

Formulation and In Vivo Evaluation of the Anti-Aphthous Gel Containing Avocado (*Persea americana* Mill.) Leaf Extract in Wistar Rats

Formulasi dan Uji Aktivitas Gel Antisariawan Ekstrak Daun Alpukat (*Persea americana* Mill.) Secara *In vivo* Pada Tikus Putih

Taufik Septiyan Hidayat ^{a,b*}, Rosi Kustiani ^b, Gioamanda Dwi Sumarni ^b

^aProgram Studi D3 Farmasi, Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Holistik, Purwakarta, Indonesia.

^bProgram Studi Farmasi, Fakultas MIPA, Universitas Al Ghifari, Bandung, Indonesia.

*Corresponding author: Taufikseptiyan44@gmail.com

Abstract

Oral ulceration is a common disorder that causes pain and can interfere with daily activities. Avocado (*Persea americana* Mill.) leaves contain bioactive compounds that may support wound healing. This study optimized a gel formulation containing avocado leaf extract and evaluated its anti-ulcer activity in male Wistar rats. The extract was prepared by maceration with 96% ethanol and formulated into carbopol-based gels. Twenty-four rats were randomly allocated to four groups (n = 6): negative control, positive control, gel base, and the selected avocado leaf extract gel. Oral ulcers were induced with 50% acetic acid and evaluated macroscopically; one blinded tissue sample from each group was assessed histopathologically. Phytochemical screening detected alkaloids, flavonoids, tannins, saponins, and steroids/triterpenoids. The selected gel produced a higher macroscopic healing score than the negative control and gel-base groups on day 7, although the positive control showed the highest score. Histopathological observations supported improved epithelial regeneration in the selected-formula group. Kruskal–Wallis analysis showed a difference among groups ($p < 0.001$), and the prespecified comparison between the negative control and selected formula was significant ($p = 0.004$). These findings indicate that avocado leaf extract gel warrants further investigation as a topical candidate for oral-ulcer healing.

Keywords: Phytochemicals, oral mucosa, wound healing, topical preparation, aphthous ulcer

Abstrak

Sariawan atau ulkus mukosa oral merupakan gangguan yang sering menimbulkan nyeri dan menghambat aktivitas sehari-hari. Daun alpukat (*Persea americana* Mill.) mengandung senyawa bioaktif yang berpotensi mendukung penyembuhan luka. Penelitian ini bertujuan mengoptimasi formula gel ekstrak daun alpukat dan mengevaluasi aktivitas antisariawannya secara *in vivo* pada tikus putih jantan galur Wistar. Ekstrak diperoleh melalui maserasi menggunakan etanol 96% dan diformulasikan dalam gel berbasis karbopol. Sebanyak 24 ekor tikus dibagi secara acak menjadi empat kelompok (n = 6): kontrol negatif, kontrol positif, basis gel, dan gel ekstrak daun alpukat formula terpilih. Ulkus mukosa oral diinduksi menggunakan asam asetat 50% dan dievaluasi secara makroskopik; satu sampel jaringan yang dipilih secara tersamar dari setiap kelompok dievaluasi secara histopatologis. Skrining fitokimia mendeteksi alkaloid, flavonoid, tanin, saponin, serta steroid/triterpenoid. Pada hari ke-7, formula terpilih menghasilkan skor penyembuhan makroskopik lebih tinggi daripada kontrol negatif dan basis gel, meskipun kontrol positif menunjukkan skor tertinggi. Pengamatan histopatologis mendukung adanya regenerasi epitel yang lebih baik pada kelompok formula terpilih. Uji Kruskal–Wallis menunjukkan perbedaan antarkelompok ($p < 0,001$), sedangkan perbandingan antara kontrol negatif dan formula terpilih dengan uji Mann–Whitney menunjukkan perbedaan bermakna ($p = 0,004$). Hasil ini menunjukkan bahwa gel ekstrak daun alpukat layak diteliti lebih lanjut sebagai kandidat terapi topikal untuk penyembuhan ulkus oral.

Kata Kunci: Fitokimia, Mukosa Oral, Penyembuhan Luka, Sediaan Topikal, Ulkus Aftosa.



Copyright © 2020 The author(s). You are free to : **Share** (copy and redistribute the material in any medium or format) and **Adapt** (remix, transform, and build upon the material) under the following terms: **Attribution** — You must give appropriate credit, provide a link to the license, and indicate if changes were made. You may do so in any reasonable manner, but not in any way that suggests the licensor endorses you or your use; **NonCommercial** — You may not use the material for commercial purposes; **ShareAlike** — If you remix, transform, or build upon the material, you must distribute your contributions under the same license as the original. Content from this work may be used under the terms of the a [Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International \(CC BY-NC-SA 4.0\) License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)

Article History:

Received: 23/04/2026,
Revised: 29/07/2026,
Accepted: 29/07/2026,
Available Online: 08/08/2026.

QR access this Article



<https://doi.org/10.36490/journal-jps.com.v9i3.1688>

Pendahuluan

Ulkus mukosa oral merupakan masalah kesehatan yang dapat menimbulkan nyeri serta mengganggu makan, berbicara, dan kualitas hidup. Mukosa oral mempertahankan integritas jaringan dan membantu mengendalikan kolonisasi mikroorganisme; trauma, stres, dan disregulasi imun dapat memicu recurrent aphthous stomatitis (RAS), yang ditandai oleh lesi ulseratif berulang pada mukosa oral [1–3].

Penyembuhan ulkus dipengaruhi oleh keseimbangan respons inflamasi dan stres oksidatif. Peningkatan mediator inflamasi dan spesies oksigen reaktif dapat menghambat reepitelisasi [4]. Kortikosteroid topikal terutama digunakan untuk mengurangi inflamasi dan gejala; penggunaan yang tidak tepat atau berkepanjangan dapat meningkatkan risiko efek lokal, sehingga kandidat terapi pendamping yang aman dan mampu mendukung regenerasi jaringan masih diperlukan [5].

Daun alpukat (*Persea americana* Mill.) dilaporkan mengandung metabolit sekunder, termasuk flavonoid, saponin, dan tanin, yang berpotensi memberikan aktivitas antioksidan, antiinflamasi, dan antimikroba [6,7]. Namun, bukti yang tersedia lebih banyak berasal dari penelitian praklinis pada luka kulit atau pengujian nonklinis sehingga efektivitasnya pada ulkus mukosa oral belum dapat disimpulkan [8].

Formulasi dalam bentuk gel dipilih karena memiliki daya lekat yang baik, memberikan efek pendinginan, serta meningkatkan bioavailabilitas obat pada mukosa oral, namun kajian *in vivo* terkait efektivitas gel ekstrak daun alpukat sebagai antisariawan masih sangat terbatas [9]. Penelitian ini menjadi penting untuk dilakukan guna mengevaluasi aktivitas antisariawan ekstrak daun alpukat dalam sediaan gel secara *in vivo* pada tikus putih, sehingga dapat memberikan kontribusi ilmiah dalam pengembangan sediaan farmasi herbal topikal yang lebih efektif, aman, dan berbasis bukti ilmiah.

Metode penelitian

Jenis Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorik yang mengevaluasi aktivitas gel ekstrak daun alpukat (*Persea americana* Mill.) pada model ulkus mukosa oral tikus putih yang diinduksi dengan asam asetat 50%. Luaran yang diamati meliputi skor penyembuhan makroskopik dan gambaran histopatologis regenerasi mukosa.

Peralatan dan Bahan Penelitian

Peralatan yang digunakan dalam penelitian ini meliputi masker, sarung tangan, alat bedah, kandang tikus, pot gel, cotton bud, kaca arloji, cawan porselen, pisau bedah, gelas ukur, lumpang dan stamper, batang pengaduk, penangas air, timbangan analitik, moisture balance, lemari pendingin, oven, rotary vacuum evaporator, mikroskop Olympus, mikrotom, vial, pinset, spuit 1 cc, pH meter, dan magnetic stirrer.

Bahan kimia yang digunakan dalam penelitian ini meliputi aquadest, serbuk magnesium, pereaksi Dragendorff, larutan FeCl₃, aluminium foil, gelatin, asam asetat, asam sulfat, etanol 96%, gliserin, karbopol, metil paraben, trietanolamin (TEA), asam asetat 60%, ketamin, eosin, hematoksilin, parafin, dan Buffered Neutral Formalin (BNF) 10%.

Pembuatan Simplisia Daun Alpukat (*Persea americana* Mill.)

Daun alpukat diperoleh dari Kecamatan Cimanggung, Kabupaten Sumedang. Sampel terlebih dahulu dilakukan sortasi basah untuk memisahkan kotoran dan bagian yang tidak diinginkan, kemudian dicuci

menggunakan air mengalir hingga bersih. Daun yang telah dicuci ditiriskan dengan cara diangin-anginkan untuk menghilangkan sisa air. Selanjutnya dilakukan proses pengeringan menggunakan oven pada suhu 50–55°C hingga diperoleh simplisia kering. Simplisia kering kemudian disortasi kembali untuk menghilangkan pengotor atau bagian yang rusak akibat proses pengeringan. Tahap akhir, simplisia digiling menggunakan grinder hingga menjadi serbuk, kemudian diayak menggunakan ayakan mesh no. 40 untuk memperoleh ukuran partikel yang seragam.

Ekstraksi

Ekstraksi daun alpukat dilakukan dengan metode maserasi. Simplisia daun alpukat yang telah dikeringkan dan dihaluskan ditimbang, kemudian dimasukkan ke dalam wadah maserasi dan ditambahkan pelarut etanol 96% hingga seluruh simplisia terendam. Campuran diaduk sesaat dan didiamkan selama 3×24 jam pada suhu kamar, dengan pengadukan berkala serta penggantian pelarut setiap 24 jam. Filtrat hasil maserasi kemudian disaring dan diuapkan menggunakan rotary vacuum evaporator pada suhu di bawah 70°C hingga diperoleh ekstrak kental. Selanjutnya, ekstrak dipanaskan kembali menggunakan penangas air untuk menghilangkan sisa pelarut sehingga diperoleh ekstrak pekat. Rendemen ekstrak dihitung sebagai persentase perbandingan antara berat ekstrak kental yang diperoleh dengan berat simplisia awal (b/b) [10].

Penetapan Kadar Air

Penetapan kadar air simplisia dilakukan menggunakan alat *moisture balance*. Sebanyak 2 gram serbuk simplisia dimasukkan ke dalam pinggan yang telah dilapisi aluminium foil dan ditara terlebih dahulu. Pengukuran dilakukan pada suhu 100°C hingga jarum penunjuk menunjukkan kondisi konstan. Setelah itu, jarum diposisikan kembali ke titik tengah untuk memperoleh nilai persentase kadar air [11].

Skrining Fitokimia

Skrining fitokimia dilakukan secara kualitatif terhadap simplisia dan ekstrak daun alpukat untuk mendeteksi alkaloid, flavonoid, tanin, saponin, serta steroid/triterpenoid [12]. Alkaloid diuji setelah sampel dibasakan dengan amonia encer, diekstraksi dengan kloroform, diasamkan menggunakan HCl 0,1 N, dipanaskan, disaring, dan direaksikan secara terpisah dengan pereaksi Mayer dan Dragendorff; kekeruhan atau endapan putih serta endapan jingga menunjukkan hasil positif. Flavonoid diuji menggunakan serbuk magnesium dan HCl pekat, dilanjutkan pemanasan, penyaringan, dan penambahan amil alkohol; warna kuning, jingga, atau merah pada lapisan amil alkohol menunjukkan hasil positif. Tanin diuji dengan aquadest hangat dan gelatin 1%; pembentukan endapan menunjukkan hasil positif. Saponin diuji dengan pengocokan dalam aquadest hangat; busa setinggi 1–10 cm yang bertahan selama 10 menit menunjukkan hasil positif. Steroid/triterpenoid diuji pada ekstrak eter yang diuapkan hingga kering dan direaksikan dengan pereaksi Liebermann–Burchard; warna ungu menunjukkan triterpenoid, sedangkan warna hijau kebiruan menunjukkan steroid.

Formula Gel Antisariawan

Formulasi gel antisariawan pada penelitian ini menggunakan ekstrak daun alpukat (*Persea americana* Mill.) sebagai zat aktif. Variasi formula dilakukan pada konsentrasi karbopol sebagai basis gel, sedangkan komponen lainnya dibuat tetap. Komposisi masing-masing formula disajikan pada Tabel 1.

Tabel 1. Formula Gel Antisariawan

Bahan	Formula I	Formula II	Formula III	Formula IV	Satuan	Keterangan
Ekstrak Daun Alpukat	1	1	1	1	g	Zat aktif
Karbopol	0,5	1,0	1,5	2,0	g	Basis gel
TEA	1	1	1	1	g	Pemberi basa
Gliserin	30	30	30	30	g	Humektan
Metil Paraben	0,2	0,2	0,2	0,2	g	Pengawet
Aquadest	ad 100	ad 100	ad 100	ad 100	mL	Pelarut

Pembuatan Gel Ekstrak Etanol Daun Alpukat

Sediaan gel dibuat menggunakan basis karbopol yang terlebih dahulu dikembangkan dalam aquadest dan didiamkan selama 24 jam hingga mengembang. Selanjutnya ditambahkan trietanolamin (TEA) dan dihomogenkan. Metil paraben yang telah dilarutkan dalam aquadest panas ($\pm 90^\circ\text{C}$) kemudian ditambahkan

dan diaduk hingga homogen. Ekstrak daun alpukat dicampur dengan gliserin, lalu dimasukkan ke dalam basis gel dan dihomogenkan. Terakhir, ditambahkan sisa aquadest dan diaduk kembali hingga diperoleh sediaan gel yang homogen.

Evaluasi Sediaan

Evaluasi sediaan meliputi organoleptik, homogenitas, viskositas, daya sebar, sineresis, dan pH. Organoleptik dinilai secara visual berdasarkan kejernihan, warna, dan aroma [13]. Homogenitas diperiksa dengan mengoleskan gel pada kaca objek dan mengamati partikel kasar atau pemisahan fase [14]. Viskositas diukur menggunakan viskometer, spindle nomor 4, pada 30 rpm setelah pembacaan stabil [14]. Daya sebar ditentukan dengan menempatkan gel di antara dua kaca berukuran 20×20 cm, memberikan beban, dan mengukur diameter penyebaran [13]. Sineresis dinilai dari keberadaan cairan pada permukaan gel setelah penyimpanan dipercepat [14]. pH diukur setelah 1 g gel didispersikan dalam 10 mL aquadest; elektroda pH meter dicelupkan ke dalam dispersi dan nilai yang stabil dicatat [13].

Uji pH dilakukan menggunakan pH meter dengan cara melarutkan 1 gram sediaan gel ke dalam 10 mL aquadest, kemudian elektroda pH meter dicelupkan ke dalam larutan dan hasil pengukuran dicatat. Pengujian ini bertujuan untuk mengetahui kesesuaian pH sediaan gel dengan pH mukosa oral, yaitu berkisar antara 6,5–7,5 sehingga aman dan tidak menyebabkan iritasi pada mukosa mulut [13].

Persiapan Hewan Uji

Hewan uji yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur Wistar sebanyak 24 ekor dengan berat badan berkisar antara 150–250 gram. Tikus dipilih berdasarkan kriteria sehat, aktif, dan belum pernah digunakan dalam penelitian sebelumnya untuk menjamin keseragaman respons selama penelitian. Seluruh hewan uji terlebih dahulu menjalani masa aklimatisasi selama 7 hari di lingkungan laboratorium dengan kondisi pemeliharaan yang terkontrol. Selama periode aklimatisasi, tikus diberikan pakan dan air minum secara *ad libitum* serta diamati kondisi fisik dan aktivitasnya secara rutin.

Perlakuan Hewan Uji

Setelah masa aklimatisasi selesai, tikus dibagi secara acak ke dalam empat kelompok perlakuan yang masing-masing terdiri atas enam ekor. Seluruh hewan uji diinduksi ulkus pada mukosa lidah menggunakan asam asetat dengan cara menempelkan kertas saring yang telah direndam larutan asam asetat pada permukaan lidah selama 60 detik. Lesi ulseratif terbentuk setelah 24 jam pascainduksi. Selanjutnya, kelompok kontrol negatif diberikan aquadest, kelompok kontrol positif diberikan obat aloclair, kelompok kontrol basis gel diberikan basis gel tanpa ekstrak, dan kelompok kontrol formula terbaik diberikan sediaan gel ekstrak daun alpukat formula terbaik. Perlakuan diberikan secara topikal sesuai kelompok masing-masing selama periode pengamatan untuk mengevaluasi aktivitas antisariawan berdasarkan proses penyembuhan ulkus yang terjadi.

Tabel 2. Kelompok Uji dan Perlakuan

Kelompok Uji	Perlakuan
Kontrol negatif	Diberikan aquadest
Kontrol positif	Diberikan obat aloclair
Kontrol Basis gel	Diberikan basis gel
Kontrol formula terpilih	Diberikan obat gel formula terbaik

Pengujian Aktivitas Antisariawan

Pengujian aktivitas antisariawan diawali dengan pemberian anestesi pada tikus menggunakan ketamin. Setelah hewan uji berada dalam kondisi tidak sadar, induksi ulkus dilakukan pada mukosa lidah menggunakan asam asetat 50% dengan bantuan kertas saring dengan menggunakan diameter kertas saring yang sama dengan diameter 5 mm yang telah direndam larutan asam asetat dan ditempelkan selama 60 detik hingga terbentuk lesi ulseratif setelah 24 jam. Selanjutnya, kelompok kontrol negatif tidak diberikan perlakuan, kelompok kontrol positif diberikan aloclair, sedangkan kelompok uji diberikan basis gel dan formula gel ekstrak daun alpukat. Perlakuan dilakukan selama 7 hari. Evaluasi penyembuhan luka dilakukan pada hari ke-3, ke-5, dan ke-7 melalui pengamatan klinis terhadap penurunan luas ulkus. Semakin besar penurunan area ulkus dibandingkan ukuran awal, maka menunjukkan proses penyembuhan luka yang semakin baik [15,16].

Uji Histopatologi

Analisis histopatologi dilakukan dengan mengambil jaringan lidah tikus yang mengalami lesi ulseratif, kemudian difiksasi menggunakan larutan Buffered Neutral Formalin (BNF) 10% untuk mencegah kerusakan jaringan. Selanjutnya, jaringan diproses menggunakan parafin blok dan dipotong setebal 3–5 μm dengan mikrotom. Preparat kemudian diwarnai menggunakan Hematoksilin-Eosin (HE) dan diamati menggunakan mikroskop Olympus. Parameter yang diamati meliputi pembentukan lapisan epitel dan tingkat regenerasi jaringan mukosa pada area lesi [15–17].

Analisis Data

Data hasil pengamatan penyembuhan ulkus mukosa oral disajikan dalam bentuk tabel dan grafik. Analisis statistik dilakukan menggunakan uji nonparametrik *Kruskal–Wallis* untuk mengetahui perbedaan antar kelompok perlakuan, kemudian dilanjutkan dengan uji *Mann–Whitney* apabila terdapat perbedaan bermakna pada tingkat kepercayaan 95% ($p < 0,05$) [18].

Hasil Dan Pembahasan

Hasil Pengumpulan Bahan

Sebanyak 1 kg daun alpukat segar dikumpulkan, disortasi basah, dicuci dengan air mengalir, ditiriskan, dan dikeringkan hingga diperoleh 300 g simplisia kering. Determinasi tanaman dilakukan di Herbarium Jatinangor, Laboratorium Taksonomi Tumbuhan, Departemen Biologi FMIPA Universitas Padjadjaran (surat No. 57/HB/01/2024). Sampel ditetapkan sebagai *Persea americana* Mill., famili Lauraceae.

Hasil Pembuatan Simplisia

Hasil pembuatan simplisia daun alpukat (*Persea americana* Mill.) dari 1 kg bahan segar diperoleh sebanyak 300 gram simplisia kering. Simplisia yang dihasilkan berwarna hijau kecokelatan, berbau khas daun alpukat, dan memiliki tekstur kering. Penurunan bobot terjadi akibat proses pengeringan yang menyebabkan berkurangnya kadar air pada sampel sehingga simplisia menjadi lebih stabil dan tahan terhadap pertumbuhan mikroorganisme selama penyimpanan [19].

Hasil Ekstraksi

Sebanyak 300 gram simplisia daun alpukat diekstraksi menggunakan metode maserasi dengan pelarut etanol 96% sebanyak 1 liter selama 24 jam sambil sesekali diaduk. Maserasi dilakukan sebanyak 3 kali pengulangan dengan pelarut yang sama. Setelah proses maserasi selesai, filtrat dipisahkan dari ampas. Seluruh maserat yang diperoleh dikumpulkan dan diuapkan menggunakan *rotary evaporator* pada suhu 60°C hingga diperoleh ekstrak kental berwarna hijau kehitaman sebanyak 41,5 gram. Berdasarkan hasil perhitungan, diperoleh nilai rendemen ekstrak sebesar 13,83%.

Hasil Penetapan Kadar Air

Penetapan kadar air simplisia daun alpukat dilakukan menggunakan alat *moisture balance* dengan sampel sebanyak 2 gram simplisia kering. Hasil pengujian menunjukkan kadar air simplisia sebesar 5,53%. Nilai tersebut memenuhi persyaratan kadar air simplisia, yaitu kurang dari 10%, sehingga simplisia dinilai memiliki kualitas yang baik dan stabil selama penyimpanan. Kadar air yang terlalu tinggi dapat memicu pertumbuhan mikroorganisme serta menyebabkan penurunan mutu simplisia [20].

Hasil Skrining Fitokimia

Tabel 3. Hasil Skrining Fitokimia Ekstrak Etanol Daun Alpukat

No	Metabolit Sekunder	Keterangan	Hasil
1	Alkaloid	Endapan berwarna putih atau jingga	+
2	Saponin	Terbentuk busa stabil	+
3	Tanin	Terbentuk endapan	+
4	Flavonoid	Terbentuk warna jingga	+
5	Steroid/Terpenoid	Terbentuk warna hijau atau merah	+

Keterangan: (+) = terdeteksi mengandung senyawa metabolit sekunder.

Uji skrining fitokimia dilakukan untuk mendeteksi keberadaan senyawa metabolit sekunder yang terdapat dalam ekstrak etanol daun alpukat (*Persea americana* Mill.). Pengujian ini bertujuan untuk mengetahui kandungan senyawa aktif yang berpotensi memberikan aktivitas farmakologis sebagai antisariawan. Metode skrining fitokimia dilakukan secara kualitatif berdasarkan perubahan warna, pembentukan endapan, maupun terbentuknya busa setelah penambahan pereaksi tertentu sesuai pustaka.

Hasil Formulasi Gel Ekstrak Etanol Daun Alpukat

Formulasi gel ekstrak etanol daun alpukat (*Persea americana* Mill.) berhasil dibuat menggunakan basis karbopol yang menghasilkan sediaan semi padat dengan konsistensi homogen, warna hijau kecokelatan, dan bau khas ekstrak daun alpukat. Karbopol yang dikembangkan dalam aquadest mampu membentuk massa gel yang stabil setelah penambahan trietanolamin (TEA) sebagai agen penetral dan pembentuk gel. Metil paraben digunakan sebagai pengawet untuk mencegah pertumbuhan mikroorganisme, sedangkan gliserin berfungsi sebagai humektan yang membantu menjaga kelembapan sediaan. Ekstrak daun alpukat dapat terdispersi secara merata dalam basis gel setelah proses homogenisasi sehingga menghasilkan sediaan dengan distribusi zat aktif yang seragam, tekstur lembut, daya sebar yang baik, serta tidak menunjukkan adanya pemisahan fase maupun sineresis selama pengamatan awal. Hasil tersebut menunjukkan bahwa formula gel memiliki stabilitas fisik yang baik dan berpotensi digunakan sebagai sediaan topikal untuk terapi ulkus mukosa oral [13] [14].

Hasil Uji Organoleptis

Uji organoleptis dilakukan untuk mengetahui stabilitas fisik sediaan gel berdasarkan warna, bentuk, dan aroma selama penyimpanan 4 minggu [13].

Tabel 4. Hasil Uji Organoleptik

Formulasi	Uji	Minggu 0	Minggu 1	Minggu 2	Minggu 3	Minggu 4
F1	Warna	Transparan kehijauan	Transparan kehijauan	Transparan kehijauan	Transparan kehijauan	Transparan kehijauan
	Bentuk	Semi solid	Semi solid	Semi solid	Semi solid	Semi solid
	Aroma	Khas aromatik	Khas aromatik	Khas aromatik	Khas aromatik	Khas aromatik
F2	Warna	Transparan kehijauan	Transparan kehijauan	Transparan kehijauan	Transparan kehijauan	Transparan kehijauan
	Bentuk	Semi solid	Semi solid	Semi solid	Semi solid	Semi solid
	Aroma	Khas aromatik	Khas aromatik	Khas aromatik	Khas aromatik	Khas aromatik
F3	Warna	Transparan kehijauan	Transparan kehijauan	Transparan kehijauan	Transparan kehijauan	Transparan kehijauan
	Bentuk	Semi solid	Semi solid	Semi solid	Semi solid	Semi solid
	Aroma	Khas aromatik	Khas aromatik	Khas aromatik	Khas aromatik	Khas aromatik
F4	Warna	Transparan kehijauan	Transparan kehijauan	Transparan kehijauan	Transparan kehijauan	Transparan kehijauan
	Bentuk	Semi solid	Semi solid	Semi solid	Semi solid	Semi solid
	Aroma	Khas aromatik	Khas aromatik	Khas aromatik	Khas aromatik	Khas aromatik

Seluruh formula tetap berwarna transparan kehijauan, berbentuk semipadat, dan beraroma khas selama penyimpanan minggu ke-0 hingga minggu ke-4. Karena penilaian dilakukan secara deskriptif tanpa analisis kuantitatif, hasil ini menunjukkan tidak adanya perubahan organoleptik yang teramati, bukan membuktikan stabilitas jangka panjang [21].

Hasil Uji Homogenitas

Uji homogenitas dilakukan untuk mengetahui keseragaman komponen dalam sediaan gel dengan cara mengoleskan gel pada kaca objek, kemudian diamati secara visual ada atau tidaknya partikel kasar maupun pemisahan fase [14].

Berdasarkan hasil formula gel (F1, F2, F3, dan F4) menunjukkan hasil homogen dari minggu ke-0 hingga minggu ke-4. Tidak ditemukan butiran kasar maupun pemisahan fase pada seluruh formula selama penyimpanan. Hasil tersebut menunjukkan bahwa bahan aktif dan basis gel tercampur secara merata sehingga menghasilkan sediaan yang stabil dan memenuhi persyaratan homogenitas sediaan gel yang baik [21].

Tabel 5. Hasil Uji Homogenitas

Formulasi	Minggu 0	Minggu 1	Minggu 2	Minggu 3	Minggu 4
F1	✓	✓	✓	✓	✓
F2	✓	✓	✓	✓	✓
F3	✓	✓	✓	✓	✓
F4	✓	✓	✓	✓	✓

Hasil Uji Viskositas

Uji viskositas dilakukan untuk mengetahui tingkat kekentalan sediaan gel menggunakan viskometer dengan spindel nomor 4 pada kecepatan 30 rpm [14].

Tabel 6. Hasil Uji Viskositas

Formulasi	Minggu ke-0 (cps)	Minggu ke-1 (cps)	Minggu ke-2 (cps)	Minggu ke-3 (cps)	Minggu ke-4 (cps)	Rata-rata (cps)
F1	3260	3320	3570	3620	3760	3506
F2	3490	3610	3670	3940	3980	3738
F3	3710	3930	4180	4400	4700	4184
F4	3500	3760	3780	4380	4470	3978

Nilai viskositas seluruh formula meningkat selama penyimpanan (Tabel 6; Gambar 1A). Rata-rata viskositas F1, F2, F3, dan F4 berturut-turut adalah 3506, 3738, 4184, dan 3978 mPa-s (secara numerik setara dengan cP). Peningkatan ini dapat berkaitan dengan hidrasi dan penataan ulang jaringan karbopol, tetapi mekanismenya tidak dapat dipastikan tanpa replikasi dan analisis reologi. Rentang 3000–4000 mPa-s yang digunakan dalam penelitian ini merupakan kriteria operasional formulasi, bukan persyaratan universal gel mukoadhesif. Karena data disajikan sebagai satu nilai tiap waktu tanpa simpangan baku, perbedaan antarformula harus ditafsirkan secara deskriptif [22].

Hasil Uji Daya Sebar

Uji daya sebar dilakukan untuk mengetahui kemampuan sediaan gel menyebar pada permukaan kulit atau mukosa sehingga dapat meningkatkan kontak zat aktif dengan area aplikasi.

Tabel 7. Hasil Uji Daya Sebar

Formulasi	Minggu ke-0	Minggu ke-1	Minggu ke-2	Minggu ke-3	Minggu ke-4
F1	5,3 cm	5,4 cm	5,5 cm	5,7 cm	5,9 cm
F2	5,2 cm	5,3 cm	5,4 cm	5,5 cm	5,7 cm
F3	5,2 cm	5,2 cm	5,3 cm	5,4 cm	5,5 cm
F4	5,0 cm	5,0 cm	5,0 cm	5,2 cm	5,2 cm

Daya sebar berada pada rentang 5,0–5,9 cm dan cenderung meningkat selama penyimpanan, terutama pada F1 (Tabel 7; Gambar 1B). F1 menunjukkan daya sebar terbesar, sedangkan F4 menunjukkan nilai terendah. Temuan ini konsisten dengan hubungan umum antara konsistensi gel dan kemampuan menyebar, tetapi tidak dapat diuji secara inferensial karena jumlah replikasi dan ukuran variasi tidak dilaporkan [23].

Hasil Uji Sineresis

Uji sineresis dilakukan untuk mengetahui kestabilan fisik sediaan gel selama penyimpanan. Berdasarkan hasil pengamatan, seluruh formula gel tidak menunjukkan terjadinya sineresis sehingga sediaan dinyatakan stabil secara fisik. Sineresis merupakan peristiwa keluarnya cairan dari struktur gel akibat ketidakmampuan gelling agent dalam mempertahankan cairan di dalam matriks gel [24]. Tidak terjadinya sineresis pada seluruh formula menunjukkan bahwa konsentrasi bahan pembentuk gel yang digunakan mampu mempertahankan kestabilan sediaan dengan baik selama penyimpanan.

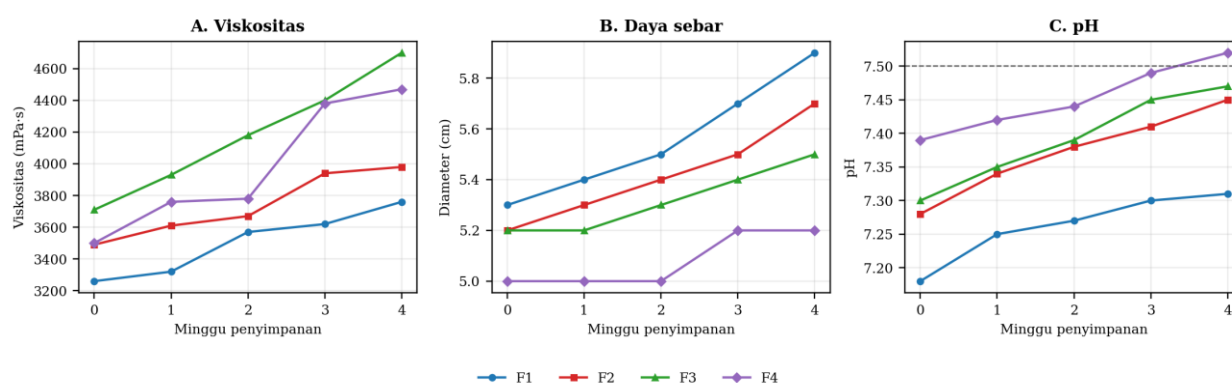
Tabel 8. Hasil Uji Sineresis

Formulasi	Minggu ke-0	Minggu ke-1	Minggu ke-2	Minggu ke-3	Minggu ke-4
F1	Tidak ada sineresis	Tidak ada sineresis	Tidak ada sineresis	Tidak ada sineresis	Tidak ada sineresis
F2	Tidak ada sineresis	Tidak ada sineresis	Tidak ada sineresis	Tidak ada sineresis	Tidak ada sineresis
F3	Tidak ada sineresis	Tidak ada sineresis	Tidak ada sineresis	Tidak ada sineresis	Tidak ada sineresis
F4	Tidak ada sineresis	Tidak ada sineresis	Tidak ada sineresis	Tidak ada sineresis	Tidak ada sineresis

Hasil Uji pH

Tabel 9. Hasil Uji pH

Formulasi	Minggu ke-0	Minggu ke-1	Minggu ke-2	Minggu ke-3	Minggu ke-4
F1	7,18	7,25	7,27	7,30	7,31
F2	7,28	7,34	7,38	7,41	7,45
F3	7,30	7,35	7,39	7,45	7,47
F4	7,39	7,42	7,44	7,49	7,52

**Gambar 1.** Perubahan karakteristik fisik gel ekstrak daun alpukat selama penyimpanan empat minggu: (A) viskositas, (B) daya sebar, dan (C) pH.

Nilai pH seluruh formula berada pada rentang 7,18–7,52 selama empat minggu (Tabel 9; Gambar 1C). F4 mencapai pH 7,52 pada minggu ke-4, sedikit melampaui batas operasional 7,50 yang ditetapkan dalam metode. Oleh karena itu, pernyataan bahwa seluruh nilai selalu berada pada rentang 6,5–7,5 dikoreksi. Perubahan pH tampak kecil secara numerik, tetapi stabilitasnya belum dapat dipastikan tanpa data replikasi dan pengujian statistik [14].

Penentuan Formula Terbaik

Berdasarkan kriteria operasional penelitian, F4 dipilih untuk uji in vivo karena tetap homogen, tidak menunjukkan sineresis, memiliki rata-rata viskositas 3978 mPa.s, dan daya sebar 5,0–5,2 cm. Namun, pemilihan ini perlu ditafsirkan dengan hati-hati karena tidak disertai pembobotan kriteria, data replikasi, uji mukoadhesi, atau analisis statistik antarformula. Dengan demikian, istilah yang digunakan selanjutnya adalah formula terpilih, bukan formula yang terbukti paling optimal.

Hasil Uji Aktivitas Antisariawan

Penelitian ini dilakukan untuk mengevaluasi aktivitas sediaan gel ekstrak daun alpukat (*Persea americana* Mill.) sebagai antisariawan pada tikus putih jantan galur Wistar. Hewan uji yang digunakan sebanyak 24 ekor dengan berat badan sekitar 200 gram dan dibagi menjadi empat kelompok perlakuan, yaitu :

1. Kontrol negatif yang diberi aquadest,
2. Kontrol positif yang diberi aloclair sebagai pembanding.
3. Kontrol basis gel yang diberi basis gel,
4. Kontrol formula terbaik yang diberi formula terbaik gel ekstrak daun alpukat,

Seluruh kelompok terlebih dahulu diinduksi lesi pada mukosa lidah, kemudian masing-masing perlakuan diaplikasikan secara topikal satu kali sehari selama periode pengamatan untuk mengetahui efektivitas sediaan gel dalam mempercepat penyembuhan sariawan.

Skor sariawan (ulser mukosa mulut) pada penelitian hewan coba umumnya ditentukan berdasarkan pengamatan makroskopis terhadap tingkat keparahan lesi dan proses penyembuhannya. Parameter yang diamati meliputi warna lesi, ukuran ulser, adanya inflamasi atau edema, serta proses regenerasi jaringan epitel. Pada penelitian ini, penilaian dilakukan menggunakan skala ordinal penyembuhan (Tabel 10) dengan kriteria sebagai berikut:

Tabel 10. Skor Skala Ordinal Sariawan

Skor	Kriteria
1	Terjadi inflamasi
2	Belum terjadi perbaikan pada jaringan epitel
3	Terjadi perbaikan jaringan dan epitel mulai menipis
4	Terjadi penurunan inflamasi dan epitel lebih menipis dibandingkan sebelumnya
5	Sembuh

Tabel 11. Hasil Uji AntiSariawan secara makroskopis

Kelompok	Hari ke-3	Hari ke-5	Hari ke-7
Kontrol negatif	1	1	2
Kontrol positif	1	3	5
Kontrol basis gel	1	2	2
Kontrol formula terbaik	1	2	3

Keterangan :

- 1 : Terjadi inflamasi
- 2 : Belum terjadi perbaikan pada jaringan epitel
- 3 : Terjadi perbaikan jaringan dan epitel mulai menipis
- 4 : Terjadi penurunan inflamasi dan epitel lebih menipis dibandingkan sebelumnya
- 5 : Sembuh

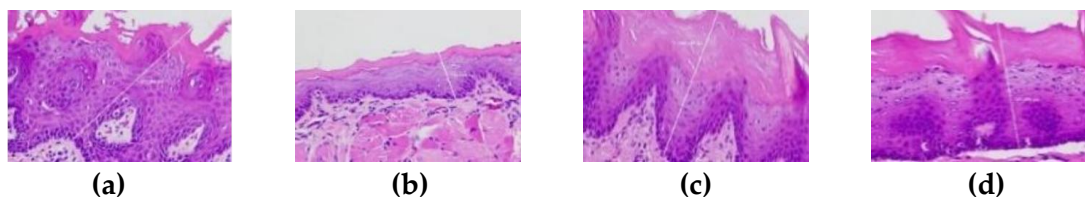
Berdasarkan hasil pengamatan makroskopik pada Tabel 11, terdapat perbedaan tingkat penyembuhan ulkus mukosa oral pada setiap kelompok perlakuan. Kelompok kontrol negatif menunjukkan proses penyembuhan paling lambat, ditandai dengan skor yang tetap pada hari ke-3 dan ke-5 serta hanya meningkat menjadi 2 pada hari ke-7, sehingga mengindikasikan bahwa proses penyembuhan berlangsung secara alami tanpa intervensi. Sebaliknya, kelompok kontrol positif yang diberikan Aloclair® memperlihatkan penyembuhan paling cepat dengan skor meningkat hingga 5 pada hari ke-7. Kelompok basis gel menunjukkan perbaikan yang lebih baik dibandingkan kontrol negatif, namun tidak mengalami peningkatan yang optimal karena tidak mengandung bahan aktif. Sementara itu, kelompok gel ekstrak daun alpukat formula terbaik mengalami peningkatan skor penyembuhan hingga mencapai 3 pada hari ke-7, menunjukkan efektivitas yang lebih baik dibandingkan basis gel. Aktivitas tersebut diduga dipengaruhi oleh kandungan flavonoid, tanin, dan saponin yang berperan sebagai antioksidan, antiinflamasi, antimikroba, serta mampu merangsang pembentukan kolagen dan reepitelisasi jaringan. Secara keseluruhan, efektivitas penyembuhan ulkus berturut-turut adalah kontrol positif, formula gel ekstrak daun alpukat, basis gel, dan kontrol negatif. Hasil ini menunjukkan bahwa penambahan ekstrak daun alpukat dalam sediaan gel mampu mempercepat penyembuhan sariawan dibandingkan basis gel tanpa ekstrak.

Hasil Analisis Histopatologi

Analisis histopatologis dilakukan pada hari ke-8 terhadap satu sampel jaringan lidah dari setiap kelompok yang dipilih secara tersamar setelah evaluasi makroskopik. Preparat diwarnai dengan hematoksilin-eosin untuk mengamati epitel, infiltrasi sel inflamasi, dan regenerasi mukosa. Karena hanya

satu sampel per kelompok yang diperiksa dan tidak dilakukan skoring kuantitatif, hasil histopatologis bersifat deskriptif dan tidak mewakili variasi biologis seluruh kelompok.

Hasil Analisis Histopatologi Penebalan Epitel



Gambar 2. Hasil analisis histopatologi jaringan epitel lidah tikus dengan pewarnaan Hematoksilin-Eosin (HE) pada perbesaran 400×. (a) Kontrol negatif menunjukkan penebalan epitel yang masih jelas. (b) Kontrol positif menunjukkan struktur epitel yang mendekati normal. (c) Basis gel menunjukkan regenerasi epitel dengan sedikit penebalan jaringan. (d) Formula terbaik (F4) menunjukkan pembentukan epitel yang lebih sempurna dan kondisi jaringan yang mendekati normal.

Kontrol negatif masih menunjukkan penebalan epitel, sedangkan kontrol positif dan formula terpilih memperlihatkan struktur epitel yang lebih mendekati normal (Gambar 2). Temuan ini mendukung hasil makroskopik, tetapi tidak membuktikan perbedaan antarkelompok karena hanya satu preparat per kelompok yang dinilai tanpa skoring histopatologis kuantitatif.

Senyawa metabolit sekunder yang terkandung dalam ekstrak daun alpukat berperan pada setiap fase penyembuhan ulkus mukosa oral. Flavonoid bekerja pada fase inflamasi dengan menghambat permeabilitas kapiler, metabolisme asam arakidonat, serta pelepasan mediator inflamasi sehingga menekan respons inflamasi dan stres oksidatif yang dapat menghambat penyembuhan [26]. Alkaloid berperan sebagai antimikroba melalui penghambatan sintesis peptidoglikan dinding sel bakteri sehingga mencegah infeksi sekunder pada luka [25]. Selain itu, tanin memiliki sifat astringen yang membentuk lapisan pelindung pada permukaan ulkus, mengurangi eksudasi, serta mempercepat kontraksi jaringan selama fase proliferasi. Saponin berperan merangsang proliferasi fibroblas, sintesis kolagen, angiogenesis, dan epitelisasi sehingga mendukung pembentukan jaringan baru hingga fase remodeling [27]. Hasil penelitian menunjukkan bahwa formula gel ekstrak daun alpukat memberikan penyembuhan yang lebih baik dibandingkan basis gel dan mendekati efektivitas Alocclair®. Alocclair bekerja melalui pembentukan lapisan bioadhesif berbasis polimer yang melindungi ulkus dari iritasi mekanis, mengurangi nyeri, dan menciptakan lingkungan yang mendukung penyembuhan, tetapi tidak secara langsung menstimulasi regenerasi jaringan. Sebaliknya, gel ekstrak daun alpukat memberikan efek farmakologis melalui aktivitas antiinflamasi, antioksidan, antimikroba, dan stimulasi regenerasi jaringan oleh metabolit sekundernya. Temuan ini sejalan dengan penelitian Hasbi (2012) dan Adeyemi (2022) yang melaporkan bahwa ekstrak daun alpukat mampu mempercepat penyembuhan luka melalui peningkatan pembentukan kolagen, penurunan inflamasi, dan percepatan reepitelisasi jaringan, sehingga berpotensi dikembangkan sebagai alternatif terapi topikal untuk ulkus mukosa oral.

Hasil Analisis Statistik

Analisis statistik dilakukan menggunakan uji Kruskal-Wallis untuk mengetahui perbedaan tingkat penyembuhan ulkus mukosa oral antar kelompok perlakuan dilihat dari data makroskopis. Apabila diperoleh perbedaan yang bermakna, analisis dilanjutkan dengan uji Mann-Whitney untuk mengetahui kelompok yang berbeda secara signifikan pada tingkat kepercayaan 95% ($p < 0,05$).

Tabel 12. Hasil Analisis antisariawan secara makroskopis Antar Kelompok

Kelompok	N	Mean Rank
Kontrol Negatif (K1)	6	6,50
Kontrol Positif (K2)	6	21,50
Basis Gel (K3)	6	6,50
Formula Terbaik (K4)	6	15,50
Total	24	

Tabel 13. Hasil Uji Kruskal–Wallis Antisariawan Secara Makroskopis

Parameter	Nilai
Chi-square	20,70
df	3
p-value	<0,001

Uji Kruskal–Wallis menunjukkan perbedaan distribusi skor penyembuhan antarkelompok ($\chi^2 = 20,70$; $df = 3$; $p < 0,001$). Mean rank tertinggi terdapat pada kontrol positif (21,50), diikuti formula terpilih (15,50), sedangkan kontrol negatif dan basis gel masing-masing memiliki mean rank 6,50. Uji ini menunjukkan adanya perbedaan global, tetapi tidak menentukan pasangan kelompok yang berbeda. Selain itu, karena skor pada hari ke-3, ke-5, dan ke-7 berasal dari hewan yang sama, analisis yang mengabaikan pengukuran berulang berpotensi melanggar asumsi independensi; hasil perlu ditafsirkan sebagai analisis eksploratif.

Tabel 14. Hasil Uji Mann–Whitney antara Kontrol Negatif dan Formula Terbaik

Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Kontrol Negatif	6	3,50	21,00
Formula Terbaik	6	9,50	57,00

Tabel 15. Hasil Statistik Uji Mann–Whitney

Parameter	Nilai
Mann–Whitney U	0,000
Wilcoxon W	21,000
Z	-2,89
p-value (2-tailed)	0,004

Perbandingan kontrol negatif dan formula terpilih dengan uji Mann–Whitney menghasilkan $U = 0,00$; $Z = -2,89$; dan $p = 0,004$. Mean rank formula terpilih (9,50) lebih tinggi daripada kontrol negatif (3,50). Namun, artikel tidak melaporkan seluruh perbandingan berpasangan atau koreksi untuk pengujian multipel; karena itu, kesimpulan inferensial dibatasi pada pasangan yang dilaporkan dan tidak boleh digeneralisasi ke seluruh pasangan kelompok.

Kesimpulan

Gel ekstrak daun alpukat (*Persea americana* Mill.) formula terpilih menghasilkan skor penyembuhan makroskopik yang lebih tinggi daripada kontrol negatif dan basis gel pada hari ke-7, tetapi belum menyamai kontrol positif. Pengamatan histopatologis bersifat deskriptif dan mendukung adanya regenerasi epitel pada formula terpilih. Uji Kruskal–Wallis menunjukkan perbedaan global antarkelompok, sedangkan perbandingan kontrol negatif dengan formula terpilih menunjukkan perbedaan bermakna. Temuan ini merupakan bukti praklinis awal dan belum cukup untuk menyatakan efektivitas klinis. Penelitian lanjutan perlu menggunakan replikasi formulasi, analisis pengukuran berulang, skoring histopatologis tersamar pada seluruh hewan, uji stabilitas tervalidasi, serta evaluasi keamanan sebelum uji klinis.

Pernyataan Konflik Kepentingan

Para penulis menyatakan tidak terdapat konflik kepentingan finansial maupun nonfinansial yang dapat memengaruhi penelitian, interpretasi hasil, atau penulisan artikel ini.

Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Ketua Program Studi D3 Farmasi Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Holistik, Ketua Program Studi Farmasi Universitas Al Ghifari, dan seluruh pihak yang mendukung pelaksanaan penelitian ini.

Referensi

- [1] Pan Z, Chen X, Zhang Y, Liu W, Li X, Wang H. Revisited and innovative perspectives of oral ulcer: mechanisms and therapeutic approaches. *Front Bioeng Biotechnol.* 2024;12.
- [2] Chavan M, Jain H, Diwan N, Khedkar S, Shete A, Durkar S. Recurrent aphthous stomatitis: a review. *J Oral Pathol Med.* 2012;41(8):577–83.
- [3] Puspitawi R. Gambaran klinis recurrent aphthous stomatitis pada rongga mulut. *J Kedokt Gigi Indones.* 2023;7(2):85–90.
- [4] Huynh N, Sangha S, Pan M, Shin DH, Park H, Mohammed AI, et al. Oxidative stress and chemoradiation-induced oral mucositis: a scoping review. *Int J Mol Sci.* 2022;23(9):4863.
- [5] Lalla RV, Bowen J, Barasch A, Elting L, Epstein J, Keefe DM, et al. Management of oral mucositis in patients with cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2020;2020(53).
- [6] Dabas D, Elias RJ, Lambert JD, Ziegler GR. A colored avocado seed extract as a potential natural colorant. *J Food Sci.* 2021;86(3):1018–27.
- [7] Hasbi M. Aktivitas polifenol daun alpukat (*Persea americana*) terhadap penyembuhan luka. *J Farm Indones.* 2012;9(1):45–52.
- [8] Adeyemi OS, Faniyan TO, Adewumi OM. Anti-inflammatory and wound healing activities of *Persea americana* leaf extract. *J Ethnopharmacol.* 2022;292:115200.
- [9] Beyene TT, Alemu W, Mengesha AK, Tesfaye S. Formulation and evaluation of herbal gel for wound healing activity. *Heliyon.* 2023;9(6).
- [10] Sujana DE. Acute toxicity test of ethanol extract of pakis tangkur (*Polypodium feei* Meet.) root from Talaga Bodas Mountain on Swiss Webster mice. *J Ilm Farm Bahari.* 2020;1(2):167–79.
- [11] Elfiyani R, Sari IP, Rahmawati D. Penetapan kadar air dan karakterisasi simplisia beberapa tanaman obat menggunakan moisture balance. *J Farm Sains Prakt.* 2015;1(2):45–50.
- [12] Harborne JB. Metode fitokimia: penuntun cara modern menganalisis tumbuhan. 2nd ed. Padmawinata K, Soediro I, translators. Bandung: ITB Press; 1987. p. 97.
- [13] Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME, editors. Handbook of pharmaceutical excipients. 8th ed. London: Pharmaceutical Press; 2020.
- [14] Sinko PJ. Martin's physical pharmacy and pharmaceutical sciences. 7th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2021.
- [15] Karavana SY, Güneri P, Ertan G, et al. Efficacy of topical benzydamine hydrochloride bioadhesive gel on oral mucosal ulcer healing: an in vivo animal study. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2011;40(9).
- [16] Majumder D, et al. Effect of two different delivery systems of honey on the healing of oral ulcer in an animal model. *J Food Sci Technol.* 2020;57(11):4211–9.
- [17] Wathoni N. Sacran hydrogel film containing keratinocyte growth factor accelerates wound healing by stimulating fibroblast migration and re-epithelization. *Chem Pharm Bull.* 2019;67(8):849–54.
- [18] Dahlan MS. Statistik untuk kedokteran dan kesehatan. 6th ed. Jakarta: Epidemiologi Indonesia; 2020.
- [19] Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Farmakope Herbal Indonesia. 1st ed. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia; 2008.
- [20] Silverman RB, Holladay MW, Kwon HJ. The organic chemistry of drug design and drug action. 4th ed. Academic Press; 2023.
- [21] Allen LV. Ansel's pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems. 12th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2022.
- [22] Forestryana D, Fahmi MS, Putri N. Formulasi dan evaluasi gel hand sanitizer ekstrak etanol daun kemangi (*Ocimum basilicum* L.). *J Ilm Farm Bahari.* 2020;11(2):194–202.
- [23] Garg A, Aggarwal D, Garg S, Singla AK. Spreading of semisolid formulations: an update. *Pharm Technol.* 2002;26(9):84–105.
- [24] Winarno FG. Kimia pangan dan gizi. Jakarta: Gramedia Pustaka Utama; 1992.
- [25] Paju N, Yamlean PVY, Kojong N. Uji efektivitas salep ekstrak daun binahong (*Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis) terhadap luka terbuka pada kelinci. *J Ilm Farm.* 2013;2(1):7–12.
- [26] Robinson T. Kandungan organik tumbuhan tinggi. 6th ed. Bandung: Penerbit ITB; 1995.
- [27] Syamsuhidayat SS, Hutapea JR. Inventaris tanaman obat Indonesia. Vol. 1. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Departemen Kesehatan Republik Indonesia; 2004.