



Optimasi Konsentrasi Poloxamer 188 dalam Formulasi Gel Minyak Atsiri Daun Jeruk Purut (*Citrus Hystrix Folium*) serta Uji Efek Analgesik Secara *In Vivo* Pada Mencit (*Mus Muculus*)

Cut Suraiya Wahyuni Utami^{1*}, Santi², Erda Marniza³

¹⁻²Program Studi Sarjana Farmasi, STIKes Assyifa Aceh, Indonesia

³Program Diploma Farmasi, STIKes Assyifa Aceh, Indonesia

*Penulis Korespondensi: cutsuraiya@gmail.com

Abstract. Pain is the body's response to tissue damage that requires proper management. The use of synthetic analgesics often causes side effects, so safer natural alternatives are needed. Kaffir lime leaves (*Citrus hystrix Folium*) contain active compounds such as flavonoids, saponins, and tannins that have potential as analgesics. Topical gel preparations were chosen because they provide local effects and minimize systemic side effects. This study aimed to determine the effect of poloxamer 188 concentration variations on the physical characteristics and analgesic effects of kaffir lime leaf essential oil gel in mice using the hot plate test method. This experimental study used 6 groups (n=5). Gel formulations were prepared with variations of poloxamer 188 (F1:10%, F2:15%, F3:20%). Physical evaluations included organoleptic, spreadability, adhesion, pH, stability, homogeneity, and viscosity tests for 28 days. The analgesic test was conducted using the hot plate test at 30, 60, 90, 120, 150, and 180 minutes. %MPE data were analyzed using One-Way ANOVA and LSD post hoc test ($\alpha=0.05$). The results showed that all three formulas met the requirements for spreadability (5-7 cm) and adhesion (>1 second), although viscosity was below the standard (200-400 Dpas). F3 with 20% poloxamer 188 had spreadability of 6.1-6.4 cm, adhesion of 5.15-5.25 seconds, and viscosity of 11,600-12,800 Dpas. The analgesic test showed that F3 provided the highest %MPE of 32.48% at 120 minutes, which was not significantly different from the positive control Voltaren Gel (32.78%) based on the LSD test ($p>0.05$). Formulations 2 and 1 showed %MPE of 18.28% and 12.27%, respectively. ANOVA showed significant differences between groups. The variation in poloxamer 188 concentration affected the physical characteristics and analgesic effects of the gel. F3 was the best formula with optimal physical characteristics and analgesic activity equivalent to Voltaren Gel, thus having potential to be developed as an alternative topical analgesic preparation.

Keywords: Analgesic; Gel; Kaffir lime leaves; Mice; Poloxamer 188.

Abstrak. Nyeri adalah respons tubuh terhadap kerusakan jaringan yang butuh penanganan tepat. Penggunaan analgesik sintetis sering menimbulkan efek samping, sehingga diperlukan alternatif alami yang lebih aman. Daun jeruk purut (*Citrus hystrix Folium*) mengandung senyawa aktif flavonoid, saponin, dan tanin yang berpotensi sebagai analgesik. Sediaan gel topikal dipilih karena memberikan efek lokal dan meminimalkan efek samping sistemik. Tujuan untuk mengetahui pengaruh variasi konsentrasi poloxamer 188 terhadap karakteristik fisik dan efek analgesik gel minyak atsiri daun jeruk purut pada mencit dengan metode *hot plate test*. Metode eksperimental dengan 6 kelompok (n=5). Formulasi gel dibuat variasi poloxamer 188 (F1:10%, F2:15%, F3:20%). Evaluasi fisik terdiri organoleptis, daya sebar, daya lekat, pH, stabilitas, homogenitas dan viskositas selama 28 hari. Uji analgesik menggunakan *hot plate test* pada menit ke-30, 60, 90, 120, 150, dan 180. Data %MPE dianalisis dengan One-Way ANOVA dan uji LSD ($\alpha=0,05$). Ketiga formula memenuhi persyaratan daya sebar (5-7cm) dan daya lekat (>1detik), namun viskositas di bawah standar (200-400Dpas). F3 dengan poloxamer 188 20% memiliki daya sebar 6,1-6,4 cm, daya lekat 5,15-5,25 detik, dan viskositas 11.600-12.800 Dpas. Uji analgesik menunjukkan F3 memberikan %MPE tertinggi sebesar 32,48% pada menit ke-120, yang tidak berbeda signifikan dengan kontrol positif Voltaren Gel (32,78%) berdasarkan uji LSD ($p>0,05$). Formulasi 2 dan 1 menunjukkan %MPE 18,28% dan 12,27%. ANOVA menunjukkan perbedaan signifikan antar kelompok. Variasi konsentrasi poloxamer 188 berpengaruh terhadap karakteristik fisik dan efek analgesik gel. F3 merupakan formula terbaik dengan karakteristik fisik optimal dan aktivitas analgesik yang setara dengan Voltaren Gel, sehingga berpotensi dikembangkan sebagai sediaan analgesik topikal alternatif.

Kata Kunci: Analgesik; Daun jeruk purut; Gel; Mencit; Poloxamer 188.

1. LATAR BELAKANG

Daun Jeruk purut (*Citrus hystrix* Folium) merupakan salah satu jenis tanaman yang tumbuh subur dan melimpah di Indonesia. Tanaman ini cocok berkembang dengan karakteristik iklim tropis dalam keadaan paparan sinar matahari yang cukup. Masyarakat Indonesia telah lama memanfaatkan tanaman ini dalam berbagai aspek kehidupan. Daun Jeruk purut (*Citrus hystrix folium*) merupakan tanaman aromatik yang mengandung berbagai senyawa aktif, seperti *citronellal*, *limonene*, dan β -*pinene linalool*, *citronellyl acetate*, dan *geranyl acetate* (Les *et al.*, 2020; Yuliani *et al.* 2011; Jamaluddin *et al.* 2017; Warsito *et al.* 2017). Senyawa tersebut diketahui memiliki aktivitas biologis salah satunya termasuk potensi sebagai pereda nyeri (analgesik) (Hesturini *et al.*, 2023). Namun sebagian besar penelitian mengenai minyak atsiri *Citrus hystrix folium* masih berfokus pada efek antibakterinya dibandingkan efek analgesik (Les *et al.*, 2020).

Kondisi fisiologis yang sering diatasi dengan sediaan topikal adalah kondisi nyeri. Nyeri sendiri merupakan pengalaman sensorik dan emosional yang tidak menyenangkan, yang berkaitan dengan atau menyerupai kerusakan jaringan. Rangsangan mekanik, kimia, maupun fisik seperti panas dan listrik dapat menimbulkan kerusakan jaringan, yang kemudian memicu pelepasan zat-zat kimiawi seperti histamin, bradikinin, leukotrien, dan prostaglandin sebagai mediator nyeri. Zat-zat ini akan mengaktivasi reseptor nyeri (nosiseptor) yang terdapat pada ujung saraf bebas di kulit, membran mukosa, serta jaringan tubuh lainnya (kecuali sistem saraf pusat), sehingga menimbulkan respons peradangan dan kontraksi otot. Rangsangan tersebut kemudian diteruskan melalui jaringan saraf ke medula oblongata, lalu ke otak tengah dan thalamus, hingga akhirnya diinterpretasikan sebagai nyeri oleh pusat nyeri di otak (Sherwood, 2009).

Seiring dengan pengembangannya, minyak atsiri sering diformulasikan dalam bentuk sediaan topikal, seperti gel, karena bentuk ini mudah aplikasikan cepat terserap, nyaman di kulit, dan memiliki kemampuan untuk menyalurkan senyawa aktif secara efektif ke dalam jaringan. Gel merupakan sediaan setengah padat yang terbentuk dari campuran partikel organik berukuran kecil atau molekul besar yang tersebar di dalam suatu cairan. Salah satu tantangan dalam formulasi gel adalah memilih bahan dasar pembentuk gel (*gelling agent*) yang sesuai agar dapat mempertahankan kestabilan dan meningkatkan penetrasi zat aktif secara efisien ke kulit atau jaringan target, pemilihan bahan ini sangat berpengaruh terhadap karakteristik fisik produk akhir (Astuti *et al.*, 2018). Jenis-jenis bahan pembentuk gel yang umum digunakan meliputi polimer alami, polimer semi-sintetik, serta polimer sintesis. Polimer mampu

membentuk struktur tiga dimensi yang berfungsi menjaga minyak atsiri tetap stabil dalam bentuk gel. Pemilihan jenis polimer yang digunakan dalam pembuatan gel minyak atsiri dapat mempengaruhi berbagai sifat fisik sediaan, seperti tingkat kekentalan (viskositas), kekuatan gel, kestabilan, serta kemampuan gel dalam melepaskan zat aktif (Agustiani *et al.*, 2022).

Penelitian ini menggunakan Poloxamer 188 sebagai bahan pembentuk gel. *Poloxamer* 188 merupakan *gelling agent* non-ionik yang aman dan memiliki kemampuan membentuk gel yang peka terhadap suhu (termoresponsif) (Nakhil, 2023). Konsentrasi *Poloxamer* dalam formulasi sangat mempengaruhi sifat fisik seperti viskositas, kemampuan sebar, dan pelepasan zat aktif. Oleh karena itu, penentuan konsentrasi yang tepat menjadi kunci keberhasilan dalam mengoptimalkan efek terapeutik dari minyak atsiri *Citrus hystrix folium*. Meskipun minyak atsiri *Citrus hystrix folium* menunjukkan potensi sebagai analgesik yang menjanjikan, tetapi masih terdapat kekurangan data penelitian yang cukup besar. Penelitian mengenai pemanfaatan gel berbahan dasar minyak atsiri *Citrus hystrix folium* untuk efek analgesik, khususnya dengan penggunaan *poloxamer* 188 sebagai basis gel, masih sangat terbatas. Hingga saat ini, belum tersedia studi sistematis yang mengevaluasi bagaimana variasi konsentrasi *poloxamer* 188 dapat mempengaruhi baik karakteristik fisik formulasi maupun aktivitas analgesiknya secara *in vivo*. Oleh karena itu, diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh variasi konsentrasi *poloxamer* 188 dalam gel minyak atsiri *Citrus hystrix folium* terhadap efek analgesik, melalui pengujian *in vivo* menggunakan salah satu metode yaitu *hot plate test* pada mencit.

2. KAJIAN TEORITIS

Daun jeruk purut (*Citrus hystrix* Folium) mengandung minyak atsiri dengan komponen utama sitronelal, limonene (22,15%), β -pinene (30,19%), sabinene (21,37%), serta senyawa bioaktif lain seperti flavonoid, tanin, saponin, dan terpen yang memiliki aktivitas analgesik dan antiinflamasi melalui interaksi dengan mediator nyeri (prostaglandin, bradikinin) (Long *et al.*, 2023). Gel merupakan sediaan setengah padat bening dengan medium cair yang dibatasi partikel terdispersi, dengan basis gel terdiri dari bahan alam, semi sintetis, dan sintetis (Elfasyari *et al.*, 2019). *Poloxamer* adalah granul putih, tidak berbau, larut dalam air dan etanol, digunakan sebagai *gelling agent* pada konsentrasi 15-50% (Rowe *et al.*, 2006). *Poloxamer* lebih mudah larut dalam air dingin karena terjadi peningkatan pemutusan koloid dan ikatan hidrogen. Konsentrasi 20-30% bersifat cair pada suhu 4-5°C dan berubah menjadi gel pada suhu ruang (Chavez, 2006). Penelitian menunjukkan *poloxamer* 25% memberikan laju difusi

tertinggi. Metode *hot plate test* digunakan untuk mengevaluasi efek analgesik sentral dengan mengukur waktu respons mencit (menjilat kaki, mengangkat kaki, melompat) terhadap panas pada lempeng logam. Waktu respons memanjang pada pemberian analgesik sentral, sedangkan analgesik perifer tidak mempengaruhinya.

3. METODE PENELITIAN

Pengambilan Sampel

Sampel daun jeruk purut (*Citrus hystrix* folium) diambil dari Desa Ie Masen Kaye Adang, Kecamatan Syiah Kuala, Kota Banda Aceh. Daun yang dipilih merupakan daun segar, hijau kekuningan, tanpa bercak atau kerusakan, dari tanaman sehat dan bebas pestisida.

Pengolahan Sampel

Sebanyak 5 kg daun jeruk purut segar dibersihkan tanpa dikeringkan, kemudian didistilasi uap selama 4-8 jam. Daun dimasukkan ke ketel distilasi berisi air, dipanaskan hingga 100°C hingga mendidih. Uap yang membawa senyawa volatil dialirkan ke kondensor dan dikondensasi. Distilat ditambahkan Natrium Sulfat Anhidrat (Na_2SO_4) untuk menghilangkan sisa air hingga diperoleh minyak atsiri murni (Junedi, 2023).

Penyiapan Mencit

Mencit jantan (*Mus musculus*) umur 2-3 bulan, berat 20-30 gram, diaklimatisasi selama 7 hari dalam kandang standar (suhu 22-25°C, kelembaban 60-70%, siklus 12 jam terang-gelap) dengan pakan dan minum ad libitum, serta pemantauan kesehatan harian. Setelah aklimatisasi, mencit ditimbang dan diberi tanda identifikasi pada kepala, punggung, dan ekor sesuai pedoman BPOM RI No. 7 Tahun 2014 tentang Pedoman Uji Preklinik.

Formulasi Gel Minyak Atsiri Daun Jeruk Purut

Penelitian ini dilakukan formulasi sediaan gel analgesik dengan menggunakan *gelling agent* poloxamer 188 dalam tiga variasi konsentrasi, yaitu 5%, 10%, dan 15%, sebagaimana acuan dari penelitian An *et al.*, (2021). Formulasi standar menggunakan minyak atsiri daun jeruk purut pada konsentrasi 5%, mengadaptasi hasil yang dilaporkan oleh Les *et al.*, (2020). Formulasi sediaan gel terdiri dari komponen seperti tersaji pada Tabel berikut:

Tabel 1. Formula gel minyak atsiri daun jeruk purut dengan perbedaan konsentrasi Poloxamer 188 sebagai *gelling agent*.

Bahan	Fungsi	Kontrol Negatif	Formulasi (g)		
			F1	F2	F3
Minyak Atsiri Daun Jeruk Purut	Zat aktif	-	5	5	5
Poloxamer 188	<i>Gelling agent</i>	5	10	15	20
TEA	<i>Adjust pH</i> , Pengental	2	2	2	2
Gliserin	<i>Emollient</i>	30	30	30	30
Metilparaben	Pengawet	0,18	0,18	0,18	0,18
Propilenglikol	Humektan	15	15	15	15
Aquades	Pelarut	Ad 100	Ad 100	Ad 100	Ad 100

Keterangan: (1) Kontrol negatif: Tidak menggunakan zat aktif minyak atsiri daun jeruk purut; dan (2) Kontrol positif : Gel voltaren dengan kandungan zat aktif Natrium Diklofenak 1%.

Pembuatan Formulasi Gel

Formulasi gel dengan *Poloxamer* 188 dilakukan menggunakan metode dingin (*cold method*). *Poloxamer* 188 ditimbang sesuai konsentrasi, dilarutkan dalam aquadest steril dingin sambil diaduk hingga homogen, lalu disimpan pada suhu 4-8°C selama 12-24 jam hingga terbentuk larutan kental jernih (Rowe et al., 2015; Chen et al., 2013). Bahan tambahan (metilparaben dalam aquades hangat, gliserin, dan propilen glikol) dicampur terpisah, kemudian minyak atsiri daun jeruk purut ditambahkan perlahan sambil diaduk hingga homogen. Campuran bahan aktif dituang ke larutan *Poloxamer* 188 dingin sedikit demi sedikit sambil dihomogenkan hingga terbentuk gel stabil, kemudian ditambahkan TEA 2% sebagai pengatur pH dan agen pengental, diaduk hingga konsistensi sesuai. Sisa aquades ditambahkan untuk menyempurnakan volume, diaduk homogen, lalu dimasukkan ke wadah tertutup dan diberi label.

Evaluasi Sifat Fisik

Uji stabilitas dilakukan menggunakan metode *Cycling Test* dengan menyimpan sediaan pada suhu 4°C selama 24 jam, kemudian 40°C selama 24 jam (1 siklus = 48 jam). Pengamatan dilakukan selama 12 hari (6 siklus) terhadap parameter organoleptik, pH, daya sebar, daya lekat, homogenitas, dan viskositas (Agustien et al., 2021).

Uji organoleptis diamati secara visual meliputi bentuk, aroma, dan warna gel (Rahayu et al., 2016).

Uji Homogenitas dioleskan pada kaca objek untuk memastikan tidak ada butiran kasar dan sediaan menyebar merata (Rahayu et al., 2016).

Uji pH diukur menggunakan pH meter yang dikalibrasi dengan buffer pH 4 dan 7. Sebanyak 1 gram gel dilarutkan dalam 10 mL aquades, lalu elektroda dicelupkan hingga stabil. Syarat pH ideal 4,5-8 (SNI 16-3499-1996).

Uji Daya Sebar diambil 1 gram gel diletakkan di atas kaca 20x20 cm, ditutup kaca lain dan diberi beban 100 gram, diameter sebar diukur setelah 1 menit. Syarat baik 5-7 cm (SNI 06-2588).

Uji Daya Lekat dengan 0,25 gram gel diletakkan di antara dua kaca objek, ditekan beban 1 kg selama 5 menit. Setelah beban dilepas, kaca dipasang pada alat uji dengan beban 80 gram, waktu lekat dicatat. Syarat baik >4 detik (SNI, 1996).

Uji Viskositas diukur dengan viskometer Brookfield spindle No.64 pada kecepatan 30 rpm. Sebanyak 100 mL gel dimasukkan ke wadah silinder, spindle dicelupkan, dan hasil dikalikan faktor 100. Syarat baik 3.000-50.000 cP (SNI 16-4380-1996; Astuti et al., 2017).

Uji Aktivitas Analgesik Metode Hot Plate

Desain penelitian menggunakan 4 kelompok perlakuan (n=5). Kelompok I (kontrol normal): mencit sehat tanpa induksi nyeri dan perlakuan. Kelompok II (kontrol negatif): diinduksi nyeri + basis gel tanpa zat aktif. Kelompok III (kontrol positif): diinduksi nyeri + Voltaren® Gel. Kelompok IV (uji): diinduksi nyeri + gel minyak atsiri daun jeruk purut.

Induksi nyeri dilakukan dengan *hot plate test* pada suhu $70 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Respons yang diamati meliputi menjilat kaki, mengangkat kaki, atau melompat. Waktu pengamatan pada menit ke-0, 30, 60, 90, dan 120. Masing-masing mencit diberi gel 100 mg pada punggung bawah, didiamkan 30 menit sebelum pengukuran. Efek analgesik dihitung dengan rumus: % Aktivitas Analgesik = $[(T-K)/(C-K)] \times 100\%$. T merupakan waktu latensi kelompok uji, K adalah kontrol negatif dan C adalah *cut-off* 40 detik (Shivananda et al., 2013).

Analisis Data

Data dianalisis menggunakan One-Way ANOVA untuk membandingkan efektivitas analgesik antar kelompok. Jika hasil signifikan ($p < 0,05$), dilanjutkan uji *post hoc Tukey HSD* untuk mengetahui kelompok yang berbeda nyata.

4. HASIL DAN PEMBAHASAN

Karakteristik Minyak Atsiri Daun Jeruk Purut

Minyak atsiri daun jeruk purut diekstraksi menggunakan metode distilasi uap dari bagian daun. Karakterisasi dilakukan untuk memastikan kualitas minyak atsiri yang digunakan sebagai zat aktif dalam formulasi gel. Secara spesifik, hasil uji karakteristik disajikan pada tabel berikut:

Tabel 2. Hasil Uji karakteristik Minyak Atsiri Daun Jeruk Purut.

Parameter	Sumber Parameter Acuan	Hasil	Memenuhi Syarat	
			Ya	Tidak
Penampakan	Cairan bening hingga kuning pucat	Cairan, Kuning Pucat	Ya	-
Warna	Tidak berwarna hingga kuning pucat (International Organization for Standardization, 2008)	Kuning Pucat	Ya	-
Aroma	Sitral, sedikit kapur barus, hangat dan pedas	Sitral, pedas, khas daun jeruk	Ya	-
Berat Jenis (25 °C)	0,850 – 0,870 g/ml (Khasanah <i>et al.</i> , 2015)	0,863 pada suhu 25°C	Ya	-
Indeks Bias (20 °C)	1,440 – 1,460 (Roth, 2015; Essence, 2014; Moellhausen, 2009)	1,448 pada suhu 20°C	Ya	-
Rotasi Optik	(-5) – (-15)	-8	Ya	-
Kelarutan	Larut dalam alkohol dan minyak; tidak larut dalam air (Moellhausen, 2008)	Larut 1:6 dalam alkohol 90%	Ya	-
Minyak Lemak (Fatty Oil)	Negatif	Negatif	Ya	-

Analisis karakteristik minyak atsiri daun jeruk purut dilakukan untuk memastikan kualitas bahan aktif sebelum diformulasikan, meliputi parameter organoleptik dan fisikokimia. Hasil organoleptik menunjukkan minyak berupa cairan kuning pucat dengan aroma khas sitral dan pedas, sesuai acuan. Parameter fisikokimia seluruhnya memenuhi persyaratan: berat jenis 0,863 g/ml (acuan 0,850-0,870), indeks bias 1,448 (acuan 1,440-1,460), rotasi optik -8 (acuan -5 s/d -15), kelarutan 1:6 dalam alkohol 90%, dan uji minyak lemak negatif. Kesimpulannya, seluruh parameter telah memenuhi syarat sehingga minyak atsiri daun jeruk purut layak digunakan pada tahap formulasi selanjutnya.

Hasil Evaluasi Sediaan Gel

Uji organoleptik bertujuan menilai tampilan fisik sediaan meliputi bentuk, aroma, dan warna (Rahayu *et al.*, 2016). Berdasarkan pengujian selama 28 hari, ketiga formula menunjukkan stabilitas fisik yang sangat baik. F0 (tanpa minyak atsiri) memiliki tekstur cairan kental sedikit cair, warna putih bening, dan tidak beraroma. F1 bertekstur "Cairan kental, sedikit cair", F2 "Semipadat, sedikit kental", dan F3 "Semipadat, lebih kental" — perbedaan ini disebabkan variasi konsentrasi *gelling agent*. Semua formula mempertahankan warna "Bening-Kuning pucat" dan aroma "Khas daun jeruk purut" (kecuali F0) tanpa perubahan

selama 28 hari, menandakan tidak terjadi oksidasi, penguapan berlebih, atau degradasi zat aktif. Secara keseluruhan, ketiga formula stabil secara fisik dengan perbedaan utama pada konsistensi/viskositas.

Uji homogenitas bertujuan memastikan bahan tercampur merata agar efek setiap pemakaian konsisten dan aman. Hasil menunjukkan ketiga formula (F0, F1, F2, F3) stabil dan memenuhi syarat selama 28 hari tanpa pemisahan fase, pengendapan, atau butiran kasar, menandakan sistem dispersi tetap stabil dan tercampur merata.

Pengujian pH dilakukan untuk memastikan sediaan sesuai rentang fisiologis kulit (4,5-6,5) guna menghindari iritasi. F1 memiliki pH sangat basa (7,4-7,7) artinya tidak memenuhi syarat. F2 pH 6,7-6,8 artinya masih di atas batas, tidak memenuhi syarat. F3 pH 6,5-6,6 artinya paling mendekati dan hampir memenuhi syarat. F3 paling aman untuk kulit, sedangkan F1 dan F2 berpotensi menyebabkan iritasi.

Uji daya sebar bertujuan mengetahui kemampuan sediaan menyebar saat diaplikasikan. Ketiga formula memenuhi rentang 5-7 cm dan stabil selama 28 hari. F1: 6,6-6,9 cm (paling luas/encer), F2: 6,5-6,8 cm, F3: 6,2-6,4 cm. Semua memiliki daya sebar baik dan memenuhi standar.

Uji daya lekat mengukur lama sediaan menempel pada kulit. Semua formula memenuhi syarat >1 detik dan stabil selama 28 hari. F0-F1: 3,16-3,40 detik (terpendek), F2: 4,46-4,55 detik, F3: 5,15-5,25 detik (terbaik). F3 memiliki potensi waktu kontak paling optimal.

Uji viskositas mengevaluasi stabilitas konsistensi sediaan. Rentang persyaratan 200-400 dPas (Husnani dan Rizki, 2019). F1: 4.210 dPas, F2: 8.690 dPas artinya terlalu encer, tidak memenuhi syarat. F3: 12.800 dPas (awal) artinya terlalu kental, di atas batas, meskipun stabil dengan penurunan bertahap. Tidak ada formula yang memenuhi rentang persyaratan. F3 terlalu kental, F1 dan F2 terlalu encer. Diperlukan reformulasi dan optimasi konsentrasi bahan pengental.

Hasil Uji Aktivitas Analgesik

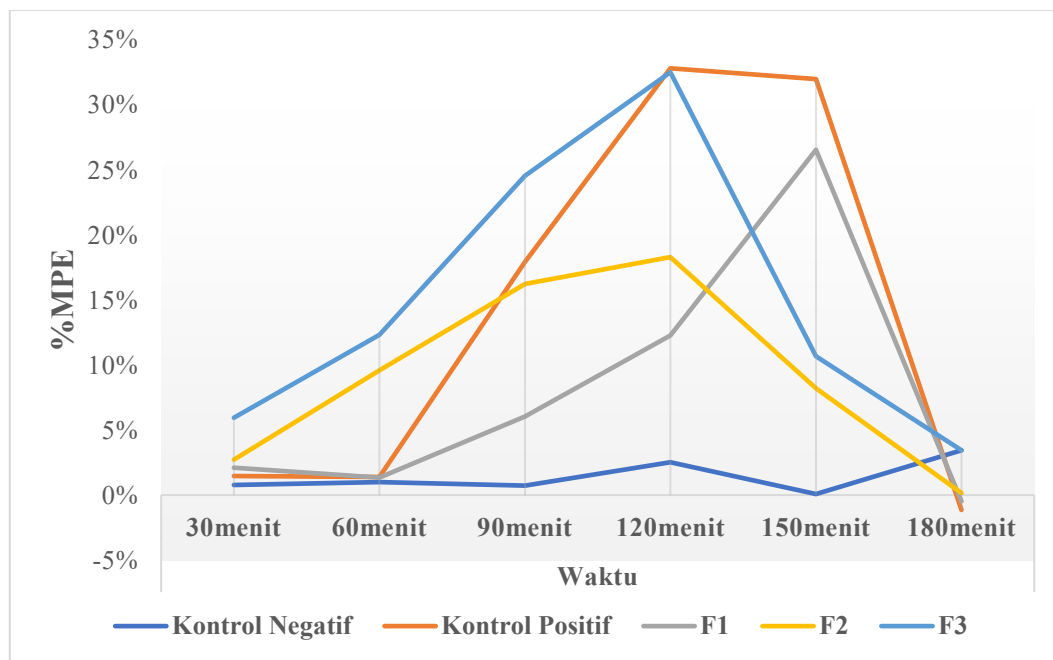
Uji aktivitas analgesik dilakukan untuk mengetahui kemampuan sediaan gel dalam mengurangi rasa nyeri. Pengujian ini bertujuan untuk mengevaluasi efektivitas formula dalam memberikan respons analgesik. Selain itu, uji ini juga memberikan gambaran mengenai potensi senyawa aktif yang terkandung dalam sediaan gel. Hasil uji aktivitas analgesik menjadi dasar untuk menilai apakah sediaan memenuhi kriteria obat topikal analgesik yang efektif, aman, serta memiliki potensi untuk dikembangkan lebih lanjut sebagai alternatif terapi pereda nyeri.

Metode *hot plate* dilakukan pada suhu 70°C, di mana rangsangan panas dari alat tersebut memicu aktivasi reseptor nyeri (*nosiseptor*) pada permukaan kulit. Pengamatan terhadap respons hewan uji dilakukan setiap 30 menit selama total 3 jam. Rentang waktu ini dipilih berdasarkan waktu paruh natrium diklofenak, yaitu sekitar 1-3 jam (Altaher *et al.*, 2006). Puncak efek analgesik terlihat pada menit ke-120. Hal ini ditunjukkan oleh nilai rata-rata respons analgesik seluruh kelompok yang mencapai maksimum pada waktu tersebut. *Maximum Possible Effect* (MPE) adalah parameter yang digunakan untuk mengukur tingkat penghambatan nyeri dalam pengujian aktivitas analgesik menggunakan metode *hot plate* dan *tail flick*. Nilai persentase MPE (%MPE) diperoleh melalui perhitungan menggunakan rumus yang sudah ditetapkan (South dan Smith, 1998).

Tabel 3. Hasil Perhitungan %MPE Rata-Rata pada tiap Kelompok.

Kelompok	%MPE Rata-rata					
	Menit ke-30	Menit ke-60	Menit ke-90	Menit ke-120	Menit ke-150	Menit ke-180
Kontrol Negatif	0,77%	0,99%	0,72%	2,52%	0,08%	3,44%
Kontrol Positif	1,47%	1,40%	17,92%	32,78%	31,96%	-1,14%
F1	2,11%	1,35%	6,04%	12,27%	26,52%	-0,48%
F2	2,73%	9,59%	16,23%	18,28%	8,21%	0,16%
F3	5,93%	12,31%	24,53%	32,48%	10,65%	3,44%

Pada kurva hubungan %MPE terhadap waktu (Gambar 1) dapat dilihat bahwa rata-rata %MPE terbesar dari kontrol positif (Voltaren Gel) dan ketiga formulasi uji (Formulasi 1, Formulasi 2, dan Formulasi 3) adalah pada menit ke-120 sebagaimana yang ditunjukkan oleh Tabel 1, sehingga %MPE pada menit ke-120 itulah yang digunakan untuk membandingkan keenam kelompok uji. Pada kurva tersebut (Gambar 4.2) terlihat bahwa pemberian formulasi uji (F1, F2, dan F3) berpengaruh terhadap persentase hambatan nyeri (%MPE). Di antara ketiga formulasi yang diuji, F3 menunjukkan nilai %MPE tertinggi yaitu 32,48% pada menit ke-120, yang hampir setara dengan kontrol positif (Voltaren Gel) dengan nilai %MPE sebesar 32,78%. Sementara itu, F1 menunjukkan %MPE sebesar 12,27% dan F2 sebesar 18,28% pada waktu yang sama.



Gambar 1. Kurva Hubungan %MPE terhadap Waktu.

Peningkatan %MPE menunjukkan efek analgesik yang besar. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa F3 memiliki aktivitas analgesik yang setara dengan Voltaren Gel, yang mengandung natrium diklofenak sebagai analgesik non-steroid (NSAID). Natrium diklofenak bekerja dengan menghambat enzim siklooksigenase (COX) sehingga menurunkan produksi prostaglandin, yaitu mediator utama yang berperan dalam proses nyeri. Kemampuan F3 dalam meningkatkan waktu reaksi mencit terhadap rangsangan panas mengindikasikan adanya kandungan bahan aktif yang mampu menunda persepsi nyeri melalui mekanisme yang mirip dengan NSAID.

Hasil uji statistik ANOVA menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan antar kelompok pada semua waktu pengamatan. Selanjutnya, *Uji Post Hoc* LSD pada menit ke-120 menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna antara kelompok kontrol positif dan F3 ($p > 0,05$), dengan nilai *mean difference* sebesar 0,30. Hal ini menegaskan bahwa efektivitas analgesik F3 setara dengan Voltaren Gel. Sebaliknya, F1 dan F2 menunjukkan perbedaan yang bermakna dengan kontrol positif ($p < 0,05$), yang mengindikasikan bahwa kedua formulasi tersebut memiliki aktivitas analgesik yang lebih rendah dibandingkan Voltaren Gel.

Tabel 4. Hasil *Mean Difference* Uji LSD Persentase *Maximum Possible Effect* (MPE) Menit ke-120 antara Kelompok Perlakuan.

Kelompok Perlakuan	Normal	Kontrol Negatif	Kontrol Positif	F1	F2	F3
Normal	-	-2,52*	-32,78*	-12,27*	-18,28*	-32,48*
Kontrol Negatif	2,52*	-	-30,26*	-9,75*	-15,76*	-29,96*
Kontrol Positif	32,78*	30,26*	-	20,51*	14,50*	0,30
F1	12,27*	9,75*	-20,51*	-	-6,01*	-20,21*
F2	18,28*	15,76*	-14,50*	6,01*	-	-14,20*
F3	32,48*	29,96*	-0,30	20,21*	14,20*	-

Keterangan: * = ada perbedaan bermakna pada $\alpha = 0,05$

F3 memiliki onset efek yang sangat cepat dengan efek kuat sudah terlihat sejak menit ke-30 (5,93%) dan meningkat hampir dua kali lipat pada menit ke-60 (12,31%), mencapai puncaknya pada menit ke-120 (32,48%), kemudian menurun pada menit ke-150 (10,65%) dan menghilang pada menit ke-180 (3,44%). Profil ini menunjukkan bahwa F3 memiliki karakteristik farmakologis yang ideal dengan onset cepat, potensi kuat, dan durasi efek yang dapat diprediksi. F1 menunjukkan profil yang berbeda dengan onset yang lebih lambat, di mana efek signifikan baru terlihat pada menit ke-90 (6,04%) dan mencapai puncak pada menit ke-150 (26,52%), kemudian menurun drastis pada menit ke-180 (-0,48%). Pola ini menunjukkan bahwa F1 memerlukan waktu lebih lama untuk mencapai konsentrasi efektif di jaringan, namun tetap mampu memberikan efek analgesik yang cukup baik meskipun tidak sekuat F3. Sesuai dengan hasil evaluasi sifat fisik sediaan dengan viskositas rendah cenderung cepat menyebar namun juga cepat meninggalkan permukaan kulit, sehingga waktu kontak dengan kulit menjadi singkat. Hal ini menyebabkan onset efek yang lambat (baru terlihat pada menit ke-90), puncak efek yang lebih rendah (12,27%), dan durasi yang lebih pendek. Meskipun daya sebar baik, viskositas yang rendah menghambat pelepasan bahan aktif secara optimal. F2 memiliki profil yang unik dengan onset yang cepat (2,73% pada menit ke-30 dan 9,59% pada menit ke-60), mencapai puncak pada menit ke-120 (18,28%), namun mengalami penurunan efek yang sangat drastis pada menit ke-150 (8,21%) dan menghilang pada menit ke-180 (0,16%). Hal ini menunjukkan bahwa meskipun F2 efektif, sediaan ini memiliki durasi kerja yang relatif singkat dan mungkin memerlukan pemberian yang lebih sering dibandingkan sediaan dengan durasi kerja yang lebih panjang. Hal ini diperkuat dengan hasil evaluasi sifat fisik sediaan pada Daya sebar dan daya lekatnya yang sedang menghasilkan pelepasan bahan aktif yang cepat di awal, namun karena viskositasnya tidak cukup tinggi untuk mempertahankan pelepasan yang berkelanjutan, efeknya cepat menurun setelah mencapai puncak pada menit ke-120.

Penelitian sebelumnya yang dilakukan (Sidik *et al.*, 2023) menunjukkan bahwa sediaan gel kombinasi sereh wangi dan bunga cengkeh dengan basis gel yang memiliki daya lekat baik memberikan efek analgesik tertinggi sebesar 43,65% pada metode *hot plate*. Hal ini sejalan dengan hasil penelitian yang menunjukkan bahwa F3 dengan daya lekat tertinggi (5,25-5,15 detik) memberikan aktivitas analgesik terbaik di antara ketiga formula yang diuji, dengan nilai %MPE sebesar 32,48% pada menit ke-120. Penelitian lain yang mendukung adalah penelitian tentang gel ekstrak etanol daun mint (*Mentha piperita*) yang menunjukkan bahwa formulasi gel dengan konsentrasi ekstrak 10% dan 15% memiliki aktivitas analgesik topikal yang signifikan pada mencit dengan metode *hot plate*. Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa rerata waktu latensi antara kelompok kontrol positif dan konsentrasi 10% serta 15% berbeda secara signifikan dibandingkan kontrol negatif ($p\text{-value} < 0,05$), dengan selisih persentase efek maksimal (%MPE) antara konsentrasi 10% dan 15% yang relatif kecil, sehingga konsentrasi 10% dinilai sudah mampu menghasilkan efek analgesik yang optimal. Hal ini memperkuat temuan bahwa karakteristik fisik gel seperti viskositas dan daya lekat berperan penting dalam menentukan efektivitas analgesik (Sawu *et al.*, 2025). Penelitian oleh (Al-Alsadoon *et al.*, 2023) juga menunjukkan bahwa formulasi topikal aspirin dalam bentuk gel menghasilkan efek analgesik yang lebih baik dibandingkan dengan salep dan krim, serta efek antinosiseptif aspirin ditingkatkan melalui formulasi nanopartikel pada ketiga vehikulum tersebut dalam model mencit. Hal ini mendukung hasil penelitian bahwa sediaan gel dengan karakteristik fisik yang optimal (daya sebar, daya lekat, dan viskositas) mampu memberikan efek analgesik yang lebih baik.

Secara keseluruhan, hasil penelitian ini menunjukkan bahwa F3 memiliki potensi sebagai kandidat sediaan analgesik topikal yang efektif, dengan aktivitas yang setara dengan Voltaren Gel (natrium diklofenak) pada puncak efeknya. Kemampuan F3 dalam meningkatkan ambang nyeri mencit terhadap rangsangan panas menunjukkan bahwa sediaan ini dapat dikembangkan lebih lanjut sebagai alternatif terapi analgesik topikal.

5. KESIMPULAN DAN SARAN

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, maka kesimpulan dari penelitian ini adalah variasi konsentrasi *poloxamer* 188 berpengaruh terhadap karakteristik fisik sediaan gel minyak atsiri *Citrus hystrix* folium. Semakin tinggi konsentrasi *poloxamer* 188, maka daya sebar semakin menurun, sedangkan daya lekat dan viskositas semakin meningkat. Ketiga formula memenuhi persyaratan fisik sediaan gel yang baik dan stabil selama 28 hari

penyimpanan. Variasi konsentrasi *poloxamer* 188 berpengaruh terhadap efek analgesik gel minyak atsiri *Citrus hystrix* folium. Formulasi 3 (F3) dengan konsentrasi *poloxamer* 188 tertinggi menunjukkan aktivitas analgesik terbaik dengan nilai %MPE sebesar 32,48% pada menit ke-120, yang setara dengan kontrol positif Voltaren Gel (32,78%) berdasarkan uji statistik ($p>0,05$).

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Assyifa Aceh selaku institusi yang telah membiayai penelitian ini sesuai Surat Perjanjian Penugasan Pelaksanaan Penelitian.

DAFTAR REFERENSI

- Abirami, A., Venkatraman, S., & Thirugnanasampandan, R. 2014. Antioxidant and antibacterial activities of leaf extracts of *Citrus hystrix*. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 4(1), S252-S256.
- Agustiani, D., Eliza, Y., & Rahmawati, N. 2022. Formulasi dan evaluasi gel minyak atsiri daun kemangi (*Ocimum sanctum* L.) dengan berbagai basis gel. *Jurnal Sains dan Kesehatan*, 4(1), 12-20.
- Agustien, A. R., Putri, A. P., & Tirtana, D. 2021. Uji stabilitas fisik sediaan gel ekstrak etanol daun sirih merah (*Piper crocatum*). *Jurnal Farmasi Galenika*, 7(1), 77-85.
- Al-Alsadoon, L., Taqa, G., & Al-Saffar, M. 2023. Evaluation of Pain-Killing Action of Acetylsalicylic Acid Nanoparticles on Thermal Nociception in Mice. *Georgian Medical News*.
- Alifiah, N. (2024). Formulasi dan uji mutu fisik sediaan hidrogel moisturizer ekstrak buah tomat (*Solanum lycopersicum* L.) (Doctoral dissertation, institut ilmu kesehatan pelamonia).
- An, S, H., Ban, E., Chung, I. Y., Cho, Y. H., Kim, A. 2021. Antimicrobial Activities of Propolis in Poloxamer Based Topical Gels. *Pharmaceutics Journal*. 13, 1-14.
- Arif, R. F. 2021. Formulasi dan uji stabilitas fisik sediaan gel topikal ekstrak daun binahong (*Anredera cordifolia*). *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 19(1), 45-53.
- Asfiah Siti dan Supaya, 2020. Modifikasi Deanstark Upaya Efisiensi Proses Distilasi Uap Minyak Biji Pala dalam Praktikum Kimia Organik. *Indonesian Journal Of Laboratory*. 2(2), 10-15.
- Astuti, I., Ervina, E., & Fathoni, A. 2018. Formulasi dan evaluasi fisik gel topikal ekstrak etanol daun jambu biji (*Psidium guajava* L.). *Pharmacy: Jurnal Farmasi Indonesia*. 15(2), 128-137.
- Bahrudin, M. 2017. *Farmakologi Sistem Saraf dan Obat Analgesik*. Yogyakarta: Pustaka Baru Press.

- Budiarto, R., Poerwanto, R., Santosa, E., Efendi, D., & Agusta, A. 2019. Production, Post-Harvest and Marketing of Kaffir Lime (*Citrus hystrix* DC) In Tulungagung, *Indonesia. Journal of Tropical Crop Science*. 6(02), 138-143.
- Chavez, A. M. (2006) Poloxamer-based gels for drug delivery: A review. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 32(1), 1-10.
- Chen, X., Zhang, M., Zhang, Y., Wang, Z., & Chen, H. 2013. Formulation and evaluation of thermosensitive gel for topical delivery of lornoxicam. *AAPS PharmSciTech*, 14(4), 1222-1230.
- Copriady, J., Abdullah, H., & Sulaiman, N. 2005. Potensi antibakteri minyak atsiri daun jeruk purut. *Jurnal Biologi Indonesia*, 1(2), 101-108.
- Dipiro, J. T., Talbert, R. L., Yee, G. C., Matzke, G. R., Wells, B. G., & Posey, L. M. 2020. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach* (11th ed.). McGraw-Hill Education.
- Dzoyem, J. P., Eloff, J. N., & McGaw, L. J. 2017. In vivo analgesic and anti-inflammatory activities of crude extracts and compounds from selected African medicinal plants. *Journal of Ethnopharmacology*, 200, 109-120.
- Elfasyari, D., Rachmawati, D., & Hartanti, I. D. 2019. Formulasi dan evaluasi gel dari ekstrak etanol daun binahong (*Anredera cordifolia*) menggunakan basis carbopol 940. *Jurnal Farmasi Galenika*, 5(1), 15-21.
- Fan, Y., Chen, J., & Liu, Q. 2014. A modified tail-flick test in mice for evaluating analgesic effect of drugs. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*, 70(3), 256-259.
- Gawade, S. P. 2012. Acetic acid induced painful endogenous infliction in writhing test on mice. *Journal of Pharmacology & Pharmacotherapeutics*, 3(4), 348-349.
- Gunn, K., Bobeck, E., Weber, C., & Morgan, M. 2011. The influence of analgesic drugs on heat-evoked responses in the hot plate test. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*, 64(3), 246-253.
- Hashemzadeh, N., & Jouyban, A. (2022). Review of Pharmaceutical Applications of Diethylene Glycol-Monoethyl Ether. *J. Pharm. Pharm. Sci*, 25, 349-353.
- Hesturini, R., Mardhia, N. M., & Atmaja, D. 2023. Potensi efek analgesik ekstrak daun jeruk purut (*Citrus hystrix*) terhadap nyeri. *Jurnal Fitofarmaka*, 9(1), 12-20.
- Hidayat, A. 1999. Isolasi dan identifikasi minyak atsiri daun jeruk purut. *Majalah Farmasi Indonesia*, 10(2), 40-44.
- Hidayati, A. 2012. Uji aktivitas antibakteri minyak atsiri daun jeruk purut. *Jurnal Penelitian Sains dan Teknologi*, 13(1), 20-24.
- Hock, F. J. 2015. In vivo methods in pharmacology. In: Vogel, H. G. (Ed.), *Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assays* (pp. 1-70). Springer.
- IASP. (2021). *IASP Terminology*. International Association for the Study of Pain.
- Jamaluddin, R., Astuti, I., & Hariani, R. 2017. Pengujian aktivitas antibakteri minyak atsiri daun jeruk purut. *Jurnal Penelitian Farmasi Indonesia*, 6(1), 33-39.
- Junedi Muhammad Rizki. 2023. Minyak atsiri daun dan kulit buah jeruk purut (*Citrus Hystrix* D.C) dan potensinya sebagai pengawet pangan. *Thesis*. Fakultas Matematika dan Pengetahuan Alam. Universitas Negeri Malang.

- Kemenkes RI. 2019. *Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Nyeri Kronis*. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI.
- Les Luky Hayuning., Isnaeni., Widji Soeratri. 2020. Aktivitas Antibakteri dan Stabilitas Sediaan Gel Minyak Atsiri Daun Jeruk Purut (*Citrus hystrix* folium). *Jurnal Farmasi Dan Ilmu Kefarmasian Indonesia*. 6(2):74-80.
- Les., Fitriani, R., & Suryani, D. 2020. Kajian potensi antibakteri minyak atsiri daun jeruk purut. *Jurnal Fitofarmaka Indonesia*. 7(1), 35-40.
- Liu, F., Park, S. Y., & Chung, H. 2015. The use of poloxamer in drug delivery systems. *International Journal of Pharmaceutics*, 495(1), 536-543.
- Loh, S. P., Abas, F., & Hamid, A. A. 2011. Antioxidant and antibacterial activities of volatile components from kaffir lime leaves. *Journal of Essential Oil Bearing Plants*, 14(1), 1-10.
- Long, R., Ahmad, A., & Nasir, A. 2023. Analysis of chemical composition and biological activity of kaffir lime leaf essential oil (*Citrus hystrix*). *Natural Product Research*, 1-8.
- Mamun-Or-Rashid, A. N. M., et al. 2017. Evaluation of analgesic activity of medicinal plant extracts using writhing test. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 17, Article 96.
- Miftahendrawati. 2014. Efek Antibakteri Ekstrak Daun Jeruk Purut (*Citrus Hystrix*) Terhadap Bakteri *Streptococcus Mutans* (*In Vitro*). *Skripsi*. Fakultas Kedokteran Gigi. Universitas Hasanudin. Makasar.
- Nabi, A., Amin, M., & Arifa, T. 2016. Stabilitas sediaan gel ekstrak etanol daun kemangi. *Jurnal Ilmiah Farmasi*, 13(1), 54-60.
- Naibaho O. H., P. V. Y. Yamlean, dan W. 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) 27-34.
- Nakhil, A. 2023. Thermoresponsive hydrogels based on Poloxamer 188 for topical drug delivery. *Materials Today: Proceedings*, 72, 129-134.
- Ningsih D. R., P. Purwati, Z. Zufahair, dan A. Nurdin. 2019. Hand Sanitizer Ekstrak Metanol Daun Mangga Arumanis (*Mangifera indica* L.). *ALCHEMY Jurnal Penelitian Kimia*. 15(1) 10-23.
- Raffaelli, W., Arnaudo, E., & Manzoni, S. 2021. Chronic pain: An update on diagnosis and management. *Journal of Pain Research*, 14, 2211-2226.
- Rahayu, D., Arifin, M., & Windayani, S. 2016. Uji karakteristik fisik dan stabilitas sediaan gel etanol daun jambu biji. *Jurnal Ilmiah Farmasi*, 12(2), 95-102.
- Rowe, R. C., Sheskey, P. J., & Quinn, M. E. 2006. *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (6th ed.). Pharmaceutical Press.
- Santenna, C., et al. 2019. Evaluation of analgesic activity using hot plate and tail immersion method. *Indian Journal of Pharmacology*, 51(2), 147-151.
- Sawul Sirilus Deodatus., Wibowo dan Fransisca Elsia One Irawan. Aktivitas Analgesik Topikal Gel Ekstrak Etanol 70% Daun Mint (*Mentha piperita*) pada Mencit Putih (*Mus musculus*) dengan Metode Hot Plate. *Jurnal Ilmiah Medicamento*, 11(1) 48-52.

- Schug, S. A., Palmer, G. M., Scott, D. A., Halliwell, R., & Trinca, J. 2011. *Acute Pain Management: Scientific Evidence* (4th ed.). ANZCA & NHMRC.
- Schwinghammer, T. L., Koehler, J. M., & Borchert, J. S. 2021. *Pharmacotherapy Casebook: A Patient-Focused Approach* (11th ed.). McGraw-Hill Education.
- Setiawan, H. 2000. Penggunaan minyak atsiri dalam pengobatan tradisional. *Majalah Farmasi Indonesia*, 11(2), 35-40.
- Sherwood, L. 2019. *Fisiologi Manusia Dari Sel ke Sistem*. Departemen 86 Farmakologi Dan Terapeutik Farmakologi Dan Terapi., 9. Jakarta
- Shivananda, T. N., Gopal, V., & Suresh, C. 2013. Evaluation of anti-nociceptive activity of topical gel of herbal extracts in mice. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 6(3), 160-163.
- Sidik, F., Rahminiwati, M., & Najwa R, N. 2023. Efek Analgesik Sediaan Gel Kombinasi Sereh Wangi (*Cymbopogon nardus* L.) dan Bunga Cengkeh (*Caryophylliflos* L.) pada Mencit Jantan. *Skripsi Universitas Pakuan*.
- Sriuskh, A. 2012. Comparison of kaffir lime leaf essential oils from different regions. *Journal of Essential Oil Research*, 24(1), 23-27.
- Tanjung Y. P dan A. M. Rokaeti, 2020. Formulasi dan Evaluasi Fisik Masker Wajah Gel Peel Off Ekstrak Kulit Buah Naga Merah (*Hylocereus Polyrhizus*). *Majalah Farmasetika*. 4 (1) 157-166
- Warsito, Noorhamdani, Sukardi, & Suratmo. 2017. Aktivitas Antioksidan dan Antimikroba Minyak Jeruk Purut (*Citrus hystrix* DC.) dan Komponen Utamanya. *Journal of Enviromental Engineering and Sustainable Technology*, 4(1), 13-18.
- Yuliani, L., Rahmawati, R., & Hakim, L. 2011. Aktivitas antibakteri minyak atsiri daun jeruk purut terhadap bakteri penyebab jerawat. *Jurnal Ilmiah Farmasi*, 7(1), 12-17.
- Yusuf A. L., E. Nurawaliah, dan N. Harun, 2017. Uji efektivitas gel ekstrak etanol daun kelor (*Moringa oleifera* L.) sebagai antijamur *Malassezia furfur*. *Kartika : Jurnal Ilmiah Farmasi*. 5(2) 62.