

FORMULASI GEL EKSTRAK ETANOL DAUN SALAM (*Syzygium polyanthum* (Wight) Walp) DAN UJI AKTIVITAS ANTIINFLAMASI PADA TIKUS PUTIH JANTAN GALUR WISTAR

GEL FORMULATION OF BAY LEAF ETHANOL EXTRACT (*Syzygium polyanthum* (Wight) Walp) AND ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY TEST ON WISTAR MALE WHITE RATS

SKRIPSI



Oleh :

**LIYONA GENTA ENDRATI
4171033**

**PROGRAM STUDI S1 FARMASI
SEKOLAH TINGGI ILMU KESEHATAN NASIONAL
SURAKARTA**

2021

FORMULASI GEL EKSTRAK ETANOL DAUN SALAM (*Syzygium polyanthum* (Wight) Walp) DAN UJI AKTIVITAS ANTIINFLAMASI PADA TIKUS PUTIH JANTAN GALUR WISTAR

GEL FORMULATION OF BAY LEAF ETHANOL EXTRACT (*Syzygium polyanthum* (Wight) Walp) AND ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY TEST ON WISTAR MALE WHITE RATS

SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai derajat Sarjana Farmasi (S. Farm) pada Program Studi S1 Farmasi Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Nasional di Sukoharjo

**Oleh:
Liyona Genta Endrati
4171033**

**PROGRAM STUDI S1 FARMASI
SEKOLAH TINGGI ILMU KESEHATAN NASIONAL
SURAKARTA**

2021

SKRIPSI

FORMULASI GEL EKSTRAK ETANOL DAUN SALAM (*Syzygium polyanthum* (Wight) Walp) DAN UJI AKTIVITAS ANTIINFLAMASI PADA TIKUS PUTIH JANTAN GALUR WISTAR

GEL FORMULATION OF BAY LEAF ETHANOL EXTRACT (*Syzygium polyanthum* (Wight) Walp) AND ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY TEST ON WISTAR MALE WHITE RATS

Oleh :
LIYONA GENTA ENDRATI
4171033

Dipertahankan di hadapan Penguji Skripsi Program Studi S1 Farmasi Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Nasional Pada tanggal : 23 Agustus 2021

Pembimbing Utama



apt. Eka Wisnu Kusuma, M. Farm.

Pembimbing Pendamping



apt. Dian Puspitasari, S. Farm., M. Sc.

Mengetahui,

**Ketua Program Studi S1 Farmasi
Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Nasional**



apt. Lusia Murtisiwi, S. Farm., M. Sc.

Tim Penguji

1. Muhammad Saiful Amin, S. Far., M. Si.
2. apt. Iwan Setiawan, S. Farm., M. Sc.
3. apt. Eka Wisnu Kusuma, M. Farm.
4. apt. Dian Puspitasari, S. Farm., M. Sc.

Ketua Penguji
Anggota Penguji
Anggota Penguji
Anggota Penguji

1. 
2. 
3. 
4. 

HALAMAN PERSEMBAHAN

“Bagaimana sebuah batangan emas yang dibungkus sehelai kertas koran, begitulah biasanya sebuah kesuksesan dibungkus sebuah kegagalan.” -Merry

Riana

“It always seems impossible until it's done.” -Nelson Mandela

Kupersembahkan kepada Allah SWT yang telah memberikan nikmat, kemudahan
serta kasih sayangnya

Diriku yang telah berjuang menyelesaikan skripsi ini sampai terselesaikan
Kedua orang tuaku yang selalu memberi semangat, motivasi dan mendukung saya

Keluarga besar yang selalu senantiasa membantu saya

Dosen Pembimbing yang senantiasa membimbing saya dengan sepenuh hati dan
bersedia meluangkan waktunya

Sahabatku Aliefia dan Avini yang selalu medoakan dan memberikanku semangat
Sahabat dan teman-teman yang sudah membantu saya dan saling memberi semangat
satu sama lain selama proses pengerjaan skripsi Annisa Nur, Gustiana, Ivory, Isnaini,

Laela Sylvi, Laras Permana dan Indah

Teman-teman angkatan tahun 2017 yang telah menemani perjuangan

HALAMAN PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam skripsi ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi, dan sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Surakarta, 21 Agustus 2021

Peneliti



Liyona Genta Endrati

PRAKATA

Puji syukur kepada Tuhan yang Maha Pengasih dan Penyayang atas segala karunia dan rahmat-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dengan judul ” **FORMULASI GEL EKSTRAK ETANOL DAUN SALAM (*Syzygium polyanthum* (Wight) Walp) DAN UJI AKTIVITAS ANTIINFLAMASI PADA TIKUS PUTIH JANTAN GALUR WISTAR**” sebagai salah satu syarat menyanggah gelar Sarjana Farmasi di Program Studi S1 Farmasi Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Nasional. Dalam penyusunan skripsi ini tidak terlepas dari bantuan berbagai pihak. Untuk itu penulis mengucapkan terima kasih kepada:

1. Bapak apt. Hartono, M. Si. selaku Ketua Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Nasional.
2. Ibu apt. Lusia Murtisiwi, S. Farm., M. Sc selaku Ketua Program Studi S1 Farmasi Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Nasional.
3. Pembimbing utama penulis, Bapak apt. Eka Wisnu Kusuma, M. Farm dan pembimbing pendamping Ibu apt. Dian Puspitasari, S. Farm., M. Sc. atas segala bimbingan, motivasi, pengarahan, nasehat beliau penulis dapat menyelesaikan naskah skripsi ini.
4. Bapak Muhammad Saiful Amin, S. Far., M. Si selaku dosen penguji yang telah memberikan saran dan masukan supaya skripsi penulis menjadi lebih baik.
5. Bapak apt. Iwan Setiawan S. Farm., M. Sc. selaku dosen penguji yang telah memberikan saran dan masukan supaya skripsi penulis menjadi lebih baik.

6. Ibu apt. Novena Yety Lindawati, S. Farm., M. Sc. selaku dosen pembimbing akademik yang selalu memberikan motivasi untuk anak-anak bimbingannya dalam menyelesaikan skripsi.
7. Kedua orang tua tercinta Bapak Endrat Noviarso dan Ibu Daryonah yang selalu memberikan semangat, kasih sayang, nasihat dan motivasi selama penulis menyelesaikan skripsi.
8. Keluarga besarku atas segala perhatian, motivasi dan dukungan yang selama ini menyertai penulis selama menempuh pendidikan di STIKES Nasional.
9. Dosen dan staf pengajar di Program Studi S1 Farmasi STIKES Nasional yang telah memberian perhatian, nasihat dan bimbingannya selama perkuliahan.
10. Laboran Laboratorium Bahan Alam, Teknologi Farmasi Padat dan Farmakologi yang telah membantu saya selama proses penelitian skripsi.
11. Sahabat dan teman-temanku yang selalu memberi semangat dan doa selama menyelesaikan skripsi ini.
12. Teman-teman S1 Farmasi angkatan 2017 yang telah berjuang bersama-sama menempuh Sarjana Farmasi di STIKES Nasional.
13. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan saru persatu yang telah memberikan bantuan dan dukungan, baik moral maupun material selama proses penelitian ini berjalan.

Akhir kata, penulis berharap skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi pengembangan penelitian, ilmu pengetahuan. Penulis menyadari skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan sehingga kritik dan saran yang membangun sangat penulis harapkan.

Surakarta, 21 Agustus 2021

PENULIS

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN SAMPUL.....	ii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
HALAMAN PERSEMBAHAN	iv
HALAMAN PERNYATAAN.....	v
PRAKATA.....	vi
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR GAMBAR.....	xi
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiii
DAFTAR SINGKATAN.....	xiv
INTISARI	xv
ABSTRACT	xvi
BAB I PENDAHULUAN.....	1
A. Latar Belakang.....	1
B. Rumusan Masalah	4
C. Tujuan Penelitian.....	4
D. Manfaat Penelitian.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
A. Daun Salam	6
1. Deskripsi Tanaman.....	6

2. Kandungan Tanaman.....	8
3. Kegunaan Tanaman.....	11
B. Antiinflamasi	11
C. Ekstraksi	13
D. Gel	15
E. Metode Uji Antiinflamasi.....	20
F. Karagenan.....	21
G. Landasan Teori	24
H. Hipotesis	26
I. Kerangka Konsep Penelitian	27
BAB III METODE PENELITIAN	28
A. Desain Penelitian	28
B. Alat dan Bahan	28
C. Variabel Penelitian	29
D. Definisi Operasional.....	29
E. Jalannya Penelitian	30
1. Determinasi Tanaman.....	30
2. Persiapan Bahan	31
3. Pembuatan Ekstrak Etanol Daun Salam	31
4. Skrining Fitokimia Ekstrak Etanol Daun Salam	31
5. Pembuatan Gel Ekstrak Etanol Daun Salam	33
6. Evaluasi Fisik Sediaan Gel.....	34
7. Pembuatan Karagenan 1%.....	35

8. Pemilihan Hewan Uji	36
9. Perlakuan Hewan Uji.....	36
F. Analisis Data	39
G. Alur Penelitian.....	40
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	41
A. Determinasi Tanaman.....	41
B. Persiapan Sampel.....	41
C. Pembuatan Ekstrak Etanol Daun Salam	42
D. Hasil Skrining Fitokimia Ekstrak Etanol Daun Salam	44
E. Hasil Stabilitas Fisik Gel Ekstrak Etanol Daun Salam.....	49
F. Pengujian Antiinflamasi dengan Metode Edema	56
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	63
A. Kesimpulan.....	63
B. Saran	63
LAMPIRAN.....	73

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. <i>Syzygium polyanthum</i> (Wight) Walp.....	7
Gambar 2. Struktur fenol	8
Gambar 3. Struktur flavonoid	9
Gambar 4. Struktur carbopol	17
Gambar 5. Struktur TEA	18
Gambar 6. Struktur propilen glikol	18
Gambar 7. Struktur metil paraben	19
Gambar 8. Mekanisme terjadinya inflamasi	23
Gambar 9. Kerangka Konsep Penelitian	27
Gambar 10. Alur Penelitian.....	40
Gambar 11. Reaksi skrining fitokimia flavonoid dengan Mg dan HCl pekat	46
Gambar 12. Reaksi skrining fitokimia alkaloid dengan pereaksi Mayer	46
Gambar 13. Reaksi skrining fitokimia alkaloid dengan pereaksi Wagner	47
Gambar 14. Reaksi skrining fitokimia alkaloid dengan pereaksi Dragendorf	47
Gambar 15. Reaksi skrining fitokimia tanin dengan pereaksi FeCl ₃ 10%	48
Gambar 16. Reaksi skrining fitokimia fenol dengan pereaksi FeCl ₃ 10%	49
Gambar 17. Reaksi skrining fitokimia Saponin	49
Gambar 18. Grafik rata-rata selisih volume telapak kaki tikus.....	58

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Rancangan formula gel ekstrak etanol daun salam.....	33
Tabel 2. Hasil Rendemen Ekstrak Etanol Daun Salam.....	44
Tabel 3. Hasil Skrining Fitokimia Ekstrak Etanol Daun Salam	45
Tabel 4. Hasil Uji Organoleptis Ekstrak Etanol Daun Salam	50
Tabel 5. Hasil Uji Homogenitas Ekstrak Eranol Daun Salam	51
Tabel 6. Hasil Uji pH Gel Ekstrak Etanol Daun Salam	52
Tabel 7. Hasil Uji Daya Sebar Gel Ekstrak Etanol Daun Salam	53
Tabel 8. Uji Daya Lekat Gel Ekstrak Etanol Daun Salam.....	54
Tabel 9. Uji Viskositas Gel Ekstrak Etanol Daun Salam.....	56
Tabel 10. Rata-rata AUC Total tiap Kelompok Perlakuan	59
Tabel 11. Rata-rata %PI Tiap Kelompok Perlakuan.....	60
Tabel 12. Hasil Uji Anova %PI	61

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Surat Determinasi Tanaman Daun Salam (<i>Syzygium polyanthum</i> (Wight) Walp.).....	74
Lampiran 2. Surat Keterangan <i>Ethical Clearance</i>	77
Lampiran 3. Pembuatan Simplisia dan Ekstrak Etanol Daun Salam	78
Lampiran 4. Skrining Fitokimia.....	80
Lampiran 5. Pembuatan Gel.....	82
Lampiran 6. Pengujian Fisik Gel	83
Lampiran 7. Data Perhitungan	86
Lampiran 8. Pengujian Antiinflamasi pada Telapak Kaki Tikus	87
Lampiran 9. Perhitungan Nilai AUC	88
Lampiran 10. Tabel	93
Lampiran 11. Perhitungan (%) Penghambatan Inflamasi	94
Lampiran 12. Tabel Hasil (%) Pengambatan Inflamasi	96
Lampiran 13. Hasil Analisis Statistik Uji Normalitas dengan Uji <i>Shapiro Wilk</i> Nilai AUC	97
Lampiran 14. Hasil Pengujian <i>One Way Anova</i> Nilai AUC	99
Lampiran 15. Hasil Analisis Statistik Uji Normalitas dengan Uji <i>Shapiro Wilk</i> (%) Penghambatan Inflamasi	101
Lampiran 16. Hasil Pengujian <i>One Way Anova</i> (%) Penghambatan Inflamasi	103
Lampiran 17. Hasil Analisis Statistik Sifat Fisik Gel Uji <i>Post Hoc Tukey</i>	105

DAFTAR SINGKATAN

NSAID	<i>Non Steroid Anti-Inflammatory Drugs</i>
COX	<i>Cylooxygenase</i>
COX-2	<i>Cylooxygenase-2</i>
pH	<i>Power of Hydrogen</i>
LTA4	<i>Leukotriene A4</i>
LTB4	<i>Leukotriene B4</i>
LTC4	<i>Leukotriene C4</i>
LTD4	<i>Leukotriene D4</i>
LTE4	<i>Leukotriene E4</i>
TNF- α	<i>Tumor Necrosis Factor-alpha</i>
IL-6	<i>Interleukin-6</i>
AUC	<i>Area Under Curve</i>
%PI	<i>Persen Penghambatan Inflamasi</i>

INTISARI

Inflamasi merupakan mekanisme reaksi lokal pada jaringan terhadap suatu infeksi atau cedera dengan melibatkan lebih banyak mediator. Daun salam (*Syzygium polyanthum* (Wight) Walp) memiliki kandungan senyawa flavonoid yang dapat digunakan sebagai antiinflamasi. Sediaan topikal dipilih karena meminimalisir efek samping yang tidak diinginkan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui ekstrak etanol dapat diformulasi dalam bentuk gel, membandingkan aktivitas antiinflamasi gel dan kestabilan fisik gel.

Daun salam diekstraksi dengan metode merasi menggunakan pelarut etanol 70%. Ekstrak etanol daun salam diformulasikan dalam sediaan gel dengan konsentrasi 1,5%, 2,5%, 4%. Basis dan ketiga formula dilakukan uji stabilitas dipercepat selama 3 siklus dengan suhu 4°C dan 40°C, pengujian meliputi organoleptis, homogenitas, daya sebar, daya lekat, pH, viskositas. Pengujian antiinflamasi dengan pengukuran volume telapak kaki tikus. Hasil data yang diperoleh dianalisis statistik *One Way Anova*.

Hasil pengujian antiinflamsi gel ekstrak etanol daun salam menunjukkan ketiga konsentrasi memiliki kemampuan antiinflamasi terhadap volume telapak kaki yang diinduksi karagenan. %PI yang dihasilkan tiap konsentrasi 27,96%±3,70 (1,5%), 23,27%±5,62 (2,5%), 20,81%±2,02 (4%). Hasil statistik *One Way Anova* $p > 0,05$ dimana tidak ada perbedaan yang signifikan antara Formula 1, 2 dan 3. Hasil statistik *One Way Anova* daya sebar menunjukkan tidak ada perbedaan signifikan Basis dengan ketiga Formula ($p > 0,05$). Dan hasil statistik *One Way Anova* daya lekat $p < 0,05$ dimana terdapat perbedaan yang signifikan.

Kata kunci: Daun salam, Ekstraksi, Gel, Antiinflamasi.

ABSTRACT

Inflammation is a local reaction mechanism in the tissue to an infection or injury by involving more mediators. Bay leaves (*Syzygium polyanthum* (Wight) Walp) contains flavonoid compounds using as anti-inflammatory. Topical preparations were chosen because they minimize unwanted side effects. This study aims to determine the ethanol extract can be formulated in the form of a gel, compared anti-inflammatory gel activity and physical stability of the gel.

Bay leaves were extracted by merasi method using 70% ethanol as solvent. The ethanolic extract of bay leaves was formulated in gel preparations with concentrations of 1.5%, 2.5%, 4%. The base and the three formulas were tested for accelerated stability for 3 cycles at a temperature of 4°C and 40°C, the tests included organoleptic, homogeneity, spreadability, adhesion, pH, viscosity. Anti-inflammatory test by measuring the volume of the rat's paws. The results of the data obtained were analyzed statistically One Way Anova.

The results of the anti-inflammatory test of the ethanol extract of the bay leaves showed that the three concentrations had anti-inflammatory properties on the volume of the soles induced by carrageenan. %PI produced for each concentration was 27.96%±3.70 (1.5%), 23.27%±5.62 (2.5%), 20.81%±2.02 (4%). One Way Anova statistical results $p > 0.05$ where there was no significant difference between Formula 1, 2 and 3. The statistical results of One Way Anova dispersion showed that there was no significant difference between the Basis and the three Formulas ($p > 0.05$). And the statistical results of One Way Anova stickiness $p < 0.05$ where there is a significant difference.

Keywords: Bay leaves, Extraction, Gel, Anti-inflammatory.

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Indonesia kaya akan tanaman yang berkhasiat sebagai obat dan pada saat ini gaya hidup *back to nature* menjadi cukup populer, sehingga masyarakat kembali memanfaatkan berbagai tanaman bahan alam. Tanaman berkhasiat obat memiliki nilai yang lebih ekonomis dan efek samping yang lebih kecil dibandingkan obat-obat sintetis. Salah satu tanaman yang bisa digunakan yaitu daun salam (*Syzygium polyanthum* (Wight) Walp).

Daun salam lebih dikenal sebagai salah satu bumbu masakan karena aromanya yang khas (Andriani, 2016). Selain dimanfaatkan sebagai pelengkap dan penyedap alami pada masakan daun salam (*Syzygium polyanthum* (Wight) Walp) ternyata memiliki manfaat lain yaitu dapat dimanfaatkan sebagai obat tradisional. Keberadaan tanaman salam yang sudah umum dimasyarakat dan mudah didapatkan, diharapkan dapat memudahkan edukasi kepada masyarakat terhadap manfaat daun salam yang dapat digunakan sebagai salah satu pengobatan (Harismah dan Chusniatun, 2016). Telah banyak penelitian yang dilakukan untuk mengetahui khasiat yang terdapat dalam daun salam (*Syzygium polyanthum* (Wight) Walp). Diantaranya sebagai anti bakteri, diabetes, asam urat, diare dan hiperlipidemia (Utami, 2013). Kandungan yang terdapat dalam daun salam (*Syzygium polyanthum* (Wight) Walp) salah satunya adanya senyawa flavonoid yang dapat digunakan sebagai antiinflamasi.

Berdasarkan penelitian Sukmawati, dkk (2018) ekstrak etanol daun salam (*Syzygium polyanthum* (Wight) Walp) memiliki efek sebagai antiinflamasi dimana dosis 75 mg/ kgBB memiliki efek penurunan volume edema kaki tikus yang paling efektif dengan diberikan secara injeksi per-oral. Flavonoid merupakan senyawa yang memiliki efek farmakologi sebagai antiinflamasi. Flavonoid berfungsi sebagai antiinflamasi dengan cara menghambat enzim siklooksigenase dan lipooksigenase (Agustina *et al*, 2015).

Inflamasi merupakan mekanisme reaksi lokal pada jaringan terhadap suatu infeksi atau cedera dengan melibatkan lebih banyak mediator (Yulianti, 2010). Proses gejala terjadinya inflamasi salah satunya yaitu bengkak (Muller, 2002). Pemberian obat antiinflamasi diperlukan untuk memodulasi proses terjadinya peradangan karena memiliki aktivitas menekan atau mengurangi peradangan (Gunawan, 2007). Berdasarkan mekanisme kerja obat antiinflamasi secara oral terbagi menjadi golongan steroid dan golongan non-steroid (AINS). Penggunaan obat antiinflamasi oral menimbulkan efek samping seperti tukak peptik, gangguan ginjal, anemia, tukak lambung hingga pendarahan (Rinayanti dkk., 2014).

Pengobatan inflamasi dengan sediaan topikal saat ini lebih dipilih karena dapat meminimalisirkan efek samping yang timbul seperti sediaan oral. Pemilihan sediaan farmasi untuk penggunaan topikal memiliki kelebihan yaitu penggunaannya mudah, absorpsi cepat dan memberikan perlindungan pengobatan terhadap kulit. Kelebihan lain penggunaan sediaan topikal yaitu tidak melewati *hepatic first pass metabolism* (Utama, 2014). Beberapa

penelitian telah dilakukan dalam pembuatan sediaan topikal antiinflamasi dari ekstrak etanol daun salam yaitu pada penelitian Tomas Indra Waskitha Utama (2014) dilakukan pembuatan sediaan dalam bentuk sediaan *cream* dan penelitian Odilia Arum (2014) dalam bentuk emulsigel. Pada penelitian ini sediaan topikal yang dipilih adalah gel. Gel adalah bentuk sediaan semi padat yang mengandung zat pembentuk gel (*gelling agent*) untuk memberikan kekakuan pada larutan atau dispersi koloid yang digunakan untuk pemakaian luar pada kulit (Mayba and Gooderham, 2018).

Ekstrak etanol daun salam diformulasikan dalam sediaan gel agar mudah saat pengaplikasiannya. Gel dipilih karena memiliki kandungan air yang lebih banyak, mudah dioleskan, pelepasan obatnya baik, mudah dalam pencucian, mudah mengering dan membentuk lapisan film, memberikan efek yang dingin (Kuncari dkk, 2014); (Prastianti, 2016). Sistem penghantaran sediaan gel yaitu dengan penetrasi pada permukaan *stratum corneum* di bawah gradient konsentrasi, difusi melalui *stratum corneum*, epidermis dan dermis yang selanjutnya masuknya molekul ke dalam mikrosirkulasi (Sany, 2009). Gel memiliki sifat yang lebih baik pengaplikasiannya dibandingkan sediaan krim dan salep. Gel memiliki sifat fisik (karakteristik utama yang mempengaruhi gel yaitu viskositas, daya sebar, pH, homogenitas) dan stabilitas (kemampuan gel bertahan pada parameter sifat fisiknya untuk beberapa waktu) (Kaur and Guleri, 2013).

Berdasarkan uraian diatas, peneliti ingin membuat sediaan topikal bentuk gel dari ekstrak etanol daun salam sebagai pengobatan antiinflamasi. Sediaan

gel dipilih karena pada saat penggunaannya mudah mengering, membentuk lapisan film yang mudah dicuci dan memberikan rasa dingin dikulit (Sayuti, 2015). Ekstrak etanol daun salam dibuat dalam sediaan gel diharapkan dapat menjadi produk yang dapat digunakan sebagai pengobatan antiinflamasi dan memiliki kestabilan fisik yang baik pada sediaan gel.

B. Rumusan Masalah

1. Apakah ekstrak etanol daun salam dapat diformulasi dalam bentuk sediaan gel?
2. Bagaimanakah ekstrak etanol daun salam mempunyai aktivitas antiinflamasi?
3. Bagaimanakah gel ekstrak etanol daun salam stabil secara fisik?

C. Tujuan Penelitian

1. Untuk mengetahui ekstrak etanol daun salam dapat diformulasi dalam bentuk gel.
2. Untuk membandingkan aktivitas antiinflamasi gel ekstrak etanol daun salam.
3. Untuk membandingkan gel ekstrak etanol daun salam konsentrasi 1,5%, 2,5% dan 4% stabil secara fisik.

D. Manfaat Penelitian

1. Untuk memberikan informasi kepada masyarakat tentang manfaat daun salam yang dapat digunakan sebagai pengobatan antiinflamasi.
2. Memberikan informasi yang dapat dijadikan acuan penelitian selanjutnya yang berkaitan dengan efektivitas daun salam.
3. Menghasilkan sediaan gel ekstrak etanol daun salam yang dapat digunakan sebagai obat antiinflamasi.

BAB III

METODE PENELITIAN

A. Desain Penelitian

Desain penelitian yang digunakan dalam penelitian ini adalah penelitian eksperimental mengenai efek antiinflamasi gel ekstrak etanol daun salam (*Syzygium polyanthum* (Wight) Walp) terhadap tikus jantan putih galur wistar.

B. Alat dan Bahan

1. Alat

Alat pembuatan simplisia : oven, loyang oven, blender. Alat maserasi : toples kaca, pengaduk, gelas ukur 500 mL, corong, cawan porselin, *rotary evaporator* IKA RV10, *water bath*. Alat skirining fitokimia : tabung reaksi, pipet tetes, beaker gelas 25; 50 mL, kompor listrik. Alat pembuatan gel dan uji sifat fisik gel : mortir dan stamfer, sudip, timbangan digital, pot salep 100 gram, timbangan, plat kaca, pH *stick indicator*, viskometer *Brookfield Rion* VT-04E. Alat uji antiinflamasi : spuit injeksi, jarum suntik 26G baskom, *plestimometer*.

2. Bahan

Bahan simplisia : daun salam yang diperoleh dari daerah Sumber Krajan Rt. 03/ 01 Banjarsari Surakarta. Bahan maserasi : etanol 70% (Medika), kertas saring. Bahan gel : carbopol 940, TEA, metil paraben,

propilenglikol, aquades. Bahan skrining fitokimia : Mayer LP, Dragendorf LP, Wagner LP, FeCl_3 10 % LP, HCl 2 N, serbuk Mg. Bahan uji antiinflamasi : karagenan.

Hewan uji yang digunakan pada penelitian ini adalah tikus jantan putih galur wistar.

C. Variabel Penelitian

1. Variabel bebas

Variabel bebas dalam penelitian adalah konsentrasi 1,5, 2,5, 4% dalam gel ekstrak etanol daun salam.

2. Variabel tergantung

Variabel tergantung dalam penelitian adalah aktivitas antiinflamasi dan stabilitas fisik gel ekstrak etanol daun salam.

3. Variabel terkontrol

Variabel terkontrol dalam penelitian ini adalah umur, berat badan, jenis kelamin.

D. Definisi Operasional

1. Ekstrak etanol daun salam adalah ekstrak yang diperoleh dari hasil ekstraksi maserasi menggunakan pelarut etanol 70%.
2. Flavonoid adalah kandungan yang terdapat dalam ekstrak etanol daun salam yang dapat digunakan sebagai antiinflamasi.

3. Untuk mengambil senyawa flavonoid yang terdapat didalam daun salam dapat dilakukan dengan metode ekstraksi maserasi.
4. Gel Ekstrak Etanol Daun Salam konsentrasi 1,5% adalah gel yang mengandung ekstrak etanol daun salam sebanyak 1,5 gram.
5. Gel Ekstrak Etanol Daun Salam konsentrasi 2,5% adalah gel yang mengandung ekstrak etanol daun salam sebanyak 2,5 gram.
6. Gel Ekstrak Etanol Daun Salam konsentrasi 4% adalah gel yang mengandung ekstrak etanol daun salam sebanyak 4 gram.
7. Sifat fisik gel dapat diketahui dari uji fisik yang dilakukan secara kuantitatif meliputi daya sebar, daya lekat, viskositas, pH, organoleptis dan homogenitas.
8. Untuk mengetahui efek antiinflamasi dari gel ekstrak etanol daun salam diujikan ke hewan uji (tikus jantan putih galur wistar).

E. Jalannya Penelitian

1. Determinasi Tanaman

Determinasi tanaman bertujuan untuk menetapkan kebenaran sampel tanaman daun salam yang berkaitan dengan ciri-ciri makroskopis dengan mencocokkan ciri-ciri morfologi tanaman terhadap pustaka. Determinasi tanaman dilakukan di Laboratorium Biologi Fakultas MIPA Universitas Muhammadiyah Surakarta.

2. Persiapan Bahan

Daun salam yang diperoleh di daerah Sumber Krajan Rt. 03/ 01 Banjarsari Surakarta. Kemudian dilanjutkan pembuatan simplisia. Daun salam disortasi basah, dipisahkan dari kotoran dan bagian tanaman lain, dilakukan pencucian, kemudian pengeringan dengan cara diangin-anginkan tanpa sinar matahari langsung sampai kering dan selanjutnya di sortasi kering.

3. Pembuatan Ekstrak Etanol Daun Salam

Simplisia kering yang ukurannya sudah diperkecil sebanyak 600 gram serbuk simplisia daun salam dimasukkan ke dalam toples kaca, kemudian ditambah pelarut etanol 70% sebanyak 4.500 mL, diaduk, ditutup dan didiamkan selama 3 x 24 jam terlindung dari cahaya. Setelah 3 hari kemudian disaring dan ampasnya direndam kembali dengan 1.500 mL pelarut dan didiamkan selama 1 x 24 jam. Filtrat yang diperoleh dipekatkan dengan *rotary evaporator* sampai diperoleh ekstrak etanol daun salam pekat, kemudian diuapkan lagi dengan *water bath* sampai didapatkan ekstrak kental dan ditimbang (Wicaksono dan Ulfah, 2017).

4. Skrining Fitokimia Ekstrak Etanol Daun Salam

a. Uji Flavonoid

Sebanyak 2 mL ekstrak etanol daun salam dimasukkan ke dalam tabung ditambahkan air panas, didihkan selama 5 menit, disaring. Filtrat ditambah sedikit serbuk Mg dan 1 mL HCl pekat. Positif mengandung flavonoid terbentuk warna merah atau kuning (Jaafar *et al.*, 2007).

b. Uji Alkaloid

Sebanyak 1 ml ekstrak etanol daun salam ditambah 2 mL HCl 2 N kemudian dikocok. Filtrat dibagi ke dalam 3 tabung, masing-masing tabung 3 tetes filtrat. Tabung 1 ditambahkan 2 tetes pereaksi Meyer, tabung 2 ditambahkan 2 tetes pereaksi Wagner dan tabung 3 ditambahkan 2 tetes pereaksi Dragendorf. Positif terdapat alkaloid dengan pereaksi mayer terbentuk endapan putih atau kuning, pereaksi Wagner terbentuk endapan coklat atau kemerahan, pereaksi Dragendorf terbentuk endapan jingga (Tiwari *et al.*, 2011).

c. Uji Tanin

Sebanyak 1 ml ekstrak etanol daun salam dimasukkan ke dalam tabung reaksi ditambahkan FeCl_3 10% sampai terjadi perubahan warna biru tua atau hitam kehijauan menandakan positif mengandung tannin (Jones and Kinghorn, 2006).

d. Uji Polifenol

Sebanyak 1 ml ekstrak etanol daun salam dimasukkan ke dalam tabung reaksi ditambahkan FeCl_3 10% sampai terjadi perubahan warna biru tua atau hitam kehijauan menandakan positif mengandung fenol (Jones and Kinghorn, 2006).

e. Uji Saponin

Sebanyak 2 mL ekstrak etanol daun salam dimasukkan ke dalam tabung reaksi ditambahkan 10 mL air panas, dikocok kuat selama 10 detik,

penambahan HCl 2 N sebanyak 1 tetes, buih tidak hilang menunjukkan positif mengandung saponin (Yati dkk., 2018).

5. Pembuatan Gel Ekstrak Etanol Daun Salam

Tabel 1. Rancangan formula gel ekstrak etanol daun salam

Bahan	Formula 1 (gram)	Formula 2 (gram)	Formula 3 (gram)	Formula 4 (gram)
Ekstrak etanol daun salam	1,5	2,5	4	-
Carbopol 940	2	2	2	2
Trietanolamin	1	1	1	1
Propilenglikol	10	10	10	10
Metil paraben	0,02	0,02	0,02	0,02
Aquades	ad 100	ad 100	ad 100	ad 100

Pembuatan gel ekstrak etanol daun salam dilakukan dengan cara menyiapkan alat dan bahan yang digunakan, kemudian ditimbang masing-masing bahan yang dibutuhkan sesuai formula. carbopol 940 dikembangkan dengan air panas kemudian diaduk sampai terdispersi sempurna dan terbentuk basis gel. Metil paraben dilarutkan dalam air panas dengan suhu 70°C sampai larut, kemudian didinginkan. Ditambahkan sedikit demi sedikit ekstrak etanol daun salam kedalam propilenglikol dan diaduk sampai homogen. Kemudian metil paraben, ekstrak etanol daun salam yang sudah dilarutkan dalam propilen glikol dicampurkan semua dengan carbopol yang sudah dikembangkan diaduk sampai homogen,

ditambahkan TEA sedikit demi sedikit diaduk sampai homogen dan terbentuk gel (Ulfa dkk, 2016).

6. Evaluasi Fisik Sediaan Gel

a. Uji Stabilitas Fisik

Pengujian dilakukan sebelum dan setelah penyimpanan dipercepat dengan suhu 4°C dan 40°C selama 48 jam dalam 3 siklus (Syaiful, 2016).

b. Uji Organoleptis

Pengamatan organoleptis dilakukan terhadap sediaan gel yang telah dibuat meliputi perubahan warna, bentuk dan bau (Panji dkk., 2017).

c. Uji Homogenitas

Gel dioleskan pada plat kaca kemudian diamati homogenitasnya. Gel yang stabil harus menunjukkan susunan homogen yang baik (Ulfa dkk., 2016).

d. Uji pH

Pengujian pH gel dilakukan menggunakan *pH stick indicator*. Pengukuran dilakukan dengan cara mencelupkan *pH stick indicator* kedalam sediaan gel, selama beberapa detik, kemudian dicocokkan warna *pH stick indicator* dengan standar warna pH kemasan (Rahmawati, 2010). pH yang baik untuk kulit yaitu 4,5-6,5 (Naibaho, 2013).

e. Uji Daya Sebar

Gel ditimbang 1 gram, diletakkan ditengah-tengah kaca, ditutup dengan kaca lain dibiarkan selama satu menit kemudian diukur diameter sebar gel, kemudian diberi penambahan beban 125 gram dibiarkan selama satu menit, kemudian diukur diameter sebar gel. Daya sebar 5-7 cm menunjukkan konsistensi sediaan semisolid yang nyaman dalam penggunaan (Yati dkk, 2018).

f. Uji Daya Lekat

Gel ditimbang 0,25 gram, diletakkan diatas *object glass* ditutup dengan *object glass* lain diatas gel tersebut. Kemudian ditekan beban 1 kg selama 5 menit. Kemudian dilepaskan beban seberat 80 gram dan dicatat waktunya hingga kedua gelas objek terlepas (Mukhlisah dkk, 2016). Daya lekat yang baik untuk sediaan yaitu > 1 detik (Cahyaningsih, 2018).

g. Uji Viskositas

Gel dimasukkan kedalam wadah yang berukuran 100 ml dan dipasang pengaduk viskometer *Brookfield Rion* dengan pengaduk nomor 2 (Panji dkk, 2017). Syarat viskositas yaitu 50-1000 dPa.s (Nurahmanto dkk, 2017).

7. Pembuatan Karagenan 1%

Karagenan 1% dibuat dengan menimbang 1 gram karagenan kemudian dimasukkan ke dalam labu ukur 100 mL lalu di larutkan dengan NaCl 0,9% (Utama, 2014).

8. Pemilihan Hewan Uji

Hewan uji yang digunakan adalah tikus jantan putih galur wistar, alasan menggunakan tikus jantan karena tidak memiliki hormon esterogen sehingga tidak mempengaruhi hasil uji, dengan kriteria tikus yaitu sehat, berat badan 150-200 gram, berumur 2-3 bulan sebanyak 15 ekor, kemudian diadaptasi selama 1 minggu. Dibagi dalam 5 kelompok (Murni, 2013); (Sukaina, 2013).

9. Perlakuan Hewan Uji

a. Pengelompokan hewan uji

Pengujian efek antiinflamasi menggunakan 15 ekor tikus jantan putih galur wistar dibagi menjadi 5 kelompok yang masing-masing terdiri dari 3 ekor tikus. Kelompok I sebagai kontrol positif diberi karagenan 1% dan sediaan voltaren emulgel 1%. Kelompok II sebagai kontrol negatif diberi karagenan 1% dan basis gel. Kelompok III, kelompok IV dan kelompok V diberi karagenan 1% dan sediaan gel ekstrak etanol daun salam dengan konsentrasi 1,5%, 2,5% dan 4%.

b. Pemeliharaan hewan uji

1) Perawatan hewan uji sebelum penelitian

a) Kandang :

- (1) Kandang dibuat cocok untuk hewan uji tikus.
- (2) Tidak mempunyai permukaan yang tajam dan kasar sehingga tidak melukai hewan uji tikus.
- (3) Mudah diperbaiki dan dibersihkan.
- (4) Suhu ruangan antara 18-29°C. Rata-rata 20-25°C.

b) Makanan dan minuman :

- (1) Tikus diberi makanan yang bermutu dengan jumlah yang cukup. Makanan diberikan setiap hari.
- (2) Makanan yang diberikan disimpan ditempat yang bersih dan kering.
- (3) Minuman yang diberikan selalu bersih dan disediakan dengan jumlah yang cukup. Botol minum dicuci setiap hari dan minuman diganti setiap hari.

2) Terminasi hewan uji

Setelah semua proses penelitian selesai dilaksanakan, hewan uji diterminasi dengan cara dibius dengan inhalasi eter.

3) Penanganan sampah hewan uji

Hewan uji yang telah mati setelah didekapitasi kemudian dikubur dalam tanah.

c. Pengujian antiinflamasi

Tikus yang sudah memenuhi kriteria dipuasakan selama 8 jam sebelum diberikan perlakuan, kemudian ditimbang berat badannya. Semua tikus yang digunakan diukur volume kakinya menggunakan *plestimometer*. Bagian telapak kaki disuntikkan karagenan sebanyak 0,1 ml secara subkutan pada telapak kaki tikus. Kemudian tikus dipelihara selama 1 jam lalu dilakukan kembali pengukuran volume kaki tikus yang telah diinduksi dengan karagenan sebagai volume awal (V_0) sebelum perlakuan. Setelah itu diberi perlakuan secara topikal pada bagian telapak kaki tikus yang telah diinduksi karagenan. Kelompok I diberi sediaan voltaren emulgel 1%. Kelompok II diberi basis gel. Kelompok III, kelompok IV dan kelompok V diberi sediaan

gel ekstrak etanol daun salam dengan konsentrasi 1,5%, 2,5% dan 4% sebanyak 1 gram. Setelah 1 jam pemberian volume kaki tikus diukur kembali menggunakan *plestimometer*, pengukuran dilakukan setiap 60 menit selama 360 menit. Perubahan tingkat kebengkakan dicatat sebagai volume telapak kaki tikus (V_t) (Amalia, 2016); (Awaluddin, 2020); (Mughtar, 2017); (Ulfa, 2016); (Wulansari, 2018).

Hasil pengamatan edema pada telapak kaki tikus ditunjukkan dari luas area bawah kurva (AUC) yang merupakan selisih ketebalan edema telapak kaki tikus yang diinduksi karagenan 1%. Perhitungan nilai AUC menggunakan metode trapezoid dengan rumus :

$$AUC_{0-6} = \sum_0^6 \left[\left(\frac{Y_{n-1} + Y_n}{2} \right) (X_n - X_{n-1}) \right]$$

Keterangan :

AUC_{0-6} = Area Under Curve dari jam ke-0 sampai jam ke-6 (mL.jam)

Y_{n-1} = Tebal edema jam ke-(n-1) (mL)

Y_n = Tebal edema jam ke-n (mL)

X_n = Jam ke-n (jam)

X_{n-1} = Jam ke-(n-1) (jam)

(Apriyanti, 2020).

Aktifitas antiinflamasi dapat dilihat dari persen (%) penghambatan inflamasi. Dengan rumus :

$$\text{Penghambatan inflamasi (\%)} = \frac{(AUC_{0-x})_0 - (AUC_{0-x})_n}{(AUC_{0-x})_0} \times 100\%$$

Keterangan :

$(AUC_{0-x})_0$ = rata-rata AUC total kelompok kontrol negatif
(mL.jam)

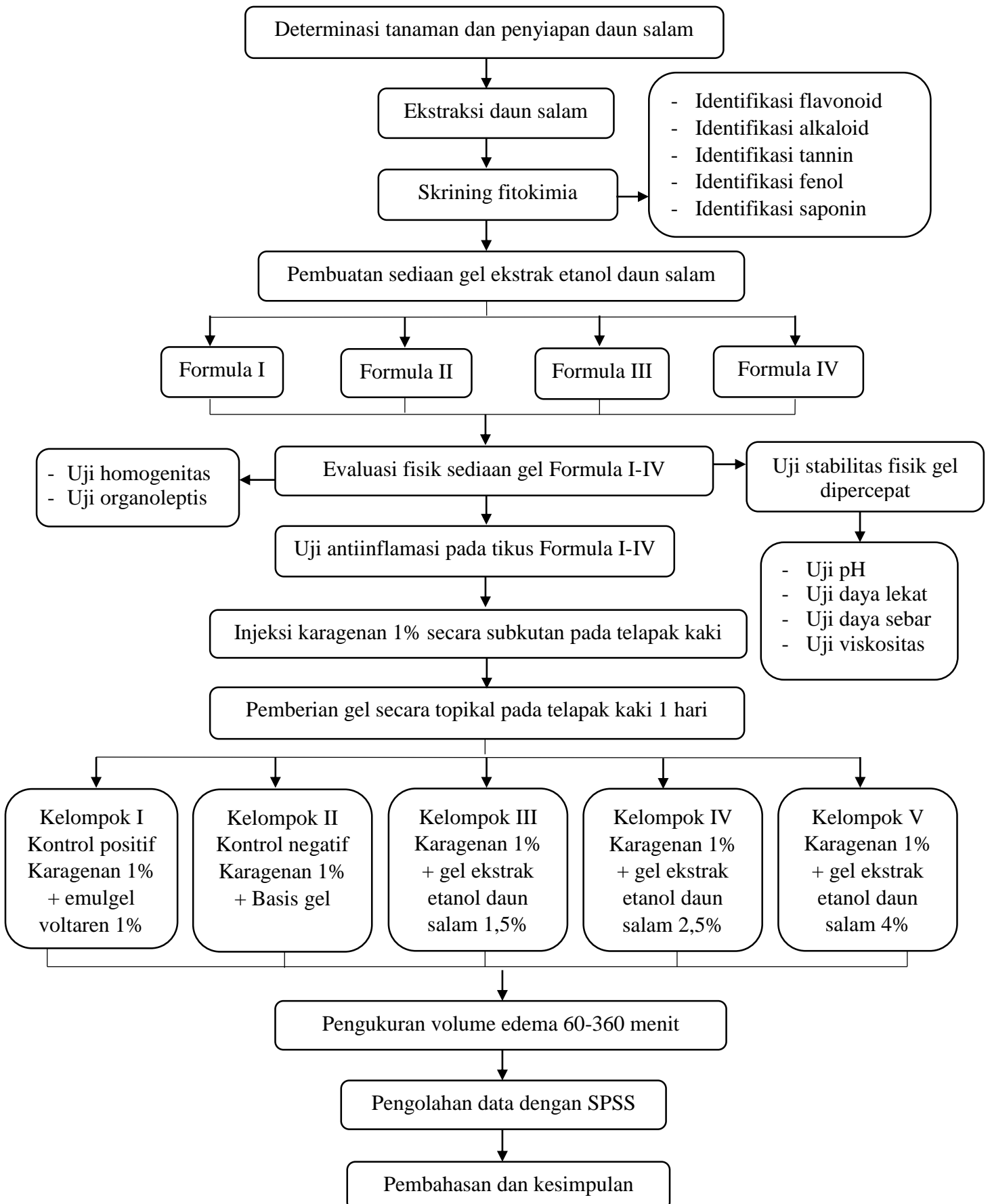
$(AUC_{0-x})_n$ = rata-rata AUC total pada kelompok perlakuan
replikasi ke-n (mL.jam)

(Ikawati dkk., 2007).

F. Analisis Data

Data hasil penelitian kemudian dianalisis deskriptif untuk homogenitas, organoleptis sediaan dan secara statistik dengan membandingkan pengujian antiinflamasi kelompok perlakuan dengan kelompok positif dan negatif dan data hasil uji stabilitas fisik formula gel. Dengan menggunakan uji *Shapiro Wilk*, dilanjutkan analisis ANOVA satu arah dengan taraf kepercayaan 95% (Utama, 2014). Dilanjutkan dengan uji *Post Hoc Tukey HSD* untuk mengetahui terdapat perbedaan yang bermakna atau tidak.

G. Alur Penelitian



Gambar 10. Alur Penelitian

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan

1. Ekstrak etanol daun salam (*Syzygium polyanthum* (Wight) Walp.) dapat dibuat dalam bentuk sediaan gel dan dapat bercampur homogen dengan bahan-bahan gel dalam formula.
2. Gel ekstrak etanol daun salam (*Syzygium polyanthum* (Wight) Walp.) konsentrasi 1,5 mempunyai aktivitas antiinflamasi lebih besar dibandingkan gel ekstrak etanol daun salam (*Syzygium polyanthum* (Wight) Walp.) konsentrasi 2,5% dan 4%..
3. Gel ekstrak etanol daun salam (*Syzygium polyanthum* (Wight) Walp.) konsentrasi 1,5%, 2,5% dan 4% stabil secara fisik dan memenuhi persyaratan uji sifat fisik gel yang baik.

B. Saran

1. Perlu dilakukan pengujian antiinflamasi gel ekstrak etanol daun salam (*Syzygium polyanthum* (Wight) Walp.) dengan metode uji antiinflamasi lain.
2. Dapat dilakukan penelitian fraksinasi senyawa dalam daun salam (*Syzygium polyanthum* (Wight) Walp.) untuk mengetahui senyawa metabolit yang lebih berperan memiliki aktivitas antiinflamasi.

DAFTAR PUSTAKA

- Adhariani, Mimi, Mamay Maslahat, RTM Sutamihardja, 2018, Kandungan Fitokimia dan Senyawa Kation pada Daun Khat Merah (*Catha edulis*), *Jurnal Sains Natural Universitas Nusa Bangsa*, 8(1), 35-42.
- Agustina, Ri., D. T. Indrawati, dan M. A. Masruhin, 2015, Aktivitas Ekstrak Daun Salam (*Eugenia poyantha*) Sebagai Antiinflamasi Pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*), *J. Trop. Pharm. Chem*, 3(2), 120-123.
- Aji, Petrus Damiani Tosan, 2018, Pengaruh Ukuran Partikel Simplisia terhadap Kadar Genistein pada Ekstraksi Tempe, *Skripsi*, Fakultas Farmasi Universitas Sanata Dharma, Yogyakarta.
- Andriani, A & R. C., 2016, Pengaruh Pemberian Air Rebusan Daun Salam (*Syzygium polyanthum*) Terhadap Penurunan Kadar Asam Urat, Program Studi DIII Keperawatan, STIKes Yarsi Sumbar Bukittinggi.
- Amalia, Dini, 2016, Uji Aktivitas Antiinflamasi Ekstrak Etanol Daun Pare (*Momordica charantia* L.) terhadap Mencit (*Muc musculus*), *Skripsi*, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Alauddin, Makassar.
- Anonim, 1991, *Penapisan Farmakologi Pengujian Fitokimia dan Pengujian Klinik*, Yayasan Pengembangan dan Pemanfaatan Obat Bahan Alami Phytomedika, Jakarta.
- Ansel, H. C., 1989, *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*, UI Press, Jakarta.
- Apriyani, Marlina, 2020, Penetapan Kadar Flavonoid Total dan Aktivitas Antioksidan dari Ekstrak dan Fraksi Daun Salam (*Syzygium polyanthum* (Wight.) Walp) dengan Metode ABTS, *Skripsi*, Program Studi S1 Farmasi, STIKES Nasional, Surakarta.
- Apriyanti, Audri Nandia, 2020, Uji Antiinflamasi Topikal Sediaan Krim Fraksi Etil Asetat Daun Johar (*Cassia siamea* L.) terhadap Mencit Putih (*Mus musculus albinus*), *Skripsi*, Program Studi S1 Farmasi, STIKES Nasional, Surakarta.
- Asmorowati, Hani dan Novena Yety Lindawati, 2019, Penetapan Kadar Flavonoid Total Alpukat (*Persea Americana* Mill.) dengan Metode Spektrofotometri, *Jurnal Ilmia Farmasi*, 15(2), 51-63.
- Awaluddin, Nurhikma., Nurfiddin Farid, dan Nurjannah B., 2020, Uji Efektivitas Gel Ekstrak Etanol Daun Binahong (*Anredera cordifolia*) sebagai Penyembuh Luka Insisi pada Tikus Wistar Jantan, *Jurnal Kesehatan*, 13(2), 158-170.

- Azzahra, Fara, Hastin Prastiwi, Solmaniati, 2019, Formulasi dan Uji Sifat Fisik Sediaan Krim dan Salep Ekstrak Etanol Daun Pare (*Momoedica charantia* L.), *Journal Homepage AKFARINDO*, 4(1), 1-7.
- Dalimartha, S., 2000, *Atlas Tumbuhan Obat Indonesia (Ed. II ed.)*, Trubus Agriwidya, Jakarta.
- Derle, D. V., Gunjar, K. N., and Sagar, B. S. H., 2006, Adverse Effect Associated with the Use of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs: An overview, *Indian J. Pharmacol*, 68(4), 409-414.
- Depkes RI, 2016, *Formularium Obat Herbal Asli Indonesia*, Kementrian Kesehatan RI, Jakarta.
- Direktorat Jendral Pengawasan Obat dan Makanan RI, 2013, *Pedoman Teknologi Formulasi Sediaan Berbasis Ekstrak Vol 2*, Departemen Kesehatan RI, Jakarta.
- Efendi, Sumariono, 2017, Pengaruh Kombinasi Rebusan Daun Salam dan Jahe terhadap Penurunan Kadar Asam Urat pada Penderita Gout Arthritis, *Skripsi*, Fakultas Keperawatan Universitas Airlangga, Surabaya.
- Ekawati, G., 2011, Uji Efek Antiinflamasi Infus Rambut Jagung (*Zea Mays* L) ditinjau dari Penurunan Udem pada Telapak Kaki Tikus Putih Jantan yang Diinduksi Karagenan, *Skripsi*, Fakultas Matematika Dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Indonesia, Jakarta.
- Enda, W. G., 2009, Uji Efek Antidiare Ekstrak Kulit Batang Salam (*Syzygium polyanthum* (Wight) Walp.) Terhadap Mencit Jantan, *Fakultas Farmasi Universitas Sumatra Utara*, Medan.
- Fajrina, Aulia, 2017, Formulasi Sediaan Gel Ektrk Etanol Daun Jambu Bol (*Syzygium malaccense* L. Merr & Perry) sebagai Pengobatan Luka Sayat, *Skripsi*, Fakultas Farmasi Universitas Sumatera Utara, Medan.
- Gibson, M., 2001, *Pharmaceutical Preformulation and Formulation*, CRC Press United States of America.
- Grafianita, 2011, Kadar Kurkuminoid, Total Fenol dan Aktivitas Antioksidan Simplisia Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb.) pada Berbagai Teknik Pengeringan, *Skripsi*, Fakultas Pertanian Universitas Sebelas Maret, Surakarta.
- Garg, A., Deepika A., Sanjay G., and Anil K. S., 2002, *Spreading of Semisolid Formulations*, dalam *Pharmaceutical Technology*, pp. 84-105.
- Guleri, T. K., and Kaur L. P., 2013, Topikal Gel : A Recent Approach for Novel Drug Delivery, *Asian Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences*, 3(17): 1-5.

- Gunani, S. B., 2009, Uji Daya Antiinflamasi Krim Tipe A/M Ekstral Etanolik Jahe 10% (*Zingiber officinale* Roscoe) yang Diberikan Topikal Terhadap Udem Kaki Tikus yang Diinduksi Karagenin, *Laporan Penelitian*, Surakarta.
- Gunawan, S. G., 2007, *Farmakologi dan Terapi*, Edisi 5, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, 107-137.
- Hansen, K.E., dan Elliot, M.E., 2005, *Pharmacopy, A Pathophysiological Approach*, Sixth Edition, 1685-1700, Appeton & Lange, Stamford.
- Hariana, H., Arief., 2008, *Tumbuhan Obat dan Khasiatnya Seri Ketiga*, Penebar swadaya, Jakarta.
- Harismah, Kun., dan Chusniatun, 2016, Pemanfaatan Daun Salam (*Eugenia polyantha*) Sebagai Obat Herbal dan Rempah Penyedap Makanan, *Warta LPM*, 19(2), 110-118.
- Hastuty, Henny . B., Priska N. P., Eka Nurfadillah, 2018, Uji Stabilitas Fisik Formulasi Sediaan Gel Ekstrak Daun Ketepeng Cina (*Cassia alata* L) dengan Gelling Agent Na CMC terhadap *Staphylococcus aureus* ATCC 230840, *Jurnal Poltekes Jayapura*, 10(1), 22-27.
- Haeria, 2017, *Buku Daras Pengantar Ilmu Farmasi*, UIN Alauddin, Makassar.
- Hendriati, L., 2013., *Compounding dan dispensing*, Graha Ilmu, Yogyakarta.
- Hidayati N.A., Shanti L., Ahmad D. S., 2008, Kandungan Kimia Dan Uji Antiinflamasi Ekstrak Etanol Lantana Camaral Pada Tikus Putih (*Rattus Norvegicus* L) Jantan, *Bioteknologi*, 5(1), 10-17.
- Hoan, T. T., dan Raharja Kirana, 2013, *Obat-Obat Penting*, Edisi 6, Elex Media Komputindo, Jakarta.
- Houglum, P., 2005, *Therapeutic exercise for musculoskeletal injures*, Champaign, US.
- Huda, Mochammad Sahrul, 2019, Ekstraksi dan Uji Aktivitas Antioksidan Senyawa Aktif dengan Variasi Pengeringan Alga Merah (*Eucheuma cottonii*) Pantai Wongsorejo Banyuwangi, *Skripsi*, Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim, Malang.
- Ikawati, Z., Supardjan A. M., Asmara L. S., 2007, Pengaruh Senyawa Heksagamavunon-1 terhadap Inflamasi Akut Akibat Reaksi Anafilakasis Kutaneus Aktif pada Tikus Wistar Jantan Terinduksi Ovalbumin, *Laporan Penelitian*, Universitas Gajah Mada, Yogyakarta.

- Illing, Ilmiati, Wulan Safitri dan Erfiana, 2017, Uji Fitokimia Ekstrak Buah Dengan, *Jurnal Dinamika*, 08(1), 66-84.
- Indrayana, Rony, 2008, Efek Antioksidan Ekstrak Etanol 70% Daun Salam (*Syzygium polyanthum* (Wight.) Walp.) pada Serum Darah Tikus Putih Jantan Galur Wistar yang Diinduksi Karbon Tetraklorida (CCl₄), *Skripsi*, Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta, Surakarta.
- Isngadi, Siti Nadhira Indah, 2018, Evaluasi Penggunaan Obat NSAID pada Pasien Osteoarthritis Rawat Jalan di RS TNI AD Robert Wolter Mongisidi Manado, *Skripsi*, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, UIN Maulana Malik Ibrahim, Malang.
- Jaafar, F.M., Osman, C. P., Ismail, N. H. dan Awang, K., 2007, *Analysis Of Essential Oils Of Leaves, Stems, Flowers And Rhizomes Of Etlingera Elatior (Jack)* R. M. S. Smith. *The Malaysian Journal Of Analytical Sciences*, 11 (1), 269-273.
- Jones, W.P. dan Kinghorn, A.D., 2006, *Extraction of plant secondary metabolites*, In: Sarker, S.D., Latif, Z. dan Gray, A.I., eds., *Natural Products Isolation*. 2nd Ed., Humana Press, New Jersey.
- Katdare, A., 2006, *Excipient Development for Pahraceutical, Biotechnology, and Drug Delivery System*, Taylor & Francis Group, New York.
- Katzung, G. Betram, 2006, *Farmakologi Dasar dan Klinik*, Edisi II, EGC, Jakarta.
- Kaur, L., and Guleri, T. K., 2013, Topikal Gel: A recent Approach for Novel Drug Delivery, *Asian Journa of Biomedical and Pharmaceutical Sciences*, 3(17), 1-5.
- Khasanah, Nur, 2016, Pengaruh Konsentrasi Polimer Karbopol 940 sebagai *Gelling Agent* terhadap Sifat Fisik Emulgel *Gamma-Oryzanol*, *Skripsi*, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Jakarta.
- Kohli, K., Ali, J., and Raheman, A., 2005, Curcumin : A natural Antiinflammatory Agent, *Indian J. Pharmacol*, 37 (3), 141-147.
- Kuncari, Emma Sri, Iskandarsyah, Praptiwi, 2014, Evaluasi Uji Stabilitas dan Sineresis Sediaan Gel yang Mengandung Minoksidil, Apigenin dan Perasan Herba Seledri (*Apium graveolens* L.), *Bul. Penelit. Kesehatan*, 42(4), 213-222.
- Kusuma *et al*, 2011, Biologocal activity and phytochemical analysis of three Indonesia medicinal plants, *Murraya koenigii*, *Syzygium polyanthum* and *Zingiber purpurea*, *Journal of Acupunctrure and Meridian Studies* 4, 75-79.

- Lafuente, A. G., Guillamon, E., Villares, A., 2009, Flavonoid as Antiinflammatory Agents: Implications in Cancer and Cardiovascular Disease, *Inflammation Reseach*, 537-542.
- Lane, M. E., 2013, Skin Penetration Enhancers, *Int. J. Pharm*, 12-21.
- Mardiana, L., 2013, *Daun Ajaib Tumpas Penyakit*, Penebar Swadaya, Jakarta.
- Marjoni, Mhd.R., 2016, *Dasar-dasar Fitokimia untuk Diploma DIII-Farmasi*, Cv. Trans Info Media, Jakarta.
- Markham, K. R., 1998, *The Techniques of Flavonoid Identification*, diterjemahkan oleh Kosasih Padmawinata, *Cara Mengidentifikasi Flavonoid*, ITB, Bandung.
- Mayba, J. N., and Gooderham, M. J., 2018, A Guide to Topical Vehicle Formulations, *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*, 22(2), 207–212.
- Muchtar, Dirga Tri Setia, 2017, Uji Aktivitas Antiinflamasi Gel Ekstrak Etanol Daun Botto'-Botto' (*Chromoloena odorata* (L)) pada Tikus Putih (*Rattus novergicus*) Jantan yang Diinduksi Karagenan, *Skripsi*, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Alauddin, Makassar.
- Mukhlisah, Neneng R. I., Nining S. dan Tedjo Y., 2016, Daya Iritasi dan Sifat Fisik Sediaan Salep Minyak Atsiri Bunga Cengkeh (*Syzygium aromaticum*) pada Basis Hidrokarbon, *Majalah Farmaseutik*, 12(1), 372-376
- Mukhriani, 2014, Ekstraksi, Pemisahan Senyawa dan Identifikasi Senyawa Aktif, *Jurnal Kesehatan*, 7(2), 363.
- Muller, W. A., 2002, *Leukocyte-endothelial cell intractions in the inflammatory response*, Lab Investigation.
- Mulyati, Endah Sri., 2009, Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etil Asetat Daun Ceremai (*Phyllanthus acidus* (L.) Skeels) Terhadap *Staphylococcus aureus* Dan *Escherichia coli* Dan Bioautografinya, *Fakultas farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta*.
- Murni, 2013, Uji efektivitas antiinflamasi ekstrak methanol rimpang congkok (*Curculigo orchioides* Geartn.). Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi, Makassar.
- Naibaho, Olivia H., Paulina V. Y., Yamlean, Weny Wiyono, 2013, Pengaruh Basis Salep Terhadap Formulasi Sediaan Salep Ekstrak Daun Kemangi (*Ocimum sanctum* L.) pada Kulit Punggung Kelinci yang Dibuat Infeksi *Staphylococcus aureus*, *Jurnal Ilmiah Farmasi*, UNSRAT, 2(2), ISSN 2302-2493.

- Narwastu, Odilia Arum, 2014, Formulasi Sediaan Ekstrak ETanolik Daun Salam (*Eugenia polyantha* Wight.) dengan Minyak Peppermint sebagai Penetration Enhancer dan Aktivitasnya sebagai Antiinflamasi Topikal pada Tikus, *Skripsi*, Fakultas Farmasi Universitas Sanata Dharma, Yogyakarta.
- Nurahmanto, Dwi., Ifa Rosi Mahrifah, Rani Firda Nur I. A., Viddy Agustian R., 2017, Formulasi Sediaan Gel Dispersi Padat Ibuprofen: Studi *Gelling Agent* dan Senyawa Pengikat Penetrasi, *Jurnal Ilmiah Manuntung*, 3(1), 96-105.
- Olson, James, 2004, *Belajar Mudah Farmakologi*, EGC, Jakarta.
- Panjaitan EN, A. Saragih, dan D. Purba., 2012, Formulasi Gel dari Ekstrak Rimpang Jahe Merah (*Zingiber officinale Roscoe*), *Journal of Pharmaceutics and Pharmacology*.
- Panji Gelora Priwanto and Ingenida Hadning, M. Sc., Apt., 2017, Formulasi dan Uji Kualitas Fisik Sediaan Gel Getah Jarak (*Jatropha curcas*), *Skripsi*, FKIK, UMY, Yogyakarta.
- Prastianti, Bernardus Anggi, 2016, Optimasi Gelling Agent Carbopol 940 dan Humektan Sorbitol dalam Formulasi Sediaan Gel Ekstrak Etanol Daun Binahong (*Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis), *Skripsi*, Fakultas Farmasi Universitas Sanata Dharma, Yogyakarta.
- Rahayu, Titis, A. Fudholi, A. Fitria, 2016, Optimasi Formula Gel Ekstrak Daun Tembakau (*Nicotiana tabacum*) dengan Variasi Kadar Karbopol 940 dan TEA menggunakan Metode Simplex Lattice Design (SLD), *Jurnal Ilmiah Farmasi*, 12(1), 16-24.
- Rahmadani, Hanifah Fajar, 2020, Uji Aktivitas Gel Fraksi Etil Asetat Ekstrak Etanol Daun Ubi Jalar (*Ipomoea batatas* L.) untuk Pengobatan Luka Bakar pada Tikus Galur Wistar, *Skripsi*, Program Studi S1 Farmasi, STIKES Nasional, Surakarta.
- Rahmawati, Dewi, Anita Sukmawati dan Peni Indrayudha, 2010, Formulasi Krim Minyak Atsiri Rimpang Temu Giring (*Curcuma heyneana* Val & Zijp); Uji Sifat Fisik dan Daya Antijamur terhadap *Candida albicans* secara In Vitro, *Majalah Obat Tradisional*, 15(2), 56-63.
- Redha, Abdi, 2010, Flavonoid: Struktur, Sifat Antioksidatif dan Peranannya dalam Sitem Biologis, *Jurnal Belian*, 9(2), 196-202.
- Rinayanti, A., Ema D., dan Melisha A. H., 2014, Uji Efek Antiinflamasi Fraksi Air Daun Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa* (Shecfff.) Boerl.) Terhadap Tikus Putih (*Rattus norvegicus* L.), *Pharn Sci Res*, 1(2), 78-85.

- Robinson, T., 1995, *The Organic Constituent of Higher Plants*, diterjemahkan oleh Kosasih Padmawinata, *Kandungan Kimia Organik Tumbuhan Tinggi*, Edisi IV, ITB, Bandung.
- Rowe, R.C., Sheskey, P.J., dan Quinn, M.E., 2009, *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 6th edition, Pharmaceutical Press an American Pharmacist Association 2009, Washington D.C.
- Samudra, Arum, 2014, Karakterisasi Ekstrak Etanol Daun Salam (*Syzygium polyanthum* Wight) dari Tiga Tempat Tumbuh di Indonesia, *Skripsi*, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, UIN Syarif Hidayatullah, Jakarta.
- Sany, Uty Sukria, 2009, Efek Penambahan Berbagai Peningkat Penetrasi terhadap Penetrasi Gel Piroksikam Secara In Vitro, *Skripsi*, Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah, Surakarta.
- Sari, F.P., dan S. M. Sari., 2011, Ekstraksi Zat Aktif Antimikroba dari Tanaman Yodium (*Jatropha multifida* Linn) sebagai Bahan Baku Alternatif Antibiotik Alami, Technical Report, Universitas Diponegoro, Semarang.
- Sativa, O., Sulstri, E., & Yuliet., 2014, Uji aktivitas antiinflamasi gel ekstrak buah kaktus (*Opuntia elatior* Mill.) pada tikus (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi lamda karagen, *Jurnal of Science and Technology*, 3(2), 79-94.
- Sayuti, Nutrisia Aquariushinta., 2015, Formulasi dan Uji Fisik Sediaan Gel Ekstrak Daun Ketepeng Cina (*Cassia alata* L.), *Jurnal Kefarmasian Indonesia*, 5(2), 74-82.
- Setiabudi, Dian Arista dan Tukiran, 2017, Uji Skrining Fitokimia Ekstrak Metanol Kulit Batang Tumbuhan Klampok Watu (*Syzygium litorale*), *Journal of Chemistry*, 6(3), 155-160.
- Sudirman, Taufik Azhari, 2014, Uji Efektifitas Ekstrak Daun Salam (*Eugenia polyantha*) terhadap Pertumbuhan *Staphylococcus aureus* secara In Vitro, *Skripsi*, Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin, Makassar.
- Sukaina, Ira, 2013, Uji Efek Antiinflamasi Ekstrak Etanol Herba Kemingi (*Ocimum americanum* Linn.) terhadap Udem pada Telapak Kaki Tikus Putih Jantan yang Diinduksi Karagenan, *Skripsi*, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan UIN Syarif Hidayatullah, Jakarta.
- Sukmawati, Rachmat Kosman, Nurwasi Saharuddin, 2018, Kombinasi Ekstrak Etanol Daun Kemangi (*Ocimum bacillicum* L.) dan Daun Salam (*Syzygium polyanthum* (Wight) Walp) sebagai Antiinflamasi pada Tikus (*Rattus norvegicus*) Jantan yang Diinduksi Karagen, *As-Syifaa*, 10(01), 1-10.

- Sumono, A., & Wulan A., 2008, The use of bay leaf (*Eugenia polyantha* Wight) in dentistry, *Dental Jurnal*, 41(3).
- Syaiful, Sartika Dewi, 2016, Formulasi dan Uji Stabilitas Fisik Gel Ekstrak Etanol Daun Kemangi (*Ocimum sanctum* L.) sebagai Hand Sanitizer, *Skripsi*, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan UIN Alauddin, Makassar.
- Tiwari, Prashant., Kumar, B., Kaur, M., Kaur, G & Kaur, H., 2011, Phytochemical Screening and Extraction: A Review. *International Pharmaceutica Scientia*, 1(1), 98-106.
- Tjitrosoepomo, Gembong, 2005, *Taksonomi Tumbuhan Obat-Obatan*, Gadjah Mada University Press, Yogyakarta.
- Tjay, T. H., dan Raharja, 2002, *Obat-obat Penting Khasiat Penggunaan dan Efek-efek Sampingnya*, Edisi V, Penerbit PT. Elex Media Komputindo Kelompok Gramedia, Jakarta.
- Triandari, Rizky, 2014, Pengaruh Perbedaan *Gelling Agent* terhadap Laju Pelepasan Ibuprofen dalam Sediaan Gel Dispersi pada Ibuprofen-PEG 6000, *Skripsi*, Fakultas Farmasi Universitas Jember, Jember.
- Tunjungsari, Dila, 2012, Formulasi Sediaan Gel Ekstrak Etanolik Buah Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa* (Scheff) Boerl.) dengan Basis Carbomer, *Skripsi*, Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta, Surakarta.
- Ulfa, Maria, Wahyu H., Prcilya N. M., 2016, Formulasi Gel Ekstrak Daun Kelor (*Moringa oleifera* Lam.) sebagai Antiinflamasi Topikal pada Tikus (*Rattus norvegicus*), *Journal of Pharmaceutical and Medicinal Sciences*, 1(12), 30-35.
- Utama, Tomas Indra Waskitha, 2014, Formulasi Sediaan Krim Ekstrak Etanolik Daun Salam (*Eugenin polyantha* Wight.) dengan Pengujian Aktivasnya Sebagai Antiinflamasi Topikal pada Tikus, *Skripsi*, Fakultas Farmasi Universitas Sanata Dharma, Yogyakarta.
- Utami, P., 2013, *The Miracle of Herbs*, Agromedia Pustaka, Jakarta.
- Wahyulianingsih, Handayani, S., & Malik, A., 2016, Penetapan kadar Flavonoid Total Ekstrak Daun Cengkeh (*Syzygium aromaticum*(L.) Merr dan Perry), *Jurnal Fitofarmaka Indonesia*, 3(2), 189.
- Wariyanti., dan Mardhiyah, S. Farm., Apt., 2018, Mutu Fisik Gel Ekstrak Daun Sintrong (*Crassocephalum crepidioides*), *Karya Tulis Ilmiah*, Akademi Farmasi Putra Indonesia, Malang.

- Wicaksono, B. I., dan Ulfah, M., 2017, Uji Aktivitas Antioksidan Kombinasi Ekstrak Etanol Daun Sirsak dan Jambu Biji (*Psidium guajava* L.) dengan Metode DPPH, *Jurnal Inovasi Teknik Kimia*, 2(1).
- Widyaningrum, 2011, *Kitab Tanaman Obat Nusantara*, Medpress, Yogyakarta.
- Williams, A. C., dan Barry, B. W., 2004, Penetration Enhancers, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 603-618.
- Wulansari, E. D., Subagus W., Marchaban, Sitarina W., 2018, Aktivitas Antiinflamasi Topikal Ekstrak Etanolik Rimpang Bangle (*Zingiber cassumunar* Roxb.) pada Mencit yang Diinduksi Karagenin, *Trad. Med J*, 23(2), 122-126.
- Yati, Kori., Mahdi Jufri., Misri Gozan., Mardiasuti., Lusi P. D., 2018, Pengaruh Variasi Konsentrasi HPMC terhadap Stabilitas Fisik Gel Ekstrak Tembakau (*Nicotiana tabaccum* L.) dan Aktivitasnya terhadap *Streptococcus mutans*, *Pharmaceutical Sciences and Research*, 5(3), 133-141.
- Yen, W. F., Basri M., Ahmad, M., Ismail, M., 2015, Formulation and Evaluation of Galantamine Gels as Drug Reservoir in Transdermal Patch Delivery System, *The Scientific World Journal*.
- Yulianti, K. S., 2010, Efek Antiinflamasi Ekstrak Etanol Kulit Kacang Tanah (*Arachis hypogaea* L.) pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar yang Diinduksi Karagenin, *Skripsi*, Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Surakarta.