

BAB 1

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Peradangan atau inflamasi adalah respons jaringan terhadap reaksi tubuh yang dapat menyebabkan kerusakan sel. Kerusakan sel ini dapat disebabkan oleh berbagai faktor, termasuk, bakteri, zat kimia, trauma mekanis, dan trauma fisik (Permata, 2017). Inflamasi sering terjadi pada manusia dan hewan, ditandai dengan kemerahan, panas, pembengkakan, nyeri, hilangnya fungsi jaringan, peningkatan permeabilitas, serta perubahan pada membrane dan denaturasi protein. Jika tidak ditangani dengan baik, proses inflamasi dapat mengarah pada penyakit seperti sinusitis, rinitis vasomotor, artritis reumatoid, dan aterosklerosis (Aditya, 2015). Respons antiinflamasi atau antiudema adalah reaksi tubuh terhadap kerusakan sel atau jaringan yang disebabkan oleh berbagai faktor seperti zat kimia, radiasi ultraviolet, panas, atau rangsangan berbahaya seperti virus, bakteri. (Alhassan & Ahmed, 2016)

Tanaman mengandung berbagai macam senyawa, dari yang sederhana hingga yang sangat kompleks dan unik, yang memiliki manfaat sebagai obat. (Liniawati et al., 2019) . Salah satu tanaman yang bermanfaat sebagai obat yaitu tanaman belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L*). Tanaman ini memiliki banyak manfaat karena memiliki berbagai macam kegunaan, baik dari batang, daun, buah, maupun bunganya. (Sulistiyani et al., 2018). Dari beberapa penelitian diketahui bahwa, tanaman belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L*) memiliki aktivitas farmakologis, meliputi antidiabetik, antihipertensi, antitrombotis, hipolipidemik, hepatoprotektif, sitotoksik, antimikroba, penyembuhan luka, antelmintik, dan antioksidan (Alhassan & Ahmed, 2016)

Daun belimbing wuluh mengandung senyawa-senyawa seperti tanin, saponin, flavonoid, sulfur, asam format, peroksidase, kalsium oksalat, dan kalium oksalat (Kurniawaty & Lestari, 2016). Selain itu, daun belimbing wuluh juga mengandung senyawa-senyawa lain seperti glukosida, asam format, asam sitrat, dan beberapa mineral (terutama kalsium dan kalium). (Afifi et al., 2018).

Belimbing wuluh sering digunakan sebagai obat tradisional untuk antiinflamasi, antimikroba, antioksidan, dan dapat digunakan untuk mengobati penyakit gondongan dan sifilis (Alhassan dan Ahmed, 2016). Salah satu senyawa dalam daun belimbing wuluh yang memiliki banyak manfaat medis adalah flavonoid, yang bermanfaat sebagai: antiinflamasi, antioksidan, antimikroba, dan dapat mencegah osteoporosis (Aning dan Bambang, 2016).

Gel merupakan sistem semipadat yang terdiri dari suspensi yang terbentuk dari partikel anorganik kecil atau molekul organik yang besar yang berpenetrasi ke dalam cairan (Depkes RI, 1995). Kelebihan Sediaan gel antara lain yaitu daya sebar yang sangat baik pada kulit, efek dingin karena penguapan air dari kulit yang lambat, sifatnya yang non-komedogenik (tidak menyumbat pori-pori kulit), dan kemampuannya untuk berpenetrasi ke dalam kulit sehingga mempercepat efek penyembuhan (Ansel, 2005).

Penggunaan hewan seperti mencit dalam berbagai penelitian terkait kesehatan sering dilakukan untuk menguji khasiat dan keamanan obat-obatan, serta untuk penelitian terhadap penyakit. Hewan yang paling umum digunakan dalam penelitian tersebut adalah mencit (*Mus musculus*). Sekitar 40% hingga 80% mencit yang digunakan dalam percobaan laboratorium digunakan karena umurnya yang relatif pendek, tingkat reproduksi yang tinggi, variabilitas karakteristik yang signifikan, mudah untuk ditangani, serta anatomi dan fisiologi yang baik (Tolistiawaty, et.al., 2014).

Dari hasil penelitian (Dzhulasfi dan Ramadani, 2020) mengatakan bahwa daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) memiliki efek sebagai anti inflamasi pada konsentrasi 2% dan 3%. Berdasarkan uraian diatas, penulis tertarik untuk melakukan penelitian tentang “Uji Aktivitas Anti Inflamasi Ekstrak Daun Belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) Pada Mencit (*Mus musculus*).

B. Rumusan Masalah

1. Apakah ekstrak etanol daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) dapat dibuat dalam bentuk sediaan gel (*Mus musculus*)?

2. Berapakah konsentrasi ekstrak etanol daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) yang efektif dalam mengobati inflamasi pada mencit (*Mus musculus*)?

C. Tujuan Penelitian

1. Untuk mengetahui apakah ekstrak etanol daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) dapat dibuat dalam bentuk sediaan gel?
2. Untuk mengetahui konsentrasi berapa ekstrak etanol daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) yang efektif dalam mengobati inflamasi pada mencit (*Mus musculus*)?

D. Manfaat Penelitian

1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan pengetahuan dan wawasan dalam pemanfaatan daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*).
2. Penelitian ini diharapkan dapat memberi informasi kepada masyarakat bahwa tanaman daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) dapat dimanfaatkan dalam bidang kesehatan sebagai anti inflamasi.
3. Diharapkan penelitian ini dapat dijadikan sebagai sarana pembelajaran dan data referensi untuk peneliti selanjutnya guna kemajuan ilmu pengetahuan dalam bidang farmasi.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tanaman Belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi*)

1. Deskripsi Tanaman Belimbing Wuluh (*Averrhoa bilimbi*)

Tanaman Belimbing Wuluh (*Averrhoa bilimbi*) merupakan tanaman ini berasal dari daerah tropis, khususnya di Malaysia, Indonesia, Singapura, Thailand, dan Myanmar. Tanaman Belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi*) sering digunakan sebagai obat tradisional untuk tujuan antiinflamasi, antimikroba, dan antioksidan (Alhassan dan Ahmed, 2016). Tanaman ini mengandung berbagai senyawa, termasuk flavonoid, yang memiliki banyak manfaat medis seperti antiinflamasi, antioksidan, antimikroba, dan pencegahan osteoporosis (Yulianingtyas dan Kusmarono, 2016). Belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) merupakan spesie buah dan tanaman obat tradisional. Ekstrak metanol buah belimbing wuluh mengandung alkaloid, saponin, tanin, flavonoid, fenol, dan triterpenoid. Selain itu, ekstrak metanol buah belimbing wuluh menunjukkan aktivitas antioksidan (Hasanuzzaman et.al, 2013). Daun belimbing wuluh mengandung flavonoid, fenol, alkaloid, tanin, dan kumarin (Valsan dan Raphael, 2016).



Gambar 2.1 Tanaman Belimbing Wuluh (*Averrhoa bilimbi*)

Sumber: Nur waqia akbar, 2024

2. Morfologi Tanaman Belimbing Wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*)

Tanaman belimbing wuluh memiliki batang tegak, permukaan tidak beraturan, banyak tonjolan, dan berwarna kehijauan. Habitus tanaman ini

tingginya 5-10 meter. Bentuk daunnya majemuk, menyirip, dengan 25-45 pasang anak daun, berbentuk telur, ujung runcing, pangkal membulat, panjang 7-10 cm, lebar 1-3 cm, tangkai daun pendek, dan berwarna hijau. Bunganya berbentuk bintang, berwarna ungu, terletak di batang dan cabang, menggantung, panjang 5-20 cm, mahkota bunga sekitar 6 mm, dan kelopaknya menyatu, berbentuk lanset. Buahnya berbentuk buah beri, bulat, panjang 4-6 cm, dan berwarna kuning kehijauan. Akarnya tunggal dan berwarna coklat hingga coklat tua (Kurniawaty dan Lestari, 2016).

3. Klasifikasi Belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*)

Klasifikasi Belimbing wuluh menurut literatur Wahyuni, et.al (2016) sebagai berikut:

Kerajaan	: Plantae
Divisi	: Magnoliophyta
Kelas	: Magnoliopsida
Ordo	: Oxalidales
Famili	: Oxalidaceae
Genus	: Averrhoa
Spesies	: <i>Averrhoa bilimbi L.</i>

4. Kandungan tanaman belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*)

Senyawa fitokimia yang terdapat dalam ekstrak etanol daun belimbing wuluh telah diidentifikasi, meliputi saponin, tanin, steroid, flavonoid, dan alkaloid. Total kandungan fenolik dan flavonoid dalam ekstrak daun belimbing wuluh dapat diukur dan menunjukkan potensi sebagai sumber antioksidan alami dan agen antiinflamasi, yang dikaitkan dengan aktivitas antioksidannya yang sangat kuat dan adanya sifat (Hasim et.al, 2019). Kandungan flavonoid dalam tanaman obat juga dapat dimanfaatkan sebagai pengobatan alternatif untuk mencegah dan mengurangi peradangan. Penelitian telah menunjukkan bahwa flavonoid, khususnya yang berasal dari kelompok flavonoid, dapat mengekspresikan aktivitas antiinflamasi melalui modulasi ekspresi gen proinflamasi, seperti

siklooksigenase-2 (COX-2), inducible nitric oxide synthase (iNOS), dan beberapa sitokin. Selain itu, kandungan flavonoid dalam umbi-umbian mampu mengurangi jumlah leukosit, khususnya eosinofil, yang meningkat sebagai respons terhadap peradangan pada punggung mencit yang sebelumnya diinduksi dengan karagenan (Rotama et al., 2019)

5. Manfaat Daun Belimbing Wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*)

Daun belimbing wuluh memiliki banyak manfaat bagi kesehatan, antara lain yaitu mengobati berbagai penyakit seperti batuk, radang sendi, kencing manis, pegal linu, penurunan panas, mengatasi jerawat, meredakan gatal-gatal pada kulit, mengurangi radang tubuh, dan menghambat pertumbuhan bakteri. Selain itu daun belimbing wuluh juga digunakan sebagai bahan pengawet dan penghilang bau yang efektif selama proses pengasapan ikan. Daun belimbing wuluh juga memiliki manfaat lain, antara lain sebagai pembersih alami alternatif untuk bahan akrilik, yang ekstrak daunnya dapat digunakan sebagai media pembersih gigi tiruan (Saputra et.al, 2018).

B. Inflamasi

1. Definisi Inflamasi

Peradangan atau inflamasi adalah respons perlindungan lokal yang disebabkan oleh trauma fisik, zat kimia berbahaya, atau mikroorganisme. Peradangan berfungsi untuk menghancurkan, mengurangi, atau membungkus (menyimpan) agen berbahaya dan jaringan yang rusak. Tanda adanya peradangan meliputi pembengkakan/edema, kemerahan, panas, nyeri, dan perubahan fungsi hati (Manurung dan Sumiwi, 2016). Inflamasi atau biasa disebut peradangan, merupakan indikator respons sistem imun tubuh terhadap suatu penyakit, yang berfungsi untuk menghancurkan, melokalisasi, dan mengurangi jaringan yang rusak atau agen berbahaya. Pembengkakan, kemerahan, panas, dan nyeri merupakan ciri-ciri peradangan akut. Peradangan akut terjadi karena pelepasan berbagai mediator kimia, termasuk protease plasma, leukosit, metabolit asam arakidonat, dan amina vasoaktif (Khotima dan Muhtadi, 2016). Agen atau

obat yang bekerja untuk mengurangi atau melawan proses peradangan disebut sebagai anti-inflamasi (Amalia, 2016).

2. Klasifikasi Inflamasi

a. Inflamasi akut

Inflamasi akut atau peradangan akut adalah proses peradangan jangka pendek yang berlangsung beberapa menit hingga beberapa hari. Peradangan akut umumnya menunjukkan respons yang cepat dan durasi yang singkat (Kumar et al., 2018). Inflamasi akut merupakan inflamasi yang ditandai dengan kehadiran neutrofil sebagai mediator utama respons peradangan akut (Hammer et al., 2014). Peradangan neutrofil akut, ditandai dengan pelepasan neutrofil secara cepat dari sumsum tulang dan migrasi ke jaringan yang terinfeksi. Neutrofil bermigrasi dari darah ke lokasi cedera karena vasodilatasi dan peningkatan permeabilitas vascular (Germolec et al., 2018).

b. Inflamasi kronis

Inflamasi kronis atau peradangan kronis merupakan peradangan yang berlangsung lebih lama, berpotensi berlangsung selama berhari-hari atau bahkan bertahun-tahun (Kummar et al., 2018). Peradangan kronis adalah bentuk perkembangan dari peradangan akut. Transisi ini terjadi ketika respons akut tidak teratasi, baik karena persistensi agen patogenik atau karena keterlibatan proses penyembuhan normal (Harlim, 2018). Respons peradangan kronis tidak dapat dipisahkan dari respons infiltrasi seluler yang dimediasi oleh sel mononuklear, termasuk makrofag, limfosit, dan sel plasma (Fachri et al., 2018). Leukosit yang terlibat dalam peradangan kronis adalah makrofag dan limfosit yang akan menggantikan neutrofil pada tahap awal peradangan akut (Leoni et al., 2015).

3. Penyebab inflamasi

Menurut literatur Kumar *et al* (2020) reaksi peradangan dipicu oleh berbagai rangsangan antara lain:

- a. Infeksi (virus, bakteri, parasit, jamur) dan racun mikroba merupakan penyebab peradangan yang paling umum dan penting dalam situasi klinis
- b. Nekrosis jaringan akan memicu respons peradangan, tanpa memandang penyebab kematian sel. Termasuk iskemia (aliran darah berkurang, penyebab infark miokard), trauma, cedera fisik, dan cedera kimia
- c. Benda asing seperti endapan kristal, jahitan, kotoran, dan pecahan
- d. Reaksi imun (hipersensitivitas) adalah reaksi imun yang biasanya bersifat protektif tetapi dapat membahayakan jaringan tubuh. Respons imun yang berbahaya dapat diarahkan terhadap antigen tubuh sendiri dan mengakibatkan penyakit autoimun, atau dapat menjadi reaksi yang tidak tepat terhadap zat atau mikroorganisme lingkungan

4. Terapi inflamasi

A. Terapi farmakologi inflamasi

Terapi farmakologi adalah pengobatan penyakit menggunakan obat-obatan. Adapun terapi farmakologi inflamasi terbagi menjadi dua, yaitu penggunaan obat non steroid (OAINS) dan steroid. Obat antiinflamasi non steroid adalah golongan obat yang memiliki sifat analgesik (Pereda nyeri), antipiretik (penurun demam), dan antiinflamasi. Contoh obat golongan non steroid ibuprofen, asam mefenamat, diklofenak, meloxicam, metamizole, celecoxib (Urfiyya *and* Arjuliant, 2024). Steroid adalah salah satu obat yang sering direkomendasikan kepada pasien dengan keluhan autoimun dan peradangan, contoh obat golongan steroid dexamethasone, betamethasone, prednisolone, prednisone (Elfreda *et al*, 2023).

B. Terapi non farmakologi

Berbagai alternatif secara non farmakologi yang mudah dilakukan adalah kompres, terapi dingin pada kompres dingin memiliki efek fisiologis pada jaringan yang cidera yaitu dapat menurunkan suhu kulit dan otot sehingga dapat meningkatkan peredaran darah pada jaringan yang diinginkan. Aliran darah yang lancar dapat mengurangi edema

dan memperlambat pengiriman mediator inflamasi, mengurangi radang daerah cedera (Malanga *et al*, 2015).

C. Mencit (*Mus musculus*)

Penggunaan hewan seperti mencit (*Mus musculus*) dalam berbagai penelitian terkait kesehatan sering dilakukan untuk menguji khasiat dan keamanan suatu obat serta untuk mempelajari suatu penyakit tertentu. Hewan yang paling umum digunakan dalam percobaan tersebut adalah mencit (*Mus musculus*). Sekitar 40 hingga 80% mencit yang digunakan di laboratorium digunakan karena umurnya yang relatif pendek, tingkat reproduksinya tinggi, karakteristiknya beragam, mudah untuk ditangani, dan memiliki sifat anatomi dan fisiologi yang baik (Tolistiawaty, *et.al*, 2014).

Adapun klasifikasi mencit (Rejeki *et al.*, 2018) sebagai berikut:

Kingdom : Animalia
Filum : Chordata
Kelas : Mammalia
Ordo : Rodentia
Family : Murinane
Genus : Mus
Spesies : *Mus musculus*

Penggunaan hewan uji dalam penelitian farmakologis utamanya adalah untuk menguji keamanan atau khasiat suatu zat sebelum diberikan kepada manusia. Hal ini dikarenakan karakteristik biologis dan perilaku mencit mirip dengan manusia. Kesamaan struktur genetik mencit dan manusia membantu membuat hasil penelitian hewan lebih akurat (Putri, 2018)



Gambar 2.2 Mencit (*Mus musculus*)

Sumber: Nur Waqia Akbar, 2024

D. Sediaan Gel

1. Definisi Gel

Gel merupakan sediaan yang mengandung banyak air dan juga memiliki daya hantar obat yang lebih baik dibandingkan dengan salep. Keunggulan sediaan gel antara lain mudah dioleskan pada kulit, memberikan sensasi dingin, daya serap baik, tidak meninggalkan bekas, dan mudah digunakan. (Afifa dan Nurwaini, 2019). Gel memiliki potensi lebih besar sebagai pembawa obat topikal dibandingkan dengan krim dan salep (Yunita et al., 2020). Hal ini dikarenakan gel cenderung tidak menempel pada kulit, mudah menyebar, memiliki sensasi dingin, memiliki daya serap yang baik, mudah diaplikasikan pada kulit, memiliki sensasi hangat pada kulit, dan memiliki daya tarik estetika yang baik (Agustiani et al., 2022).

2. Kelebihan dan Kekurangan Gel

Keunggulan sediaan gel antara lain memberikan sensasi dingin di kulit saat diaplikasikan, meninggalkan lapisan bening setelah kering, tampilan bening sehingga gel lebih menarik, daya rekat tinggi tanpa menyumbat pori-pori, serta distribusi yang baik pada kulit sehingga mudah dicuci atau dibilas dengan air (Wardiyah, 2015). Adapun kekurangan formulasi gel adalah sebagai berikut:

- a. Penggunaan emolien dalam kelompok ester harus diminimalkan atau dihindari untuk mencapai kejernihan yang tinggi.
- b. Untuk gel hidroalkohol, kadar alkohol yang tinggi dapat menyebabkan ketidaknyamanan pada wajah dan mata serta mengakibatkan tampilan kulit yang buruk saat terkena sinar matahari. Alkohol menguap dengan cepat meninggalkan lapisan film yang berpori dan terfragmentasi, yang mungkin tidak sepenuhnya menutupi bahan aktif (Wardiyah, 2015).
- c. Untuk hidrogel, bahan aktifnya harus larut dalam air, sehingga memerlukan penggunaan surfaktan untuk menjaga kejernihannya pada berbagai suhu. Namun, konsentrasi surfaktan yang tinggi dapat

menyebabkan iritasi kulit. Selain itu, formulasi hidrogel rentan hilang saat terkena keringat.

3. Sifat atau Karakteristik Gel

Menurut Elmitra (2017), karakteristik dan sifat gel adalah sebagai berikut:

- a. Agen pembentuk gel dalam formulasi farmasi dan kosmetik bersifat inert, tidak reaktif antar komponen, dan aman.
- b. Pemilihan agen pembentuk gel harus memastikan penyediaan bentuk semi-padat yang stabil selama penyimpanan, namun dapat rusak jika dikocok dalam botol, dipadatkan dalam tabung, atau selama aplikasi topikal.
- c. Karakteristik formulasi gel disesuaikan dengan tujuan penggunaannya. Penggunaan agen pembentuk gel dengan konsentrasi tinggi dapat membuat formulasi sulit untuk didispersikan dan diaplikasikan.
- d. Pembentukan gel dapat terjadi karena penurunan suhu atau dapat juga terbentuk setelah proses pemanasan tertentu, tergantung pada polimer yang digunakan.
- e. Pembentukan gel atau pemisahan fase akibat pemanasan dikenal sebagai termogelasi. Senyawa anorganik yang hampir sepenuhnya terdispersi dalam fase kontinu disebut termogelasi.

E. Formulasi Sediaan Gel

Tabel 2.1 Formulasi gel ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera*) (Slamet et.al., 2020)

Nama Bahan	Konsentrasi			Fungsi
	F1	F2	F3	
Ekstrak daun kelor	0,1g	0,2g	0,4g	Zat aktif
Karbopol 940	2%	2%	2%	Gelling agent
TEA	3%	3%	3%	Neutralizing agent
Propilenglikol	15%	15%	15%	Kosolven
Metil paraben	0,1%	0,1%	0,1%	Pengawet
Propil paraben	0,2%	0,2%	0,2%	Pengawet

Gliserin	8%	8%	8%	Humektan
Aquadest ad	100ml	100ml	100ml	Pelarut

F. Modifikasi formulasi

Tabel 2.2 Modifikasi formulasi Gel Ekstrak Daun Belimbing Wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*)

Bahan	Konsentrasi				Kegunaan
	F0	F1	F2	F3	
Ekstrak daun belimbing wuluh	0	6%	8%	10%	Zat Aktif
Karbopol 940	2%	2%	2%	2%	Gelling agent
Propilengikol	15%	15%	15%	15%	Humektan
Triethanolamine	3%	3%	3%	3%	Penetral PH
Metil paraben	0,6%	0,6%	0,6%	0,6%	Pengawet
Propil paraben	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	Pengawet
Aquades ad	100	100	100	100	Pelarut

G. Monografi Bahan

1. Karbopol (carbomer)

Karbopol atau carbomer merupakan salah satu bahan pembentuk gel yang paling sering digunakan dengan konsentrasi yang kecil, sehingga menghasilkan gel dengan viskositas tinggi (Rowe et al., 2009). Carbomer merupakan bubuk berwarna putih, halus, asam, higroskopis, dan berbau khas. Carbomer merupakan basis gel yang kuat dengan kandungan asam yang tinggi, hanya membutuhkan sekitar 0,5-2,0% untuk digunakan sebagai gelling agent. Karbopol (carbomer) menunjukkan kemampuan pengentalan terbaik pada viskositas tinggi, dan dalam formulasi gel topikal hidroalkohol, menghasilkan gel bening (Rowe et al, 2009).

2. Triethanolamine (TEA)

TEA memiliki deskripsi sebagai cairan bening, cairan kuning kental, dan memiliki sedikit bau amonia. TEA memiliki pH 10,5 dalam larutan 0,1 N, sangat higroskopis, berubah warna menjadi cokelat saat terkena udara dan cahaya. TEA digunakan sebagai bahan pembasah dan juga dapat

digunakan sebagai bahan pengemulsi (Rowe et al, 2009). Penambahan TEA dapat menggeser keseimbangan ion, sehingga terbentuklah struktur garam yang mudah larut. Proses tersebut dapat menimbulkan gaya tolak ionik pada struktur karbositat dan polimer, sehingga meningkatkan kekakuan dan kekerasan, sehingga viskositas air meningkat dan terbentuk sifat seperti gel (Wulandari, 2015).

3. Propilen glikol

Propilen glikol adalah cairan kental, tidak berwarna, tidak berbau, yang praktis tidak berasa dan manis. Cairan ini bersifat higroskopis. Kegunaan propilen glikol meliputi pengawet, desinfektan, humektan, plasticizer, pelarut, penstabil, dan co-solvent yang larut dalam air yang larut dalam air. Propilen glikol umumnya digunakan sebagai humektan pada konsentrasi 15%. Cairan ini stabil pada suhu ruangan dan suhu rendah. Propilen glikol larut dan stabil dalam etanol 95%, gliserin, dan air (Rowe et al., 2002)

4. Metil Paraben

Metil paraben memiliki bentuk bubuk kristal yang memiliki warna putih dan tidak memiliki bau. Metil paraben larut dalam etanol 1:2, dan dalam air adalah 1:400, 1:50 (pada suhu 50°C), dan 1:30 (pada suhu 80°C). Aktivitas zat tersebut dapat ditingkatkan dengan menggabungkan paraben dengan efek sinergis. Kombinasi yang umum termasuk metil-, etil-, propil- dan butil paraben (Rowe et al., 2009). Metil paraben dapat berfungsi sebagai bahan pengawet karena gel memiliki formulasi dengan kandungan air tinggi, sehingga bias menimbulkan mikroba (Sayuti, 2015).

5. Propil paraben

Propil paraben adalah bubuk kristal yang tidak berbau dan tidak berasa, yang berfungsi sebagai pengawet, konsentrasi propil paraben digunakan dalam formulasi topikal berkisar antara 0,01-0,6%. Efektif sebagai pengawet dalam kisaran pH 4-8, peningkatan pH dapat menyebabkan penurunan aktivitas antimikroba. Propil paraben larut dalam aseton, etanol, gliserin dan sukar larut dalam air (Rowe et at., 2009).

6. Aquadest

Aqua destillata merupakan cairan jernih, tidak berbau, tidak berwarna, tidak berasa, serta memiliki pH antara 5-7. Rumus kimia aqua destilata adalah H_2O . Aqua destilata terbuat dari penyulingan air yang sudah memenuhi persyaratan yang tidak memiliki kandungan zat tambahan lain. Fungsi dari aquadestilata yaitu sebagai pelarut (Ditjen POM., 2000).

BAB 3

METODE PENELITIAN

A. Jenis Penelitian

Jenis penelitian yang dilakukan adalah eksperimental eksploratif. Penelitian ini meliputi pembuatan simplisia, pembuatan ekstrak, uji skrining fitokimia, pembuatan sediaan gel dari ekstrak daun belimbing wuluh, uji mutu fisik sediaan dan uji antiinflamasi sediaan.

B. Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini dilakukan selama 2 bulan dimulau dari bulan September-oktober 2024 di laboratorium Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Palopo

C. Populasi dan Sampel

1. Populasi

Populasi yang dilakukan pada penelitian ini yaitu tanaman belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi*) yang diambil dari Kec Sendana, Kota Palopo, Sulawesi Selatan.

2. Sampel

Sampel yang digunakan pada penelitian ini yaitu daun dari belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi*).

D. Variabel Penelitian

1. Variabel Independent: Ekstrak etanol dari daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi*)

2. Variable Dependent: Gel ekstrak etanol daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi*) sebagai anti inflamasi

E. Definisi Operasional

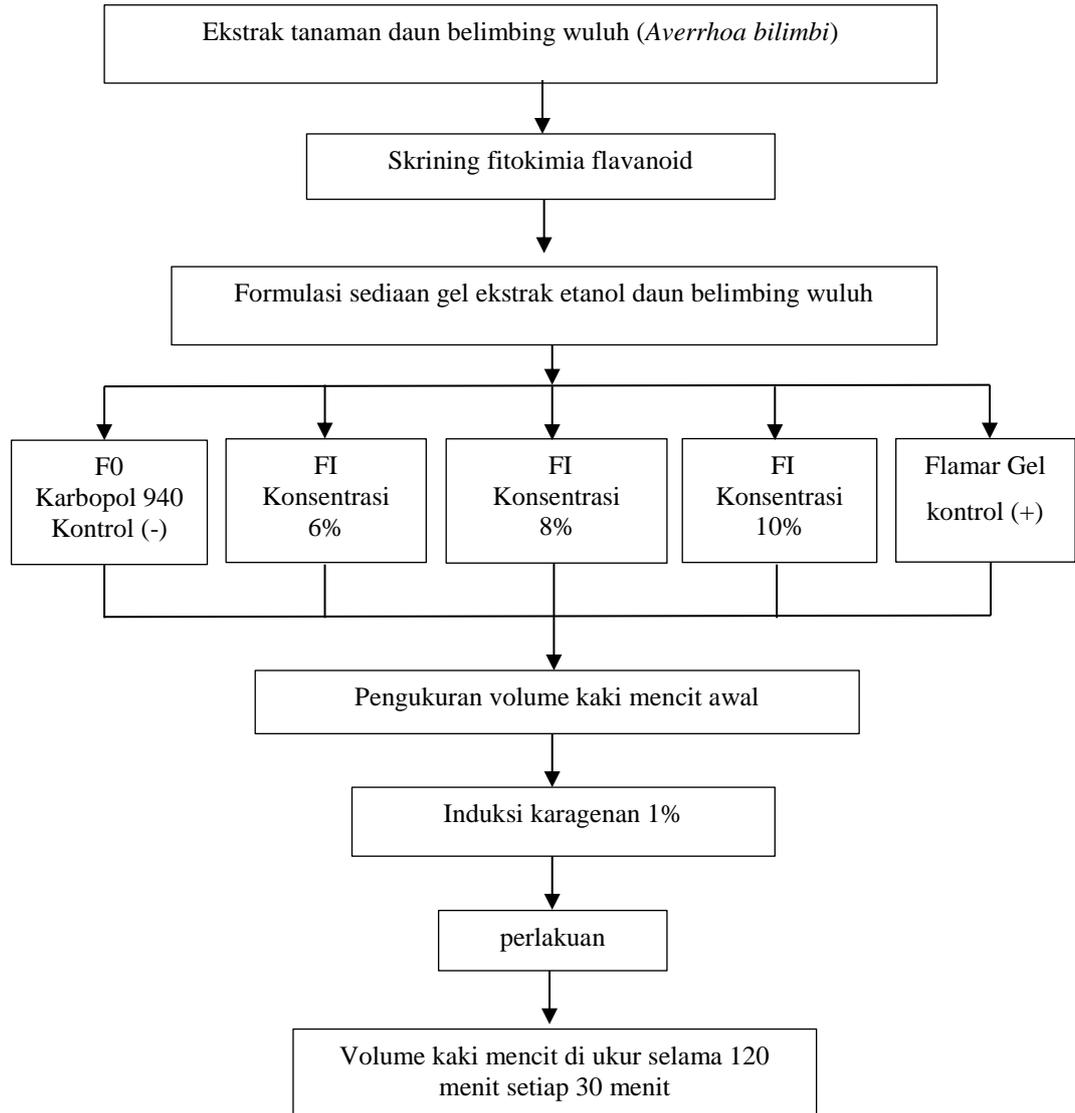
1. Ekstrak daun belimbing wuluh diperoleh dari hasil maserasi

2. Flavonoid adalah kandungan senyawa aktif dari daun belimbing wuluh yang dapat menyembuhkan inflamasi

3. Sifat fisik gel dapat diketahui melalui uji organoleptis, homogenitas, pH, uji daya sebar, uji daya lekat, uji hedonitas dan uji viskositas

4. Untuk mengetahui efek penyembuhan inflamasi maka dilakukan pengujian pada mencit (*Mus musculus*) yang di induksi dengan keragenan 1%.

F. Kerangka Konseptual



G. Alat dan Bahan

1. Alat

Alat yang digunakan yaitu Pisau, Blender, Elenmeyer, Batang pengaduk Tabung reaksi, Timbangan digital, Toples kaca, Vacuum Rotary Evaporator, Rak tabung reaksi, Cawan porselin, Jangka sorong digital, Stopwatch, Gelas ukur, timbangan analitik, penggaris, cawan petri, oven, kaca arloji, glass beaker, sendok tanduk.

2. Bahan

Adapun bahan yang digunakan yaitu Ekstrak daun belimbing wuluh, karagenan 1%, Etanol 96%, Aquades, Metil paraben, propil paraben,

Propilen glikol, Triatanolamin (TEA), Asam sulfat, Karbopol 940, flamar gel, kain flannel, ph universal, bubuk magnesium dan HCL pekat.

H. Prosedur Penelitian

1. Preparasi sampel

Sampel daun belimbing wuluh diambil dari pohon kemudian dikumpulkan, lakukan sortasi basah untuk memisahkan daun dan tangkainya, setelah itu dicuci dengan air mengalir lalu ditiriskan. Kemudian dilakukan perajangan. Daun belimbing wuluh tersebut selanjutnya dikeringkan dibawah sinar matahari dan ditutup dengan kain hitam. Daun yang telah dikeringkan kemudian diblender sampai memperoleh serbuk yang halus (Najib, 2018)

2. Uji Kadar Air

Kadar air dilakukan untuk menentukan bobot konstan cawan dengan memanaskan pada suhu 105°C selama 30 menit, setelah itu ditimbang 10gram serbuk simplisia dan masukkan kedalam cawan porselen. Selanjutnya dipanaskan cawan berisi serbuk simplisia dalam oven pada suhu 105°C selama 5 jam, lalu kembali ditimbang untuk menentukan bobot konstan (Depkes RI, 1995).

3. Uji Susut Pengerinan

Timbang cawan porselen sebelum dan sesudah dipanaskan dalam oven dengan suhu 105°C selama 30 menit. Timbang serbuk simplisia sebanyak 2 gram. Serbuk simplisia dimasukkan kedalam cawan porselen. Selanjutnya, dipanaskan di dalam oven dengan suhu 105°C selama 30 menit, kemudian timbang dan tentukan bobot konstan (Depkes RI, 1995).

4. Pembuatan ekstrak daun belimbing wuluh

Ekstrak etanol daun belimbing wuluh di buat dengan cara yaitu maserasi. Serbuk daun belimbing wuluh di timbang sebanyak 400gram, kemudian di masukkan ke dalam toples kaca, ditambahkan etanol 96% sebanyak 4000 ml. Setelah itu dilakukan proses ekstraksi dengan menggunakan metode maserasi selama 5 hari dan dilakukan pengadukan setiap hari. Setelah 5 hari, hasil yang diperoleh disaring dengan kain flannel

dan diperoleh filtratnya. Filtrat tersebut kemudian diuapkan menggunakan rotary evaporator (Simanullang et.al., 2021).

5. Uji Skrining Fitokimia

a) Flavonoid

Ekstrak sebanyak 0,2 gram dilarutkan dalam aquades, kemudian ditambahkan serbuk magnesium dan larutan HCl 2 N. Campuran tersebut kemudian dipanaskan dalam penangas air selama 5-10 menit. Setelah dingin, campuran tersebut disaring. Filtrat dicampur dengan amil alkohol dan dikocok dengan kuat. Hasil positif flavonoid ditunjukkan dengan terbentuknya warna merah jingga pada lapisan amil alkohol (Rachmawaty *et al.*, 2017).

b) Tanin

Ekstrak sebanyak 0,2 gram dilarutkan dalam aquades. Larutan kemudian dipanaskan. Selanjutnya, ditambahkan FeCl₃ 1% ke dalam larutan. Adanya tanin ditunjukkan dengan terbentuknya warna biru kehitaman (Rachmawaty *et al.*, 2017).

c) Saponin

Ekstrak sebanyak 0,5 gram dimasukkan kedalam tabung reaksi lalu tambahkan 10 ml air panas dan dikocok selama 1 menit, larutan didiamkan selama 2 menit dan di teteskan hcl2n. Apabila terbentuk busa setinggi 1 cm dan stabil tidak kurang dari 10 menit, positif mengandung senyawa saponin. (Setyani *et al.*, 2016)

6. Pembuatan sediaan gel

- a. Siapkan alat dan bahan yang akan digunakan
- b. Timbang masing-masing bahan sesuai dengan perhitungan
- c. Kembangkan karbopol 940 dengan masing-masing konsentrasi menggunakan aquadest panas di dalam lumpang
- d. Kemudian di lumpang yang berbeda masukkan ekstrak daun belimbing wuluh dan propilenglikol dilarutkan sedikit aquadest gerus hingga homogen
- e. Kemudian tambahkan metil paraben dan propil paraben gerus hingga homogen

- f. Setelah homogen campuran ekstrak daun belimbing wuluh dimasukkan ke dalam karbopol 940 yang telah mengembang dan digerus cepat sampai homogen, kemudian tambahkan TEA sedikit demi sedikit hingga terbentuk gel.

7. Evaluasi Sediaan Gel

a) Uji organoleptik

Uji organoleptik sediaan gel di uji secara visual atau dilihat secara langsung untuk mengamati gel dari segi bentuk, warna, dan bau. Formulasi sediaan gel yang baik biasanya transparan dengan konsentrasi semi padat (Astuti, 2017).

b) Uji Homogenitas

Homogenitas formula gel dapat dinilai dengan cara menoleskan sediaan gel secara merata dan tipis pada kaca objek atau kaca bening. Formulasi gel yang berkualitas ditandai dengan homogenitasnya dan tidak adanya partikel kasar yang terlihat saat diamati (Astuti, 2017).

c) Uji PH

Uji pH sediaan gel dilakukan dengan menggunakan pH meter universal, dengan cara sediaan gel dioleskan pada kertas pH, kemudian warna pH pada pH stick diamati. Kisaran pH yang dapat diterima untuk kulit adalah antara 6-8 (Fissy et al., 2014).

d) Uji Daya Lekat

Uji daya lekat diuji dengan cara meletakkan gel seberat 0,5gram pada kaca objek dan menutupnya dengan kaca objek yang lain, lalu memberikan beban selama 5 menit. Waktu daya lekat ditentukan oleh durasi yang dibutuhkan agar kedua kaca objek terpisah. Kriteria daya lekat adalah harus melebihi 1 detik (Yusuf et al., 2017). Selain itu, daya lekat yang baik tidak kurang dari 4 detik (Yati et al., 2018).

e) Uji viskositas

Pengujian dilakukan menggunakan viskometer Brookfield dengan menuangkan sampel ke dalam gelas ukur 50 ml dengan kecepatan 50 rpm (Hastuti et al., 2020).

f) Uji daya sebar

Sebanyak 0,5 gr gel ditaruh di atas kaca, ditumpu dengan kaca lain di atas sediaan gel. Kemudian ditambahkan pemberat 100 gr dan didiamkan selama 1 menit, setelah itu diukur diameter gel menggunakan penggaris. Daya sebar yang baik memenuhi kriteria yaitu 5-7 cm (Yusuf et al, 2017).

g) Uji iritasi

Pengujian iritasi sediaan salep yang dibuat dilakukan terhadap 28 orang sukarelawan yang tidak mempunyai masalah kulit sebelumnya. Sediaan dioleskan pada lengan tangan sukarelawan dan dibiarkan selama 40 menit. Selanjutnya, lengan setiap sukarelawan diamati reaksinya. Apabila terjadi reaksi (tidak merah dan tidak bengkak) diberi tanda (++), reaksi yang sedikit mengiritasi ditandai dengan (+), dan apabila terjadi reaksi iritasi yang melibatkan pembengkakan atau kemerahan maka diberi tanda (-) (Nurhabibah *et al.*, 2019).

h) Uji Hedonitas

Uji hedonik dilakukan untuk mengetahui tingkat kesukaan panelis terhadap formula, dengan jumlah partisipan sebanyak 19 orang. Setiap panelis diberikan kuesioner atau pertanyaan yang sama yang meliputi aroma, warna, tekstur, dan homogenitas (Qamariah et al., 2022).

8. Pembuatan suspensi karagenan 1%

Timbang 1gram serbuk karagenan, kemudian larutkan dalam 30 ml larutan NaCl 0,9% dalam gelas kimia.

9. Pemilihan dan Penyediaan Hewan Uji

Hewan yang akan digunakan pada pengujian ini yaitu mencit jantan dengan berat badan antara 20 gram hingga 30 gram, dalam kondisi sehat. Sebanyak 25 ekor mencit (*Mus musculus*) yang digunakan kemudian dibagi menjadi 5 kelompok, dengan masing-masing kelompok terdiri dari 5 ekor mencit.

Hewan uji yang digunakan dalam penelitian ditentukan berdasarkan perhitungan rumus Fereder dengan membagi hewan uji ke dalam 5 kelompok percobaan. Rumus Fereder meliputi:

$$(n-1) (t-1) \geq 15$$

Keterangan:

n: Jumlah pengulangan atau jumlah sampel setiap kelompok

t: Jumlah kelompok percobaan

10. Metode Pengujian Inflamasi

Sebelum diberi perlakuan, Volume kaki mencit diukur dengan jangka sorong digital sebagai volume awal (V_0) yaitu volume kaki sebelum diberi obat dan diinduksi dengan albumin telur. Setelah pengukuran volume awal (V_0) masing-masing mencit diinduksi karagenan sebanyak 0,1 ml secara intraplantar (di bawah telapak kaki mencit) untuk memberikan peradangan pada telapak kaki dan diukur volumenya setelah penyuntikan karagenan (V_t). Setelah itu mengoleskan obat secara topikal sesuai kelompoknya pada bagian kaki yang bengkak:

Kelompok 1: kelompok hewan uji ini diberikan sediaan dasar gel sebagai kontrol negatif

Kelompok 2: kelompok hewan uji diberi sediaan topikal flamar gel sebagai kontrol positif

Kelompok 3: kelompok hewan uji diberikan sediaan gel topikal ekstrak etanol daun belimbing wuluh dengan konsentrasi 6%

Kelompok 4: kelompok hewan uji diberikan sediaan gel topikal ekstrak etanol daun belimbing wuluh dengan konsentrasi 8%

Kelompok 5: kelompok hewan uji diberikan sediaan gel topikal ekstrak etanol daun belimbing wuluh dengan konsentrasi 10%

Setelah 30 menit pemberian gel antiinflamasi, volume kaki diukur kembali menggunakan jangka sorong digital, lalu dicatat sebagai volume kaki mencit (V_t). Pengukuran dilakukan setiap 30 menit yaitu di menit ke-30, ke-60, ke-90 dan ke-120 menit (Sujono et al, 2019).

Data yang diperoleh berupa volume kaki mencit, dihitung persentase edema dan persentase penghambatan edema dengan rumus mengikuti Apridamayanti *et al* (2018):

$$\text{Persentase Edema (\%)} = \frac{V_t - V_o}{V_o} \times 100\%$$

Keterangan:

V_t : Volume kaki mencit pada waktu

V_o : Volume awal kaki mencit

$$\text{Persentase Penghambatan Edema (\%)} = \frac{a-b}{a} \times 100\%$$

Keterangan:

- a. Persen edema rata-rata kontrol negatif
- b. Persen edema rata-rata kelompok yang mendapat bahan uji

I. Analisis Data

Analisis data pada penelitian ini dilakukan secara statistic, menggunakan aplikasi SPSS, data yang diperoleh berupa volume kaki mencit, dihitung persen edema dan persen penghambatan edema kemudian diuji statistic menggunakan *one way ANOVA (Analysis Of Variance)* dan dilanjutkan uji *Duncan*.

BAB 4

HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Hasil Pengambilan Bahan Baku

Pada penelitian ini sampel yang digunakan berasal dari tanaman belimbing wuluh yang diperoleh dari Kec.Sendana, kota Palopo, Sulawesi Selatan. Pada bulan September 2024. Bagian tanaman belimbing wuluh yang digunakan yaitu daunnya, karena bagian tersebut diketahui mengandung senyawa aktif yang memiliki berkhasiat sebagai antiinflamasi. Daun yang dipilih pada penelitian ini yaitu daun yang masih agak matang, tidak terlalu muda, dan masih segar. Daun belimbing wuluh yang digunakan dicuci bersih untuk menghilangkan kotoran dan debu. Proses pencucian dilakukan beberapa kali sampai daun belimbing wuluh bebas dari kotoran. Setelah dicuci, daun ditiriskan dan dilakukan pengeringan dengan cara di jemur di bawah sinar matahari yang di tutup kain hitam. Proses pengeringan bertujuan untuk mengurangi kadar air, sehingga mencegah pertumbuhan jamur dan bakteri. Bahan yang sudah dikeringkan dapat mempermudah dalam proses penyerbukan

B. Standarisasi Mutu simplisia

1. Hasil uji kadar air

Penetapan kadar air serbuk simplisia daun belimbing wuluh bertujuan untuk menetapkan batas atau kisaran minimum kadar air dalam simplisia, karena apabila kadar air terlalu tinggi maka dapat menciptakan lingkungan yang mendukung pertumbuhan bakteri dan jamur, yang dapat menurunkan kualitas dari simplisia (Handayani *et al.*, 2017). Hasil uji kadar dapat dilihat pada tabel 4.1 di bawah ini.

Tabel 4.1 Hasil uji kadar air

Parameter	Kadar air	Syarat
Uji kadar air	9%	<10%

Hasil dari penelitian ini menunjukkan bahwa persentase kadar air serbuk simplisia daun belimbing wuluh 9% hal ini telah memenuhi

persyaratan kadar air yaitu tidak lebih dari 10% (Departemen Kesehatan RI, 2017).

2. Hasil uji susut pengeringan

Penetapan susut pengeringan pada penelitian ini, untuk mengetahui jumlah kandungan air yang ada didalam serbuk daun belimbing wuluh. Hasil uji susut pengeringan dapat dilihat pada tabel 4.2 di bawah ini.

Tabel 4.2 Hasil uji susut pengeringan

Parameter	Susut pengeringan	Syarat
Uji susut pengeringan	8,9%	<10%

Hasil dari pengujian ini menunjukkan bahwa presentase susut pengering daun belimbing wuluh yaitu 8,9%. Hal ini memenuhi persyaratan uji susut pengeringan yaitu tidak lebih dari 10% (Departemen Kesehatan RI, 2017).

3. Hasil pembuatan ekstrak etanol daun belimbing wuluh

Hasil persentase rendamen ekstrak etanol daun belimbing wuluh dapat di lihat pada tabel 4.3

Tabel 4.3 Hasil rendamen daun belimbing wuluh

Berat serbuk (g)	Berat ekstrak	Rendamen (%)
400	48,1	12,02%

Ekstrak etanol daun belimbing wuluh dibuat dengan cara menimbang 400gram serbuk daun belimbing wuluh kemudian ditempatkan didalam wadah, selanjutnya dimasukkan pelarut etanol 96% sebanyak 4 liter. Kemudian didiamkan selama 5 hari sambil sesekali di aduk. Hasil rendamen kemudian di saring menggunakan kain untuk memisahkan ekstrak dan filtratnya. Hasil rendamen yang diperoleh yaitu 12,02%.

4. Skrining fitokimia

Hasil uji skrining fitokimia ekstrak daun belimbing wuluh dapat dilihat pada table 4.4

Tabel 4.4 Hasil skrining fitokimia ekstrak daun belimbing wuluh

No	Senyawa	Pereaksi	Hasil	Ket	Standar
1	Flavonoid	Ekstrak + serbuk Mg dan HCl 2 N	+	Merah	Terbentuk warna merah jingga pada lapisan amil alkohol (Rachmawaty <i>et al.</i> , 2017)
2	Tanin	Ekstrak + 10 ml air panas + FeCl ₃	+	Biru kehitaman	Terbentuk warna biru kehitaman (Rachmawaty <i>et al.</i> , 2017)
3	Saponin	Ekstrak + 10ml air panas + HCl 2N	+	Terbentuk busa	Terbentuk busa setinggi 1 cm (Setyani <i>et al.</i> , 2016)

Ket: (+) Mengandung metabolit sekunder
 (-) Tidak mengandung metabolit sekunder

Skrining fitokimia dilakukan untuk mengetahui ada atau tidaknya kandungan zat aktif dalam ekstrak daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi*). Setelah dilakukan peneltitian, diketahui bahwa ekstrak daun belimbing wuluh positif mengandung senyawa flavonoid yang ditandai terbentuknya warna merah pada lapisan amil alkohol, senyawa tanin ditandai dengan terbentuknya warna biru kehitaman, senyawa saponin ditandai dengan adanya busa.(Rachmawaty *et al.*, 2017).

C. Hasil pengujian gel ekstrak etanol daun belimbing wuluh

1. Uji organoleptis gel

Hasil uji organoleptis dari sediaan gel ekstrak etanol daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi*) dilakukan pada 4 sediaan dari berbagai konsentrasi ekstrak untuk melihat bentuk, warna, dan aroma dapat dilihat pada tabel 4.5

Tabel 4.5 Hasil uji organoleptis gel

Parameter	formula	Pengamatan (Perminggu)			
		Ke-1	Ke-2	Ke-3	Ke-4
Bentuk	0	Kental	Kental	Kental	Kental
	I	Kental	Kental	Kental	Kental
	II	Kental	Kental	Kental	Kental

Parameter	formula	Pengamatan (Perminggu)			
		Ke-1	Ke-2	Ke-3	Ke-4
Warna	III	Kental	Kental	Kental	Kental
	0	Bening	Bening	Bening	Bening
	I	Hijau	Hijau	Hijau	Hijau
	II	Hijau	Hijau	Hijau	Hijau
	III	Hijau	Hijau	Hijau	Hijau
Bau	0	Tidak berbau	Tidak berbau	Tidak berbau	Tidak berbau
	I	Aroma khas	Aroma khas	Aroma khas	Aroma khas
	II	Aroma khas	Aroma khas	Aroma khas	Aroma khas
	III	Aroma khas	Aroma khas	Aroma khas	Aroma khas
	III	Aroma khas	Aroma khas	Aroma khas	Aroma khas

Keterangan:

Formula 0 : gel tanpa ekstrak

Formula I : gel ekstrak etanol daun belimbing wuluh konsentrasi 6%

Formula II : gel ekstrak etanol daun belimbing wuluh konsentrasi 8%

Formula III : gel ekstrak etanol daun belimbing wuluh konsentrasi 10%

Uji organoleptis bertujuan untuk melihat bentuk, warna dan bau sediaan gel yang sudah dibuat (Kusuma *et al*, 2018). Hasil pengamatan dari setiap formula gel yang disimpan selama 4 minggu. Bentuk, warna dan bau masing-masing formula gel tidak mengalami perubahan selama penyimpanan. Hal tersebut telah sesuai dengan literatur Thomas *et.al* (2023) yang mengatakan bahwa gel yang memenuhi persyaratan organoleptis yaitu memiliki warna seperti zat aktif, aroma khasnya tergantung zat aktif yang digunakan dan menunjukkan sediaan yang kental. Semakin banyak kandungan ekstrak yang ditambahkan pada sediaan gel maka akan memiliki bau khas yang semakin intensif dan warna yang semakin pekat.

2. Uji homogenitas gel

Hasil uji homogenitas sediaan gel ekstrak etanol daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi*) dapat dilihat pada tabel 4.6

Tabel 4.6 Hasil uji homogenitas gel ekstrak etanol daun belimbing wuluh

Formula	Minggu ke-1	Minggu ke-2	Minggu ke-3	Minggu ke-4
F0	Homogen	Homogen	Homogen	Homogen
F1	Homogen	Homogen	Homogen	Homogen
F2	Homogen	Homogen	Homogen	Homogen
F3	Homogen	Homogen	Homogen	Homogen

Tujuan dari uji homogenitas yaitu untuk memastikan bahwa zat aktif dan bahan yang digunakan tercampur dengan baik (homogen), artinya sediaan harus menunjukkan komposisi yang homogen dan tidak ada partikel kasar yang terlihat selama proses pengujian (Rostamailis dan Astuti, 2015). Berdasarkan hal tersebut menyatakan bahwa bahan yang digunakan dalam proses pembuatan sediaan gel sudah tercampur homogen. Dapat dilihat pada tabel 4.6 bahwa tidak adanya perbedaan yang signifikan dalam homogenitas di setiap formula, meskipun terdapat variasi dalam konsentrasi ekstrak daun belimbing wuluh pada setiap formula.

3. Uji pH gel

Hasil uji pH sediaan gel ekstrak etanol daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi*) dapat dilihat pada tabel 4.7

Tabel 4.7 Hasil uji pH sediaan gel ekstrak etanol daun belimbing wuluh

Formula	pH				Range
	Minggu ke-1	Minggu ke-2	Minggu ke-3	Minggu ke-4	
F0	6	6	6	6	6-8 (Fissy <i>et.al.</i> , 2014)
F1	6	6	6	6	
F2	6	6	6	6	
F3	6	6	6	6	

Tujuan pengujian pH adalah untuk menentukan apakah pH dari sediaan gel yang sudah dibuat sesuai dengan pH kulit. Sediaan gel yang sesuai adalah sediaan yang memiliki pH yang sesuai dengan pH fisiologis kulit. Tabel di atas menunjukkan nilai pH yang diperoleh yaitu 6. Nilai pH yang diperoleh berada dalam kisaran pH sediaan yang dapat diterima kulit, yaitu antara 6-8 (Fissy, *et.al.*, 2014). Dari formula gel ekstrak daun belimbing wuluh dengan berbagai konsentrasi yaitu F0, F1, F2, F3 sudah memenuhi pH kulit.

4. Uji daya sebar

Hasil uji daya sebar sediaan gel ekstrak etanol daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi*) dapat dilihat pada tabel 4.8

Tabel 4.8 Hasil uji daya sebar

Formula	Daya Sebar (cm)				range
	Minggu ke1	Minggu ke-2	Minggu ke-3	Minggu ke-4	
F0	5	5,5	5,5	6,2	5-7 cm (Febrianto et. al. 2020)
F1	5,8	5,6	6,4	5,5	
F2	5,4	6	5,9	5,8	
F3	5,9	5,4	5,2	5,2	

Pengukuran daya sebar menunjukkan kemampuan sediaan gel untuk menyebar saat diaplikasikan dan kelembutan gel saat dioleskan ke kulit, sehingga memberikan kenyamanan saat digunakan. Hasil daya sebar memperlihatkan sediaan yang mengalami pelebaran daya sebar yang baik. Hasil pengujian formula F0, F1, F2, dan F3 memasuki rentang dari minggu pertama hingga minggu ke empat. Daya sebar yang diperoleh pada sediaan gel ekstrak etanol daun belimbing wuluh yaitu sekitar 5-6 cm dilihat pada (Tabel 4.8). Nilai daya sebaran yang optimal adalah antara 5-7 cm (Febrianto, *et.al.*, 2020). Hal tersebut telah memenuhi syarat daya sebar yang baik pada sediaan gel ekstrak etanol daun belimbing wuluh

5. Uji daya lekat

Hasil uji daya lekat sediaan gel ekstrak etanol daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi*) dapat dilihat pada tabel 4.9

Tabel 4.9 Hasil uji daya lekat

Formula	Daya lekat (Detik)				Range
	Minggu ke-1	Minggu ke-2	Minggu ke-3	Minggu ke-4	
F0	5,87	5,68	5,65	6,21	>1 detik (Yusuf et.al, 2017)
F1	6,46	5,62	5,83	5,87	
F2	6,87	6,76	5,47	6,48	
F3	6,45	6,84	7,10	7,15	

Pengujian daya lekat bertujuan untuk mengetahui kemampuan sediaan gel untuk melekat pada area pengaplikasian. Semakin besar daya lekat gel, semakin lama gel tersebut menempel pada kulit, sehingga meningkatkan efektivitasnya dalam penghantaran obat. Hasil uji daya lekat dapat dilihat pada table 4.9 Hasil pengujian daya lekat F0, F1, F2, dan F3 yaitu 4 detik hingga 7,15 detik. Hasil tersebut sudah memenuhi syarat uji daya lekat yang

baik yaitu lebih dari 1 detik (Yusuf, *et.al.*, 2017). Selain itu, daya lekat yang tidak baik yaitu kurang dari 4 detik (Yati, *et.al.*, 2018).

6. Uji viskositas

Hasil uji viskositas sediaan gel ekstrak daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi*) dapat dilihat pada tabel 4.10

Tabel 4.10 Hasil uji viskositas

Formula	Pengamatan Minggu (cps)				Range
	ke-1	ke-2	ke-3	Ke-4	
F0	3135	4250	4628	4535	3000-5000 cps (Pertiwi et.al., 2016)
F1	3105	3445	4570	4375	
F2	4855	4510	4270	4185	
F3	4955	4745	4440	4405	

Sediaan gel harus memiliki viskositas yang optimal, karena viskositas sangat mempengaruhi pelepasan zat aktif dalam sediaan. Viskositas juga memengaruhi kenyamanan penggunaan selama diaplikasikan. Apabila viskositas gel yang terlalu encer atau terlalu kental, maka dapat mengganggu efektivitas pengiriman bahan aktif, sehingga tidak berfungsi secara optimal. Berdasarkan dari hasil uji viskositas pada tabel 4.10 hasil pengujian viskositas sediaan gel F0 dan gel ekstrak daun belimbing wuluh F1, F2 dan F3 yang diperoleh dari penelitian telah memenuhi syarat viskositas yang baik pada sediaan gel yaitu 3000-5000 cps (Pertiwi et, al. 2016).

7. Uji daya iritasi

Uji iritasi dilakukan untuk mengetahui apakah sediaan gel dari ekstrak daun belimbing wuluh yang dibuat dapat mengiritasi kulit atau tidak. Hasil uji daya iritasi dapat dilihat pada tabel 4.11

Tabel 4.11 Data pengamatan uji iritasi gel ekstrak ekstrak daun belimbing wuluh

Responden	Reaksi Terhadap Kulit			
	F0	F1	F2	F3
1	++	++	++	++
2	++	++	++	++
3	++	++	++	++
4	++	++	++	++
5	++	++	++	++
6	++	++	++	++

Responden	Reaksi Terhadap Kulit			
	F0	F1	F2	F3
7	++	++	++	++
8	++	++	++	++
9	++	++	++	++
10	++	++	++	++
11	++	++	++	++
12	++	++	++	++
13	++	++	++	++
14	++	++	++	++
15	++	++	++	++
16	++	++	++	++
17	++	++	++	++
18	++	++	++	++
19	++	++	++	++
20	++	++	++	++
21	++	++	++	++
22	++	++	++	++
23	++	++	++	++
24	++	++	++	++
25	++	++	++	++
26	++	++	++	++
27	++	++	++	++
28	++	++	++	++

Keterangan:

(-) Mengiritasi

(+) Sedikit mengiritasi

(++) Tidak mengiritasi

Uji iritasi dilakukan terhadap 28 responden dengan pengambilan metode sensus, semua anggota populasi dijadikan sebagai sampel. Sampel dalam penelitian ini terdiri dari semua anggota kelas C1 prodi farmasi angkatan 2022. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menilai sensitivitas kulit, sehingga dapat menentukan tingkat keamanan dari sediaan. Tujuan dari pengujian iritasi ini adalah untuk mencegah terjadinya efek samping pada kulit. Adapun hasil yang diperoleh pada sediaan gel ekstrak daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi*) dengan konsentrasi 6%, 8%, 10% tidak terlihat adanya efek samping yang ditimbulkan seperti kemerahan, gatal, atau bengkak dari setiap sediaan (Nurhabibah *et al.*, 2019). Hasil uji

iritasi tersebut menunjukkan bahwa sediaan gel ekstrak etanol daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi*) yang dibuat aman digunakan pada kulit.

8. Uji hedonik

Adapun hasil dari uji hedonik sediaan gel ekstrak etanol etanol daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi*) dapat dilihat pada tabel 4.12

Tabel 4.12 Data pengamatan uji hedonik sediaan gel

Formula	Indikator	Panelis (%)			
		TS	KS	S	SS
F0	Tekstur	-	-	96,8%	3,2%
	Warna	-	-	83,9%	16,1%
	Aroma	-	-	93,5%	6,5%
	Homogenitas	-	-	93,5%	6,5%
F1	Tekstur	-	-	90,3%	9,7%
	Warna	-	3,2%	90,3%	6,5%
	Aroma	-	-	96,8%	3,2%
	Homogenitas	-	-	93,5%	6,5%
F2	Tekstur	-	-	90,5%	9,7%
	Warna	-	-	96,8%	3,2%
	Aroma	-	-	90,3%	9,7%
	Homogenitas	-	-	83,9%	16,1%
F3	Tekstur	-	-	87,1%	12,9%
	Warna	-	3,2%	80,6%	16,1%
	Aroma	-	-	87,1%	12,9%
	Homogenitas	-	-	90,3%	9,7%

Hasil analisis uji hedonik yang dilakukan melalui kuesioner Google Form, yang melibatkan 31 responden dengan menggunakan pengambilan sampel sensus pada seluruh warga kelas C2 prodi farmasi (Amin *et al.*, 2023), hasil menunjukkan bahwa responden lebih menyukai warna formulasi F1 dan F2 daripada F3, yang disebabkan oleh variasi konsentrasi ekstrak yang menghasilkan warna lebih pekat. Aroma pada F1 dan F2 juga lebih disukai daripada F3, akibat konsentrasi ekstrak yang lebih tinggi. Dalam hal tekstur, responden memilih F1 dan F2 dibanding F3 karena kadar ekstrak yang mempengaruhi kekentalan gel.

D. Hasil Pengujian antiinflamasi

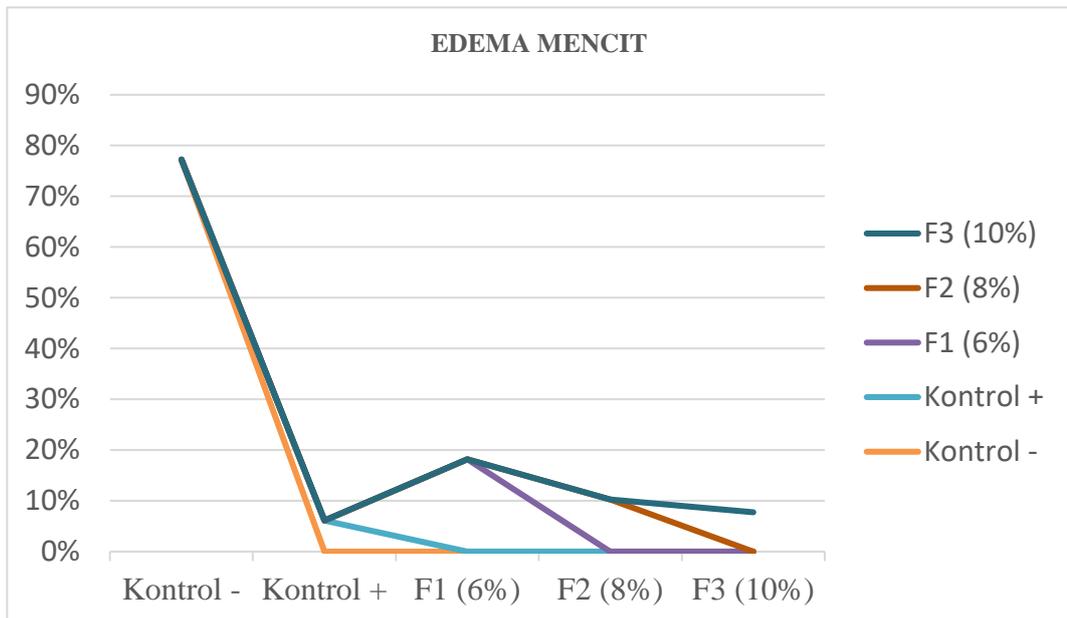
Metode yang digunakan pada pengujian antiinflamasi pada mencit melibatkan induksi edema buatan di daerah plantar menggunakan karagenan sebagai pemicu edema. Karagenan bekerja dengan melibatkan metabolisme asam arakidonat, yang merupakan proses penting dalam pembentukan mediator inflamasi. Mediator inflamasi yang dihasilkan memfasilitasi translokasi cairan ke ruang interstisial, sehingga menyebabkan perkembangan edema. Karagenan dipilih sebagai penginduksi karena merupakan metode yang lebih sederhana dan mudah untuk dilakukan yaitu dengan menyuntikkan 0,1ml larutan karagenan pada telapak kaki mencit (Triswanto & Handayani, 2018). Yang harus diperhatikan dalam pengukuran agar terhindar dari kesalahan pengukuran yaitu pemeriksaan alat jangka sorong digital seperti berfungsi dengan baik, kemudian angka yang muncul pada layar jangka sorong nampak jelas, dan usahakan mencit dalam keadaan tenang pada pengukuran.

Bahan uji yang digunakan dalam penelitian ini adalah ekstrak etanol daun belimbing wuluh yang diformulasikan dalam bentuk sediaan gel, dengan kontrol positif berupa sediaan flamar gel dengan kandungan zat aktif Na. diklofenak yang memiliki mekanisme kerja menghambat enzim siklooksigenase, yang mengganggu konversi asam arakidonat. Gangguan ini menghambat produksi mediator inflamasi, sehingga menekan aktivitas inflamasi (Imananta dan Sulistiyaningsih, 2018). Dan kontrol negatif dari bahan dasar gel. Efek antiinflamasi diuji dengan menggunakan alat jangka sorong digital. Induksi inflamasi dilakukan secara kimiawi menggunakan karagenan 1% yang disuntikkan pada telapak kaki.

Data yang telah diperoleh dianalisis dengan uji analisis statistik satu arah dengan menggunakan program spss 25. Analisis ini dilakukan terhadap hasil inflamasi yang dimulai sejak timbulnya respon inflamasi, setelah pemberian karagenan sebanyak 0,1 dengan interval 30 menit. Dimulai dari menit ke- 30 sampai menit 120 setelah perlakuan. Hasil pengujian efek antiinflamasi kontrol negatif, kontrol positif, gel ekstrak daun belimbing wuluh dengan konsentrasi 6%, 8% dan 10% dapat dilihat pada tabel 4.13

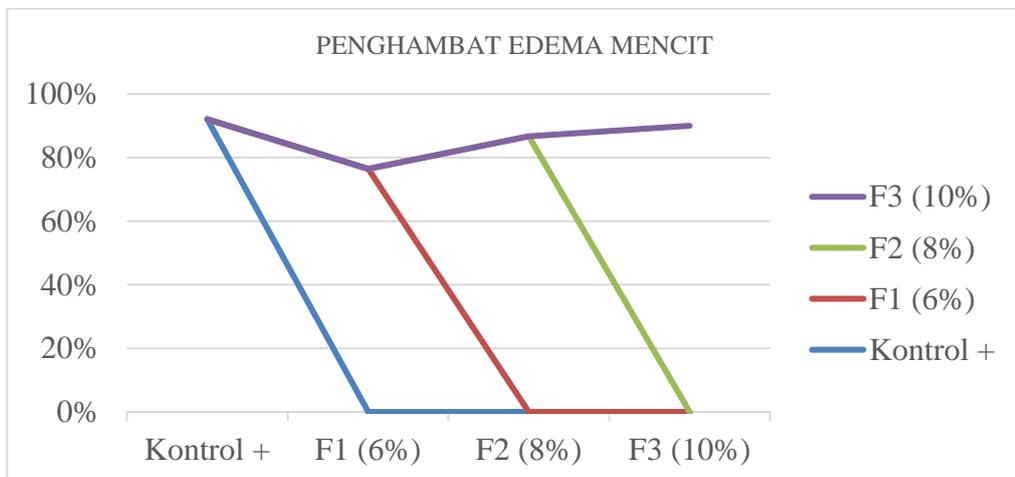
Tabel 4.13. Rata-rata edema kaki mencit

Rata-rata penurunan edema kaki mencit (mm)						
Perlakuan	Sebelum induksi	Setelah induksi	30 menit	60 menit	90 menit	120 menit
K-	2,33	3,39	3,38	4,06	4,2	4,43
K+	2,28	4,27	2,55	2,45	2,36	2,32
F1	2,27	4,22	2,78	2,69	2,65	2,62
F2	2,34	4,28	2,67	2,60	2,55	2,50
F3	2,29	4,32	2,59	2,48	2,43	2,37



Gambar 4.1 Rata-rata edema mencit

Hasil perhitungan presentase aktivitas antiinflamasi dapat dilihat pada gambar dibawah ini.



Gambar 4.2 Grafik presentase penghambatan edema

Hasil perhitungan di atas untuk mendapatkan nilai persentase penghambat edema menggunakan rumus mengikuti Apridamayanti *et al* (2018) dengan menghitung nilai persentase edema volume kaki mencit pada waktu 30 menit, 60 menit, 90 menit dan 120 menit dikurang volume awal kaki mencit dibagi volume awal kaki mencit dikali seratus persen. Setelah itu untuk mendapatkan nilai persentase penghambat edema dihitung nilai persen edema rata-rata kontrol negatif dikurangkan dengan persen edema rata-rata kelompok yang mendapat bahan uji dibagi persen edema rata-rata kontrol negatif dikali seratus persen.

Pada gambar 4.1 menunjukkan bahwa pada kelompok kontrol negatif masih memberikan edema yang paling besar dan penurunan edema yang paling kecil yaitu (77,24%) dibanding dengan formula F1, F2, F3 dan kontrol positif. Berdasarkan hasil tersebut dapat diketahui bahwa kontrol negatif tidak memberikan aktivitas antiinflamasi karena hanya diberikan perlakuan basis gel yang tidak mengandung zat aktif sehingga tidak dapat memberikan rangsangan farmakologis apapun untuk mengurangi edema, sehingga akan menyebabkan peningkatan dan perburukan edema.

Pada gambar 4.2 menampilkan presentase penghambat aktivitas antiinflamasi yang tinggi menunjukkan potensi antiinflamasi yang kuat. Dari hasil tersebut dapat dilihat dengan seiring meningkatnya konsentrasi aktivitas antiinflamasi semakin tinggi. Menurut Anwar (2018) semakin besar konsentrasi zat aktif nya maka efek yang dihasilkan akan semakin besar. Pada gambar 4.2 kelompok kontrol positif menunjukkan presentase penghambat edema yang paling tinggi di antara semua kelompok, yaitu sebesar (92,06%), diikuti formula 3 sebesar (89,97%). Pada formula 1 dan formula 2 memiliki aktivitas antiinflamasi, namun formula yang mendekati nilai presentase penghambat edema kontrol positif yaitu formula 3. Hal ini menunjukkan kontrol positif dan formula 3 tidak jauh berbeda nilai presentase penghambat edema pada mencit, sehingga dapat dikatakan bahwa sediaan gel ekstrak daun belimbing wuluh memiliki aktivitas antiinflamasi.

Gel ekstrak etanol daun belimbing wuluh dapat mengurangi volume edema karena adanya penghambatan enzim siklooksigenase yang disebabkan oleh

flavonoid yang terdapat dalam ekstrak tersebut. Flavonoid secara umum memiliki kemampuan untuk menghambat enzim lipoksigenase dan siklooksigenase. Flavonoid terutama bekerja pada endotelium mikrovaskular untuk mengurangi hiperpermeabilitas dan edema. Flavonoid memiliki kapasitas untuk memblokir siklooksigenase dan lipoksigenase asam arakidonat, sehingga menghambat sintesis PGE2, leukotrien, histamin, bradikinin, dan tromboksan. Kemampuan flavonoid untuk menghambat sintesis mediator ini berperan penting dalam mengurangi edema. Selain menghambat metabolisme asam arakidonat, flavonoid juga menekan sekresi enzim lisosomal, yang merupakan mediator inflamasi. Penghambatan mediator inflamasi ini dapat menghambat proliferasi proses inflamasi (Lee, et al 2016).

Tabel 4.14 Uji Anova Edema Mencit

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	7.826	4	1.957	106.073	0.000
Within Groups	0.277	15	0.018		
Total	8.103	19			

Table 4.15 Uji Duncan Edema Mencit

Duncan ^a		Subset for alpha = 0.05		
Perlakuan	N	1	2	3
K+	4	2.4200		
F3	4	2.4675		
F2	4		2.5800	
F1	4		2.6850	
K-	4			4.0850
Sig.		0.134	0.291	1.000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 4.000.

Setelah diperoleh hasil diatas, dilanjutkan dengan melakukan uji analisis statistik menggunakan program SPSS. Uji statistik dilakukan dengan menggunakan program SPSS 25 yaitu *One Way Anova*. Sebelum melakukan

uji ini, dilakukan uji *kolmogorov-smirnow* dan uji *levene statistic* lebih dulu untuk menilai normalitas dan homogenitas data yang merupakan syarat untuk melakukan uji *One Way Anova*. Uji normalitas dilakukan untuk menganalisis apakah data terdistribusi normal atau tidak. Pada uji normalitas diperoleh hasil 0,739, yang menunjukkan bahwa data tersebut normal. Uji ini dikatakan normal apabila nilai signifikansi lebih besar 0,05 ($\text{sig.} > 0,05$) (Haryono dkk, 2023). Uji homogenitas dilakukan untuk mengetahui apakah data bersifat homogen atau tidak. Hasil uji homogenitas yang diperoleh adalah 0,213 yang berarti data yang didapat dinyatakan homogen. Pengujian ini dikatakan homogen jika nilai signifikansi lebih besar dari 0,05 ($\text{sig.} > 0,05$). Dari kedua uji tersebut telah memenuhi syarat, sehingga uji *One Way Anova* dapat dilanjutkan (setywan, 2021).

Hasil yang di peroleh dari uji *One Way Anova* menunjukkan nilai signifikansi yaitu 0,000 ($p < 0,05$) dapat dilihat pada tabel 4.18 dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna setiap kelompok perlakuan yaitu kelompok kontrol negatif kelompok kontrol negatif berbeda bermakna dengan kontrol positif, gel ekstrak daun belimbing wuluh dengan konsentrasi 6%, 8% dan 10%. Kemudian dilanjutkan uji duncan, dengan tujuan untuk mengetahui kelompok yang paling baik memberikan efek antiinflamasi. Uji duncan digunakan karena uji duncan cenderung lebih mudah, dapat menguji perbedaan dari perlakuan tanpa memperhatikan jumlah perlakuannya, dan lebih mudah dipahami karena bentuk tabelnya yang simpel (Yuhana, 2023). Dari hasil duncan secara statistik kontrol positif dan konsentrasi 6%, 8% dan 10% memberikan efek efektivitas antiinflamasi paling baik, kemudian kontrol negatif yang memberikan efek antiinflamasi paling tidak baik.

Hal tersebut menunjukkan bahwa kelompok kontrol positif dan kelompok variasi konsentrasi ekstrak daun belimbing wuluh dapat menimbulkan efek antiinflamasi pada kaki mencit yang telah diinduksi karagenan 0,1ml. Pemberian konsentrasi 10% lebih baik dan paling besar dibandingkan dengan konsentrasi 6% dan 8%.

BAB 5

PENUTUP

A. Kesimpulan

1. Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa ekstrak daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi*) dapat dibuat sediaan gel yang telah memenuhi persyaratan evaluasi sediaan yang meliputi uji organoleptis, uji homogenitas, uji pH, uji daya sebar, uji daya lekat, uji, viskositas, uji iritasi, dan uji hedonik.
2. Sediaan gel ekstrak daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi*) dengan konsentrasi yang berbeda, mampu memberikan efek antiinflamasi pada menict (*Mus musculus*). Hasil uji efek antiinflamasi menggunakan konsentrasi yang berbeda yaitu 6% memiliki efek antiinflamasi sebesar 76,45%, kemudian konsentrasi 8% memberikan efek antiinflamasi sebesar 86,72%, dan konsentrasi 10% memberikan efek antiinflamasi yang paling besar yaitu sebesar 89,97%

B. Saran

1. Diharapkan untuk penelitian selanjutnya dapat mengembangkan ekstrak daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi*) dalam bentuk sediaan farmasi yang lain
2. Penelitian selanjutnya perlu melakukan isolate pada ekstrak daun belimbing wuluh untuk memperbaiki warna dari sediaan sehingga menampilkan warna yang lebih menarik.

DAFTAR PUSTAKA

- Ansel, H.C., (2005). Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi, diterjemahkan oleh Ibrahim, F., Edisi IV. Jakarta: UI Press.
- Aditya, M. R. T., Marisa, D., & Suhartono, E. (2015). Potensi antiinflamasi jus buah manggis (*Garcinia mangostana*) terhadap denaturasi protein in vitro. *Berkala Kedokteran*, 11(2), 149-156.
- Afifah, H dan Nurwaini, S. (2019) “Uji Aktivitas Antijamur Gel Serbuk Lidah Buaya (*Aloe vera L.*) Berbasis Carbopol 934 Terhadap *Candida albicans* dan *Trichophyton mentagrophytes*,” *Pharmacon J. Farm. Indones.*, vol. 15, no. 2, hal. 42–51.
- Afifi R, Erlin E, dan Rachmawati J. (2018). Uji Anti Bakteri Ekstrak Daun Belimbing Wuluh (*Averrhoa bilimbi L*) Terhadap Zona Hambat Bakteri Jerawat *Propionibacterium acnes* Secara In Vitro. *Quagga J Pendidik dan Biol.*;10(01):10.
- Agustiani, F. R. T., Sjahid, L. R., & Nursal, F. K. (2022). Kajian literatur: peranan berbagai jenis polimer sebagai gelling agent terhadap sifat fisik sediaan gel. *Majalah Farmasetika*, 7(4), 270-287.
- Alhassan, and Qamar, A. (2016). “*Averrhoa Bilimbi Linn.*: A Review of Its Ethnomedicinal Uses, Phytochemistry, and Pharmacology.” *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences* 8 (4): 265–71.
- Aning, Y., & Bambang, K. (2016). Optimasi Volume Pelarut Dan Waktu Maserasi Pengambilan Flavonoid Daun Belimbing Wuluh. *Jurnal Teknik Kimia*, 10(2), 58.
- Anwar, Y. (2018). Uji Aktivitas Antiinflamasi Minyak Gosok Minyak Atsiri Serai Wangi (*Cympobogon Nardus*) Terhadap Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*). *Indonesia Natural Research Pharmaceutical Journal*, 3(2), 69-82.
- Amalia, D. (2016). Uji Aktivitas Antiinflamasi Ekstrak Etanol Daun Pare (*Momordica charantia L.*) Terhadap Mencit (*Mus musculus*). Universitas Islam Negeri Alauddin Makassar.

- Amin, N.F., Garancang, S., & Abunawas, K. (2023). Konsep Umum Populasi dan Sampel dalam Penelitian. *Jurnal Pilar*, 14 (1), 15-31.
- Apridamayanti, P., Sanera, F., and Robiyanto, R. (2018). Aktivitas Antiinflamasi Ekstrak Etanol Daun Karas (*Aquilaria malaccensis* Lamk.). *Pharmaceutical sciences and Research*, 5(3), 6.
- Astuti, D.P., (2017). Formulasi dan Uji Stabilitas Fisik Sediaan Gel Antiseptik Tangan Minyak Atsiri Bunga Lavender (*Lavandula angustifolia* Miller). *Jurnal Farmaka*, 15 (1), 176-184.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. (2017). *Farmakope Herbal Indonesia Edisi kedua*, Jakarta: Ditjen POM RI. Hal: 528
- Depkes RI., (1995). Farmakope Indonesia. Ed. IV. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia
- Ditjen POM., (2000). *Materia Medika Indonesia. Jilid vi materia medika indonesia. Jilid VI*. Jakarta: Departemen Kesehatan RI
- DZULASFI, D., & Ramadani, A. (2020). Uji EFEK ANTIUEDEMA SEDIAAN SALEP EKSTRAK DAUN BELIMBING WULUH (*Averrhoa bilimbi* L.) SECARA TOPIKAL PADA KULIT PUNGGUNG MENCIT (*Mus musculus*). *Jurnal Kesehatan Yamas Makassar*, 4(2), 17-25.
- Elfreda, S. S., Himayani, R., and Sangging, P. R. A. (2023). Pengaruh Penggunaan Obat Kortikosteroid Terhadap Kejadian Glaukoma Akut. *Medical Profession Journal of Lampung*, 13(4.1), 144-149.
- Elmitra, M. (2017). *Dasar-Dasar Farmasetika dan Sediaan Semi Solid*. Yogyakarta: Deepublish.
- Febrianto, Yahya., Julia Mia Alvyani. (2020). Formulasi Dan Evaluasi Sediaan Gel Ekstrak Etanol Daun Cabai Rawit (*Capsicum frutescens* L.) Dengan Variasi Carbopol Dan CMC Na Sebagai Gelling Agent. *SCIENTIA Jurnal Farmasi dan Kesehatan* Vol. 10. No. 2.
- Fachri, H. O., Adriatmoko, W., & Astuti, P. (2018). Khasiat Ekstrak Buah Markisa Kuning (*P. Edulis Sims*) sebagai Antiinflamasi Dilihat dari Jumlah Monosit pada Tikus Wistar Jantan (*Rattus norvegicus*). *STOMATOGNATIC-Jurnal Kedokteran Gigi*, 15(2), 34-36.

- Fissy, Syf. Octy Novy., Rafika Sari., dan Liza Pratiwi. (2014). Efektivitas Gel Anti Jerawat Ekstrak Etanol (*Zingiber officinale* Rosc. Var. Rubrum) Terhadap *Propionibacterium acnes* dan *Staphylococcus epidermidis*. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*. Vol. 12 No. 2.
- Germolec, D. R., Shipkowski, K. A., Frawley, R. P., & Evans, E. (2018). Markers of inflammation. *Immunotoxicity testing: Methods and protocols*, 57-79.
- Hammer, G. D., McPhee, S. J., & Education, M. H. (Eds.). (2014). *Pathophysiology of disease: an introduction to clinical medicine* (p. 784). New York: McGraw-Hill Education Medical.
- Handayani, S., Wirasutisna, K. R., & Insanu, M. (2017). *Penapisan Fitokimia Dan Karakterisasi Simplisia Daun Jambu Mawar*. 5(3), 10.
- Harlim A. (2018). Buku ajar ilmu kesehatan kulit dan kelamin imunologi inflamasi. Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Indonesia
- Haryono, E., Slamet, M., and Septian, D. 2023. *Statistika spss* 28.
- Hasanuzzaman, M., Ali, M.R., Hossain, M., Kuri, S., Islam, M.S (2013). Evaluation total phenolic content, free radical scavenging activity and phytochemical screening of different extracts of *Averrhoa bilimbi* (frutis). *International Current Pharmaceutical Journal* 2(4):92-96.
- Hasim, H., Arifin, Y. Y., Andrianto, D., & Faridah, D. N. (2019). Ekstrak etanol daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi*) sebagai antioksidan dan antiinflamasi. *Jurnal Aplikasi Teknologi Pangan*, 8(3), 86-93.
- Hastuti, R., Endah, S.R.N., & Nofriyadi, A. (2020). Formulasi dan Uji Efektivitas Fisik Sediaan Gel Ekstrak Daun Alpukat (*Persea americana* Mill.). *Pharmacoscript*.3.150-161.
- Imananta, F. P., and Sulistiyaningsih, S. (2018). Artikel Tinjauan: Penggunaan Nsaids (Non Steroidal Anti Inflammation Drugs) Menginduksi Peningkatan Tekanan Darah Pada Pasien Arthritis. *Farmaka*, 16(1), 72-79.
- Khotimah, S. N., & Muhtadi, A. (2016). Beberapa tumbuhan yang mengandung senyawa aktif antiinflamasi. *Farmaka*, 14(2), 28-40.
- Kumar V, Abbas AK, Aster JC. 2018. *Robbins basic pathology*. 10th ed. Philadelphia: Elsevier

- Kumar, V., Abbas, A. K and Aster, J. C. (2020). Buku Ajar Patologi Dasar Robbins. Ham MF, Saraswati M, editors.
- Kurniawaty, E., & Lestari, E. E. (2016). Uji Efektivitas Daun Belimbing Wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.) sebagai Pengobatan Diabetes Melitus The Effectiveness Test for Extract Wuluh Starfruit Leaf (*Averrhoa bilimbi*L.) as Diabetes Mellitus Treatment. *Jurnal Majority*, 5(2), 32–36.
- Kusuma, T. M., Azalea, M., Dianita, P. S and Syifa, N. (2018). The effect of the variations in type and concentration of gelling agent to the physical properties of hydrocortisone. *Jurnal Farmasi Sains Dan Praktis*, IV, 1, 44-49.
- Lee, se-Eun, Lim Cheyeon, Kim Hyungwoo, Cho Suin. (2016). a study of the anti-inflammatory effects of the ethyl acetate fraction of the methanol extract of *forsythiae fructus*, *Afr. J. Tradit. Complement Altern Med.* 13(5):102-113.
- Leoni, G., Neumann, P. A., Sumagin, R., Denning, T. L., & Nusrat, A. (2015). Wound repair: role of immune–epithelial interactions. *Mucosal immunology*, 8(5), 959-968
- Liniawati SR, Saleh C, Erwin. (2019) Isolasi dan identifikasi senyawa triterpenoid dari ekstrak n-heksan fraksi 8 noda ke-2 dari daun merah pucuk merah (*syzygium myrtifolium walp.*). *J Kim Mulawarman*;16(2):73-77
- Mahardika, C. N. (2018). PENGARUH SARI BELIMBING WULUH (*Averrhoa bilimbi* L) TERHADAP DAYA HAMBAT BAKTERI *Staphylococcus Aureus*. *Jurnal Riset Kesehatan*, 6(2), 62.
- Manurung, N. R. M., & Sumiwi, S. A. (2016). Aktivitas antiinflamasi berbagai tanaman diduga berasal dari flavonoid. *Farmaka*, 14(2), 111-122.
- Nugroho, Agung E. (2014). Farmakologi: Obat-Obat Penting dalam Pembelajaran Ilmu Farmasi dan Dunia Kesehatan. Cetakan ke-2. Pustaka Pelajar. Yogyakarta
- Najib, A., (2018). *Ekstraksi senyawa bahan alam*. Deepublish
- Nurhabibah, N., Najihudin, A., & Indriawati, D. S. (2019). Formulation and Evaluation of Blush on Ethanol Extract of Cinnamon Bark (*Cinnamomum burmanni* Nees ex Bl) [Formulasi dan Evaluasi Sediaan Perona Pipi (Blush On) dari Ekstrak Etanol Kulit Kayu Manis (*Cinnamomum burmanni* Nees ex Bl)]. *Jurnal Ilmiah Farmako Bahari*, 9(2), 33–44.

- Permata, L. (2017). Uji Efek Antiinflamasi Ekstrak Daun Sambung Nyawa (*Gynura Procumbens* (Lour) Merr) Terhadap Tikus Putih Jantan Galur Wistar Yang Diinduksi Dengan Karagen.
- Pertiwi, R.D., Kristanto, J., & Praptiwi, G.A. (2016). Uji Aktivitas Antibakteri Formulasi Gel untuk Luka. *Majalah Kesehatan Pharma Medika*.3:227-230.
- Putri, F.M.S., (2018). Urgensi Etika Medis Dalam Penanganan Mencit Pada Penelitian Farmakologi. *Jurnal Kesehatan Madani Medika*, Volume 9.
- Qamariah, N., Handayani, R., & Mahendra, A. I. (2022). Uji Hedonik dan Daya simpan sediaan Salep Ekstrak Etanol Umbi Hati Tanah. *Jurnal Surya Medika*, 7(2), 124– 131.
- Rachmawaty, A., Mu'nisa, & Hasri. (2017). Analisis Fitokimia Ekstrak Kulit Buah Kakao (*Theobroma cacao* L.) sebagai Kandidat Antimikroba. *Proceedings of National Seminar. Seminar*, 667–670.
- Rejeki, P. S., Putri, E. C., & Prasetya, R. E. (2018). Ovariektomi Pada Tikus Dan Mencit. In Airlangga University Press.
- Rostamailis, dan M. Astuti. (2015). Pengaruh Penggunaan Lulur Zaitun terhadap Perawatan Kulit Tubuh, 8.
- Rotama, D., Cahaya, N., Sudarsono, S., Nugroho, A. E., & Anwar, K. (2019). Aktivitas antiinflamasi ekstrak etanol umbi tawas UT (*Ampelocissus rubiginosa* Lauterb.) pada mencit secara topikal. *Jurnal Ilmiah Ibnu Sina*, 4(1), 19-30.
- Rowe R.C., Sheskey P.J. & Quinn M.E. (2009). *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 6. London: Pharmaceutical Press
- Rowe, Raymond, C., Sheskey, Paul J., Cook, Walter G., Fenton, Marian E. Seventh. (2002). *Handbook of pharmaceutical excipients*, 6th ed. London: The Pharmaceutical Press.
- Santi, T. D., & Chandra, A. (2023). Skrining Fitokimia dan Karakteristik Salep Daun *Averrhoa bilimbi*. *BIOMA: JURNAL BIOLOGI MAKASSAR*, 8(1), 23-31.
- Saputra, D, Zufira, I., Budiarti, L, Y, (2018). INHIBITION ACTIVITY OF BELIMBING WULUH (*Averrhoa Bilimbi* Linn) LEAF EXTRACT TO

- Streptococcus mutans ONACRYLIC PLATE Faculty of Dentistry Lambung Mangkurat University, Banjarmasin *Dentino Jurnal Kedokteran Gigi* 3(1)
- Sayuti. A. N. (2015). Formulasi dan Uji Stabilitas Fisik Sediaan Gel Ekstrak Daun Ketepeng Cina (*Cassia alata* L.). *Jurnal Kefarmasian Indonesia*. Volume 5, Nomor 2. ISSN: 2354-8770, hal 74-82
- Setyani, W., Setyowati, H., & Ayuningtyas, D. (2016). PEMANFAATAN EKSTRAK TERSTANDARDISASI DAUN SOM JAWA (*Talinum paniculatum* (Jacq.) Gaertn) DALAM SEDIAAN KRIM ANTIBAKTERI *Staphylococcus aureus*. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Community*, 13(1), 44–51.
- Setyawan, I. D. A. (2021). *Petunjuk Praktikum Uji Normalitas and Homogenitas Data Dengan SPSS*. Penerbit Tahta Media Group.
- Simanullang, M., Khaitami, M., Sihotang, S., & Budi, A. (2021). Uji Efektivitas Ekstrak Etanol Daun Belimbing Wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.) Terhadap *Staphylococcus Epidermidis* Dan *Pityrosporum Ovale*. *Jurnal Kedokteran STM (Sains dan Teknologi Medik)*, 4(1), 26-32.
- Slamet S., B. D. Anggun, D. B. Pambudi. (2020). Uji Stabilitas Fisik Formula Sediaan Gel Ekstrak Daun Kelor (*Moringa oleifera* Lamk). *Jurnal Ilmu Kesehatan* 13(11): 115-121
- Sulistiyani WI, Sulwana M, W FD, Rahmawati E, Cahyaningtyas N, Mahardika CN. (2018). Pengaruh Sari BelimbingWuluh (*Averrhoa bilimbi* L) Terhadap DayaHambat Bakteri *Staphylococcus Aureus*. *JRis Kesehat*;6(2):62
- Thomas, N. A., Tungadi, R., Hiola, F., and Latif, M. S. (2023). Pengaruh Konsentrasi Carbopol 940 Sebagai *Gelling Agent* Terhadap Stabilitas Fisik Sediaan Gel Lidah Buaya (*Aloe Vera*). *Indonesian Journal of Pharmaceutical Education*, 3(2).
- Tolistiawaty, I., Widjaja, J., Sumolang, P. P., & Octaviani. (2014). Gambaran Kesehatan pada Mencit (*Mus musculus*) di Instalasi Hewan Coba. *Jurnal Vektor Penyakit*, 8 (1), p. 27
- Triswanto, S., & Handayani, F. (2018). Uji Efek Antiinflamasi Etanol BijiLamtoro (*Leucaena leucocephala* L.) Terhadap Udem Telapak KakiMencit yang diinduksi Karagenin. *Jurnal Ilmu Kesehatan*, 84-89.

- Urfiyya, Q. A., and Arjuliant, Z. D. (2024). Pola Penggunaan dan Pengetahuan Pasien Mengenai Penggunaan Obat Anti Inflamasi Non Steroid di Apotek Perdana Yogyakarta. *Cerata Jurnal Ilmu Farmasi*, 15(1), 13-22.
- Valsan, A., Raphael, R.K. (2016). Pharmacognostic profile of *Averrhoa bilimbi* Linn. Leaves. *South Indian Journal of Biological Science* 2(1):75-80.
- Wahyuni, D. K., Ekasari, W., Witono, J. R., & Purnobasuki, H. (2016). *Toga Indonesia*. Surabaya, Airlangga University Press
- Wardiyah S. (2015). Perbandingan sifat fisik sediaan krim, gel, dan salep yang mengandung etil p- metoksisinamat dari ekstrak rimpang kencur (*kaempferia galanga linn.*). *Skripsi*. Published online:20-25
- Wulandari, P. (2015). Formulasi dan Evaluasi Sifat Fisik Sediaan Gel Ekstrak Pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban) dengan Gelling Agent Karbapol 940 dan Humektan Propilenglikol, Skripsi, Universitas Sanata Dharma: Yogyakarta.
- Yati, K., Jufri, M., Gosan, M., Mardiasuti & Dwita, L. P. (2018). Pengaruh Variasi Konsentrasi Hidroxy Propyl Methyl Cellulose (HPMC) terhadap Stabilitas Fisik Gel Ekstrak Tembakau (*Nicotiana tabaccum* L.) dan Aktivasnya 38 terhadap *Streptococcus mutans*. *Pharmaceutical Sciences and Research (PSR)*.5:133-141.
- Yuhana, Y. (2023). Formulasi dan Uji Aktivitas Antioksidan Masker Gel Peeloff Dari Ekstrak Etanol Daun Surian (*Toona Sinensis*) Secara In Vitro (Doctoral dissertation, Universitas Jambi).
- Yulianingtyas, A., dan B, Kusmartono. (2016). Optimasi Volume Pelarut dan Waktu Maserasi Pengambilan Flavonoid Daun Belimbing Wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.). *Jurnal Teknik Kimia*. 10 (2).
- Yunita, A., Anwarudin, W., & Kuningan, S. M. (2020). formulasi sediaan pengaruh carbomer 940 pada sediaan gel ekstrak daun kemangi (*Ocimum sanctum* L.) sebagai anti nyamuk. *Journal of Herbs and Farmacological*, 2(2), 46-54.
- Yusuf, A.L., Nurawaliah, E., & Harun, N. (2017). Uji Efektivitas Gel Ekstrak Etanol Daun Kelor (*Moringa oleifera* L.) sebagai Antijamur *Malassezia furfur*, *Kartika: Jurnal Ilmiah Farmasi*, 5(2):62-67.