



Formulasi Hidrogel Termosensitif Berbasis Kitosan Terkonjugasi Ekstrak Daun Jeruk Purut (*Citrus Hystrix* D.C.) sebagai Sediaan Anti-Jerawat

Lusiani Deince Sumule¹, Muh. Taufiqurrahman², Nurillahi Febria Leswana^{3*}

¹Departemen Farmasi, STIKES Dirgahayu Samarinda, Indonesia

²Departemen Farmakognosi, STIKES Dirgahayu Samarinda, Indonesia

³Departemen Kimia Organik, STIKES Dirgahayu Samarinda, Indonesia

*Email : muh.taufiqurrahman@gmail.com

(Submit 03/08/2026, Revisi 14/08/2026, Diterima 07/09/2026, Terbit 29/09/2026)

Abstrak

Jerawat (*Acne vulgaris*) merupakan gangguan kulit kronis yang umumnya dipicu oleh infeksi bakteri *Cutibacterium acnes* dan *Staphylococcus aureus*. Penggunaan antibiotik jangka panjang memicu resistensi, sehingga diperlukan alternatif bahan alam seperti ekstrak daun jeruk purut (*Citrus hystrix* D.C.) yang diformulasikan ke dalam sistem penghantaran modern berupa hidrogel termosensitif berbahan dasar kitosan. Penelitian ini bertujuan untuk memformulasikan hidrogel termosensitif ekstrak daun jeruk purut serta mengevaluasi karakteristik fisik dan aktivitas antibakterinya. Ekstrak diformulasikan dalam variasi konsentrasi 0%, 5%, 10%, 15%, dan 20%. Pengujian meliputi evaluasi fisik (organoleptis, homogenitas, pH, daya sebar, viskositas, stabilitas, dan uji termosensitif), uji aktivitas antibakteri dengan metode difusi sumuran, serta penentuan Konsentrasi Hambat Minimum (KHM) dan Konsentrasi Bunuh Minimum (KBM). Hasil evaluasi menunjukkan bahwa seluruh formula memenuhi persyaratan mutu fisik sediaan topikal yang stabil dan mengalami perubahan fase menjadi gel pada suhu tubuh. Formula dengan konsentrasi ekstrak 20% menunjukkan aktivitas antibakteri tertinggi terhadap *Cutibacterium acnes* dan *Staphylococcus aureus* dengan kategori daya hambat kuat, serta nilai KHM tercapai pada konsentrasi 20%. Namun, nilai KBM belum tercapai (KBM > 20%), mengindikasikan sediaan bersifat bakteriostatik. Disimpulkan bahwa hidrogel termosensitif berbasis kitosan dengan ekstrak daun jeruk purut berpotensi dikembangkan sebagai sediaan topikal anti-jerawat yang efektif dan stabil.

Kata Kunci: Antibakteri, *Cutibacterium acnes*, hidrogel termosensitif, kitosan, ekstrak daun jeruk purut.

Pendahuluan

Jerawat (*Acne vulgaris*) merupakan penyakit kulit yang umum terjadi dan sering dikeluhkan oleh masyarakat. Penyakit ini biasanya muncul pada daerah wajah, punggung, bahu, dada, dan lengan atas, yang umumnya dipicu oleh infeksi bakteri *Cutibacterium acnes* dan *Staphylococcus aureus*, serta akumulasi kotoran maupun bahan kimia lainnya [1]. Pengobatan jerawat secara klinis umumnya menggunakan antibiotik topikal, seperti klindamisin, untuk menghambat laju pertumbuhan bakteri patogen tersebut [2]. Namun, penggunaan antibiotik secara terus-menerus dapat meningkatkan risiko resistensi bakteri sehingga efektivitas terapi menjadi berkurang [3]. Kondisi ini mendorong perlunya pengembangan bahan alam sebagai alternatif agen antibakteri, mengingat tingginya keanekaragaman hayati tanaman di Indonesia yang telah lama dimanfaatkan oleh masyarakat untuk tujuan pengobatan tradisional dan perawatan kosmetik [4].

Salah satu bahan alam yang potensial adalah ekstrak daun jeruk purut (*Citrus hystrix* D.C.). Tanaman ini diketahui mengandung berbagai metabolit sekunder, antara lain flavonoid, alkaloid, saponin, tanin, triterpenoid, dan minyak atsiri yang memiliki aktivitas antibakteri [5]. Senyawa-senyawa bioaktif tersebut mampu menghambat pertumbuhan bakteri melalui berbagai mekanisme yang bersinergi, seperti merusak integritas membran sel, mengganggu sintesis protein, dan menghambat pembentukan dinding sel bakteri [6]. Beberapa penelitian membuktikan bahwa ekstrak etanol 96% daun jeruk purut memiliki aktivitas antibakteri terhadap *Cutibacterium acnes* dan *Staphylococcus aureus* dengan luas zona hambat yang dikategorikan sedang hingga kuat [7]. Penelitian lain juga mengonfirmasi bahwa kandungan aktif dalam jeruk purut sangat efektif memicu lisis pada sel bakteri penyebab masalah kulit [8].

Meskipun memiliki efektivitas yang baik, penetrasi zat aktif berbahan alam pada kulit seringkali kurang optimal. Untuk meningkatkan efektivitas penghantaran zat aktif tersebut, ekstrak daun jeruk purut perlu diformulasikan ke dalam sistem penghantaran modern berupa hidrogel termosensitif [9]. Hidrogel termosensitif memiliki kemampuan cerdas untuk berubah dari bentuk larutan (sol) menjadi gel padat pada rentang suhu tubuh (suhu fisiologis) [10]. Transformasi fase ini mampu meningkatkan waktu kontak (waktu retensi) sediaan dengan permukaan kulit, mencegah sediaan meleleh, serta memberikan pelepasan zat aktif secara bertahap dan terkontrol [11].

Dalam pengembangannya, hidrogel termosensitif dapat diformulasikan menggunakan kombinasi polimer pendukung, seperti kitosan, *Hydroxypropyl Methylcellulose* (HPMC), dan Poloxamer. Kitosan merupakan polimer alami yang diperoleh dari kitin melalui proses deasetilasi [12]. Penggunaan kitosan sangat direkomendasikan karena memiliki sifat biokompatibel, *biodegradable*, tidak toksik, serta mampu membentuk matriks hidrogel yang stabil [13]. Sebagai senyawa basa lemah yang memiliki gugus amino reaktif bermuatan positif, kitosan mampu berinteraksi dengan dinding sel bakteri yang bermuatan negatif. Hal ini membuat kitosan tidak hanya bertindak sebagai matriks penghantar, tetapi juga memberikan aktivitas antimikroba intrinsik yang dapat menghasilkan efek sinergis dengan ekstrak daun jeruk purut [14]. Selain itu, penambahan polimer penstabil seperti HPMC berfungsi sebagai

agen pengental (*gelling agent*) untuk memperbaiki viskositas dan karakteristik mekanik gel yang dihasilkan [15].

Kombinasi ekstrak daun jeruk purut dengan matriks hidrogel termosensitif berbasis kitosan diharapkan dapat menghasilkan sediaan topikal dengan stabilitas fisik yang baik, pelepasan zat aktif yang lebih terkontrol, serta aktivitas antibakteri yang optimal. Berdasarkan latar belakang tersebut, penelitian ini bertujuan memformulasikan hidrogel termosensitif berbasis kitosan yang mengandung ekstrak etanol daun jeruk purut (*Citrus hystrix* D.C.) serta mengevaluasi karakteristik fisik dan aktivitas antibakterinya terhadap *Cutibacterium acnes* dan *Staphylococcus aureus*. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah mengenai potensi hidrogel termosensitif berbahan alam sebagai alternatif sediaan anti-jerawat yang efektif, aman, dan memiliki mutu yang baik.

Metode

Alat

Alat untuk ekstraksi terdiri dari: aluminium foil, blender, cawan penguap chamber maserasi, corong, erlenmeyer, labu evaporator labu ukur, pipet, spatula, timbangan analitik (Ohaus®), dan alat-alat gelas standar laboratorium. Alat untuk uji zona hambat bakteri terdiri dari: autoclaf, batang L, cawan petri (Pyrex®), erlenmeyer, gelas ukur, Hot plate, Inkubator (LabTech®), Jangka sorong, jarum ose, kapas steril, Laminar Air Flow (Coalca®), lampu spiritus, Lemari pendingin, Magnetic stirer, mikropipet (Joan®) dan tip, pinset, spatula, tabung reaksi, vortex. Alat untuk pembuatan sediaan hydrogel terdiri dari: Erlenmeyer, Gelas ukur, Hot plate, Homogenizer, Mortir dan lumpang, Timbangan analitik

Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini meliputi daun jeruk purut (*Citrus hystrix* D.C.), etanol 96%, kitosan, Poloxamer 188, Hydroxypropyl Methylcellulose (HPMC), asam asetat 1%, akuabidest steril, Dimethyl Sulfoxide (DMSO), *Nutrient Agar* (NA), Mueller Hinton Agar (MHA), Nutrient Broth (NB), NaCl fisiologis 0,9%, larutan McFarland 0,5, klindamisin fosfat 1% sebagai kontrol positif, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Cutibacterium acnes* ATCC 11827, serta reagen untuk skrining fitokimia yang terdiri atas pereaksi Mayer, Dragendorff, FeCl_3 1%, serbuk magnesium, HCl pekat, H_2SO_4 pekat, kloroform, anhidrida asetat.

Prosedur Rinci

Pembuatan Serbuk Simplisia Daun Jeruk Purut

Sebanyak 3 kg daun jeruk purut disortasi basah terlebih dahulu untuk memisahkan bagian tanaman yang tidak diinginkan, daun yang digunakan pada sampel pembuatan simplisia ini adalah daun yang berwarna hijau, kemudian dicuci bersih dengan air mengalir dan tiriskan. Setelah penirisan dilakukan perajangan. Selanjutnya sampel dikeringkan dengan cara di angin-anginkan, setelah kering dilakukan sortasi kering tujuannya untuk memastikan sampel benar-benar kering. Simplisia yang sudah disortasi kering selanjutnya dihaluskan dengan blender dan diayak menggunakan ayakan mesh 40 untuk mendapatkan serbuk simplisia yang seragam [16].

Pembuatan Ekstrak Etanol Daun Jeruk Purut

Simplisia daun jeruk purut ditimbang sebanyak 100 g kemudian dimaserasi dengan pelarut etanol 96% sebanyak 1000 mL. Perendaman selama 7 hari dan dilakukan pengadukan selama 1× sehari (setiap hari), setelah 7 hari dilakukan perendaman kemudian disaring dan di filtrat. Kemudian ekstrak diuapkan dengan evaporator hingga didapat ekstrak kental [17].

Uji Bebas Alkohol

Uji bebas alkohol dilakukan dengan cara memasukkan ekstrak, asam asetat dan asam sulfat kedalam tabung kemudian dipanaskan. Hasil negatif alkohol menunjukkan tidak adanya bau ester yang khas dari etanol [18].

Skrining Fitokimia

Skrining fitokimia dilakukan untuk mengetahui kandungan metabolit sekunder ekstrak etanol daun jeruk purut meliputi alkaloid, flavonoid, saponin, triterpenoid, steroid, dan tanin [19].

Pembuatan Sediaan Termosensitive Hydrogel

Rancangan Formula Sediaan Gel

Hidrogel termosensitif diformulasikan menggunakan Poloxamer 188 sebagai polimer termosensitif, HPMC sebagai pembentuk dan penstabil gel, serta kitosan untuk meningkatkan daya lekat dan memberikan efek antibakteri. Ekstrak daun jeruk purut digunakan sebagai zat aktif anti-jerawat. Kitosan memiliki sifat biokompatibel dan biodegradable yang mendukung aplikasi topikal. Poloxamer 188 membentuk gel secara reversibel pada suhu tubuh, sedangkan HPMC meningkatkan viskositas, stabilitas, dan membantu mengontrol pelepasan zat aktif [20].

Pembuatan Formula Termosensitive Hydrogel

Poloxamer 188 dilarutkan dalam aquabidest dingin dan disimpan pada suhu 4°C selama 24 jam. HPMC didispersikan dalam aquabidest panas, sedangkan kitosan dilarutkan menggunakan asam asetat 1%. Selanjutnya seluruh komponen dicampurkan dengan ekstrak daun jeruk purut hingga homogen dan disimpan pada suhu 8°C sebelum dilakukan pengujian [23].

Pengujian Karakteristik Termosensitive Hydrogel

Pengujian karakteristik sediaan *thermosensitive hydrogel* dilakukan melalui serangkaian evaluasi fisik. Evaluasi diawali dengan uji organoleptis yang meliputi pengamatan terhadap bentuk, warna, aroma, dan tekstur sediaan. Selanjutnya, pengukuran pH dilakukan menggunakan pH meter yang telah dikalibrasi [21]. Pada uji daya sebar, sebanyak 0,5 g sediaan diuji di atas kaca objek dengan penambahan beban secara bertahap hingga diperoleh diameter penyebaran [21]. Kekentalan sediaan kemudian diukur melalui uji viskositas menggunakan viskometer Brookfield pada suhu ruang dengan kecepatan putaran 60 RPM.

Untuk mengetahui karakteristik respons sediaan terhadap suhu tubuh, dilakukan uji termosensitivitas (*Sol Gel Transition Temperature*) yang bertujuan melihat perubahan fase dari sol menjadi gel pada suhu $37\pm0,5^{\circ}\text{C}$ beserta waktu gelasinya [23]. Selain itu, homogenitas sediaan turut diamati secara mikroskopis guna memastikan ketercampuran bahan penyusun dan mengetahui tidak adanya partikel kasar atau gumpalan. Terakhir, uji stabilitas sediaan dilakukan menggunakan metode *cycling test* selama 6 siklus pada suhu 4°C dan 40°C , dengan mengevaluasi ada atau tidaknya perubahan warna, bau, maupun tekstur selama masa penyimpanan [22].

Uji Aktivitas Anti-Jerawat Ekstrak Etanol Tanaman Daun Jeruk Purut

Sterilisasi Alat dan Bahan

Sterilisasi dilakukan menggunakan autoklaf suhu 121°C selama 15 menit. Area kerja disterilkan menggunakan UV dan alkohol 70% [24].

Prosedur Kerja

Prosedur kerja diawali dengan pembuatan sediaan uji, di mana ekstrak daun jeruk purut didispersikan ke dalam hidrogel dengan variasi konsentrasi 5%, 10%, 15%, dan 20%. Sebagai pembanding, digunakan klindamisin 1% sebagai kontrol positif, sedangkan basis hidrogel tanpa ekstrak digunakan sebagai kontrol negatif. Selanjutnya, media uji disiapkan dengan melarutkan Nutrient Agar (NA) ke dalam aquabidest, yang kemudian disterilkan menggunakan autoklaf sebelum dituangkan ke dalam cawan petri [24]. Untuk penyiapan mikroorganisme uji, bakteri *Staphylococcus aureus* dan *Cutibacterium acnes* diremajakan pada media NA dan diinkubasi selama 24 jam pada suhu 37°C . Bakteri tersebut kemudian diidentifikasi melalui pewarnaan Gram dan diamati secara mikroskopis pada perbesaran 1000 $\times$.

Memasuki tahap perlakuan, penanaman bakteri dilakukan dengan menginokulasikan sebanyak 100 μL suspensi bakteri ke atas media NA. Pada media tersebut kemudian dibuat sumuran sebagai tempat untuk mengaplikasikan masing-masing sediaan uji. Selanjutnya, penentuan Konsentrasi Hambat Minimum (KHM) diuji menggunakan metode dilusi cair dengan variasi konsentrasi ekstrak yang sama (5%, 10%, 15%, dan 20%). Konsentrasi terendah yang masih mampu menghambat pertumbuhan bakteri secara visual ditetapkan sebagai nilai KHM [25]. Terakhir, untuk penentuan Konsentrasi Bunuh Minimum (KBM), hasil dilusi tersebut ditanam kembali pada media Nutrient Agar. Konsentrasi terendah yang mampu membunuh bakteri secara total, yang ditandai dengan tidak adanya pertumbuhan koloni pada media, ditetapkan sebagai KBM [25].

Hasil

Pembuatan Simplisia

Tabel 1 Hasil pembuatan simplisia Daun Jeruk Purut

Proses	Hasil
Pengumpulan bahan daun jeruk purut	5kg
Berat daun jeruk purut setelah proses pengeringan	3kg
Berat simplisia daun jeruk purut setelah proses penghalusan	1kg

Pembuatan Ekstrak Etanol Daun Jeruk Purut

Serbuk kering ditimbang 250 gram dan diekstraksi dengan menggunakan metode maserasi dan menggunakan pelarut etanol 96% dengan perbandingan 1:10 yaitu 250g dalam 2500mL. Maserasi dilakukan dengan cara merendam simplisia daun jeruk purut selama lima hari dan remaserasi dua hari dengan sesekali pengadukan. Lalu di saring menggunakan saringan teh dan selanjutnya menggunakan kertas saring. Hasil maserasi (maserat) tersebut di kentalkan menggunakan alat *vacum rotary evaporator* sehingga didapatkan ekstrak kental sebanyak 18,86 gram.

Tabel 2 Hasil rendemen simplisia

Berat Simplisia	Volume Pelarut	Berat Ekstrak	Hasil
250g	2500 mL	18,86g	7,5 %

Berdasarkan Tabel 2, dari 250 g simplisia diperoleh ekstrak kental sebanyak 18,86 g dengan rendemen sebesar 7,5%. Nilai rendemen menunjukkan jumlah ekstrak yang berhasil diperoleh dari proses ekstraksi. Besarnya rendemen dipengaruhi oleh jenis pelarut, metode ekstraksi, ukuran partikel simplisia, dan kandungan senyawa yang dapat larut dalam pelarut yang digunakan.

Hasil Skrining Fitokimia Ekstrak Daun Jeruk Purut

Skrining fitokimia adalah metode penelitian kualitatif dan kuantitatif untuk mengidentifikasi ada atau tidaknya senyawa-senyawa metabolit sekunder yang terdapat pada tanaman. Pada penelitian ini dilakukan identifikasi fitokimia pada 6 golongan metabolit sekunder yaitu meliputi alkaloid, tanin, flavanoid, saponin, steroid, dan bebas alkohol.

Tabel 3 Hasil skrining fitokimia ekstrak daun jeruk purut

Uji	Preaksi	Pengamatan	Hasil
Alkaloid	HCl + Dragendoroff	Endapan jingga	+
Tanin	Aquadest + FeCl ₃	Hijau kehitaman	+
Flavanoid	Etanol + Mg+HCl	Merah tua	+
Saponin	H ₂ O + HCl 2N	berbusah	+
Steroid	As. Asetat + As. Sulfat	kehijauan	-
	Pekat		
Bebas alkohol	As. Asetat + As. Sulfat	Tidak berbau ester	+

Berdasarkan hasil skrining fitokimia pada Tabel 4.3, ekstrak daun jeruk purut positif mengandung alkaloid, tanin, flavonoid, dan saponin, sedangkan steroid tidak terdeteksi. Keberadaan metabolit sekunder tersebut ditunjukkan oleh terbentuknya endapan jingga pada uji alkaloid, warna hijau kehitaman pada uji tanin, warna merah tua pada uji flavonoid, serta busa stabil pada uji saponin. Hasil ini sejalan dengan penelitian yang melaporkan bahwa daun jeruk purut mengandung alkaloid, flavonoid, saponin, dan tanin yang berpotensi memberikan aktivitas antibakteri.

Tabel 4 Hasil Uji Organoleptis

Formula	Konsistensi	Warna	Aroma
F ₀	Semi padat	Bening	Tidak ada aroma
F ₁	Semi padat	kekuningan	Aroma ekstrak
F ₂	Semi padat	Kuning kehijauan	Aroma ekstrak
F ₃	Semi padat	Hijau	Aroma ekstrak
F ₄	Semi padat	Hijau pekat	Aroma ekstrak

Hasil uji organoleptis menunjukkan kelima formula mempunyai tekstur semi padat, warna hijau dan bau khas ekstrak daun jeruk purut.

Tabel 5 Hasil Uji Homogenitas

Formula	Uji Organoleptis	Keterangan
F ₀	Homogen	Sesuai standar
F ₁	Homogen	Sesuai standar
F ₂	Homogen	Sesuai standar
F ₃	Homogen	Sesuai standar
F ₄	Homogen	Sesuai standar

sediaan gel yang dibuat. pada F₀, F₁, F₂, F₃, dan F₄ menunjukkan bahwa kelima formula tercampur dengan baik, sediaan tetap homogen, tidak terdapat partikel kecil dan tidak ada yang menggumpal. Sediaan yang homogen akan memberikan kualitas yang baik karena menunjukkan bahwa zat aktif tersebar merata dalam bahan dasar sehingga setiap bagian sediaan mengandung zat aktif dalam jumlah yang sama

Tabel 6 Hasil Uji pH

Formula	Nilai pH	Keterangan
F ₀	5,5	Sesuai standar
F ₁	5,7	Sesuai standar
F ₂	6	Sesuai standar
F ₃	6,2	Sesuai standar
F ₄	6,4	Sesuai standar

Uji pH dilakukan untuk melihat kesesuaian pH sediaan dengan pH kulit, dengan tujuan mencegah potensi iritasi pada kulit. Rentang nilai pH sediaan yang aman sesuai dengan pH kulit yaitu antara 4,5-6,5. Nilai pH menjadi faktor dalam stabilitas sediaan, yang dimana perubahan signifikan pada nilai pH dapat menunjukkan ketidakstabilan sediaan selama penyimpanan. Hasil dari kelima formulasi ini menunjukkan bahwa pH pada kelima formula sudah memenuhi standar.

Tabel 7 Hasil Uji Daya Sebar

Formula	Nilai Daya Sebar	Keterangan
F ₀	5 cm	Sesuai standar
F ₁	5,8 cm	Sesuai standar
F ₂	6 cm	Sesuai standar
F ₃	6,5 cm	Sesuai standar
F ₄	6,8 cm	Sesuai standar

Uji daya sebar dilakukan dengan tujuan untuk melihat seberapa baik kemampuan sediaan hidrogel menyebar saat dioleskan ke permukaan kulit (Thomas *et al.*,2023). Sediaan dengan daya sebar yang baik akan memberikan efek terapi yang diinginkan dan lebih efektif karena dapat menyebarkan zat aktif dengan mudah dan dengan cepat. Untuk nilai daya sebar yaitu 5-7cm. Kelima formulasi di atas memenuhi standar uji daya sebar.

Tabel 8 Hasil Uji Stabilitas

Formula	Warna	Keterangan
F ₀	Tidak berubah warna	Sesuai standar
F ₁	Tidak berubah warna	Sesuai standar
F ₂	Tidak berubah warna	Sesuai standar
F ₃	Tidak berubah warna	Sesuai standar
F ₄	Tidak berubah warna	Sesuai standar

Cycling test dilakukan dengan tujuan untuk melihat kestabilan fisik sediaan *hydrogel thermosensitif* selama 6 siklus. Metode *cycling test* merupakan salah satu pengujian stabilitas sebagai simulasi adanya perubahan suhu (panas dan dingin) pada setiap tahun bahkan setiap hari. *Cycling test* dilakukan dengan menyimpan sampel pada suhu 4°C selama 24 jam kemudian dipindahkan kedalam oven pada suhu 40°C selama 24 jam. Perlakuan ini adalah 1 siklus.

Tabel 9 Hasil Uji Viskositas

Formula	Nilai viskositas	Keterangan
F ₀	2100 cP	Memenuhi Standar
F ₁	2321 cP	Memenuhi Standar
F ₂	2400 cP	Memenuhi Standar
F ₃	2600 cP	Memenuhi Standar
F ₄	2750 cP	Memenuhi Standar

Uji viskositas dilakukan untuk mengukur kekentalan (*viscosity*) dari sediaan, yang mencerminkan resistensi dari suatu cairan untuk mengalir. Hasil yang diperoleh, pada F₀, F₁, F₂, F₃, dan F₄ masih masuk dalam standar hidrogel yang baik sesuai dengan SNI 16-4399-1996 yaitu 2.000-50.000 cP. Viskositas dapat mempengaruhi hasil dari daya sebar . Semakin tinggi nilai viskositas, maka daya sebar akan semakin kecil.

Tabel 10 Hasil Uji Termosensitif

Formulasi	Bentuk sediaan	Keterangan
F ₀	Tidak berubah warna	Memenuhi standar
F ₁	Tidak berubah warna	Memenuhi standar
F ₂	Tidak berubah warna	Memenuhi standar
F ₃	Tidak berubah warna	Memenuhi standar
F ₄	Tidak berubah warna	Memenuhu standar

Hasil uji termosensitif menunjukkan bahwa sediaan hidrogel mengalami perubahan fase dari bentuk sol menjadi gel pada suhu mendekati suhu fisiologis tubuh. Perubahan tersebut menunjukkan bahwa formulasi memiliki kemampuan membentuk gel secara in

situ, sehingga sediaan mudah diaplikasikan saat masih cair dan akan membentuk gel setelah kontak dengan suhu tubuh. Sifat termosensitif ini dapat meningkatkan waktu kontak sediaan pada lokasi aplikasi, memperpanjang pelepasan zat aktif, serta meningkatkan efektivitas terapi topikal

Pengujian antibakteri dari ekstrak etanol Daun Kokang

Tabel 12 Hasil Pewarnaan Gram

No	Bakteri	Warna	Bentuk	Gram Bakteri
1	<i>Cutibacterium acnes</i>	Biru	Bulat	Positif
2	<i>Staphylococcus aureus</i>	Merah	Tabung	Negatif

Bakteri dengan gram positif akan tampak berwarna biru hal ini dikarenakan lapisan peptidoglikan bakteri yang tebal sehingga warna akan tertinggal di lapisan tersebut. Sementara bakteri dengan gram negatif akan terlihat berwarna merah dibawah mikroskop. Hal ini terjadi akibat lapisan peptidoglikan bakteri yang tipis. Sehingga larutan lugol dapat menghilangkan pewarna kristal violet pada bakteri dan digantikan dengan warna merah yang didapat dari pewarna safranin. Identifikasi gram bakteri penting dilakukan untuk mengetahui jenis bakteri, morfologi, dan sebagai acuan pemilihan antibiotik definitif yang tepat.

Uji aktivitas antibakteri

Tabel 13 Rerata diameter zona hambat terhadap bakteri *Cutibacterium acnes*

Perlakuan	Diameter Zona Hambat (mm)				Kategori daya hambat
	P ₁	P ₂	P ₃	Rerata±SD	
K-	0	0	0	0±0	Tidak ada daya hambat
K+	12,27	16,8	14,69	14,58±2,2	Kuat
K1	9,72	8,67	10,95	9,78±1,1	Sedang
K2	10,74	10,85	11,72	11,11±0,52	Kuat
K3	8,75	12,33	11,75	10,94±1,8	Sedang
K4	11,04	14,44	12,56	12,68±1,7	Kuat

Tabel 14 Rerata diameter zona hambat terhadap bakteri *Staphylococcus aureus*

Perlakuan	Diameter Zona Hambat (mm)				Kategori daya hambat
	P ₁	P ₂	P ₃	Rerata±SD	
K-	0	0	0	0±0	Tidak ada daya hambat
K+	16,94	18,28	18,35	17,85±0,79	Kuat
K1	4,37	11,37	8,81	8,18±3,5	Sedang
K2	8,58	10,73	11,06	10,12±1,4	Sedang
K3	10,23	10,85	11,76	10,94±0,76	Sedang
K4	10,62	11,79	11,05	11,15±0,58	Kuat

Keterangan K- : Kontrol negatif (DMSO 1%)
 K+ : Kontrol positif (Klindamisin Fosfat 1%)
 K1 : Konsentrasi ekstrak etanol daun jeruk purut 5%
 K2 : Konsentrasi ekstrak etanol daun jeruk purut 10%
 K3 : Konsentrasi ekstrak etanol daun jeruk purut 15%
 K4 : Konsentrasi ekstrak etanol daun jeruk purut 20%
 P1 : Pengulangan ke-1
 P2 : Pengulangan ke-2
 P3 : Pengulangan ke-3
 P4 : Pengulangan ke-4

Uji Statistik

Tabel 15 Uji Normalitas Homogenitas data diameter zona hambat pada bakteri *Cutibacterium acnes*

Pengulangan	Perlakuan	Uji Shapiro-wilk (Sig)	Keterangan
3	K+	0,925	Terdistribusi normal
3	K1	0,913	Terdistribusi normal
3	K2	0,196	Terdistribusi normal
3	K3	0,289	Terdistribusi normal
3	K4	0,883	Terdistribusi normal

Keterangan K- : Kontrol negatif (DMSO 1%)

K+ : Kontrol positif (Klindamisin Fosfat 1%)

K1 : Konsentrasi ekstrak etanol daun jeruk purut 5%

K2 : Konsentrasi ekstrak etanol daun jeruk purut 10%

K3 : Konsentrasi ekstrak etanol daun jeruk purut 15%

K4 : Konsentrasi ekstrak etanol daun jeruk purut 20%

Berdasarkan hasil uji normalitas yang disajikan pada Tabel menggunakan metode *Shapiro-Wilk*, diperoleh nilai signifikansi (Sig,) pada masing-masing kelompok perlakuan lebih besar dari 0,05, Uji normalitas dilakukan untuk mengetahui apakah data yang diperoleh mengikuti distribusi normal atau tidak, Data dapat dikatakan berdistribusi normal apabila memiliki nilai signifikansi (Sig,) > 0,05, Hasil pengujian menunjukkan bahwa seluruh data penelitian memenuhi kriteria tersebut, sehingga dapat dinyatakan bahwa data berdistribusi normal, Dengan demikian, asumsi normalitas telah terpenuhi dan data dapat digunakan untuk analisis statistik lebih lanjut

Tabel 16 Uji Normalitas Homogenitas pada bakteri *Staphylococcus aureus*

Pengulangan	Perlakuan	Shapiro-wilk (Sig)	Keterangan
3	K+	0,084	Terdistribusi normal
3	K1	0,706	Terdistribusi normal
3	K2	0,235	Terdistribusi normal
3	K3	0,792	Terdistribusi normal
3	K4	0,710	Terdistribusi normal

Keterangan K- : Kontrol negatif (DMSO 1%) K+ : Kontrol positif (Klindamisin Fosfat 1%)
 K1 : Konsentrasi ekstrak etanol daun jeruk purut
 K2 : Konsentrasi ekstrak etanol daun jeruk purut 10%
 K3 : Konsentrasi ekstrak etanol daun jeruk purut 15%
 K4 : Konsentrasi ekstrak etanol daun jeruk purut 20%

Tabel 17 Hasil uji *Post-hos LDS*, Perbedaan diameter zona terhadap *Cutibacterium acne*

Kelompok	Perlakuan	P value/sig,	Keterangan
K1	K2	0,311	Tidak signifikan
	K3	0,371	Tidak signifikan
	K4*	0,039	Signifikan
	K+*	0,002	Signifikan
K2	K1	0,311	Tidak signifikan
	K3	0,900	Tidak signifikan
	K4	0,231	Tidak signifikan
	K+*	0,016	Signifikan
K3	K1	0,371	Tidak signifikan
	K2	0,900	Tidak signifikan
	K4	0,190	Tidak signifikan
	K+*	0,013	Signifikan
K4	K1*	0,039	Signifikan
	K2*	0,031	Signifikan
	K3*	0,050	Signifikan
	K+*	0,053	Signifikan
K+	K1*	0,002	Signifikan
	K2*	0,016	Signifikan
	K3*	0,013	Signifikan
	K4*	0,053	Signifikan

Keterangan K- : Kontrol negatif (DMSO 1%)
 K+ : Kontrol positif (Klindamisin Fosfat 1%)
 K1 : Konsentrasi ekstrak etanol daun jeruk purut 5%
 K2 : Konsentrasi ekstrak etanol daun jeruk purut 10%
 K3 : Konsentrasi ekstrak etanol daun jeruk purut 15%
 K4 : Konsentrasi ekstrak etanol daun jeruk purut 20%
 (*) : Berpengaruh signifikan

Tabel 18 Hasil uji *Post-hos LDS*, Perbedaan diameter zona hambat terhadap *Staphylococcus aureus*

Kelompok	Perlakuan	P value/sig,	Keterangan
K1	K2	0,311	Tidak signifikan
	K3	0,371	Tidak signifikan
	K4*	0,039	Signifikan
	K+*	0,002	Signifikan
K2	K1	0,311	Tidak signifikan
	K3	0,900	Tidak signifikan
	K4	0,231	Tidak signifikan
	K+*	0,016	Signifikan
K3	K1	0,371	Tidak signifikan
	K2	0,900	Tidak signifikan
	K4	0,190	Tidak signifikan
	K+*	0,013	Signifikan
K4	K1*	0,039	Signifikan
	K2*	0,031	Signifikan
	K3*	0,050	Signifikan
	K+*	0,053	Signifikan
K+	K1*	0,002	Signifikan
	K2*	0,016	Signifikan
	K3*	0,013	Signifikan
	K4*	0,053	Signifikan

Keterangan K- : Kontrol negatif (DMSO 1%)

K+ : Kontrol positif (Klindamisin Fosfat 1%)

K1 : Konsentrasi ekstrak etanol daun jeruk purut 5%

K2 : Konsentrasi ekstrak etanol daun jeruk purut 10%

K3 : Konsentrasi ekstrak etanol daun jeruk purut 15%

K4 : Konsentrasi ekstrak etanol daun jeruk purut 20%

(*) : Berpengaruh signifikan

Penentuan Konsentrasi Hambat Minimum (KHM) dilakukan dengan mengamati tingkat kejernihan media cair. Hasil uji (Tabel 19) menunjukkan media tampak keruh pada konsentrasi 0% dan 5%, serta sedikit keruh pada konsentrasi 10% dan 15%, yang menandakan bakteri *C. acnes* masih tumbuh. Media tampak bening sempurna mulai pada konsentrasi 20%, sebanding dengan kontrol positif. Dengan demikian, nilai KHM ekstrak etanol daun jeruk purut terhadap *C. acnes* adalah 20%. Hambatan pertumbuhan ini disebabkan oleh akumulasi senyawa aktif seperti flavonoid, tanin, dan minyak atsiri (*sitronelal*) yang bekerja merusak integritas membran sel serta mengganggu metabolisme seluler bakteri.

Tabel 19 Hasil Uji Konsentrasi Hambat Minimum Pada Bakteri

Konsentrasi	Keterangan	
	<i>Cutibacterium acnes</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
0%	Keruh	Keruh
5%	Keruh	Keruh
10%	Sedikit keruh	Sedikit keruh
15%	Sedikit keruh	Sedikit keruh
20%	Bening	Bening
K +	Bening	Bening

Tabel 20 Hasil Uji Konsentrasi Bunuh Minimum Pada Bakteri

Konsentrasi	Koloni	
	<i>Cutibacterium acnes</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
0%	38	30
5%	13	23
10%	20	16
15%	9	12
20%	7	9

Pengujian Konsentrasi Bunuh Minimum (KBM) / *Minimum Bactericidal Concentration* (MBC) dilakukan dengan menghitung jumlah koloni *Cutibacterium acnes* dan *Staphylococcus aureus* yang tumbuh pada media agar pasca-inkubasi (Tabel 20). Hasil menunjukkan adanya penurunan jumlah koloni seiring peningkatan konsentrasi ekstrak. Hasil ini mengindikasikan bahwa ekstrak hingga konsentrasi 20% baru bersifat bakteristatik (menghambat pertumbuhan), belum bersifat bakterisidal (membunuh secara total).

Pembahasan

Berdasarkan hasil ekstraksi menggunakan metode maserasi, diperoleh ekstrak kental daun jeruk purut dengan nilai rendemen sebesar 7,5%. Besarnya perolehan rendemen ini dipengaruhi oleh beberapa faktor utama, yaitu jenis pelarut yang digunakan, metode ekstraksi, suhu, ukuran partikel simplisia, serta kandungan senyawa metabolit yang dapat larut dalam pelarut etanol [26]. Hasil skrining fitokimia membuktikan bahwa ekstrak tersebut positif mengandung senyawa alkaloid, tanin, flavonoid, dan saponin. Temuan ini sejalan dengan pustaka terdahulu yang melaporkan bahwa daun jeruk purut sangat kaya akan senyawa bioaktif tersebut, yang secara empiris maupun klinis terbukti mampu memberikan aktivitas antibakteri yang kuat [27].

Pada pengujian mutu fisik sediaan, seluruh formula hidrogel termosensitif (F0-F4) menunjukkan hasil yang homogen. Sediaan yang homogen memberikan jaminan kualitas yang baik, karena hal ini menunjukkan bahwa zat aktif telah tersebar secara merata ke seluruh matriks bahan dasar, sehingga setiap pengaplikasian akan memberikan dosis zat aktif yang sama [28]. Selain itu, nilai pH seluruh sediaan berada pada rentang 5,5 hingga 6,4. Nilai ini telah memenuhi standar pH kulit fisiologis yang aman, yaitu antara 4,5 hingga 6,5 [29]. Kesesuaian pH sangat penting untuk mencegah

timbulnya iritasi pada kulit pasien saat sediaan dioleskan [30]. Stabilitas pH juga menjadi faktor krusial, di mana perubahan pH yang signifikan dapat menjadi indikator awal terjadinya ketidakstabilan polimer pembentuk gel selama masa penyimpanan [31].

Uji daya sebar hidrogel menunjukkan hasil yang memenuhi persyaratan, yakni berada pada rentang 5–7 cm. Daya sebar yang optimal merupakan parameter penting karena sediaan yang mudah menyebar akan mempercepat pelepasan dan distribusi zat aktif di lokasi infeksi jerawat, sehingga efek terapi topikal menjadi lebih efektif [32]. Sementara itu, uji viskositas menunjukkan nilai antara 2100 hingga 2750 cP, yang telah sesuai dengan standar untuk sediaan semi padat. Viskositas mencerminkan tingkat resistensi cairan untuk mengalir dan memiliki korelasi negatif dengan daya sebar; di mana semakin tinggi nilai viskositas suatu sediaan, maka kemampuan daya sebar akan semakin kecil [33]. Terkait stabilitas, pengujian *cycling test* membuktikan bahwa sediaan tetap stabil dan tidak mengalami pemisahan fase atau perubahan warna selama 6 siklus pengujian, membuktikan keandalan matriks polimer dalam melindungi zat aktif dari fluktuasi suhu ekstrem [34].

Keunggulan utama formulasi ini terletak pada sifat termosensitifnya, yang dikonfirmasi melalui pengujian transisi *Sol-Gel*. Sediaan terbukti mampu mengalami perubahan fase secara *in situ* dari bentuk larutan (sol) menjadi gel padat pada rentang suhu fisiologis tubuh, suatu mekanisme yang utamanya diregulasi oleh polimer Poloxamer 188 [35]. Karakteristik ini sangat menguntungkan karena hidrogel mudah diaplikasikan saat masih berwujud cair, kemudian mengental seketika setelah menempel pada area kulit [36]. Sifat mukoadhesif dari penambahan kitosan secara signifikan meningkatkan waktu kontak sediaan, mencegah obat terbasuh, dan memberikan profil pelepasan zat aktif yang lebih terkontrol dan diperpanjang [37].

Pada pengujian antibakteri, nilai Konsentrasi Hambat Minimum (KHM) untuk *Cutibacterium acnes* dan *Staphylococcus aureus* berhasil dicapai pada konsentrasi ekstrak 20%. Hambatan laju pertumbuhan bakteri ini merupakan hasil dari akumulasi senyawa bioaktif, seperti flavonoid, tanin, dan komponen minyak atsiri dari daun jeruk purut [38]. Senyawa-senyawa tersebut mematikan sel bakteri dengan cara mendenaturasi protein intraseluler serta merusak integritas membran sel bakteri [39]. Meskipun demikian, evaluasi Konsentrasi Bunuh Minimum (KBM) memperlihatkan bahwa sediaan belum mampu mengeliminasi bakteri secara total. Hal ini menyimpulkan bahwa aktivitas antibakteri hidrogel ekstrak daun jeruk purut hingga batas konsentrasi 20% baru bersifat bakteristatik (menekan dan menghambat pertumbuhan), yang mana efek ini juga disokong oleh interaksi elektrostatis polimer kitosan yang merusak dinding sel bakteri patogen [40].

Kesimpulan

Berdasarkan hasil analisis data penelitian, dapat disimpulkan bahwa formulasi hidrogel termosensitif berbasis kitosan, Poloxamer 188, dan HPMC yang mengandung ekstrak etanol daun jeruk purut (*Citrus hystrix* D.C.) berhasil dibuat dan memenuhi seluruh persyaratan uji mutu fisik sediaan topikal. Keunggulan dari sediaan ini adalah sifat termosensitifnya yang mampu bertransisi dengan baik pada suhu tubuh serta memiliki kestabilan fisik yang teruji homogen. Formula hidrogel dengan konsentrasi

ekstrak 20% memberikan efektivitas antibakteri terbaik dengan daya hambat kategori kuat terhadap *Cutibacterium acnes* dan *Staphylococcus aureus*. Nilai Konsentrasi Hambat Minimum (KHM) untuk kedua bakteri uji tersebut juga optimal dicapai pada konsentrasi 20%. Namun demikian, penelitian ini memiliki kelemahan yakni nilai Konsentrasi Bunuh Minimum (KBM) belum tercapai (KBM > 20%), yang mengindikasikan bahwa sediaan hidrogel hingga batas konsentrasi 20% baru bekerja secara bakteriostatik (menghambat) dan belum bersifat bakterisidal mutlak (membunuh total). Secara keseluruhan, sediaan hidrogel termosensitif ini berpotensi besar untuk dikembangkan lebih lanjut sebagai terapi alternatif anti-jerawat berbahan alam dengan peningkatan konsentrasi di masa mendatang.

Daftar Pustaka

1. Pelczar MJ, Chan ECS. Dasar-Dasar Mikrobiologi (Jilid 2). Jakarta: UI Press; 2008.
2. Dian S, Sanjaya H, Irawan A, Novaryatiin S. Aktivitas Antibakteri Penyebab Jerawat Ekstrak Daun Sintok Lancang (*Cinnamomum javanicum* Blume) dari Kalimantan Tengah. *Jurnal Ilmu Kefarmasian*. 2023;4(2):273-277.
3. Jawetz E, Melnick JL, Adelberg EA. Mikrobiologi Kedokteran (Edisi 27). Jakarta: EGC; 2016.
4. Sapitri A, Asfianti V, Marbun ED. Pengelolaan Tanaman Herbal Menjadi Simplisia sebagai Obat Tradisional. *Jurnal Abdimas Mutiara*. 2022;3(1):94-102.
5. Rahman FA, Haniastuti T, Utami TW. Skrining fitokimia dan aktivitas antibakteri ekstrak etanol daun jeruk purut (*Citrus hystrix*) terhadap *Streptococcus mutans*. *Jurnal Kedokteran Gigi Universitas Padjadjaran*. 2019;31(1):25-31.
6. Ngajow M, Abidjulu J, Kamu VS. Pengaruh konsentrasi ekstrak daun pinang yaki (*Areca vestiaria*) terhadap daya hambat pertumbuhan bakteri *Staphylococcus aureus* secara in vitro. *Jurnal MIPA UNSRAT*. 2013;2(2):128-132.
7. Maimunah S, Raihana, Silalahi YCE. Aktivitas Antibakteri Ekstrak Daun Jeruk Purut (*Citrus hystrix* DC) Terhadap Bakteri *Staphylococcus aureus*. *Jurnal Pembelajaran Dan Biologi Nukleus*. 2020;6:129-138.
8. Setyawan E, Wibowo A, Bintoro A. Uji aktivitas antibakteri ekstrak daun jeruk purut (*Citrus hystrix*) terhadap pertumbuhan *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli*. *Jurnal Farmasi Sains dan Praktis*. 2018;4(1):18-25.
9. Saputro MR, Windhu Wardhana Y, Wathoni N. Stabilitas Hidrogel dalam Penghantaran Obat. *Majalah Farmasetika*. 2021;6(5):421.
10. Mursal ILP, Warsito AMP, Ariyanti DK, Susanti EI, Irma R. Review Article: Use of Chitosan Nanoparticles as New Drug Delivery. *Journal of Pharmaceutical and Sciences*. 2023;6(2):804–809.
11. Brambilla E, Locarno S, Gallo S, Orsini F, et al. Poloxamer-Based Hydrogel as Drug Delivery System: How Polymeric Excipients Influence the Chemical-Physical Properties. *Polymers*. 2022;14(17):3624.
12. Samudra AG, Ramadhani N, Lestari G, Nugroho BH. Formulasi Nanopartikel Kitosan Ekstrak Metanol Alga Laut Coklat (*Sargassum hystrix*) dengan Metode Gelas Jonik. *Jurnal Ilmiah Manuntung*. 2021;7(1):92-99.

13. Zulvianti PN, Lestari PM, Nining N. Review Komposit PatiKitosan: Perannya dalam Berbagai Sistem Penghantaran Obat. *Majalah Farmasetika*. 2022;7(1):18-38.
14. Haryanto. Pengaruh Kitosan terhadap Karakterisasi Hidrogel Film PVA untuk Aplikasi Pembalut Luka. *Techno (Jurnal Fakultas Teknik Universitas Muhammadiyah Purwokerto)*. 2021;22(2):177–184.
15. Wiyono AS, Lestari TP, Wardani VS. Pengaruh HPMC sebagai Gelling Agent pada Optimasi Formula Gel Ekstrak Kasar Bromelin Kulit Nanas (*Ananas comosus* L, Merr). *Jurnal Sintesis: Penelitian Sains, Terapan dan Analisisnya*. 2022;1(2).
16. Riyani C, Purnamasari N, Dhiu E. Metode Pengeringan Terhadap Proses Produksi Simplisia Akar Murbei (*Morus Alba Radix*) dan Akar Kuning (*Arcangelisia Flava Radix*). *Jurnal Ilmiah Pertanian Nasional*. 2022;5431:95–102.
17. Rosa D, Primiani CN, Bhagawan WS, Pujiati P. Rendemen ekstrak etanol daun genitri (*Elaeocarpus ganitrus*) dari Magetan. *Prosiding Seminar Nasional Program Studi Farmasi UNIPMA (SNAPFARMA)*. 2023;1(1):146-153.
18. Safitri L, Ulfa A, Marcellia S. Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Jantung Pisang Kepok (*Musa x Paradisiaca* L.) Terhadap Bakteri *Staphylococcus aureus*. *Jurnal Ilmiah Wahana Pendidikan*. 2023;9(6):270–278.
19. Ningsih AW, Nurrosyidah IH, Hisbiyah AY. Pengaruh Perbedaan Metode Ekstraksi Rimpang Kunyit (*Curcuma domestica*) terhadap Rendemen dan Skrining Fitokimia. *Journal of Pharmaceutical Care Anwar Medika*. 2020;2(2):96–104.
20. Wiyono AS, Lestari TP, Wardani VS. Pengaruh HPMC sebagai Gelling Agent pada Optimasi Formula Gel Ekstrak Kasar Bromelin Kulit Nanas (*Ananas comosus* L, Merr). *Jurnal Sintesis: Penelitian Sains, Terapan dan Analisisnya*. 2022;1(2).
21. Thomas NA, Tungadi R, Latif MS, Sukmawati ME. Pengaruh Konsentrasi Carbopol 940 Sebagai Gelling Agent Terhadap Stabilitas Fisik Sediaan Gel Lidah Buaya (*Aloe Vera*). *Indonesian Journal of Pharmaceutical Education*. 2023;3(2):316-324.
22. Slamet S, Anggun BD, Pambudi DB. Uji Stabilitas Fisik Formula Sediaan Gel Ekstrak Daun Kelor (*Moringa oleifera* Lamk.). *Jurnal Ilmiah Kesehatan*. 2020;8(2):115-123.
23. Brambilla E, Locarno S, Gallo S, Orsini F, et al. Poloxamer-Based Hydrogel as Drug Delivery System: How Polymeric Excipients Influence the Chemical-Physical Properties. *Polymers*. 2022;14(17):3624.
24. Pelczar MJ, Chan ECS. *Dasar-Dasar Mikrobiologi* (Jilid 2). Jakarta: UI Press; 2008.
25. Setyawan E, Wibowo A, Bintoro A. Uji aktivitas antibakteri ekstrak daun jeruk purut (*Citrus hystrix*) terhadap pertumbuhan *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli*. *Jurnal Farmasi Sains dan Praktis*. 2018;4(1):18-25.
26. Ningsih AW, Nurrosyidah IH, Hisbiyah AY. Pengaruh Perbedaan Metode Ekstraksi Rimpang Kunyit (*Curcuma domestica*) terhadap Rendemen dan Skrining Fitokimia. *Journal of Pharmaceutical Care Anwar Medika (J-PhAM)*. 2020;2(2):96–104.
27. Rahman FA, Haniastuti T, Utami TW. Skrining fitokimia dan aktivitas antibakteri ekstrak etanol daun jeruk purut (*Citrus hystrix*) terhadap *Streptococcus mutans*. *Jurnal Kedokteran Gigi Universitas Padjadjaran*. 2019;31(1):25-31.
28. Dominica D, Handayani D. Formulasi dan Evaluasi Sediaan Lotion dari Ekstrak Daun Lengkek (*Dimocarpus Longan*) sebagai Antioksidan. *Jurnal Farmasi dan Ilmu Kefarmasian Indonesia*. 2019;6(1):1-7.

29. Thomas NA, Tungadi R, Latif MS, Sukmawati ME. Pengaruh Konsentrasi Carbopol 940 Sebagai Gelling Agent Terhadap Stabilitas Fisik Sediaan Gel Lidah Buaya (Aloe Vera). *Indonesian Journal of Pharmaceutical Education*. 2023;3(2):316-324.
30. Slamet S, Anggun BD, Pambudi DB. Uji Stabilitas Fisik Formula Sediaan Gel Ekstrak Daun Kelor (*Moringa oleifera* Lamk.). *Jurnal Ilmiah Kesehatan*. 2020;8(2):115-123.
31. Agustiani FRT, Sjahid LR, Nursal FK. Kajian Literatur: Peranan Berbagai Jenis Polimer Sebagai Gelling Agent Terhadap Sifat Fisik Sediaan Gel. *Majalah Farmasetika*. 2022;7(4):270-287.
32. Wiyono AS, Lestari TP, Wardani VS. Pengaruh HPMC sebagai Gelling Agent pada Optimasi Formula Gel Ekstrak Kasar Bromelin Kulit Nanas (*Ananas comosus* L, Merr). *Jurnal Sintesis: Penelitian Sains, Terapan dan Analisisnya*. 2022;1(2).
33. Zulvianti PN, Lestari PM, Nining N. Review Komposit PatiKitosan: Perannya dalam Berbagai Sistem Penghantaran Obat. *Majalah Farmasetika*. 2022;7(1):18-38.
34. Saputro MR, Windhu Wardhana Y, Wathoni N. Stabilitas Hidrogel dalam Penghantaran Obat. *Majalah Farmasetika*. 2021;6(5):421.
35. Brambilla E, Locarno S, Gallo S, Orsini F, et al. Poloxamer-Based Hydrogel as Drug Delivery System: How Polymeric Excipients Influence the Chemical-Physical Properties. *Polymers*. 2022;14(17):3624.
36. Szalai B, Jójárt-Laczkovich O, Kovács A, Berkó S, Balogh GT, Katona G, Budai-Szűcs M. Design and Optimization of In Situ Gelling Mucoadhesive Eye Drops Containing Dexamethasone. *Gels*. 2022;8(9).
37. Mursal ILP, Warsito AMP, Ariyanti DK, Susanti EI, Irma R. Review Article: Use of Chitosan Nanoparticles as New Drug Delivery. *Journal of Pharmaceutical and Sciences*. 2023;6(2):804–809.
38. Dian S, Sanjaya H, Irawan A, Novaryatiin S. Aktivitas Antibakteri Penyebab Jerawat Ekstrak Daun Sintok Lancang (*Cinnamomum javanicum* Blume) dari Kalimantan Tengah. *Jurnal Ilmu Kefarmasian*. 2023;4(2):273-277.
39. Setyawan E, Wibowo A, Bintoro A. Uji aktivitas antibakteri ekstrak daun jeruk purut (*Citrus hystrix*) terhadap pertumbuhan *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli*. *Jurnal Farmasi Sains dan Praktis*. 2018;4(1):18-25.
40. Haryanto. Pengaruh Kitosan terhadap Karakterisasi Hidrogel Film PVA untuk Aplikasi Pembalut Luka. *Techno (Jurnal Fakultas Teknik Universitas Muhammadiyah Purwokerto)*. 2021;22(2):177–184.

