunita Handoyo MEP. Pengaruh Variasi Suhu Pengeringan Terhadap Pembuatan Simplisia Daun Mimba (*Adirachta Indica*). *J Farm Tinctura*. 2020;1(2):45–54.
58. Wahyuni Rina, Guswandi RH. Pengaruh Cara Pengeringan Dengan Oven, Kering Angin dan Cahaya Matahari Langsung Terhadap Mutu Simplisia Herba Sambiloto. *Fak Farm Univ Andalas Sekol Tinggi Ilmu Farm Padang*. 2014;6(2):126–33.
59. Chairunnisa S, Wartini NM, Suhendra L. Pengaruh Suhu dan Waktu Maserasi terhadap Karakteristik Ekstrak Daun Bidara (*Ziziphus mauritiana* L.) sebagai Sumber Saponin. *J Rekayasa Dan Manaj Agroindustri*. 2019;7(4):551.
60. Hasnaeni, Wisdawati SU. Pengaruh Metode Ekstraksi Terhadap Rendemen Dan Kadar Fenolik Ekstrak Tanaman Kayu Beta-Beta (*Lunasia amara* Blanco). *J Farm Galen (Galenika J Pharmacy)*. 2019;5(2):166–74.
61. Mayasari U, Laoli MT. Karakterisasi Simplisia dan Skrining Fitokimia daun Jeruk Lemon (*Citrus limon* (L.) Burm. F.). *J Klorofil*. 2018;2(1):7–13.
62. Wasiaturrahmah Y, Jannah R. Formulasi Dan Uji Sifat Fisik Gel Hand Sanitizer Ekstrak Daun Salam. *Fak Kedokt Univ Lampung*. 2018;2(2):87–94.

63. Adeltrudis Adelsa Danimayostu, Nilna Maya Shofiana DP. Pengaruh Penggunaan Pati Kentang (*Solanum tuberosum*) Terhadap Asetilasi-Oksidasi sebagai Gelling agent terhadap Stabilitas Gel Natrium Diklofenak. *Pharm J Indones*. 2017;3(1):25–32.
64. Dian Ratna Rianti EY, Agitha Dianing Pratiwi, Nanda Syta Nur'aini AS. Uji stabilitas gel ekstrak etanol daun asam jawa (*Tamarindus indica* L.). *J Kefarmasian Akfarindo*. 2019;31–5.
65. Rini Dwiastuti SEA. Formulasi Sediaan Gel Nanopartikel Lipid Ekstrak Daun Binahong ((Ten.) Steenis). *Pharm Med J*. 2020;3(12):2451–8.
66. Endang Wahyu Fitriani, Erlina Imelda, Christina Koneks CA. Karakterisasi dan Stabilitas Fisik Mikroemulsi Tipe A/O Dengan Berbagai Fase Minyak. *Pharm Sci Res*. 2016;3(1):31–44.
67. Anna Maria Sireit. Analisa Varians (ANOVA) dalam Penelitian Kesehatan. Vol. 11, *Metode Penelitian dan Pengembangan Kesehatan*. 2001. p. 39–43.
68. Wahyu Supartono, Michael Murkovic, Chonarpot Rardniyom, Mohammad Fuad Fauzul Mu'tamar, Khoirul Hidayat C. Penanganan Dan Penerapan Teknologi Pasca Panen Tanaman Obat. *J Teknol Ind Pertan*. 2021;15 No1 Mar(190-8056).
69. Premudita Riwanti, Farizal Lazim, Amaliyah. Pengaruh Perbedaan Konsentrasi Etanol pada Kadar Flavonoid Total Ekstrak Etanol 50,70 dan 96%. *J Pharm Care Anwar Med*. 2020;2(2):82–95.
70. Susanty FB. Perbandingan Metode Ekstraksi Maserasi Dan Refluks Terhadap Kadar Fenolik Dari Ekstrak Tongkol Jagung (*Zea mays* L.). *J Konversi*. 2013;5(2):87.
71. Anita Dwi Puspitarini LSP. Perbandingan Metode Ekstraksi Maserasi dan Sokletasi Terhadap Kadar Fenolik Total Ekstrak Etanol Daun Kersen (*Muntingia calabura*). *J Ilm Cendekia Eksakta*. 2017;1(2):1–8.
72. Andrian Gunawan, Ashadi Sasongko RDS. Perbandingan Metode Penekatan Kuderna Danish dan Rotary Evaporator dalam Penentuan Total Petroleum Hydrocarbon(TPH) Secara Kromatografi Gas. *JST (Jurnal Sains Ter)*. 2017;3(2).
73. Ni Ketut Esati, Elisabeth Oriana Jawa La GADL. Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol Daun Rosemary (*Rosemarinus officinalis* L.) dengan Metode DPPH dan FRAP serta Pengaplikasiannya sebagai Zat Aktif dalam Losion. *J Sains dan Kesehat*. 2022;4(4):363–9.



74. Susanti NMP, Budiman IN., Warditiani NK. Skrining Fitokimia Ekstrak Etanol 90 % Daun Katuk (*Sauropus androgynus* (L.) Merr.). Repos Univ Udayana. 2015;83–6.
75. Nur Ain Thomas, Robert Tungadi, Multiani S., Latif MES. Pengaruh Konsentrasi Carbopol 940 Sebagai Gelling Agent Terhadap Uji Stabilitas Fisik Sediaan Gel. *Indones J Pharmaceutical Educ* [Internet]. 2020;3(2):316–24. Available from: [https://perpus.poltekkesjkt2.ac.id/respon/index.php?p=show\\_detail&id=4061&keywords=](https://perpus.poltekkesjkt2.ac.id/respon/index.php?p=show_detail&id=4061&keywords=)
76. Emelda, Saddam Husein, Desi Saputri Y. Aktivitas antioksidan kombinasi ekstrak etanol lidah buaya (*Aloe vera* L.) dan Ganggang Lujera (*Ulva lactuca* L.). *INPHARMED J*. 2020;4(1):11–24.
77. Amira Fawwasz Tsabitah, Abdul Karim Zulkarnain, Mae Sri Hartini Wahyuningsih DAAJ. Optimasi Carbomer, Propilen Glikol, dan Trietanolanam Dalam Formulasi Sediaan Gel Ekstrak Etanol Daun Kembang Bulan (*Tithonia diversifolia*). *Maj Farm*. 2020;16(2):111.
78. Baiq Wahyudyati Karnia Qisti, Dwi Nurahyanto VAR. Optimasi Propilen Glikol dan Etanol sebagai Peningkat Penetrasi Ibuprofen dalam Sediaan Gel dengan Metode Simplex Lattice Design (Propylene Glycol and Ethanol Optimization as Ibuprofen Penetration Enhancer in Gel Dosage using Simplex Lattice Design Method). *Pustaka Kesehatan*. 2018;6(1):11.
79. Rosida, Hadi Barru Hakim Fajar Sidiq IP iApriliyanti. Evaluasi Sifat Fisik Dan Uji Iritasi Gel Ekstrak Kulit Buah Pisang (*Musaacuminata* Colla). *J Curr Pharm Sci*. 2018;02(01):2598–2095.
80. Ratnaningsih Dewi Astuti ARU. Formulasi dan Evaluasi Sediaan Gel Ekstrak Metanol Kulit Buah Pisang Raja (*Musa X paradisiaca* AAB) Dengan Variasi HPMC Sebagai Gelling Agent. *J Kesehat Pharmasi*. 2021;3(2):89–98.
81. Nurul Savitri B. Studi Kualitas Susu Kuda Liar Sumbawa Berdasarkan Koefisien Viskositas Dan Dielektrisitas. *ORBITA J Kajian, Inov dan Apl Pendidik Fis*. 2022;8(1):91.
82. Lydia Septa Desiyana, Muhammad Ali Husni SZ. Uji Efektivitas Sediaan Gel Fraksi Etil Asetat Daun Jambu Biji (*Psidium guajava* Linn) Terhadap Penyembuhan Luka Terbuka Pada Mencit (*Mus musculus*)\*. *Semin Nas Indones StudentsConference Sci Math*. 2015;16(2):11–2.

83. Tiara Misericordia Lusut, Gideon A.R. Tiwow SLT. Uji Stabilitas Fisik Sediaan Salep Ekstrak Etanol Daun Nangka *Artocarpus heterophyllus* Lamk. *Biofarmasetikal Trop.* 2019;2(1):63–70.
84. Syahrida Dian Ardhani, Rizky Ramadhan, Effendie SN. Uji Iritasi Formulasi Sediaan Krim Ekstrak Bawang Dryak (*Eleutherine bulbosa* (Mill.) Urb) pada Kelinci Albino Putih. *J Surva Med.* 2019;5(1):63–9.
85. Sukirawati. Uji Efek Iritasi Pada Pemakaian Krim Ekstrak Kulit Buah Nanas (*Ananas comosus* L) Terhadap Kelinci (*Oryctolagus cuniculus*). *J Ann Chem Soc* [Internet]. 2013;103(10):2176–81. Available from: <https://shodhganga.inflibnet.ac.in/jspui/handle/10603/7385>
86. Eko Eko Marhaeniyanto, Sugeng Rusmiwari SS. Pemanfaatan Daun Kelor Untuk Meningkatkan Produksi Ternak Kelinci New Zealand White. *Buana Sains*[Internet] 2015;15(2):119–26.Availablefrom: <https://jurnal.unniri.ac.id/index.php/buanasains/article/view/369>
87. Selfi Megawati, Ummu Choridah Ummah AAS. Formulasi Dan Uji Efektivitas Penembuhan Luka Sayat Salep Ekstrak Metanol Bunga Ginje (*Thevetia Peruviana*) Terhadap Kelinci Jantan New Zealand White. *J Farm Udayana.* 2020;180.
88. Malkin R. Hand Book Of Pharmaceutical Exipient. *AusIMM Bulletin.* 2009.