

**OPTIMASI FORMULA SEDIAAN GEL EKSTRAK METANOL HERBA ASHITABA (*Angelica keiskei*) DENGAN METODE *SIMPLEX LATTICE DESIGN***

**OPTIMIZATION FORMULA OF ASHITABA (*Angelica keiskei*) METHANOL EXTRACT GEL WITH THE *SIMPLEX LATTICE DESIGN* METHOD**

**Lalu Imam Wahyudi, Wahida Hajrin, Mahacita Andanalusia**

**ABSTRACT**

Anti-acne gel preparations that are currently circulating have several problems such as resistance and trigger skin irritation. The chalcone content in Ashitaba extract can act as an antibacterial that causes acne. The antibacterial potential of Ashitaba extract needs to be developed into a preparation, one of which is a gel preparation. The aim of this study was to determine the concentration of HPMC and carbopol as gelling agents to obtain the optimum formula for the ashitaba herb methanol extract gel preparation and to determine the results of evaluating their physical properties. The optimization formula was carried out using the Simplex Lattice Design method with pH, spreadability, adhesion, and viscosity as responses. The results of the optimization of the gel preparation formula optimization ion of HPMC and carbopol of 2.125% and 0.875%, respectively. While the evaluation results obtained a pH value of  $5.73 \pm 0.22$ ; adhesion of  $4.119 \pm 0.06$  seconds; spreadability of  $44.67 \pm 3.09$  cm; and a viscosity of  $5935.33 \pm 575.20$  cP. Another evaluation was obtained in the form of a thick gel, green-brown in color, and had a distinctive color; homogeneous, and no syneresis occurs. Based on the results obtained, the ashitaba herb methanol extract gel preparation had good physical properties.

**Keywords:** Ashitaba herb, Gelling agent, optimization, gel.

**ABSTRAK**

Sediaan gel antijerawat yang saat ini beredar memiliki sejumlah masalah seperti resistensi dan memicu iritasi kulit. Kandungan kalkan pada ekstrak ashitaba dapat beraktifitas sebagai antibakteri penyebab jerawat. Potensi antibakteri ekstrak ashitaba perlu dikembangkan menjadi suatu sediaan salah satunya sediaan gel. Tujuan penelitian ini adalah menentukan konsentrasi HPMC dan dan carbopol sebagai *gelling agent* untuk mendapatkan formula optimum sediaan gel ekstrak metanol herba ashitaba serta menentukan hasil evaluasi sifat fisiknya. Optimasi formula dilakukan dengan metode *Simplex Lattice Design* dengan pH, daya sebar, daya lekat, dan viskositas sebagai respon. Hasil optimasi formula sediaan gel diperoleh kombinasi HPMC dan carbopol yang masing-masing sebesar 2,125% dan 0,875%. Sedangkan hasil evaluasi diperoleh nilai pH sebesar  $5,73 \pm 0,22$ ; daya lekat sebesar  $4,119 \pm 0,06$  detik; daya sebar sebesar  $44,67 \pm 3,09$  cm; dan viskositas sebesar  $5935,33 \pm 575,20$  cP. Evaluasi lain diperoleh bentuk gel yang kental, berwarna hijau-kecoklatan, dan beroma khas; homogen, dan tidak terjadi sineresis. Berdasarkan hasil yang diperoleh, sediaan gel ekstrak metanol herba ashitaba memiliki sifat fisik yang baik.

**Kata kunci:** Herba ashitaba, *Gelling agent*, optimasi, gel.

## PENDAHULUAN

Jerawat (*Acne vulgaris*) adalah gejala yang sering ditemui di area wajah dan area tubuh lain seperti leher dan dada. Sejumlah 9,4% penduduk dunia dilaporkan dijangkiti oleh jerawat dan di Indonesia menempati urutan ke- 3 sebagai gejala yang paling banyak diderita oleh masyarakatnya. (Tan & Bhate; Wasitaatmadja *et al.*, 2015). Berbagai dampak dapat ditimbulkan akibat timbulnya jerawat baik secara fisik maupun psikologis. Secara fisik timbulnya jerawat dapat disertai dengan sensasi panas, gatal-gatal, hingga terbakar di area tumbuhnya jerawat (Sibero *et al.*, 2019). Selain itu dampak lain secara psikologis dapat berupa sering mengalami kecemasan dan depresi karena banyaknya jerawat yang timbul dapat mengurangi keindahan wajah (Sutaria *et al.*, 2022).

Salah satu solusi pengobatan jerawat adalah penggunaan sediaan topikal. Sediaan topikal biasanya lebih dipilih karena mampu bekerja lebih cepat dengan cara penetrasi langsung ke dalam kulit (Nuryati, 2017). Sediaan topikal yang saat ini banyak beredar memiliki sejumlah masalah seperti resistensi bakteri penyebab jerawat (*P. acne* dan *S. epidermidis*), iritasi kulit, kulit kering, dan dermatitis lainnya (Nakase *et al.*, 2014; Sibero *et al.*, 2019). Berdasarkan permasalahan tersebut perlu adanya alternatif pengobatan lain yang dapat digunakan seperti penggunaan bahan alam. Tanaman Ashitaba (*Angelica keiskei*) banyak digunakan oleh masyarakat Desa Timbanuh, Kecamatan Pringgasela, Kabupaten Lombok Timur sebagai obat penyembuh luka atau antiinflamasi (Ibrahim *et al.*, 2019). Inflamasi adalah salah satu gejala yang ditimbulkan akibat jerawat. Secara *in vivo*, senyawa kalkon pada ashitaba dapat bekerja sebagai antiinflamasi dengan cara menghambat peningkatan agen inflamasi. Secara *in vitro*, senyawa kalkon aktif sebagai antibakteri *S. epidermidis* penyebab jerawat (Ohkura *et al.*, 2011; Sugamoto *et al.*, 2011). Berdasarkan aktivitas tersebut, tanaman ashitaba berpotensi sebagai alternatif pengobatan jerawat.

Ekstrak ashitaba harus dikemas dalam sediaan topikal yang mudah digunakan dan diaplikasikan pada kulit seperti sediaan gel. Sediaan gel cocok digunakan pada tipe kulit

kering maupun berminyak (Murtiningsih *et al.*, 2014; Bakker *et al.*, 1990)). Pemanfaatan ashitaba sebagai zat aktif pada sediaan gel harus dibarengi dengan penggunaan eksipien yang optimal untuk mencapai sifat fisik gel yang baik. Salah satu bahan yang berpengaruh terhadap sifat fisik adalah *gelling agent*. HPMC dan Carbopol adalah *gelling agent* yang sering digunakan. HPMC dipilih karena dapat membentuk basis yang jernih, kompatibel dengan berbagai jenis bahan, dan dapat mempertahankan viskositas sediaan selama penyimpanan pada jangka waktu yang panjang. Carbopol dipilih karena mudah terdispersi dalam air dan pada konsentrasi rendah dapat membentuk basis dengan viskositas yang cukup (Rowe *et al.*, 2009). Selain itu kelebihan HPMC dan carbopol tidak mengiritasi kulit dan tidak termetabolisme oleh tubuh. Kombinasi keduanya juga menghasilkan sifat fisik yang baik dibandingkan hanya menggunakan salah satu bahan HPMC atau carbopol saja (Quinones & Ghaly, 2008).

Salah satu metode optimasi formula yang sering digunakan adalah *Simplex Lattice Design* (SLD). SLD memiliki keuntungan dibanding metode lain seperti *trial and error* karena dapat menentukan formula optimum dengan jumlah bahan yang jauh lebih sedikit sehingga dapat meminimalkan penggunaan bahan, waktu, dan tenaga (Hajrin *et al.*, 2021). Berdasarkan hal tersebut pada penelitian ini akan dilakukan optimasi formula sediaan gel ekstrak metanol herba ashitaba (*Angelica keiskei*) dengan variasi bahan HPMC dan carbopol terhadap sifat fisik dan stabilitas sediaan.

## METODE

### Pengumpulan dan Preparasi Sampel Herba Ashitaba (*Angelica keiskei*)

Sampel herba ashitaba (*Angelica keiskei*) diperoleh di Desa Sembalun Kabupaten Lombok Timur, Nusa Tenggara Barat. Sampel diambil pada waktu pagi hari dalam keadaan segar. Herba ashitaba yang sudah dikumpulkan kemudian dicuci menggunakan air mengalir sebanyak tiga kali. Selanjutnya sampel dideterminasi di Laboratorium Biologi Lanjut Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Mataram.

### Pembuatan Simplisia Herba Ashitaba (*Angelica keiskei*)

Herba ashitaba disortasi basah untuk menghilangkan benda asing yang tidak diinginkan. Kemudian sampel ditimbang dan dicuci dengan air mengalir untuk menghilangkan kotoran yang masih menempel. Proses pencucian diulangi sebanyak 3 kali lalu ditiriskan. Setelah tiris, sampel dirajang untuk memperkecil ukuran dan memperluas permukaan sampel sehingga proses pengeringan dapat berlangsung lebih cepat. Proses pengeringan dilakukan di bawah sinar matahari dan sampel sebelumnya ditutup dengan kain hitam. Setelah kering, sampel disortasi kering untuk menghilangkan pengotor yang mungkin terbawa selama proses pengeringan. Selanjutnya sampel kering ditimbang dan dihaluskan hingga menjadi serbuk simplisia. Serbuk simplisia dikemas dalam wadah yang *inert*, tidak beracun/bereaksi dengan simplisia, terlindung dari serangga, mikroba, cahaya langsung, dan uap air (Wahyuni *et al.*, 2022).

### Deklorofilasi Ashitaba (*Angelica keiskei*) dengan N-Heksan

Herba ashitaba yang sudah kering dan menjadi serbuk diayak dengan ayakan no mesh 70. Selanjutnya serbuk dideklorofilasi dengan metode sonikasi selama 30 menit dengan suhu 30°C untuk menghilangkan klorofil pada serbuk. Sebanyak 500 g serbuk dilarutkan dalam 5 L N-Heksan (1:10) kemudian larutan disaring dan residu dideklorofilasi kembali. Proses deklorofilasi dilakukan berulang hingga warna

larutan 2 pengulangan terakhir tidak berbeda signifikan yang berarti pada residu sudah tidak mengandung klorofil. (Fikayuniar, 2022; Wahyuni *et al.*, 2022).

### Pembuatan Ekstrak Kental Herba Ashitaba dengan Metode Sonikasi

Sebanyak 500 gram serbuk residu hasil deklorofilasi dilarutkan dalam 5L metanol 80% (perbandingan 1:10) kemudian disonikasi selama 30 menit dengan suhu 30°C (Zhang *et al.*, 2019). Ekstraksi diulangi sebanyak 2 kali dengan jumlah pelarut metanol yang lebih sedikit, yaitu sekitar 3L. Setelah disonikasi, sampel disaring dan filtratnya dipekatkan dengan *rotary evaporator* pada suhu 40°C, 50 RPM dan 175 mbar. Setelah diperoleh ekstrak cair, dilakukan penguapan dengan *waterbath* hingga memperoleh ekstrak kental (Hajrin *et al.*, 2021).

### Uji Parameter Ekstrak

#### Uji Kadar Air

Sejumlah 0,5 g ekstrak kental dimasukkan ke dalam wadah *moisture analyzer* yang sudah dilapisi aluminium foil. Suhu 105°C diatur pada *moisture analyzer*. Tombol start *moisture analyzer* ditekan untuk mengukur kadar air ekstrak dan persen kandungan air ekstrak yang diperoleh dicatat pada hasil pengamatan (Depkes RI, 2000).

#### Uji pH

Sejumlah 0,5 g ekstrak dilarutkan ke dalam 50 mL aquades. Setelah pH meter menyala, elektroda pH meter dicelupkan ke dalam sampel. Tombol read pada pH meter ditekan untuk mengukur pH sampel. Hasil pH sampel dicatat pada hasil pengamatan (Naibaho *et al.*, 2013).

### Identifikasi Kandungan Metabolit Sekunder Ekstrak Metanol Herba Ashitaba (*Angelica keiskei*)

Sampel ekstrak cair herba ashitaba diidentifikasi golongan metabolit sekunder yang paling umum seperti senyawa alkaloid, flavonoid, tanin, saponin, steroid/triterpenoid.

### Identifikasi Senyawa Alkaloid

Identifikasi alkaloid dilakukan dengan cara memanaskan sejumlah 9 mL ekstrak yang sudah ditambah 1 mL HCl 2M selama 2 menit. Kemudian sampel dibagi ke dalam 3 tabung reaksi. Masing-masing tabung reaksi, ditambahkan 2 tetes reagen Mayer, 2 tetes reagen Dragendorff, dan 2 tetes reagen Wagner. Hasil positif ditandai dengan terbentuk endapan coklat pada tabung Wagner dan Dragendorff serta endapan putih pada tabung Mayer. Minimal 2 dari 3 tabung menunjukkan hasil positif (Depkes RI, 1989).

### Identifikasi Senyawa Flavonoid

Identifikasi flavonoid dilakukan dengan menambahkan 0,2 g serbuk magnesium dan beberapa tetes HCl pekat ke dalam 5 mL ekstrak cair kemudian dikocok. Hasil positif ditandai dengan perubahan warna menjadi jingga, kuning, atau merah (Depkes RI, 1989).

### Identifikasi Senyawa Tanin

Identifikasi tanin dilakukan dengan cara membagi 10 mL sampel ke dalam 2 tabung reaksi. Tabung reaksi pertama ditambahkan beberapa tetes FeCl<sub>3</sub> 1% b/v dan tabung reaksi kedua ditambahkan beberapa tetes larutan gelatin 1% b/v. Hasil positif ditunjukkan dengan berubahnya warna sampel menjadi kebiruan pada tabung FeCl<sub>3</sub> dan ada endapan putih pada tabung gelatin (Depkes RI, 1989).

### Identifikasi Senyawa Saponin

Identifikasi saponin dilakukan dengan cara memanaskan sampel sejumlah 5 mL yang sudah ditambahkan aquades panas sejumlah 5 mL. Sampel dikocok selama 10 detik dan diukur tinggi busa yang terbentuk. Hasil positif ditandai dengan terbentuknya tingi busa 1-10 cm, bertahan selama 10 menit, dan tidak kehilangan busa setelah penambahan HCl 2 M (Depkes RI, 1989).

### Identifikasi Senyawa Steroid/Triterpenoid

Identifikasi Steroid/Triterpenoid dilakukan dengan cara 5 mL sampel ditambahkan melalui dinding tabung 1 mL kloroform, 1 mL H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, dan 2 mL asam asetat anhidrat. Hasil positif steroid

ditandai dengan terbentuk waran biru atau hijau. Sedangkan hasil positif triterpenoid ditandai dengan terbentuk cincin merah kecokelatan yang berada di antara 2 pelarut (Depkes RI, 1989).

### Pembuatan Sediaan Gel Ekstrak Metanol Herba Ashitaba (*Angelica keiskei*)

Rancangan Formula sediaan gel ekstrak metanol herba ashitaba (*Angelica keiskei*) dapat dilihat pada tabel 3.1 berikut.

Tabel 1. Formula Sediaan Gel Ekstrak Metanol Herba Ashitaba

Bahan	Konsentrasi (%)	Fungsi
Ekstrak ashitaba	5	Zat aktif
HPMC	1-2,5	Gelling agent
Carbopol	0,5-2	Gelling agent
Metil paraben	0,2	Pengawet
Propil paraben	0,3	Pengawet
Propilen glikol	6	Co-solven
TEA	0,5	Alkalisasi agent
Gliserin	2	Humektan
Aquades	ad 100	Solven

Nilai *lower limit* dan *upper limit* konsentrasi HPMC dan carbopol dimasukkan ke dalam *software* Design Expert sehingga dipeoleh sebanyak 8 run formula yang tersaji pada tabel 3.2 sebagai berikut.

Tabel 2. Variasi HPMC dan carbopol hasil *running Software* Design Expert dengan metode SLD

STD	Run	Variasi HPMC (%)	Variasi Carbopol (%)
7	1	2,5	0,5
6	2	1	2
8	3	1,75	1,25
1	4	1	2
3	5	1,75	1,25
5	6	2,125	0,875
2	7	2,5	0,5
4	8	1,375	1,625

Sebanyak 8 formula dibuat sesuai variasi konsentrasi HPMC dan carbopol yang tersaji

pada tabel 3.2 dan bahan selain HPMC dan Carbopol mengikuti rancangan formula yang tersaji pada tabel 3.1. Masing-masing sediaan gel ekstrak ashitaba dibuat dengan cara menyiapkan alat dan menimbang terlebih dahulu semua bahan sesuai formula yang ditentukan oleh *software Design Expert*. Kemudian dikembangkan karbopol dengan cara didispersikan secara merata di atas aquades panas dengan suhu 70°C. Campuran didiamkan selama 15 menit kemudian digerus hingga homogen. HPMC dikembangkan pada mortar lain dengan aquades dan digerus hingga homogen. Setelah HPMC mengembang, selanjutnya dimasukkan ke dalam wadah berisi carbopol yang sudah dicampur dengan TEA dan diaduk hingga membentuk basis gel yang homogen. Metil paraben dan propil paraben dilarutkan ke dalam propilen glikol hingga homogen dan dimasukkan ke dalam basis gel, diikuti penambahan gliserin dan diaduk hingga homogen. Ekstrak ashitaba terlebih dahulu dilarutkan dalam pelarut aquades dan dimasukkan ke dalam basis gel kemudian diaduk hingga homogen. Sisa aquades ditambahkan dan diaduk hingga homogen. Evaluasi sifat fisik sediaan gel diuji dan hasil dicatat.

### **Evaluasi Sifat Fisik Sediaan Gel Ekstrak Metanol Herba Ashitaba (*Angelica keiskei*)**

#### **a. Uji Daya Sebar**

Sejumlah 0,5 gram sediaan diletakkan di tengah-tengah kaca dan ditutup dengan kaca yang lain. Kemudian diberi beban 50, 100, dan 150 gram masing-masing selama 1 menit. Daya sebar diukur dengan mengukur diameter sebaran sediaan secara membujur dan melintang. Daya sebar dikatakan baik jika diameternya 5-7 cm (Yusuf *et al.*, 2017).

#### **b. Uji Daya Lekat**

Sejumlah 0,5 gram sediaan dioleskan pada kaca dan ditutup dengan kaca lain kemudian diberi beban 1 Kg selama 5 menit. Selanjutnya beban diangkat dan daya lekat ditentukan. Daya lekat ditentukan berdasarkan waktu yang diperlukan oleh tempelan kedua kaca terlepas. Daya lekat dikatakan baik jika waktu yang dibutuhkan untuk tempelan kedua kaca terlepas adalah lebih dari 4 detik (Hajrin, *et al.*, 2021; Yusuf *et al.*, 2017).

#### **c. Uji pH**

Uji pH dilakukan dengan menggunakan pH meter. Setelah pH meter menyala, elektroda pH meter dicelupkan ke dalam sediaan gel yang sudah dilarutkan sejumlah 0,5 g ke dalam 50 mL aquades (Naibaho *et al.*, 2019). Kemudian didiamkan beberapa saat hingga nilai pH pada layar pH meter stabil. Sediaan gel yang baik memiliki pH yang sama dengan pH kulit yaitu sebesar 4,5 – 6,5 (Shanti *et al.*, 2011; Nikam, 2017).

#### **d. Uji viskositas**

Sediaan gel diukur viskositasnya menggunakan viskometer Brookfield dengan spindel no. 64 dan kecepatan 60-100 rpm. Nilai viskositas yang baik pada sediaan gel berkisar antara 2000 – 4000 Cps (Garg *et al.*, 2002).

### **Optimasi Formula Sediaan Gel Ekstrak Metanol Herba Ashitaba (*Angelica keiskei*) dengan Metode *Simplex Lattice Design***

Optimasi formula gel ekstrak metanol herba ashitaba dirancang menggunakan *software Design Expert* dengan metode *Simplex Lattice Design*. Nilai masing-masing parameter evaluasi seperti uji pH, daya lekat, daya sebar, dan viskositas dimasukkan ke dalam kolom respons pada *software*. Kemudian dilakukan analisis statistik ANOVA untuk melihat perbandingan data masing-masing respons. Parameter yang dilihat dalam uji ANOVA antara lain nilai model, *lack of fit*, *R-Square*, *Adjusted R-Square*, *Predicted R-Square*, dan *Adeq. Precision*. Formula optimum yang diperoleh berdasarkan *running software Design Expert* selanjutnya diverifikasi (Istiharoh, 2022).

### **Verifikasi Formula Optimum Sediaan Gel Ekstrak Metanol Herba Ashitaba (*Angelica keiskei*)**

Verifikasi dilakukan dengan membandingkan hasil prediksi respons dari *software Design Expert* dengan respons hasil percobaan evaluasi formula optimum. Sebelumnya formula optimum berdasarkan hasil *running software* dibuat dan dievaluasi sifat fisik (pH, daya sebar, daya lekat, dan viskositas) untuk dibandingkan dengan prediksi respons dari *software Design Expert*.

Kemudian perbandingan dianalisis menggunakan uji statistik *One Sample t-test*. Hasil analisis dilihat dari adakah perbedaan bermakna antara respon yang diprediksi oleh *software* dengan respons pada percobaan (Istiharoh, 2022)

### Evaluasi Formula Optimum Sediaan Gel Ekstrak Metanol Herba Ashitaba (*Angelica keiskei*)

Evaluasi formula optimum dilakukan dengan cara menguji sifat fisik seperti homogenitas, organoleptis, pH, daya sebar, daya lekat, viskositas, dan sineresis. Evaluasi pH, daya sebar, daya lekat dan viskositas dilakukan sebelum verifikasi formula optimum untuk dibandingkan dengan prediksi respons dari *software*. Tahap ini hanya dievaluasi homogenitas, organoleptis, dan sineresis.

#### a. Uji Organoleptis

Uji organoleptis dilakukan dengan mengamati warna, bau, dan bentuk sediaan gel ekstrak herba Ashitaba (Hajrin, 2021).

#### b. Uji Homogenitas

Uji homogenitas dilakukan dengan cara mengoleskan 0,5 g sediaan di natar 2 kaca objek. Kemudian diamati ada tidaknya partikel atau butiran kasar yang tidak terlarut (Slamet et al., 2020).

#### c. Uji Sineresis

Uji sineresis dilakukan dengan cara menyipkan gel pada suhu  $\pm 10^{\circ}\text{C}$  selama 24, 48, dan 72 jam. Nilai sineresis dihitung dengan cara menghitung selisih berat selama penyimpanan dengan berat awal gel (Latimer, 2012).

### Analisis Data

Analisis data dilakukan terhadap nilai masing-masing parameter sifat fisik kedelapan formula seperti pH, daya lekat, daya sebar, dan viskositas. Analisis yang dilakukan menggunakan analisis statistik ANOVA untuk melihat persebaran data nilai parameter sifat fisik. Selanjutnya formula optimum yang diperoleh dari *software* Design Expert diverifikasi. Verifikasi formula optimum dilakukan dengan cara membandingkan prediksi sifat fisik yang dihasilkan *software* dengan hasil

sifat fisik berdasarkan percobaan. Hasilnya dibandingkan dengan cara dianalisis menggunakan metode *One Sample t-test*. Hasil uji sineresis dan stabilitas formula optimum dibandingkan dengan hasil standar yang sudah ditetapkan (Istiharoh, 2022).

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Uji Parameter Ekstrak Metanol Herba Ashitaba (*Angelica keiskei*)

Uji parameter ekstrak perlu dilakukan untuk menjamin mutu serta keamanan ekstrak sebagai zat aktif pada sediaan gel ekstrak metanol herba ashitaba. Uji yang dilakukan pada penelitian ini berupa uji kadar air dan pH ekstrak. Hasil uji kadar air dan pH ekstrak dapat dilihat pada tabel 4.1 berikut.

Tabel 3. Hasil uji pH dan kadar air Ekstrak Metanol Herba Ashitaba

Percobaan ke-	Hasil uji pH	Hasil uji kadar air (%)
1	4,72	1,77
2	4,71	0,87
3	4,71	1,08
Rata-rata	4,713	1,24
SD	0,577	47,085
CV	0,122	37,971

Berdasarkan percobaan yang sudah dilakukan diperoleh nilai pH ekstrak metanol herba ashitaba rata-rata sebesar 4,713. Hasil ini sesuai dengan pH kulit yaitu berkisar anatar 4,5-6,5 (Nikam, 2017). Parameter pH penting untuk diukur karena untuk menjamin keamanan ekstrak saat akan diaplikasikan di kulit. Ekstrak yang terlalu asam akan menyebabkan kulit menjadi kering, sedangkan jika terlalu basa akan menyebabkan kulit menjadi iritasi (Hajrin et al., 2021).

Berdasarkan hasil yang diperoleh rata-rata kadar air ekstrak metanol herba ashitaba adalah sebesar 1,24%. Hasil ini tergolong baik karena hasil yang diperoleh sudah di bawah kadar air yang dipersyaratkan yaitu di bawah 10% (Saifudin *et al.*, 2011). Kadar air yang rendah berdampak terhadap stabilitas ekstrak. Ekstrak yang memiliki kadar air yang rendah, tidak mudah untuk ditumbuhi bakteri dan jamur, sehingga memiliki stabilitas yang baik saat disimpan pada jangka waktu yang lama (Maryam *et al.*, 2020).

### Identifikasi Metabolit Sekunder Ekstrak Metanol Herba Ashitaba dengan Metode Uji Tabung

Hasil identifikasi metabolit sekunder ekstrak metanol herba ashitaba dapat dilihat pada tabel berikut.

Tabel 4. Hasil identifikasi metabolit sekunder ekstrak metanol herba ashitaba

Golongan	Pereaksi	Hasil Pengamatan
Alkaloid	Wagner	Positif alkaloid
	Dragendorff Mayer	
Flavonoid	Serbuk Mg + HCl pekat	Positif flavonoid
Tanin	FeCl <sub>3</sub> 1%	Positif tanin
	Larutan Gelatin	
Saponin	Pengocokan HCl <sub>2</sub>	Negatif saponin
Steroid/triterpenoid	Kloroform+ H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> + asam asetat anhidrat	Positif steroid

#### a. Alkaloid

Berdasarkan percobaan yang sudah dilakukan, dapat dilihat pada tabel 4 hasil uji tabung ekstrak cair metanol herba ashitaba positif mengandung alkaloid. Hasil positif alkaloid ditunjukkan dengan terbentuknya endapan berwarna coklat setelah penambahan reagen Wagner dan Dragendorff. Endapan yang terbentuk merupakan reaksi antara kalium dengan alkaloid pada sampel (Ergina *et al.*, 2014). Namun setelah penambahan reagen Mayer, tidak menunjukkan hasil yang positif yaitu tidak terbentuk endapan putih kekuningan. Hasil ini bisa saja terjadi karena pada sampel terkandung sedikit alkaloid sehingga reagen Mayer yang digunakan tidak sensitif terhadap kandungan alkaloid pada sampel (Tarakanita *et al.*, 2019; Sulistyarini *et al.*, 2020). Hal ini sesuai dengan hasil penelitian Sembiring

dan Manoi (2011) yang menyatakan bahwa tanaman ashitaba positif mengandung alkaloid.

#### b. Flavonoid

Berdasarkan percobaan yang sudah dilakukan, dapat dilihat pada tabel 4 hasil uji tabung ekstrak cair metanol herba ashitaba positif mengandung flavonoid. Hasil positif flavonoid ditunjukkan dengan perubahan warna sampel dari hijau menjadi kuning menuju jingga setelah penambahan larutan HCl pekat dan serbuk Mg. Hasil positif flavonoid ditandai dengan perubahan warna menjadi kuning, jingga, atau merah (Ergina *et al.*, 2014). Hasil ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang menyatakan ekstrak metanol herba ashitaba positif mengandung flavonoid (Affandy *et al.*, 2021).

#### c. Tanin

Berdasarkan percobaan yang sudah dilakukan, dapat dilihat pada tabel 4.1 hasil uji tabung ekstrak cair metanol herba ashitaba positif mengandung tanin. Hasil positif tanin ditunjukkan dengan perubahan warna sampel menjadi hijau kehitaman setelah penambahan FeCl<sub>3</sub> 1%. Selanjutnya pengujian dengan penambahan gelatin 10% b/v dimaksudkan untuk mengonfirmasi hasil uji FeCl<sub>3</sub> adalah benar tanin bukan flavonoid. Hasil uji dengan gelatin menunjukkan adanya endapan pada larutan uji (Noviyanty *et al.*, 2020). Hasil percobaan menunjukkan sampel mengandung senyawa tanin, ditunjukkan dengan terbentuknya endapan setelah penambahan gelatin. Hasil ini sesuai dengan percobaan yang sudah dilakukan Sembiring & Manoi (2011), bahwa ashitaba mengandung senyawa tanin.

#### d. Saponin

Berdasarkan percobaan yang sudah dilakukan, dapat dilihat pada tabel 4.1 hasil uji tabung ekstrak cair metanol herba ashitaba negatif mengandung saponin. Hasil negatif saponin ditunjukkan dengan tidak terbentuknya buih setinggi 1-10 cm yang konstan setelah pengocokan. Hasil percobaan menunjukkan terjadi penurunan tinggi buih yang awalnya setinggi 1,4 cm sesaat setelah pengocokan,

menurun menjadi 0,8 cm setelah penyimpanan selama 10 menit. Hasil ini tidak sesuai dengan penelitian Affandy *et al.*, (2021), karena bisa jadi pengaruh lokasi tumbuh yang mempengaruhi kandungan saponin pada tanaman. Selain itu Kandungan saponin pada sampel juga bisa jadi sedikit sehingga busa yang dihasilkan juga sedikit.

#### e. Steroid/triterpenoid

Berdasarkan percobaan yang sudah dilakukan, dapat dilihat pada tabel 4.1 hasil uji tabung ekstrak metanol herba ashitaba positif mengandung triterpenoid. Hasil positif triterpenoid ditunjukkan dengan perubahan warna sampel dari hijau jernih menjadi hijau pekat. Hasil ini sesuai dengan percobaan yang dilakukan Sembiring dan Manoi (2011) bahwa ashitaba positif mengandung triterpenoid.

#### Optimasi Formula Sediaan Gel Ekstrak Metanol Herba Ashitaba

Prinsip kerja pada tahap ini adalah memformulasikan dan mengevaluasi berbagai sediaan gel dengan variasi konsentrasi HPMC dan carbopol. Kemudian diperoleh satu formula optimum dengan sifat fisik yang baik. Optimasi formula dimulai dengan memilih metode optimasi yang tepat dan komponen apa yang akan dioptimasi. Penelitian ini menggunakan metode optimasi berupa *Simplex Lattice Design*. Metode ini dipilih karena dapat menentukan formula optimum dengan menggunakan bahan dan jumlah percobaan yang sedikit (Hajrin *et al.*, 2021). Bahan atau komponen yang digunakan untuk mengoptimasi formula dengan metode ini

minimal terdiri dari dua bahan. Seperti pada penelitian ini bahan yang dioptimasi adalah HPMC dan Carbopol. Pemilihan bahan yang akan dioptimasi bergantung kepada seberapa kritis bahan tersebut berpengaruh terhadap sifat fisik sediaan yang akan dibuat. HPMC dan Carbopol sebagai *gelling agent* tentunya sangat berpengaruh terhadap sediaan fisik sediaan gel. Konsentrasi yang tidak optimum berdampak terhadap pH, daya sebar, daya lekat, dan viskositas sediaan. Viskositas yang tinggi, tentunya akan berpengaruh terhadap daya sebar yang terlalu kecil dan daya lekat yang terlalu tinggi sehingga mengganggu penggunaan sediaan di kulit (Putri dan Anindhita, 2022).

Sebelum optimasi dilakukan, ditentukan terlebih dahulu batas atas dan batas bawah dari konsentrasi HPMC dan carbopol. Nilai batas atas – batas bawah dari HPMC pada penelitian ini adalah 1-2,5% dan untuk Carbopol sebesar 0,5-2%. Penentuan nilai batas bawah dan batas atas didasarkan atas jumlah yang disarankan untuk *gelling agent* (Rowe *et al.*, 2009). Selanjutnya nilai batas atas dan batas bawah kedua komponen dimasukkan ke dalam *software Design Expert* versi 11 hingga diperoleh 8 *run* formula dengan variasi konsentrasi HPMC dan Carbopol seperti yang tertera pada tabel 3.1. selanjutnya kedelapan formula dibuat dan dievaluasi sifat fisiknya seperti pH, daya lekat, daya sebar, dan viskositas. Evaluasi tersebut dipilih karena dapat menggambarkan keadaan sediaan sehingga sangat penting untuk diuji. Berdasarkan percobaan yang sudah dilakukan diperoleh nilai sifat fisik (respon) dari 8 *run* formula. Nilai respon dapat dilihat pada tabel 5 berikut.

**Tabel 5.** Nilai respon dari delapan formula

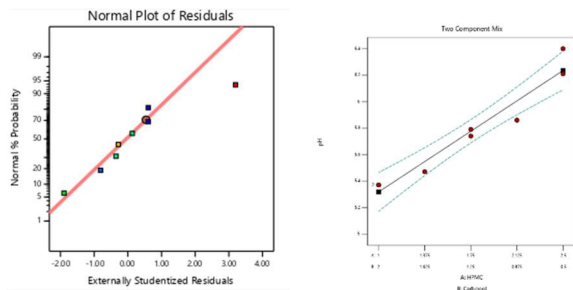
Run	Komponen			Respon		
	HPMC (%)	Carbopol (%)	pH	Daya Sebar (cm)	Daya Lekat (detik)	Viskositas (cP)
1	2,5	0,5	6,21	3,857	34,91	6762
2	1	2	5,37	4,593	88,24	5795
3	1,75	1,25	5,79	4,330	62,67	6045
4	1	2	5,37	4,512	87,04	5745
5	1,75	1,25	5,74	4,360	57,93	6558
6	2,125	0,875	5,86	4,008	42,34	5993
7	2,5	0,5	6,40	3,804	38,73	6664
8	1,375	1,625	5,47	4,402	68,99	7073



Hasil respon dari kedelapan run formula tersebut, selanjutnya dianalisis statistik berupa uji ANOVA. Uji ANOVA dilakukan untuk menentukan apakah ada perbedaan yang signifikan antar variabel dan menentukan model yang disarankan oleh *software Design Expert*.

### a. pH

Pengujian pH penting dilakukan untuk mengetahui keamanan gel saat diaplikasikan di kulit. Sediaan gel yang baik memiliki nilai pH yang berkisar anatar 4,5-6,5 (Nikam, 2017). Jika pH terlalu tinggi (basa) dapat menyebabkan iritasi pada kulit dan jika pH terlalu rendah (asam) dapat menyebabkan kulit menjadi kering (Hajrin *et al.*, 2021). Berdasarkan percobaan yang sudah dilakukan diperoleh nilai pH yang masuk dalam rentang sehingga masih aman untuk digunakan. Hasil uji respon pH dapat tergambar pada kurva pada gambar 1 berikut.



Gambar 1 Grafik normal *plot of residuals* (kiri) dan model campuran dua komponen (kanan) pH

Berdasarkan kurva normal *plots of residual* terlihat persebaran data respon pH tidak jauh dari garis linear dan cenderung mengikuti garis linear. Hal ini menandakan bahwa persebaran data respon pH bersifat normal. Hasil yang diperoleh sesuai dengan kriteria kurva yang baik yaitu tidak jauh dari garis linear dan menggambarkan titik titik percobaan (Ittiqo dan Wahid, 2018). Berdasarkan kurva model campuran dua komponen menggambarkan pengaruh penambahan konsentrasi HPMC dan Carbopol terhadap pH sediaan gel. Grafik tersebut menunjukkan adanya peningkatan pH seiring konsentrasi HPMC ditingkatkan dan konsentrasi carbopol diturunkan. Hal ini sejalan dengan penelitian Djajadisastra *et al.*, (2009) bahwa peningkatan konsentrasi HPMC dapat

meningkatkan pH sediaan. Penelitian Rohman *et al.*, (2020) juga menyatakan bahwa jika konsentrasi HPMC lebih besar dibandingkan dengan carbopol maka menghasilkan sediaan dengan nilai pH yang tinggi. Kadar karbopol yang rendah berdampak terhadap keasaman sediaan yang rendah pula sehingga berdampak terhadap pH sediaan yang tinggi (basa).

Selanjutnya jika data sudah terdistribusi normal maka dilanjutkan dengan uji ANOVA dengan *software Design Expert*. Hasil uji ANOVA dapat dilihat pada tabel 4.3 berikut.

Tabel 6 Hasil uji ANOVA respon pH

Parameter	Nilai	Keterangan
Model: <i>linear mixture</i>	<0,0001	Signifikan
Residual: <i>Lack of fit</i>	0,2657	Tidak signifikan
R <sup>2</sup>	0,9386	
<i>Adjusted R<sup>2</sup></i>	0,9284	
<i>Predicted R<sup>2</sup></i>	0,8805	
<i>Adeq. precision</i>	18,0597	

Berdasarkan hasil uji ANOVA, semua parameter memenuhi kriteria yang dipersyaratkan. Model respon pH mengikuti model *linear mixture* dengan nilai F 91,73 yang menunjukkan model signifikan. Terdapat 0,01% kemungkinan bahwa nilai F model dapat terjadi karena *noise* atau kesalahan. Kemudian nilai F *lack of fit* sebesar 2.21 yang menandakan bahwa penyimpangan atau ketidaktepatan terhadap model tidak signifikan. Terdapat 26,57% kemungkinan bahwa nilai F *lack of fit* dapat terjadi karena *noise* atau kesalahan. Nilai *lack of fit* yang tidak signifikan diperlukan untuk mnecapai model yang sesuai (Hajrin *et al.*, 2021). Nilai *predicted R<sup>2</sup>* yang sebesar 0,8805 menunjukkan nilai yang sesuai karena perbedaannya dengan *adjusted R<sup>2</sup>* (0,9284) kurang dari 0,2. Parameter selanjutnya yaitu *adeq. Precision* yang sebesar 18,060 menunjukkan sinyal yang baik dan tidak dipengaruhi oleh *noise* karena nilainya lebih besar dari 4 sehingga model dapat diterima (Hajrin *et al.*, 2021).

Selanjutnya dianalisis persamaan *Simplex Lattice Design* pada respon pH. Persamaan respon pH

yang diperoleh dapat dilihat pada persamaan 1 berikut.

$$Y = 6,24A + 5,32B \dots \dots \dots (1)$$

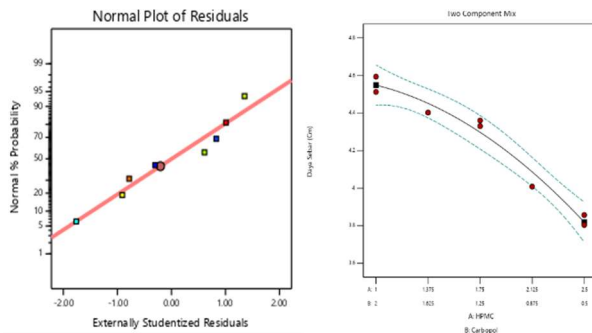
Keterangan:

- Y : Respon pH
- A : Konsentrasi HPMC (%)
- B : Konsentrasi Carbopol (%)

Berdasarkan persamaan yang diperoleh, HPMC dan carbopol memberikan respon positif terhadap nilai pH sediaan. Hal ini menandakan bahwa setiap adanya peningkatan konsentrasi HPMC dan carbopol menyebabkan perubahan pH pada sediaan. HPMC memberikan respon yang lebih tinggi (+6,24) dibandingkan carbopol (+5,32) dalam meningkatkan nilai pH sediaan. Hal ini dikarenakan HPMC memiliki pH yang cenderung tinggi (6.0) sehingga dapat meningkatkan pH sediaan (Rowe *et al.*, 2009). Selain itu meskipun carbopol bersifat asam, penambahan TEA dengan pH 10,5 juga berdampak terhadap peningkatan pH carbopol (Mursal *et al.*, 2019).

**b. Daya Sebar**

Pengujian daya sebar penting untuk dilakukan karena untuk mengetahui kemampuan sediaan menyebarkan saat diaplikasikan pada kulit. Paramter daya sebar juga berpengaruh terhadap distribusi zat aktif pada sediaan (Megawati, 2019). Semakin luasnya area sebar sediaan, maka akan area difusi zat aktif juga semakin luas sehingga dapat memberikan efek yang maksimum (Ali, 2015). Hasil uji respon daya sebar dapat tergambar pada kurva pada gambar 2 berikut.



Gambar 2. Grafik normal *plot of residuals* (kiri) dan model campuran dua komponen (kanan) daya sebar.

Berdasarkan kurva normal *plots of residual* terlihat persebaran data respon daya sebar tidak jauh dari garis linear dan cenderung mengikuti garis linear. Hal ini menandakan bahwa persebaran data respon daya sebar bersifat normal. Hasil yang diperoleh sesuai dengan kriteria kurva yang baik yaitu tidak jauh dari garis linear dan menggambarkan titik titik percobaan (Ittiqo dan Wahid, 2018).

Berdasarkan kurva model campuran dua komponen menggambarkan pengaruh penambahan konsentrasi HPMC dan Carbopol terhadap daya sebar sediaan gel. Grafik tersebut menunjukkan semakin tinggi konsentrasi HPMC dan semakin rendah konsentrasi carbopol yang digunakan, maka semakin rendah daya sebar yang dihasilkan. Begitu juga sebaliknya, semakin rendah konsentrasi HPMC dan semakin tinggi konsentrasi carbopol yang digunakan, maka semakin tinggi daya sebar yang dihasilkan. Hal ini sejalan dengan penelitian Rohman *et al.*, (2020) yang menyatakan semakin tinggi konsentrasi HPMC dan semakin rendah konsentrasi carbopol, maka semakin rendah daya sebara sediaan yang dihasilkan.

Selanjutnya jika data sudah terdistribusi normal maka dilanjutkan dengan uji ANOVA dengan *software* Design Expert. Hasil uji ANOVA dapat dilihat pada tabel 7 berikut.

Tabel 7. Hasil uji ANOVA respon daya sebar

Parameter	Nilai	Keterangan
Model: <i>linear mixture</i>	<0,0001	Signifikan
Residual: <i>Lack of fit</i>	0,1453	Tidak signifikan
R <sup>2</sup>	0,9709	
Adjusted R <sup>2</sup>	0,9592	
Predicted R <sup>2</sup>	0,9318	
Adeq. precision	19,5381	

Berdasarkan hasil uji ANOVA, semua parameter memenuhi kriteria yang dipersyaratkan. Model respon daya sebar mengikuti model *linear mixture* dengan nilai F 83,29 yang menunjukkan model signifikan. Terdapat 0,01% kemungkinan bahwa nilai F model dapat terjadi karena noise atau kesalahan. Kemudian nilai F *lack of fit* sebesar 3,93 yang menandakan bahwa penyimpangan

atau ketidaktepatan terhadap model tidak signifikan. Terdapat 14,53% kemungkinan bahwa nilai *F lack of fit* dapat terjadi karena noise atau kesalahan. Nilai *lack of fit* yang tidak signifikan diperlukan untuk mencapai model yang sesuai (Hajrin *et al.*, 2021). Nilai *predicted R<sup>2</sup>* yang sebesar 0,9318 menunjukkan nilai yang sesuai karena perbedaannya dengan *adjusted R<sup>2</sup>* (0,9592) kurang dari 0,2. Parameter selanjutnya yaitu *adeq. Precision* yang sebesar 19,5381 menunjukkan sinyal yang baik dan tidak dipengaruhi oleh *noise* karena nilainya lebih besar dari 4 sehingga model dapat diterima (Hajrin *et al.*, 2021).

Selanjutnya dianalisis persamaan *Simplex Lattice Design* pada respon daya sebar. Persamaan respon daya sebar yang diperoleh dapat dilihat pada persamaan 4.2 berikut.

$$Y = 3,83A + 4,55B + 0,4546AB \dots \dots \dots (2)$$

Keterangan:

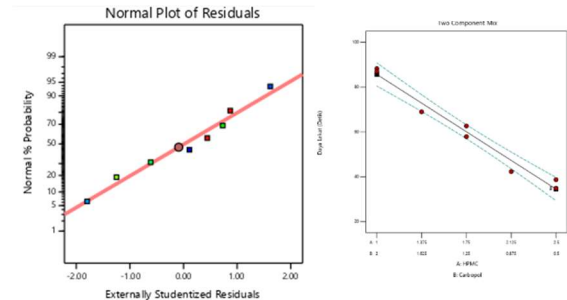
- Y : Respon daya sebar
- A : Konsentrasi HPMC (%)
- B : Konsentrasi Carbopol (%)

Berdasarkan persamaan yang diperoleh, HPMC dan carbopol memberikan respon positif terhadap nilai daya sebar sediaan. Hal ini menandakan bahwa setiap adanya peningkatan konsentrasi HPMC dan carbopol menyebabkan perubahan daya sebar pada sediaan. Carbopol memberikan respon yang lebih tinggi (+4,55) dibandingkan HPMC (+3,83) dalam meningkatkan nilai daya sebar sediaan. Interaksi HPMC dan carbopol juga berpengaruh positif terhadap daya sebar yaitu sebesar + 0,4546. Hal ini sejalan dengan penelitian Kuncahyo (2011) bahwa secara individual mau interaksi, HPMC dan carbopol memiliki dampak yang dapat meningkatkan daya sebar sediaan. Kombinasi HPMC dan carbopol dapat membentuk masa gel yang kental dengan cara menahan banyak cairan sehingga membentuk ikatan-ikatan polimer yang kuat. Akibatnya viskositas sediaan menjadi tinggi yang berdampak terhadap daya sebar yang semakin menurun (Artikumalasari *et al.*, 2013).

**c. Daya Lekat**

Pengujian daya lekat penting dilakukan untuk mengetahui kemampuan sediaan melekat setelah

diaplikasikan di kulit. Semakin lama daya lekat sediaan semakin tinggi jumlah zat aktif yang akan terserap sehingga efek terapi juga maksimal (Dewi, 2016). Hasil uji respon daya lekat dapat tergambar pada kurva pada gambar 3 berikut.



Gambar 2. Grafik normal *plot of residuals* (kiri) dan model campuran dua komponen (kanan) daya lekat

Berdasarkan kurva normal *plots of residual* terlihat persebaran data respon daya lekat tidak jauh dari garis linear dan cenderung mengikuti garis linear. Hal ini menandakan bahwa persebaran data respon daya sebar bersifat normal. Hasil yang diperoleh sesuai dengan kriteria kurva yang baik yaitu tidak jauh dari garis linear dan menggambarkan titik titik percobaan (Ittiqo dan Wahid, 2018).

Berdasarkan kurva model campuran dua komponen menggambarkan pengaruh penambahan konsentrasi HPMC dan Carbopol terhadap daya lekat sediaan gel. Grafik tersebut menunjukkan semakin tinggi konsentrasi carbopol dan semakin rendah konsentrasi HPMC yang digunakan, maka semakin tinggi daya lekat yang dihasilkan.. Hal ini sejalan dengan penelitian Kuncahyo (2011) yang menyatakan semakin tinggi konsentrasi Carbopol dan semakin rendah konsentrasi HPMC, maka semakin tinggi daya lekat sediaan yang dihasilkan.

Selanjutnya jika data sudah terdistribusi normal maka dilanjutkan dengan uji ANOVA dengan *software Design Expert*. Hasil uji ANOVA dapat dilihat pada tabel 8 berikut.

Tabel 8. Hasil uji ANOVA respon daya lekat

Parameter	Nilai	Keterangan
Model: <i>linear mixture</i>	<0,0001	Signifikan
Residual: <i>Lack of fit</i>	0,1937	Tidak signifikan
R <sup>2</sup>	0,9743	
<i>Adjusted R<sup>2</sup></i>	0,9700	
<i>Predicted R<sup>2</sup></i>	0,9550	
<i>Adeq. precision</i>	28,4342	

Berdasarkan hasil uji ANOVA, semua parameter memenuhi kriteria yang dipersyaratkan. Model respon daya lekat mengikuti model *linear mixture* dengan nilai F 227,39 yang menunjukkan model signifikan. Terdapat 0,01% kemungkinan bahwa nilai F model dapat terjadi karena noise atau kesalahan. Kemudian nilai F *lack of fit* sebesar 3,03 yang menandakan bahwa penyimpangan atau ketidaktepatan terhadap model tidak signifikan. Terdapat 19,37% kemungkinan bahwa nilai F *lack of fit* dapat terjadi karena noise atau kesalahan. Nilai *lack of fit* yang tidak signifikan diperlukan untuk mencapai model yang sesuai (Hajrin *et al.*, 2021). Nilai *predicted R<sup>2</sup>* yang sebesar 0,9550 menunjukkan nilai yang sesuai karena perbedaannya dengan *adjusted R<sup>2</sup>* (0,9700) kurang dari 0,2. Parameter selanjutnya yaitu *adeq. Precision* yang sebesar 28,4342 menunjukkan sinyal yang baik dan tidak dipengaruhi oleh *noise* karena nilainya lebih besar dari 4 sehingga model dapat diterima (Hajrin *et al.*, 2021).

Selanjutnya dianalisis persamaan *Simplex Lattice Design* pada respon daya lekat. Persamaan respon daya lekat yang diperoleh dapat dilihat pada persamaan 4.3 berikut.

$$Y = 34,56A + 85,65B \dots \dots \dots (3)$$

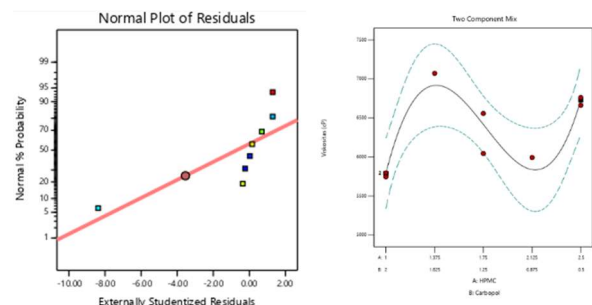
Keterangan:

- Y : Respon daya lekat
- A : Konsentrasi HPMC (%)
- B : Konsentrasi Carbopol (%)

Berdasarkan persamaan yang diperoleh, HPMC dan carbopol memberikan respon positif terhadap nilai daya lekat sediaan. Hal ini menandakan bahwa setiap adanya peningkatan konsentrasi HPMC dan carbopol menyebabkan perubahan daya lekat pada sediaan. Carbopol memberikan respon yang lebih tinggi (+85,65) dibandingkan HPMC (+34,56) dalam meningkatkan nilai daya lekat sediaan. Hal ini sejalan dengan penelitian Kunchahyo (2011) bahwa secara individual HPMC dan carbopol memiliki dampak yang dapat meningkatkan daya lekat sediaan. Meningkatnya daya lekat sediaan dipengaruhi oleh kekentalan sediaan akibat penambahan HPMC dan Carbopol. Penambahan HPMC dan carbopol akan menyerap banyak cairan sehingga akan membentuk polimer-polimer. Sehingga semakin tinggi konsentrasi carbopol sebagai pembentuk polimer, semakin kental sediaan dan semakin tinggi pula daya lekat sediaan yang dihasilkan (Buchan *et al.*, 2010).

#### d. Viskositas

Pengujian viskositas penting dilakukan untuk mengetahui kekentalan sediaan. Kekentalan sediaan akan berpengaruh terhadap parameter lain seperti daya sebar dan daya lekat. Hasil uji respon viskositas dapat tergambar pada kurva pada gambar 4 berikut.



Gambar 4. Grafik normal *plot of residuals* (kiri) dan model campuran dua komponen (kanan) viskositas

Berdasarkan kurva normal *plots of residual* terlihat persebaran data respon viskositas jauh dari garis linear. Namun setelah diuji normalitas menggunakan *software* SPSS, data respon viskositas terdistribusi normal dengan nilai signifikansi atau nilai P sebesar 0,384 (*P value* >0,05).

Berdasarkan kurva model campuran dua komponen menggambarkan pengaruh penambahan konsentrasi HPMC dan Carbopol terhadap daya lekat sediaan gel. Grafik tersebut menunjukkan semakin tinggi konsentrasi HPMC dan semakin rendah konsentrasi carbopol yang digunakan, maka semakin tinggi viskositas yang dihasilkan. Namun pada konsentrasi HPMC 1,375 % dan konsentrasi carbopol 1,625 % menunjukkan peningkatan viskositas yang sangat tinggi. Hal ini bisa saja terjadi karena kekeliruan pada saat pengukuran.

Selanjutnya jika data sudah terdistribusi normal maka dilanjutkan dengan uji ANOVA dengan *software* Design Expert. Hasil uji ANOVA dapat dilihat pada tabel 9 berikut.

Tabel 9 Hasil uji ANOVA respon viskositas

Parameter	Nilai	Keterangan
Model: <i>linear mixture</i>	<0,0517	Signifikan
Residual: <i>Lack of fit</i>	0,2877	Tidak signifikan
R <sup>2</sup>	0,8760	
<i>Adjusted R<sup>2</sup></i>	0,7831	
<i>Predicted R<sup>2</sup></i>	0,5004	
<i>Adeq. precision</i>	6,9047	

Berdasarkan hasil uji ANOVA model respon viskositas mengikuti model *linear mixture* dengan nilai F 7,53 yang menunjukkan model signifikan. Terdapat 2,76% kemungkinan bahwa nilai F model dapat terjadi karena noise atau kesalahan. Kemudian nilai F *lack of fit* sebesar 1,66 yang menandakan bahwa penyimpangan atau ketidaktepatan terhadap model tidak signifikan. Terdapat 28,77% kemungkinan bahwa nilai F *lack of fit* dapat terjadi karena noise atau kesalahan. Nilai *lack of fit* yang tidak signifikan diperlukan untuk mnecapai model yang sesuai (Hajrin *et al.*, 2021). Nilai *predicted R<sup>2</sup>* yang sebesar 0,5004 menunjukkan nilai yang kurang sesuai karena perbedaannya dengan *adjusted R<sup>2</sup>* (0,7831) lebih dari 0,2. Parameter selanjutnya yaitu *adeq. Precision* yang sebesar 6,9047 menunjukkan sinyal yang baik dan tidak dipengaruhi oleh *noise* karena nilainya lebih besar dari 4 sehingga model dapat diterima (Hajrin *et al.*, 2021).

Selanjutnya dianalisis persamaan *Simplex Lattice Design* pada respon viskositas. Persamaan respon viskositas yang diperoleh dapat dilihat pada persamaan 4.4 berikut.

$$Y = 6732,33A + 5789,33B + 626,67AB - 8274,67AB(A-B) \dots \dots \dots (4)$$

Keterangan:

- Y : Respon viskositas
- A : Konsentrasi HPMC (%)
- B : Konsentrasi Carbopol (%)

Berdasarkan persamaan yang diperoleh, HPMC dan carbopol memberikan respon positif terhadap nilai viskositas sediaan. Hal ini menandakan bahwa setiap adanya peningkatan konsentrasi HPMC dan carbopol menyebabkan perubahan viskositas pada sediaan. HPMC memberikan respon yang lebih tinggi (+6732,33) dibandingkan carbopol (+ 5789,33) dalam meningkatkan nilai viskositas sediaan. Hal ini sesuai dengan hasil penelitian Rohman (2020), bahwa semakin meningkat konsentrasi HPMC maka semakin tinggi viskositas sediaan yang dihasilkan. Kombinasi keduanya juga bernilai positif terhadap viskositas sediaan yaitu sebesar +626,67 jika HPMC dan carbopol sama-sama ditingkatkan konsentrasinya. Tetapi kombinasi keduanya bernilai negatif jika konsentrasi HPMC ditingkatkan sedangkan konsentrasi karbopol diturunkan. Hal ini terjadi karena ketika konsentrasi karbopol diturunkan, polimer yang mengalami cross link saat pembentukan basis gel juga mengalami penurunan sehingga berdampak terhadap viskositas gel yang rendah (Ande 2014).

**Penentuan Formula Optimum Gel Ekstrak Metanol Herba Ashitaba (*Angelica keiskei*)**

Berdasarkan hasil analisis *Simplex Lattice Design* diperoleh nilai optimasi seperti yang tersaji pada tabel 10 berikut.

Tabel 10. Data fomula optimum sediaan gel ekstrak metanol herba ashitaba

Komponen	Lower limit	Upper limit	Goal	Importance
HPMC (%)	1	2,5	<i>In range</i>	3
Carbopol (%)	0,5	2	<i>In range</i>	3
pH	5,37	6,4	<i>In range</i>	3
Daya Lekat (detik)	34,91	88,24	<i>In range</i>	3
Daya sebar (cm)	3,804	4,593	<i>In range</i>	3
Viskositas (cP)	5745	7073	<i>In range</i>	3

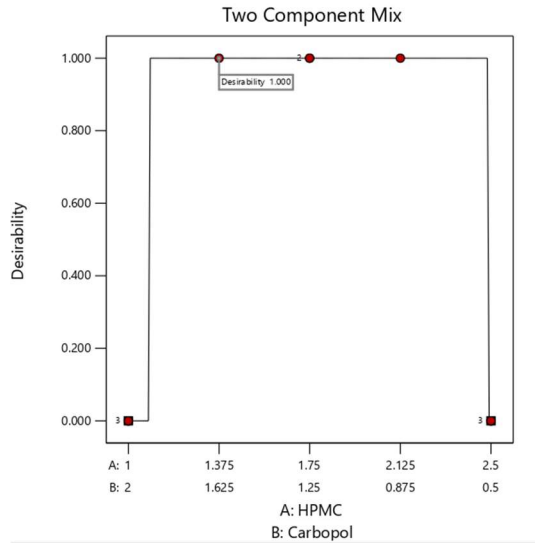
Berdasarkan data di atas diperoleh nilai *importance* dari kesemua variabel adalah 3. Nilai *importance* tersebut berarti kesemua variabel berpengaruh sama terhadap sediaan gel ekstrak metanol herba ashitaba. Semakin tinggi suatu *importance* variabel maka semakin tinggi pengaruh variabel dalam sediaan (Hajrin et al, 2018).

Berdasarkan hasil *running software* Design Expert diperoleh formula optimum sediaan gel ekstrak metanol herba ashitaba beserta prediksi respon pH, daya sebar, daya lekat, dan viskositas sediaan. Hasil komposisi HPMC dan carbopol beserta respon dapat dilihat pada tabel 11 berikut.

Berdasarkan hasil data prediksi komposisi dan respon formula optimum, diperoleh nilai *desirability* sebesar 1,00. *Desirability* merupakan nilai fungsi yang menunjukkan kemampuan *software* Design Expert untuk memenuhi keinginan peneliti berdasarkan beberapa kriteria yang sudah ditetapkan. Nilai yang dihasilkan pada penelitian ini sudah baik karena *desirability* yang baik adalah yang mendekati 1. Artinya kemampuan *software* untuk menghasilkan produk yang diinginkan sudah sempurna atau mendekati sempurna (Ramdhani et al., 2017). Grafik optimasi campuran kedua komponen terhadap *desirability* dapat dilihat pada gambar 5 berikut.

Tabel 11. Prediksi komposisi dan respon formula optimum ekstrak metanol herba ashitaba

Komposisi			Respon			Desirability
HPMC (%)	Carbopol (%)	pH	Daya sebar (cm)	Daya lekat (Detik)	Viskositas (cP)	
2,125	0,875	6,006	4,086	47,332	5838,333	1,00



Gambar 5. Grafik Optimasi Campuran Kedua Komponen

### Verifikasi Formula Optimum Sediaan Gel Ekstrak Metanol Herba Ashitaba

Verifikasi formula optimum penting dilakukan untuk mengonfirmasi kebenaran komposisi dan respon hasil prediksi *software* Design Expert. Setelah dibuat dan dievaluasi, hasilnya diuji statistik. Hasil uji statistik dapat dilihat pada tabel 12 berikut.

Tabel 12. Hasil uji statistik respon formula optimum gel ekstrak metanol herba ashitaba

Respon	Prediksi	FO R-1	FO R-2	FO R-3	Normalitas ( <i>p-value</i> )	One Sample T Test ( <i>p-value</i> )
pH	6,01	5,91	5,87	5,41	0,138	0,223
Daya lekat (detik)	47,33	47,25	40,32	46,44	0,205	0,348
Daya Sebar (cm)	4,090	4,056	4,085	4,216	0,339	0,681
Viskositas (cP)	5838,333	6718	5736	5352	0,527	0,834

### Keterangan:

FO R-1: Formula optimum replikasi 1

FO R-2: Formula optimum replikasi 2

FO R-3: Formula optimum replikasi 3

Berdasarkan uji statistik diperoleh semua data respon hasil percobaan terdistribusi normal dengan nilai P di atas 0,05. Pengujian homogenitas diabaikan karena setiap respons hanya memiliki satu *case* sehingga homogenitas tidak dapat dilakukan atau dianggap homogen. Selanjutnya dilakukan uji statistik *one sample t-test* untuk melihat apakah ada perbedaan yang signifikan antara data respon prediksi dengan percobaan. Berdasarkan hasil pengujian diperoleh nilai P pada semua respon di atas 0,05 yang berarti tidak berbeda signifikan antara hasil percobaan dengan prediksi Design Expert. Hasil yang diperoleh ini terverifikasi bahwa komposisi prediksi oleh *software* dapat diterima.

Berdasarkan serangkaian percobaan diperoleh nilai respon daya sebar dan viskositas yang tidak sesuai yang ditetapkan. Nilai rata-rata viskositas yang diperoleh pada percobaan ini adalah sebesar 5935,33 Cp. Nilai ini tidak sesuai standar jika mengacu pada pustaka Garg *et al.*, (2002) yaitu berkisar pada rentang 2000-4000 cP. Tetapi jika mengacu pada standar Nasional Indonesia nomor 16-4380-1996 nilai viskositas gel yang dapat diterima yaitu berkisar antara 3000-50000 cP (Pertiwi, 2016). Sehingga hasil viskositas masih bisa diterima karena masuk rentang sesuai SNI dan tidak terlalu jauh dari batas atas yang sudah ditetapkan oleh Garg *et al.*, (2002).

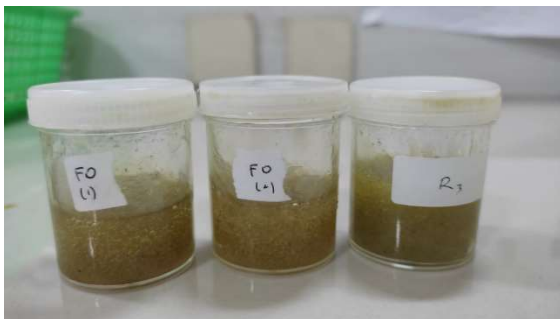
Sedangkan pada hasil uji daya sebar, diperoleh rata-rata hasil percobaan sebesar 4,12 cm. Hasil ini masih di bawah rentang yang dipersyaratkan yaitu 5-7 cm (Yusuf *et al.*, 2017). Tetapi sediaan gel ekstrak metanol herba ashitaba kedepannya diperuntukkan untuk alternatif pengobatan jerawat yang tidak membutuhkan daya sebar yang besar sehingga dengan daya sebar yang diperoleh cukup untuk sediaan gel ekstrak metanol herba ashitaba.

### Evaluasi Akhir Formula Optimum Gel Ekstrak Metanol Herba Ashitaba (*Angelica keiskei*)

Tahap ini formula optimum dievaluasi akhir seperti organoleptis, homogenitas, dan sineresis.

#### Uji Organoleptis

Uji organoleptis dilakukan untuk melihat tampilan seperti bentuk, warna, dan aroma sediaan gel ekstrak metanol herba ashitaba. Organoleptis yang baik dapat meningkatkan kenyamanan saat diaplikasikan di kulit (Bawantari, 2021). Hasil formula optimum dapat dilihat pada gambar 6 berikut



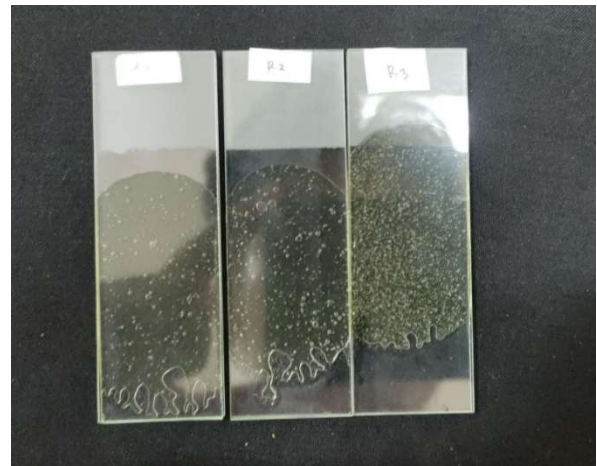
Gambar 6. Formula Optimum Sediaan Gel Ekstrak Metanol Herba Ashitaba

Berdasarkan hasil formula optimum yang sudah dibuat, diperoleh sediaan yang berbentuk kental seperti gel, berwarna hijau-kecoklatan, dan beraroma khas. Bentuk yang kental berasal dari penggunaan *gelling agent* HPMC dan carbopol, warna hijau-kecoklatan dihasilkan oleh ekstrak, dan aroma yang dihasilkan juga berasal dari ekstrak.

#### Uji Homogenitas

Uji homogenitas dilakukan untuk melihat apakah ada partikel yang belum bercampur secara

homogen pada sediaan. Selain itu uji homogenitas dilakukan untuk melihat keseragaman warna yang tercampur pada sediaan gel (Kuncahyo, 2011). Sediaan yang tidak homogen berpotensi menyebabkan tidak terdistribusinya zat aktif pada basis gel sehingga tidak merata saat digunakan di kulit (Rompis *et al.*, 2019). Hasil uji homogenitas tersaji pada gambar 7 berikut.



Gambar 7. Hasil uji homogenitas formula optimum sediaan gel ekstrak metanol herba ashitaba

Berdasarkan percobaan yang sudah dilakukan, diperoleh ketiga formula optimum homogen yang ditandai dengan tidak adanya partikel kasar yang terlihat pada kaca objek.

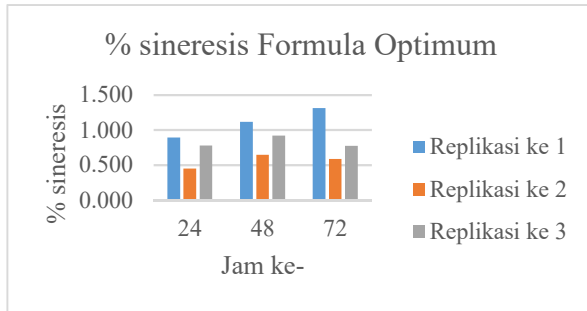
#### Uji Sineresis

Uji sineresis dilakukan untuk melihat kestabilan gel secara fisik selama penyimpanan pada suhu  $\pm 10^\circ$ . Sineresis adalah proses keluarnya cairan dari dalam sediaan sehingga menyebabkan gel menjadi mengkerut, nampak kecil, dan padat. Nilai sineresis yang tinggi menandakan tingginya cairan yang keluar dari dalam sediaan sehingga menandakan sediaan gel tidak stabil pada penyimpanan suhu dingin (Kuncari *et al.*, 2014). Hasil uji sineresis dapat dilihat pada tabel 13 dan gambar 8 berikut.



Tabel 13. Hasil Uji Sineresis Formula Optimum

Formula optimum Replikasi ke-	% sineresis jam ke- 24	% sineresis jam ke- 48	% sineresis jam ke- 72
1	0,891	1,114	1,311
2	0,446	0,644	0,585
3	0,779	0,920	0,771



Gambar 8. Diagram lama penyimpanan terhadap % sineresis formula optimum

Berdasarkan hasil yang diperoleh, terlihat % sineresis yang paling tinggi ada pada angka 1,311% pada jam ke 72. Hasil tersebut bermakna jumlah air yang keluar dari formula optimum tergolong rendah, sehingga bisa disimpulkan pada formula optimum tidak terjadi sineresis. Selanjutnya diuji secara statistik pengaruh lama penyimpanan terhadap % sineresis formula optimum. Hasilnya data % sineresis terdistribusi normal ( $P > 0,05$ ) dan terdistribusi homogen ( $P > 0,05$ ). Kemudian uji ANOVA dilakukan untuk melihat signifikansi antar data kelompok. Hasilnya diperoleh signifikansi di atas 0,05 yang berarti tidak ada pengaruh signifikan lamanya waktu penyimpanan terhadap % sineresis formula optimum. Hal ini menandakan bahwa formula optimum sediaan gel ekstrak metanol herba ashitaba stabil pada penyimpanan di bawah suhu  $\pm 10^\circ$ .

Hasil sineresis yang tergolong rendah ini disebabkan oleh penggunaan HPMC yang cukup tinggi pada formula optimum. HPMC yang tinggi dapat meningkatkan penahanan cairan yang tinggi sehingga membentuk masa gel yang kompak dan stabil terhadap sineresis. Jadi semakin tinggi HPMC pada sediaan maka semakin banyak cairan yang tertahan dan diikat oleh HPMC (Arikumalasari *et al.*, 2013).

## KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang sudah dilakukan dapat disimpulkan bahwa

1. Konsentrasi HPMC dan carbopol untuk mendapatkan formula optimum sediaan gel ekstrak metanol herba ashitaba adalah masing-masing sebesar 2,125 % dan 0,875 %.
2. Hasil evaluasi sifat fisik formula optimum sediaan gel ekstrak metanol herba ashitaba memiliki bentuk seperti gel, berwarna hijau kecoklatan, beraroma khas, tersusun homogen, serta tidak terjadi sineresis. Memiliki pH  $5,73 \pm 0,22$ ; daya lekat  $4,119 \pm 0,06$  detik; daya sebar  $44,67 \pm 3,09$  cm, dan viskositas  $5935,33 \pm 575,20$  cP.

## DAFTAR PUSTAKA

- Affandy, F., Wirasista, D. G., & Hanifa, N. I. (2021). Skrining Fitokimia pada Tanaman Penyembuh Luka di Lombok Timur. *Sasambo Journal of Pharmacy*, 2 (1-6), 3.
- Afriyanti, R. N. (2015). Akne Vulgaris Pada Remaja. *J Majority*, 4(5) :102-109.
- Allen, L. V., Popovich, N. G., & Ansel, H. C. (2011). *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery System*, 9th Edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins.
- Altemimi, A., Lakhssassi, N., Baharlouei, A., Watson, D. G., Lightfoot, D. A. 2017. Phytochemicals: Extraction, Isolation, and Identification of Bioactive Compounds from Plant Extracts. *Plants (Basel)*, 6(4):42.

- Altemimi, A., Lakhssassi, N., Baharlouei, A., Watson, D. G., Lightfoot, D. A. (2017). Phytochemicals: Extraction, Isolation, and Identification of Bioactive Compounds from Plant Extracts. *Plants* (Basel). 6(4):42.
- Ande, B. (2014). Pengaruh Penambahan Konsentrasi Carbopol® 940 pada Sediaan Sunscreen Gel Ekstrak Temu Giring (*Curcuma heyneana* Val.) Terhadap Sifat Fisik dan Stabilitas Sediaan dengan Sorbitol sebagai Humectant. Skripsi Fakultas Farmasi, Universitas Sanata Dharma, Yogyakarta.
- Arikumalasari, J., I GNA, D., & NPAD, W. (2013). Optimasi HPMC Sebagai Gelling agent Dalam Formula Gel Ekstrak Kulit Buah Manggis (*Garcinia mangostana* L.). *Jurnal Farmasi Udayana*, 2(3).
- Azwanida, N. N. (2015). A Review On The Extraction Methods Use In Medicinal Plants, Principle, Strength, and Limitation. *Medical & Aromat Plants*, 4(3):1-6.
- Bakker, P., Woerdenbag, H., Gooskens, V., naafs, B., Kaaji, R. V. D., & Wieringa, N. (2012). *Dermatological Preparation for The Tropics*. Netherland: University of Groningen.
- Bawantari, N. M. Y. F. (2021). Optimasi karbopol 940 dan propilen glikol pada gel antiinflamasi ekstrak etanol kulit buah pisang ambon (*Musa x paradisiaca* L. "ambon"): aplikasi desain faktorial. Skripsi, Universitas Sanata Dharma.
- Bolton, S. (1997). *Pharmaceutical Statistic: Practical and Clinical Application* (3rd ed.). New York: Marcel Dekker Inc.
- Buchan, B., Kay, G., Heneghan, A., Matthews, K. H., & Cairns, D. (2010). Gel formulations for treatment of the ophthalmic complications in cystinosis. *International journal of pharmaceutics*, 392(1), 192-197.
- CABI, Invasive Species Compendium. 2019. *Angelica keiskei*, Identity & Taxonomic Tree. UK: CAB International. Diakses pada laman: <https://www.cabi.org/isc/datasheet/119401#totaxonomicTree>, tanggal 15 Oktober 2022.
- Caesar, L. K & Cech, N. B. (2016). Review of the Medicinal Uses And Pharmacology of Ashitaba. *Planta Med*, ISSN 0032-0943.
- Chinese Society of Dermatology. (2019). Chinese Guidelines for Management of Acne Vulgaris: 2019 Update. *International Journal of Dermatology and Venerology*, 48(9): 583
- Chinese Society of Dermatology. Chinese Guidelines for Management of Acne Vulgaris: 2019 Update. *International Journal of Dermatology and Venerology*. 2019; 48(9): 583-88.
- Cikita, I., Hasibuan, I. H., dan Hasibuan, R. (2016). Pemanfaatan Flavonoid Ekstrak Daun Katuk (*Sauropus androgynus* (L) Merr) Sebagai Antioksidan Pada Minyak Kelapa. *Jurnal Teknik Kimia*, 5(1): 45-51.
- Depkes RI. (1989). *Materia Medika Indonesia Jilid V*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- DepKes RI. (2000). Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat. Jakarta: Direktorat Jendral Pengawasan Obat dan Makanan.
- Deshpande, J. M., & Shah, P. B. (2012). Formulation and Development pH induced in-situ gelling system of an anti infective drug for sustained ocular drug delivery. *Journal of Pharmaceutical Science and Bioscientific research (JPSBR)*, 2(5), 238-244.

- Dewi, C., C., & Saptarini, N., M., (2016), Hidroksi propil metil selulosa dan karbomer serta sifat fisikokimianya sebagai gelling agent, *Farmaka*, 14(3), 1-10.
- Diniatik. (2015). Penentuan Kadar Flavonoid Total Ekstrak Etanolik Daun Kepel (*Stelechocarpus burahol* dengan metode Spektrofotometri. *Kartika jurnal Ilmiah Farmasi*, 3(1), 1-5.
- Djajadisastra, J., Mun'im, A. dan Dessy, N. P. (2009). Formulasi Gel Topikal Dari Ekstrak Nerii Folium Dalam Sediaan Anti Jerawat. *Jurnal Farmasi Indonesia*, 4(4) 210-216.
- Do, Q. D., Angkawijaya, A. E., Tran-Nguyen., P. L., Hyunh, L. H., Soetaredjo, F. E., Ismadji, S., and Ju, Y. (2013). Effect of Extraction Solvent on Total Phenolic Content, Total Flavonoids Content, and Antioxidant Activity of *Limnophilia aromatica*. *Journal of Food and Drug Analysis*, 30, 1-7
- Editors. Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin. Edisi ke-lima cetakan ke-dua dengan perbaikan. Jakarta : Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2017. Hal. 253-263.
- Ergina, Nuryanti S, P., & Pursitasari, I., 2014. Uji Kualitatif Senyawa Metabolit Sekunder pada Daun Palado (*Agave angustifolia*) yang Diekstraksi dengan Pelarut Air dan Etanol. *Jurnal Akademika Kimia*, Vol.3 No.3, p. 165–72.
- Fikayuniar, L. (2022). *Fitokimia*. Penerbit NEM.
- Firdausi, I., Retnowati, R., dan Sutrisno. (2015). FRAKSINASI EKSTRAK METANOL DAUN MANGGA KASTURI (*Mangifera casturi* Kosterm) DENGAN PELARUT n-BUTANOL. *Kimia Student Journal*, 1(1): 785-790.
- Garg, A., D. Aggarwal, S. Garg, dan Sigla, A. K. (2002). *Spreading of Semisolid Formulation*. USA: Pharmaceutical Technology. Pp. 84-104.
- George, R. M., & Sridharan, R. (2018). Factors Aggravating or Precipitating Acne in Indian Adults: A Hospital-Based Study of 110 Cases. *Indian J Dermatol*. 63(4):328-331.
- Gunawan, D dan Mulyani, S. (2004). Ilmu Obat Alam (Farmakognosi). Jakarta: Penebar Swadaya
- Habibie, D. R., & Aldo, D. (2019). Sistem Pakar untuk Identifikasi Jenis Jerawat dengan Metode Certainty Factor. *JOINTECS (Journal of Information Technology and Computer Science)*, 4(3): 79–86.
- Hajrin, W. (2018). Formulasi mikro partikel ekstrak etanolik meniran (*Phyllanthus niruri* L.) menggunakan polimer kitosan dan na-tpp serta uji efek imunomodukator secara in vivo. Tesis, Universitas Gadjah Mada.
- Hajrin. W., & Juliantoni, Y. (2019). Formulasi Lotion Ekstrak Etanolik Herba Ashitaba (*Angelica Keiskei*) sebagai Penangkal Radikal Bebas. *Unram Medical Journal*, 8(2), 5–8.
- Handayani, H., Sriherfyna, F, H., Yunianta. (2015). EKSTRAKSI ANTIOKSIDAN DAUN SIRSAK METODE ULTRASONIC BATH (KAJIAN RASIO BAHAN : PELARUT DAN LAMA EKSTRAKSI). *Jurnal Pangan dan Agroindustri*, 4(1): 267-268.
- Hasyim, N., Kristian, L. P., Iradah, J., Ajeng, K. (2012). Formulasi dan Uji Efektivitas Gel Luka Bakar Ekstrak Daun Cocor Bebek (*Kalanchoe pinata* L) pada Kelinci (*Oryctolagus cuniculus*). *Majalah Farmasi dan Farmakologi*, 16(2): 89-94.

- Hidayat, I. R., Zuhrotun, A., & Soyan, I. (2021). Design-expert Software sebagai Alat Optimasi Formulasi Sediaan Farmasi. *Majalah Farmasetika*, 6(1): 103.
- Ibrahim, A. T., Sukenti, A., & Wirasisya, D. G. (2019). Uji Potensi Antimikroba Ekstrak Metanol Daun Kastuba (*Euphorbia pulcherrima* Wild.). *NATURAL*, 5(1): 15-16.
- Istiharoh, R. (2022). Optimasi Formula Dan Uji Aktivitas Antibakteri Sabun Gel Ekstrak Etanol Daun Kembang Sepatu (*Hibiscus rosa-sinensis* L.), *Skripsi*. Universitas Mataram
- Ittiqo, D. H., dan Wahid, A. R. (2018). Optimasi Formula Gel Serbuk Getah Ashitaba (*Angelica keiskei* Koidzumi) dan Uji Aktivitas Terhadap Lama Penyembuhan Luka Eksisi pada Kelinci. *Pharmauho*, 4(2): 16-20.
- Jones, D. (2008). *Pharmaceutics-Dosage Form and Design*, 1st ed. London: Pharmaceutical Press.
- Juhl, C. R., Bergholdt H. K. M., Miller, I. M., Jemec, G. B. E., Kanters, J. K., Ellervik, C. (2018). Dairy Intake and Acne Vulgaris: A Systematic Review and Meta-Analysis of 78.529 Children, Adolescents, and Young Adults. *Nutrients*, 10(8): 1049.
- Karim, A., Marliana, & Sartini. (2018). Efektifitas Beberapa Produk Pembersih Wajah Antiacne terhadap Bakteri Penyebab Jerawat *Propionibacterium Acnes*. *Jurnal Biologi Lingkungan, Industri, Kesehatan*, 5(1): 31-41.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2017). *Farmakope Herbal Indonesia Edisi II*. Jakarta: Kemenkes RI.
- Khan, M. K., Zill, E. H., & Dangles, O. (2014). A Comprehensive Review On Flavanones, The Major Citrus Polyphenols. *Journal of Food Composition and Analysis*, (33): 85-104.
- Kil, Y. S., Pham, S. T., Seo, E. K., & Jafari, M. (2017). *Angelica keiskei*, An Emerging Medicinal Herb with Various Bioactive Constituents And Biological Activities. *Archivs of Pharmal Research*. 40(6):655-675.
- Kim, D. W., Curtis-Long, M. J., Yuk, H. R., Wang, Y., Song, Y. H, Jeong, S. H., Park, & K. H. (2014). Quantitative Analysis Of Phenolic Metabolites From Different Parts Of *Angelica Keiskei* by HPLC-ESI MS/MS And Their Xanthine Oxidase Inhibition. *Food Chem*, 153: 20-27.
- Kumesan, Y. A. N., Yamlean, P. V. Y., dan Supriati, H. S. (2013). Formulasi Dan Uji Aktivitas Gel Antijerawat Ekstrak Umbi Bakung (*Crinum Asiaticum* L.) Terhadap Bakteri *Staphylococcus aureus* secara In Vitro. *Pharmacon.*, 2(2): 18-26.
- Kuncahyo, I.(2011). Optimasi Campuran Carbopol 941 dan HPMC dalam Formulasi Sediaan Gel Ekstrak Daun Jambu Mete secara Simplex Lattice Design. *Jurnal Farmasi Indonesia*, 8(1): 5-11.
- Kuncari, E. S., iskandarsyah, dan Pratiwi. (2014). EVALUASI, UJI STABILITAS FISIK DAN SINERESIS SEDIAAN GEL YANG MENGANDUNG MINOKSIDIL, APIGENIN DAN PERASAN HERBA SELEDRI (*Apium graveolens* L.). *Bul. Penelit. Kesehat*, 42(4): 216-221.
- Kuncari, E. S., Iskandarsyah., dan Praptiwi. (2014). Evaluasi, Uji Stabilitas Fisik, dan Sineresis Sediaan Gel yang Mengandung Minoksidil, Apigenin dan Perasanherba Seledri (*Apium graveolens* L.). *Indonesian Bulletin of health Research*, 42(4): 213-222.
- Kusumawardhany, P. A., Dewi, A. D. R., Iswadi, H., dan Widjaja, L. K. (2020). *Buku*

- Ilustrasi Pengetahuan, Tanaman Malaikat Dari Trawas, Indonesia, Ashitaba (seledri jepang)*. Surabaya: Direktorat Penerbitan & Publikasi Ilmiah Universitas Surabaya.
- Latimer G. (2012). Official Methods of Analysis of AOAC International, 19th Edition.
- Lee, H. J., Choi, T. W., Kim, H. J., Nam, D., Jung, S. H., Lee, E. H., Lee, H. J., Shin, E. M., Jang, H. J., Ahn, K. S., Shim, B. S., Choi, S. H., Kim, S. H., Sethi, G., & Ahn, K. S. (2010). Anti-inflammatory activity of *Angelica keiskei* through suppression of mitogen-activated protein kinases and nuclear factor  $\kappa$ B activation pathways. *J Med Food*, 13: 691–699
- Li, J., Gao, L., Meng, F., Tang, C. L., Zhang, R. J., Li, J. Y., Luo, C., Li, J., Zhao, W. M. (2015). PTP1B inhibitors from stems of *Angelica keiskei* (Ashitaba). *Bioorg Med Chem Lett*, 25: 2028–2032
- Lloyd, V. A., Popovich, N. G., & Ansel, H. C. (2011). *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery System*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Mardiarsa, A. (2014). Efek Nefrotoksik Ekstrak Etanol Daun *Angelica keiskei* Per Oral Terhadap Ginjal *Mus Musculus* Jantan. Surabaya: Fakultas Farmasi, Universitas Katolik Widya Mandala.
- Maryam, F., Taebe, B., dan Toding, D. P. (2020). Pengukuran Parameter Spesifik dan Non Spesifik Ekstrak Etanol Daun Metoa (*Pometia pinnata* J. R & G. Forst). *Jurnal Mandala Pharmacon indonesia*, 6(1): 9-10.
- Motosko, C. C., Zakhem, G. A., Pomeranz, M. K., & Hazen, A. (2019). Acne: a side-effect of masculinizing hormonal therapy in transgender patients. *British Journal of Dermatology*, 180(1): 26–30.
- Mursal, I. L. P., Kusumawati, A. H., dan Puspasari, D. H. (2019). Pengaruh Variasi Konsentrasi Gelling Agent Carbopol 940 Terhadap Sifat Fisik Sediaan Gel Hand Sanitizer Minyak Atsiri Daun Kemangi (*Ocimum sanctum* L). *Pharma Xplore Jurnal Ilmiah Farmasi*, 4(1): 268-277.
- Murtiningsih, S., Nurbaeti, S. N., & Kusharyanti, I. (2014). Efektivitas Gel Antijerawat Ekstrak Metanol Daun Pacar Air (*Impatiens Balsamina* L.) Terhadap Bakteri *Propionibacterium acnes* dan *Staphylococcus epidermidis* Secara In Vitro. *J. Trop. Pharm. Chem*, 2(4).
- Naibaho, O. H., Yamelan, P. V. Y., dan Wiyono, W., (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*. 2(2) : 27-33.
- Nakase, K., Nakaminami, H., Takenaka, Y., Hayashi, N., Kawashima, M., Noguchi, N. (2014). Relationship Between The Severity if *Acne Vulgaris* and Antimicrobia Resistance of bacteria Isolated from acne lesions on a hospital in Japan. *Journal of medical Microbiology*, 63. 724.
- National Center for Biotechnology Information (2022). PubChem Compound Summary for CID 637760, Chalcone. Diakses pada laman: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Chalcone>, tanggal 15 oktober 2022
- National Center for Biotechnology Information (2022). PubChem Compound Summary for CID 323, Coumarin. Diakses pada laman <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Coumarin>, tanggal 15 oktober 2022
- National Center for Biotechnology Information (2022). PubChem Compound Summary

- for CID 10251, Flavanone. Dikases pada laman <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Flavanone>, tanggal 15 oktober 2022
- Nikam, S., (2017), Anti-acne Gel of Isotretinoin: Formulation and Evaluation, *Asian J. Pharm. Clin. Res.*, 10 (11):257-266.
- Noviyanty, Y., Hepiyanson., dan Yudan, A., 2020. Identifikasi Dan Penetapan Kadar Senyawa Tanin Pada Ekstrak Daun Biduri (*Calotropis gigantea*) Metode Spektrofotometri Uv-Vis. *Jurnal Ilmiah Manuntung*. Vol 6 No 1, p. 57-64.
- Nuryati. (2017). *Farmakologi Bahan Ajar Rekam Medis dan Informasi Kesehatan*. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI.
- Ohkura, N., Nakakuki, Y., Taniguchi, M., Kanai, S., Nakayama, A., Ohnishi, K., Sakata, T., Nohira, T., Matsuda, J., Baba, K., & Atsumi, G. (2011). Xanthoangelols isolated from *Angelica keiskei* inhibit inflammatory-induced plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) production. *Biofactors*, 37: 455–461.
- Pandey, A., & Tripathi, S. (2014). Concept of standardization, extraction, and pre-phytochemical screening strategies for herbal drug. *J Pharmacogn Phytochem*, 2:115–9
- Pebriana, R. B., Lukitaningsih, E., dan Khasanah, S. M. (2017). Deklorofilasi Ekstrak Metanolik Daun Kenikir (*Cosmos caudatus* Kunth), Daun <engkudu (*Morinda citrifolia*), dan Daun Mangga (*Mangifera indica* L.) dengan Teknik Elektrokoagulasi. *Traditional Medicine Journal*, 22(3): 190-198
- Pertiwi, Dyah, R., Kristanto, J., Praptiwi, G. A. (2016). Uji Aktivitas Antibakteri Formulasi Gel Untuk Sariawan Dari Ekstrak Daun Saga (*Abrus precatorius* Linn.) Terhadap Bakteri *Staphylococcus aureus*. *Jurnal Ilmiah Manuntung*. Akademi Farmasi Samarinda. 2,(2): 244.
- Pramukanto Q, Edy DP, Siti S, Irmanida B, Latifah KD, Mia R. 2013. *Taman Terapi Mandiri: Diabetes Melitus (Jenis, Fungsi, Pengolahan Tanaman Obat, dan Rancangan Taman)*. Bogor (ID): IPB Press.
- Pranajaya, I. P. A., (2015). Uji Aktivitas Antioksidan Menggunakan Metode Deoksiribosa dan Penetapan Kandungan Fenolik Total pada Fraksi Etil Asetat Ekstrak Etanolik Daun Jambu Mete (*Anacardium occidentale* L.). *Skripsi*. Yogyakarta: Universitas Sanata Dharma.
- Prasetyo dan Inorih, I. (2013). *Pengelolaan Budidaya Tanaman Obat-Obatan (bahan Simplisia)*. Bengkulu: Badan Penerbitan Fakultas Pertanian UNIB.
- Quinones, D., & Ghaly, E. S. (2008). Formulation and characterization of nystatin gel. *Puerto Rico health sciences journal*, 27(1).
- Raharjo, M., Darwati, I., dan Shusena, A. (2006). Produksi dan Mutu Simplisia Purwoceng Berdasarkan Lingkungan Tumbuh dan Umur Tanaman. *Jurnal Bahan Alam Indonesia*, 5(1), 310-316.
- Rahmatika, A. 2017. Formulasi dan Uji Aktivitas Antioksidan Sediaan Krim Ekstrak Etanol 70% Daun Ashitaba (*Angelica keiskei* Koidz) dengan Setil Alkohol sebagai Stiffening Agent. Jakarta: Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan UIN Syarif Hidayatullah.
- Ramadhani, R. A., Riyadi, D. H. S., Triwibowo, B., & Kusumaningtyas, R. D. (2017). Review pemanfaatan design expert untuk optimasi komposisi campuran minyak nabati sebagai bahan baku sintesis biodiesel. *Jurnal Teknik Kimia Dan Lingkungan*, 1(1), 11–16.

- Rizki, F. S & Ferdinan, A. 2020. Uji Daya Hambat Antibakteri Salep Ekstrak Etanol Daun Pandan Hutan (*Freycinetia sessiliflora*) Terhadap Pertumbuhan Bakteri *Staphylococcus epidermidis*. *Jurnal Ilmiah Ibnu Sina*, 5(2): 376-386.
- Rochman, E. N., Sunarni, T., & Widodo, G. P. (2022). Aktivitas Analgetik dan Antiinflamasi Fraksi Daun Ashitaba (*Angelica keiskei* (Miq.) Koidz.) pada Tikus Jantan Galur Wistar dan Keamanannya terhadap Lambung. *Jurnal Farmasi Indonesia*, 19(1), 14–29.
- Rohman, M. D. Q. (2020). OPTIMASI HPMC DAN KARBOPOL DALAM FORMULASI SEDIAAN GEL ANTISEPTIK EKSTRAK DAUN BELUNTAS (*Pluchea indica* L.) DAN AKTIVITAS TERHADAP *Staphylococcus aureus*. *Jurnal Insan Farmasi*, 3(2): 331-334.
- Rompis, F., Yamlean, P. V. Y., & Lolo, W. A. (2019). Formulasi dan uji efektivitas antioksidan sediaan masker peel-off ekstrak etanol daun sesewanua (*Cleodendron Squamatum* vahl.). *Pharmacon*, 8(2), 388–396.
- Rowe, C. R., Sheskey, P. J & Quinn, M. E. (2009). *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 6 th Edition. London: Pharmaceutical Press.
- Rungsung, W., Ratha, K. K., Dutta, S., Dixit, A. K., Hazra, J. (2015). Secondary metabolites of plants in drugs discovery. *World J Pharm Res*, 4:604–613.
- Russel, J. J. (2000). Topical Therapy for Acne. *Am Fam Psychician*, 15(2) : 357-365.
- Saifuddin, A., Rahayu, V., dan Teruna, H., Y, 2011, Standarisasi Bahan Obat Alam. Graha Ilmu : Yogyakarta
- Salamah, N., Rozak, M., dan Al Abror, M. (2017). Pengaruh metode penyarian terhadap kadar alkaloid total daun jembirit (*Tabernaemontana sphaerocarpa*. BL) dengan metode spektrofotometri visibel. *Pharmaciana*, 7(1): 116.
- Sembiring, B & Manoi, F. (2011). Identifikasi Mutu Tanaman Ashitaba. *Bul. Littro*, 22(2): 180.
- Sembiring, B. B dan Manoi, F. (2011). IDENTIFIKASI MUTU TANAMAN ASHITABA. *Bul. Littro*, (22)2: 180-181.
- Shanti., Wathoni, N. & Mita, S. R. M. (2011)., Formulasi Sediaan Masker gel Antioksidan Dari Ekstrak Etanol Biji Belinjo. Bandung: Fakultas Farmasi, Universitas Padjajaran.
- Sibero, H. T., Putra, I.W.A., & Anggraini. (2019). Tatalaksana Terkini Acne Vulgaris. *JK Unila*, 3(2).
- Sugamoto, K., Matsusita, Y., Matsui, K., Kurogi, C., & Matsui, T. (2011). Synthesis and antibacterial Activity of Chalcone Bearing Prenyl or Geranyl Groups from *Angelica keiskei*. *Tetrahedron*, 67: 5350.
- Sulistyarini, I., Diah, A.S., dan Tony, A.W. (2020). Skrining Fitokimia Senyawa Metabolit Sekunder Batang Buah Naga (*Hylocereus Polyrhizus*). *Jurnal Ilmiah Cendekia Eksakta*. Vol 1 No 1, p. 56-61.
- Sumayyah, S & Salsabila, N. (2017). Obat Tradisional: Antara Khasiat dan Efek Sampingnya. *Majalah Farmasetika*, (2)5.
- Suryani, N., Mubarika, D. N., dan ismiarni, K. (2019). Pengembangan dan Evaluasi Stabilitas Formulasi Gel yang Mengandung Etil p-metoksisinamat. *Pharmaceutical and Biomedical Science Journal*, 1(1): 30-36.
- Sutaria, A. H., Masood, S., & Schlessinger, J.( 2022). Acne Vulgaris. Diakses pada

laman:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29083670/>, tanggal 15 Oktober 2022.

- Sutomo., Kiptiah, M., Nurmaidah., dan Arnida. (2021). Identifikasi Potensi Senyawa Antioksidan Dari Fraksi Etil Asetat Daun Mundar (*Garcinia Forbesii* King.) Asal Kalimantan Selatan. Prosiding Seminar Nasional Lingkungan Lahan Basah, 6(3).
- Tan, J., & Bhate, K. A. (2015). Global perspective on the epidemiology of acne. *Br J Dermatol*, 172(1):3–12.
- Tarakanita, D.N.S., Trisnu, S., dan Ahmad, J. (2019). Potensi Keberadaan Fitokimia Kamalaka (*Phyllanthus emblica*) Berdasarkan Perbedaan Ketinggian Tempat Tumbuh. *Jurnal Sylva Scientiae*. Vol 2 No 4, p. 645- 53.
- Tiwari, P., Kumar, B., Kaur, M., Kaur, G., & Kaur, H. (2011). Phytochemical screening and extraction: A review. *Int Pharm Sci*, 1:98–106
- Wahyuni, S., Vifta, R. L., dan Erwiyani, A. R. (2018). Kajian Aktivitas Antibakter Ekstrak Etanol Daun Jati Belanda (*Guazuma Ulmifolia* Lamk) Terhadap Pertumbuhan *Streptococcus mutans*. *Inovasi Teknik Kimia*, 3(1): 25-30.
- Wahyuni, W. T. ., Nurcholis, W., Batubara, I., sari, Y. W., & Anindya, W. (2022). *Kajian budi daya, Statistik Produksi, dan Pemanfaatan TEMU Hitam*. IPB Press.
- Wardani, A. K., Wahid, A. R., dan Astuti, Y. (2020). Uji Aktivitas Antimalaria in vitro dari Ekstrak Etanol Batang Tanaman Ashitaba (*Angelica keiskei* [Miq.] Koidz). *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 18(2): 202-206.
- Wasitaatmadja SM. Akne, Erupsi Akneiformis, Rosasea Rinofima. Dalam : Djuanda A, Hamzah M, Aisyah S, Wirasisya, D. G., Hajrin, W., & Muliastari, H. Aktivitas Antibakteri Ashitaba (*Angelica keiskei*) terhadap *Streptococcus mutans*. *Jurnal Kedokteran Unram*, 7(2): 18.
- Yan, H. M., Zhao, H. J., Guo, D. Y., Zhu, P. Q., Zhang, C. L., & Jiang, W. (2018). Gut microbiota alterations in moderate to severe acne vulgaris patients. *J Dermatol*, (10):1166-1171.
- Yusuf, A.L., Nurawaliah, E., dan Harun, N., (2017). Uji Efektivitas Gel Ekstrak Etanol Daun Kelor (*Moringa oleifera* L.) sebagai Antijamur *Malassezia furfur*. *Kartika: Jurnal Ilmiah Farmasi*, 5 (2):62-67.
- Zhang, C., Liu, D., & Gao, H. (2019). Kinetics, Physicochemical Properties, and Antioxidant Activities of *Angelica keiskei* Processed Under Four Drying Conditions. *LWT-Food Science and Technology*, 98(1), 349–357.
- Zhang, T., Sawada, K., Yamamoto, N., & Ashida, H., (2015). 4-Hydroxyderricin and xanthoangelol from Ashitaba (*Angelica keiskei*) suppress differentiation of preadipocytes to adipocytes via AMPK and MAPK pathways. *Mol Nutr Food Res*, 57: 1729–1740