

EVALUASI MUTU FISIK DAN UJI IRITASI SEDIAAN SPRAY ANTINYAMUK DARI EKSTRAK ETANOL DAUN LEGUNDI (*Vitex trifolia* L.)

Ni Made Dwi Mara Widyani Nayaka^{*1}, I Gede Made Suradnyana², Ni Putu Gek Dyah Citra Vitaloka¹

¹ Departemen Farmasi Bahan Alam, Fakultas Farmasi, Universitas Mahasaraswati Denpasar, Denpasar

² Departemen Farmasetika, Fakultas Farmasi, Universitas Mahasaraswati Denpasar, Denpasar

ABSTRAK

Indonesia merupakan negara beriklim tropis dengan kondisi ideal bagi nyamuk untuk berkembang biak. Hal ini menyebabkan banyaknya kasus penyakit yang disebabkan oleh gigitan nyamuk, misalnya demam berdarah dengue. Masyarakat melakukan berbagai upaya untuk menghindari gigitan nyamuk, contohnya menggunakan sediaan antinyamuk pada kulit. Sediaan antinyamuk berupa spray lebih praktis digunakan dibandingkan jenis sediaan topikal lainnya, misalnya lotion dan krim. Legundi (*Vitex trifolia* L.) merupakan salah satu tanaman yang digunakan secara tradisional oleh masyarakat Indonesia untuk mengusir nyamuk. Penelitian ini bertujuan untuk melakukan evaluasi mutu fisik dan pengujian iritasi sediaan spray antinyamuk dari ekstrak etanol daun legundi. Simplisia daun legundi diekstraksi menggunakan etanol 96% secara maserasi. Ekstrak kental selanjutnya dibuat menjadi 3 jenis formula sediaan spray antinyamuk dengan variasi konsentrasi ekstrak masing-masing sebesar 3%, 5%, dan 8%. Sediaan dari ketiga formula memiliki warna hijau kehitaman, tekstur cair dan bau khas serta pH dalam rentang 5,96 – 6,01 dan homogen. Uji iritasi menerapkan metode Draize pada hewan coba kelinci putih, dimana indeks iritasi dihitung berdasarkan skor eritema dan edema. Selama 72 jam pengamatan, hanya Formula 3 yang menunjukkan adanya edema. Hasil perhitungan indeks iritasi menunjukkan ketiga formula memiliki indeks iritasi 1,67-2,00. Berdasarkan indeks iritasi, ketiga formula tergolong dalam kategori sedikit mengiritasi dan iritasi sedang. Selain itu, kadar ekstrak dalam formula dapat mempengaruhi pH sediaan dan tingkat iritasi. Perbaikan formula diperlukan untuk mengurangi dampak iritasi sehingga diperoleh sediaan antinyamuk yang aman untuk penggunaan topikal.

Kata Kunci :

antinyamuk, legundi, uji iritasi, spray

PENDAHULUAN

Nyamuk merupakan serangga penghisap darah yang berperan sebagai vektor penyakit-penyakit berbahaya bagi manusia misalnya demam berdarah dengue (DBD) (1). Dari 3.500 spesies nyamuk yang ada, tiga diantaranya merupakan jenis yang paling mematikan yaitu *Aedes*, *Anopheles*, dan *Culex*. Indonesia dikenal sebagai negara beriklim tropis yang mendukung perkembangbiakan nyamuk (2). Penyebaran penyakit oleh vektor nyamuk terutama terjadi pada musim hujan serta di daerah yang padat penduduk. Pada tahun 2020, terdapat 108.303 kasus DBD di Indonesia dengan 747 kasus kematian (3).

Masyarakat melakukan berbagai upaya untuk pencegahan penyakit DBD, misalnya dengan menggunakan sediaan antinyamuk, baik dengan cara dioleskan ataupun disemprotkan. Zat aktif yang biasanya digunakan adalah diethyltoluamid (DEET). Penggunaan sediaan anti nyamuk berbahan aktif kimia dalam jangka panjang mempunyai efek samping yang membahayakan bagi kesehatan. Beberapa bahaya penggunaan DEET terhadap kesehatan adalah keracunan pada anak, bahaya pada ibu hamil dan menyusui, iritasi pada mata dan kulit, serta karsinogenik (4)

Sejak lama, masyarakat telah menggunakan tumbuhan untuk menjaga kesehatan. Salah satu tanaman yang digunakan secara tradisional untuk mengusir nyamuk adalah legundi (*Vitex trifolia* L.) (5). Bagian tanaman yang sering digunakan yaitu bagian daun yang berbau aromatik seperti bau

rempah-rempah (6). Senyawa aktif yang terdapat pada daun legundi adalah alkaloid, saponin, flavonoid, polifenol dan minyak atsiri (7). Sebuah studi di Lampung, Indonesia menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun legundi dapat mencegah gigitan nyamuk *Aedes aegypti* pada kulit relawan (8). Pada penelitian tersebut beberapa konsentrasi ekstrak daun legundi (10%, 20%, dan 30%) diujikan pada lengan bawah relawan untuk mengetahui dosis efektif ekstrak sebagai antinyamuk. Hasil studi menunjukkan bahwa daya proteksi dari ekstrak daun legundi terhadap nyamuk *A. aegypti* sebesar 50% (ED50) dan 99% (ED99) secara berurutan adalah pada konsentrasi 14,809% dan 41,423%.

Di sisi lain, belum terdapat penelitian terkait evaluasi mutu fisik dan uji iritasi sediaan topikal dari daun legundi. Oleh sebab itu, pada penelitian ini dilakukan pengujian mutu fisik dan uji iritasi dari sediaan spray ekstrak daun legundi. Pembuatan sediaan spray menggunakan 3 variasi konsentrasi ekstrak daun legundi, yaitu 3%, 5%, dan 8%. Evaluasi mutu fisik dilakukan terhadap organoleptis (warna, tekstur, dan bau), pH serta homogenitas sediaan. Selain itu, indeks iritasi dari sediaan ekstrak daun legundi dihitung melalui pengamatan eritema dan edema pada kulit kelinci setelah diberikan sediaan secara topikal. Hasil penelitian diharapkan dapat menjadi acuan untuk pengembangan formula sediaan spray antinyamuk dari ekstrak daun legundi yang memenuhi syarat mutu fisik dan aman digunakan pada kulit.

Masuk 01-06-2023

Revisi 03-07-2023

Diterima 02-08-2023

DOI: 10.20956/mff.SpecialIssue

Korespondensi

Ni Made Dwi Mara Widyani Nayaka

nimade.nayaka@unmas.ac.id

Copyright

© 2023 Majalah Farmasi Farmakologi Fakultas Farmasi - Makassar

Diterbitkan tanggal 11 September 2023

Dapat Diakses Daring Pada:

<http://journal.unhas.ac.id/index.php/mff>



METODE PENELITIAN

Penyiapan sampel tanaman

Daun legundi (*Vitex trifolia* L.) diambil dari Desa Beraban, Kecamatan Kediri, Kabupaten Tabanan, Bali. Setelah dipetik, daun dicuci bersih dan dikeringkan tanpa terpapar sinar matahari langsung. Setelah kering, daun dihaluskan dengan menggunakan blender hingga membentuk serbuk. Kebenaran spesies tanaman dideterminasi di UPT Balai Konservasi Tumbuhan, Kebun Raya Eka Karya, Bedugul, LIPI Bali (No. B-333/IPH.7/AP/XII/2020).

Pembuatan ekstrak daun legundi (*Vitex trifolia* L)

Sebanyak 400 gram serbuk simplisia dimaserasi menggunakan etanol 96% selama 3 x 24 jam dengan perbandingan simplisia dan pelarut sebesar 1:5. Ekstrak cair kemudian diuapkan menggunakan rotary evaporator hingga diperoleh ekstrak kental.

Skrining fitokimia simplisia, ekstrak dan sediaan spray

Penapisan kandungan fitokimia dalam simplisia, ekstrak, dan sediaan spray dilakukan dengan diadaptasi dari penelitian lain (9). Pereaksi Dragendorff dan Mayer digunakan untuk menguji keberadaan golongan alkaloid. Serbuk magnesium dan asam klorida dipakai untuk mendeteksi golongan flavonoid. Pereaksi FeCl₃ 1%, NaOH 1 N, dan Liebermann-Burchard untuk mengetahui adanya golongan polifenol, kuinon, dan steroid/triterpenoid, secara berurutan. Selain itu, munculnya busa setelah pengocokan dengan aquadest menunjukkan keberadaan golongan saponin.

Pembuatan sediaan spray

Sediaan spray antinyamuk dibuat menggunakan 3 formula seperti terlihat pada Tabel 1. Ekstrak yang sudah ditimbang dimasukkan ke dalam mortir, ditambahkan propilenglikol dan gliserin, lalu digerus hingga homogen. Selanjutnya, campuran dimasukkan ke dalam wadah spray yang telah dikalibrasi kemudian ditambahkan etanol 96% hingga batas tanda serta dikocok hingga homogen.

Tabel 1. Rancangan formula sediaan spray daun legundi

Bahan	Formula spray (% b/b)			Fungsi
	I	II	III	
Ekstrak daun legundi	3%	5%	8%	Bahan aktif
Propilenglikol	10%	10%	10%	Kosolven
Gliserin	5%	5%	5%	Humektan
Etanol 96%	sampai	sampai	sampai	Pembawa
	100%	100%	100%	

Pengujian mutu fisik

Uji mutu fisik dilakukan terhadap ketiga sediaan spray antinyamuk, yaitu uji organoleptis, uji pH, dan uji homogenitas. Parameter organoleptis yang diamati adalah bentuk, warna, dan bau. Uji pH dilakukan menggunakan pH meter digital. Sementara itu, homogenitas diuji dengan cara sediaan spray diteteskan pada object glass, kemudian tutup dengan kaca penutup, lalu diamati homogenitas sediaan.

Pengujian iritasi

Uji iritasi dilakukan dengan menggunakan metode Draize terhadap kelinci jantan putih jenis New Zealand. Prosedur pengujian diadaptasi dari penelitian lain (10). Selain itu, prosedur yang digunakan telah disetujui oleh omite Etik Hewan, Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Udayana (Nomor: B/132/UN14.2.9/PT.01.04/2021). Sejumlah 9 ekor kelinci jantan putih dipilih secara acak sederhana (simple random sampling) dan diaktimalisasi selama 5 hari. Setelah

itu, daerah punggung kelinci dicukur seluas 4 x 4 cm² pada 24 jam sebelum dilakukan uji iritasi. Kulit kelinci dibersihkan dengan kapas bersih yang dibasahi aquadest, kemudian dikeringkan dengan tisu. Selanjutnya sediaan spray disemprotkan sebanyak 3 kali ke area uji dan ditutup menggunakan kasa steril serta direkatkan dengan plester. Setelah 24 jam, plester dan kasa steril dibuka dan dibiarkan 1 jam. Kemudian dilakukan pengamatan tingkat eritema (kemerahan) dan edema (bengkak), lalu diberikan skor 0 sampai 4 (Tabel 2) tergantung tingkat keparahan reaksi kulit. Pengamatan yang serupa dilakukan setelah 48 dan 72 jam. Prosedur yang sama dilakukan pada setiap formula spray. Tingkat iritasi yang timbul ditunjukkan sebagai indeks iritasi dan dihitung menggunakan rumus sebagai berikut:

Indeks iritasi = (Jumlah eritema 24,48,72 jam + Jumlah edema 24,48,72 jam) / (Jumlah kelinci)

Tabel 2. Skor iritasi pada eritema dan edema

Reaksi	Skor Iritasi
Eritema	
Tidak ada eritema	0
Eritema sangat sedikit	1
Eritema nampak jelas	2
Eritema sedang	3
Eritema parah	4
Edema	
Tidak ada edema	0
Sangat sedikit edema	1
Edema yang terdefinisi dengan baik	2
Edema sedang	3
Edema berat	4

HASIL DAN PEMBAHASAN

Legundi merupakan salah satu tumbuhan yang berpotensi sebagai insektisida alami. Bagian tumbuhan yang dijadikan insektisida alami adalah daun. Ekstrak etanol daun legundi pada konsentrasi 0,25-5% terbukti dapat membunuh larva nyamuk *Aedes aegypti* (11). Sebuah studi menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun legundi dengan konsentrasi 10%, 20%, dan 30% dapat memberikan proteksi terhadap nyamuk *Aedes aegypti* ketika dioleskan pada lengan relawan (8). Penelitian lainnya mengungkapkan bahwa formula dengan kandungan bahan aktif minyak atsiri daun legundi (konsentrasi 17%) efektif sebagai sediaan anti nyamuk (12).

Tabel 3. Kandungan fitokimia dalam simplisia, ekstrak, dan sediaan spray daun legundi

Kandungan Senyawa	Simplisia	Ekstrak	Formula 1	Formula 2	Formula 3
Alkaloid	+	+	+	+	+
Flavonoid	+	+	+	+	+
Polifenol	+	+	+	+	+
Kuinon	-	-	-	-	-
Steroid/	-	-	-	-	-
Triterpenoid	-	-	-	-	-
Saponin	-	-	-	-	-

+ (terdeteksi), - (tidak terdeteksi)

Untuk mendeteksi keberadaan kandungan senyawa aktif atau metabolit sekunder, maka pada penelitian ini dilakukan skrining fitokimia terhadap simplisia, ekstrak, dan sediaan spray. Tabel 3 menunjukkan golongan metabolit sekunder yang terkandung di dalam sampel. Dari pengujian diketahui bahwa simplisia, ekstrak, dan sediaan spray daun legundi mengandung golongan senyawa alkaloid, flavonoid, dan polifenol. Selain itu, golongan senyawa kuinon, steroid/triterpenoid, dan saponin tidak terdeteksi keberadaannya di dalam sampel. Studi lainnya memberikan hasil yang berbeda, dimana selain ketiga golongan metabolit sekunder yang telah terdeteksi, daun legundi juga mengandung golongan senyawa saponin (7). Perbedaan kandungan metabolit sekunder tersebut dapat disebabkan

oleh berbagai faktor, misalnya asal tanaman (13). Kandungan alkaloid, terpenoid, saponin, dan senyawa volatil dalam ekstrak bahan alam merupakan senyawa fitokimia yang memberikan efek sebagai penolak nyamuk (repellent) (8).

Pada penelitian ini ekstrak etanol daun legundi diformulasikan menjadi sediaan spray. Dibandingkan sediaan topikal lainnya, misalnya gel dan krim, sediaan spray lebih disukai sebab penggunaannya yang praktis yaitu melalui penyemprotan. Beberapa studi lainnya juga telah memformulasikan sediaan spray antinyamuk dengan bahan aktif dari bahan alam (14–16). Pada penelitian ini digunakan tiga formula sediaan spray (Tabel 1), dimana terdapat variasi konsentrasi bahan aktif (ekstrak etanol daun legundi). Pemilihan konsentrasi ekstrak yang digunakan dalam formula berdasarkan konsentrasi efektif yang diperoleh dari studi pustaka (11). Sementara itu, bahan tambahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah propilen glikol, gliserin, dan etanol 96%. Propilen glikol merupakan kosolven yang membantu melarutkan atau meningkatkan kelarutan suatu zat (16). Sedangkan gliserin berfungsi sebagai humektan yang dapat memberikan efek lembut pada kulit (17). Etanol 96% merupakan bahan tambahan yang berfungsi sebagai pembawa (12).

Tabel 4. Mutu fisik sediaan spray daun legundi

Parameter	Formula 1	Formula 2	Formula 3
Warna	Hijau kehitaman	Hijau kehitaman	Hijau kehitaman
Bentuk	Cair	Cair	Cair
Aroma	Khas legundi	Khas legundi	Khas legundi
pH	6,01	5,99	5,96
Homogenitas	Homogen	Homogen	Homogen

Sediaan spray antinyamuk dari ekstrak daun legundi yang telah dibuat kemudian dilanjutkan untuk pengujian mutu fisik, yaitu organoleptis (warna, bentuk, dan aroma), uji pH, dan uji homogenitas. Tabel 4 menunjukkan mutu fisik dari ketiga formula sediaan. Dari pengujian diketahui bahwa semua sediaan yang diuji memiliki organoleptis yang serupa, memiliki pH sebesar 5,96-6,01 serta homogen. Pengukuran pH diperlukan dalam pembuatan sediaan topikal karena kulit memiliki sensitivitas terhadap derajat keasaman sediaan yang akan mempengaruhi kenyamanan saat digunakan (18). Hasil penelitian menunjukkan bahwa semakin tinggi konsentrasi ekstrak daun legundi dalam formula, maka pH sediaan spray yang dihasilkan juga semakin rendah. Hal serupa juga diamati pada penelitian lainnya yang

menggunakan ekstrak bahan alam dalam formulasi sediaan, misalnya krim dan gel (19,20). Adanya kenaikan pH pada sediaan dengan kadar ekstrak yang lebih tinggi kemungkinan disebabkan oleh lebih banyaknya kandungan fitokimia dalam ekstrak dengan konsentrasi tinggi. Beberapa senyawa fitokimia, misalnya flavonoid, bersifat asam lemah sehingga dapat menurunkan pH sediaan (19). Hasil dari pengujian pH dapat dijadikan salah satu acuan dalam formulasi sediaan untuk memperhatikan konsentrasi ekstrak yang digunakan agar pH sediaan masih berada dalam rentang pH kulit.

Uji homogenitas dilakukan untuk melihat dan mengetahui tercampurnya komponen-komponen bahan dalam sediaan spray. Dari pengujian diketahui bahwa ketiga formula homogen. Hal tersebut sesuai dengan persyaratan dimana suatu sediaan harus memiliki susunan yang homogen dan tidak terlihat adanya partikel yang menggumpal (21). Sediaan yang homogen menandakan sediaan tersebut memiliki mutu fisik yang baik dan menunjukkan bahwa semua bahan yang digunakan dalam formula telah tercampur dengan sempurna. Hal tersebut sangat penting sebab apabila komposisi dalam formula tidak tercampur dengan baik, maka dapat menyebabkan kegagalan dalam tercapainya efek terapi (22).

Tahap selanjutnya dilakukan uji iritasi guna mengetahui keamanan penggunaan dari sediaan spray anti nyamuk pada kulit. Pengamatan uji iritasi dilakukan berdasarkan dua parameter, yaitu eritema dan edema. Eritema merupakan kemerahan pada kulit yang disebabkan oleh dilatasi pembuluh darah dan merupakan respon tubuh terhadap iritasi. Sementara itu, edema merupakan respon tubuh terhadap iritasi yang ditandai dengan adanya pembesaran plasma yang membeku pada daerah yang terluka (23). Kulit dapat menunjukkan reaksi yang rendah atau bahkan tidak menunjukkan reaksi pada saat kontak pertama dengan bahan. Oleh sebab itu, pengamatan adanya iritasi dilakukan setelah 24, 48, dan 72 jam setelah hewan coba diberikan sediaan. Pengamatan eritema ditentukan apabila terlihat warna kemerahan pada kulit. Sedangkan edema dapat dilihat pada tinggi permukaan kulit yang naik/bengkak dibanding kulit yang normal. Indeks iritasi diklasifikasikan menjadi tidak mengiritasi (0-0,40), sedikit mengiritasi (0,50-1,90), iritasi sedang (2-4,90), dan iritasi berat (5-8) (24).

Tabel 5. Skor eritema dan edema serta tingkat iritasi sediaan spray daun legundi

Replikasi	Waktu Pengamatan						Indeks iritasi	Kategori iritasi
	24 Jam		48 Jam		72 Jam			
	Eritema	Edema	Eritema	Edema	Eritema	Edema		
Formula 1								
1	1	0	1	0	1	0	1,67	Sedikit mengiritasi
2	0	0	0	0	1	0		
3	0	0	1	0	0	0		
Formula 2								
1	1	0	0	0	0	0	1,67	Sedikit mengiritasi
2	0	0	1	0	0	0		
3	1	0	1	0	1	0		
Formula 3								
1	0	0	0	0	1	0	2,00	Iritasi sedang
2	0	0	0	0	1	1		
3	1	0	1	0	1	0		

Berdasarkan pengujian iritasi (Tabel 5), diketahui bahwa indeks iritasi Formula 1, 2 dan 3 berada pada rentang 1,67-2,00 yang secara berturut-turut termasuk dalam kategori sedikit mengiritasi dan iritasi sedang. Iritasi ringan yang muncul dapat disebabkan karena adanya bahan tambahan propilenglikol. Berdasarkan studi pustaka, propilen glikol pada sediaan topikal dapat menimbulkan minimal iritasi

ringan. Hasil serupa ditemukan pada penelitian uji iritasi yang menggunakan krim hasil fermentasi bunga rosella. Adanya bahan tambahan propilenglikol sebanyak 10% dalam krim tersebut menyebabkan iritasi ringan pada pada kulit kelinci (10).

Hasil pengamatan menunjukkan bahwa Formula 3 dengan kadar ekstrak tertinggi (8%) menimbulkan iritasi sedang, dimana indeks iritasi yang dihasilkan lebih besar dibandingkan dengan kedua formula lainnya. Adanya edema pada kulit kelinci juga hanya terlihat pada pemberian Formula 3 setelah 72 jam. Hal ini menandakan bahwa semakin tinggi kadar ekstrak daun legundi yang digunakan, maka semakin besar kemungkinan terjadinya iritasi kulit. Hasil berbeda ditunjukkan oleh penelitian lainnya dimana variasi ekstrak tidak mempengaruhi indeks iritasi sediaan. Sediaan gel dengan menggunakan ekstrak etanol daun kelor sebesar 3-9% tidak menimbulkan iritasi pada kulit (25). Penelitian lainnya menunjukkan sediaan krim dengan ekstrak etanol daun binahong sebanyak 5-20% dapat sedikit mengiritasi dengan indeks iritasi < 2,00 (26). Melalui perbandingan dengan pustaka, dapat terlihat bahwa hasil uji iritasi sangat tergantung dari jenis ekstrak bahan alam yang digunakan.

Selain komponen bahan-bahan yang ada di dalam formula, nilai pH dari sediaan juga dapat berefek pada kulit. Jika nilai pH sediaan terlalu basa maka akan menyebabkan kulit bersisik, sedangkan sediaan dengan pH yang terlalu asam dapat mengakibatkan iritasi kulit (18). Pada penelitian ini pH sediaan bukan merupakan faktor penyebab iritasi ringan sebab berada pada rentang pH normal kulit (4,5-7,0). Perbaikan pemilihan bahan tambahan diperlukan dalam formulasi sediaan spray antinyamuk sehingga diperoleh sediaan yang efektif dan aman.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan sediaan spray antinyamuk ekstrak etanol daun legundi (*Vitex trifolia* L.) dengan konsentrasi 3%, 5%, dan 8% memenuhi syarat mutu fisik sediaan dengan indeks iritasi sebesar 1,67 dan 2,00 dan termasuk dalam kategori sedikit mengiritasi dan iritasi sedang. Konsentrasi ekstrak yang digunakan dalam formula dapat mempengaruhi mutu fisik dan tingkat iritasi, dimana kadar ekstrak yang tinggi dapat menurunkan pH sediaan dan meningkatkan indeks iritasi.

UCAPAN TERIMA KASIH

Artikel ini telah dipaparkan pada Pertemuan Ilmiah Tahunan Ikatan Apoteker Indonesia tahun 2022.

DAFTAR PUSTAKA

- Susanti L, Boesri H. Insektisida Siperhemethrin 100 g/L terhadap Nyamuk dengan Metode Pengasapan. *J Kesehat Masy* [Internet]. 2012 Jan 12 [cited 2022 Aug 15];7(2):156-63. Available from: <https://journal.unnes.ac.id/nju/index.php/kemas/article/view/2812>
- Ridha MR, Indriyati L, Tomia A, Juhariyah. Pengaruh Iklim terhadap Kejadian Demam Berdarah Dengue di Kota Ternate. *Sarana Penyebaran Inf Has Kegiat Litbang* [Internet]. 2019 Jan 9 [cited 2022 Aug 15];11(2):53-62. Available from: <https://ejournal2.litbang.kemkes.go.id/index.php/spirakel/article/view/1984>
- Indonesia KKR. Profil Kesehatan Indonesia Tahun 2020. Hardana B, Sibuea F, Widiyanti W, editors. Vol. 48, IT - Information Technology. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI; 2021. 1-248 p.
- Juniarti, Yuhernita, Endrini S. Destilasi Minyak Atsiri Daun Surian sebagai Krim Pencegah Gigitan Nyamuk *Aedes aegypti* L. *Makara J Sci* [Internet]. 2011 [cited 2022 Aug 15];15(1):38-42. Available from: <http://journal.ui.ac.id/index.php/science/article/view/875>
- Adnyana IMDM, Ryanita PKY, Ayuning KA. Efektivitas Dupa Legiyau (Daun Legundi (*Vitex trifolia* L.), Daun Serai Wangi (*Andropogon nardus*), dan Serbuk Kayu) sebagai Insektisida Nabati, Sarana Upacara, dan Aromaterapi. *J Ilm Penal dan Penelit Mhs*. 2020;4(2):76-92.
- Suryaguna IMS, Anantha GNH. Produksi Obat Nyamuk dengan Bahan Dasar Daun Liligundi. *Ilmu Pengetah dan Teknol Mhs* [Internet]. 2009 [cited 2022 Aug 15];1(1):11-6. Available from: <https://ojs.unud.ac.id/index.php/iptekma/article/view/3254>
- Arneti, Khairul U, Vemithasa C. Potensi *Vitex trifolia* (Verbenaceae) sebagai Insektisida Botani untuk Mengendalikan Hama *Crocidolomia*

pavonana (Lepidoptera: Crambidae). *Pros Semin Nas Masy Biodiversitas Indones*. 2018;4(2):169-72.

- Medikanto BR, Setyaningrum E. Pengaruh Ekstrak Daun Legundi (*Vitex Trifolia* L.) sebagai Repellent terhadap Nyamuk *Aedes aegypti*. *Med J Lampung Univ* [Internet]. 2013 Feb [cited 2022 Aug 15];2(4):34-43. Available from: <https://juke.kedokteran.unila.ac.id/index.php/majority/article/view/60>
- Agada R, Usman WA, Shehu S, Thagariki D. In vitro and in vivo inhibitory effects of *Carica papaya* seed on α -amylase and α -glucosidase enzymes. *Heliyon* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2021 Jul 11];6(3):e03618. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2405844020304631>
- Fatmawaty A, Manggau MA, Tayeb R, Al Adawiah R. Uji Iritasi Krim Hasil Fermentasi Bunga Rosella (*Hibiscus sabdariffa* L.) Dengan Variasi Konsentrasi Emulgator Novemer Pada Kulit Kelinci (*Oryctolagus cuniculus*). *J Pharm Med Sci* [Internet]. 2016 [cited 2022 Aug 15];1(2):62-5. Available from: <https://www.jpms-stifa.com/index.php/jpms/article/view/24/21>
- Baskaranatha PBO, Sudarmaja IM, Swastika IK. Efektivitas Ekstrak Etanol Daun Legundi (*Vitex trifolia* L.) sebagai Larvisida pada Larva *Aedes aegypti*. *J Med Udayana* [Internet]. 2020 Oct 27 [cited 2022 Aug 15];9(10):68-73. Available from: <https://ojs.unud.ac.id/index.php/eum/article/view/71578>
- Widiani NPP, Kartini. Formulasi dan Uji Aktivitas Minyak Legundi (*Vitex trifolia* L.) sebagai Sediaan Anti Nyamuk. *Pros Semin Compet Advant* [Internet]. 2012 Oct 17 [cited 2022 Aug 15];1(2). Available from: <http://www.journal.unipdu.ac.id/index.php/seminas/article/view/168>
- Nayaka NMDMW, Fidianny I, Sukrasno, Hartati R, Singgih M. Antioxidant and antibacterial activities of multiflora honey extracts from the Indonesian Apis cerana bee. *J Taibah Univ Med Sci* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2021 Jul 11];15(3):211-7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32647516/>
- Iswandana R, Sihombing LKM. Formulasi, Uji Stabilitas Fisik, dan Uji Aktivitas secara In Vitro Sediaan Spray Antibau Kaki yang Mengandung Ekstrak Etanol Daun Sirih (*Piper betle* L.). *Pharm Sci Res* [Internet]. 2018 Jan 9 [cited 2022 Aug 15];4(3):121-31. Available from: <http://psr.ui.ac.id/index.php/journal/article/view/3805>
- Aini R, Widiastuti R, Nadhifa NA. Uji Efektifitas Formula Spray dari Minyak Atsiri Herba Kemangi (*Ocimum Sanctum* L.) sebagai Repellent Nyamuk *Aedes aegypti*. *J Ilm Manungut* [Internet]. 2016 Jan 27 [cited 2022 Aug 15];2(2):189-97. Available from: <https://www.jurnal.akfarsam.ac.id/index.php/jim/article/view/66>
- Irfayanti NA, Jasmiadi J, Ta'ri A. Formulation and Activity Test of Repellent Spray Marigold Flower Essential Oil (*Tagetes erecta* L.) in *Aedes aegypti* Mosquitoes. *J Syifa Sci Clin Res* [Internet]. 2022 May 25 [cited 2022 Aug 18];4(2):363-70. Available from: <https://ejournal.ung.ac.id/index.php/jsscr/article/view/14161>
- Suena NMDS, Ariani NLWM, Antari NPU. Physical Evaluation and Hedonic Test of Sandalwood Oil (*Santalum album* L.) Cream as an Anti-Inflammatory. *J Ilm Medicam*. 2022;8(1):22-30.
- NSP AS, Mufrod, Purwanto. Antioxidant Activity of Cream Dosage Form of Tomato Extract (*Solanum lycopersicum* L.). *Maj Obat Tradis* [Internet]. 2015 Dec 4 [cited 2022 Aug 15];18(3):132-40. Available from: <https://jurnal.ugm.ac.id/TradMed/article/view/8214>
- Puspita G, Sugihartini N, Wahyuningsih I. Formulasi Sediaan Krim A/M dengan Variasi Konsentrasi Ekstrak Etanol Daging Buah Pepaya (*Carica papaya*) Menggunakan Emulgator Tween 80 dan Span 80. *Media Farm* [Internet]. 2021 May 3 [cited 2022 Dec 20];16(1):33-41. Available from: <https://journal.poltekkes-mks.ac.id/ojs2/index.php/mediafarmasi/article/view/1421>
- Cahyaningtyas FD, Ukrima ZA, Nora N, Amaria A. Pemanfaatan Ekstrak Biji Teratai sebagai Bahan Aktif Antibakteri untuk Pembuatan Hand Sanitizer. *Indones Chem Appl J* [Internet]. 2019 Nov 2 [cited 2022 Dec 20];3(1):7-13. Available from: <https://journal.unesa.ac.id/index.php/icaj/article/view/6170>
- Anindhita MA, Oktaviani N. Formulasi Spray Gel Ekstrak Daun Pandan Wangi Sebagai Antiseptik Tangan. *Parapemikir J Ilm Farm* [Internet]. 2020 Feb 3 [cited 2022 Aug 15];9(1):14-21. Available from: <https://ejournal.poltektegal.ac.id/index.php/parapemikir/article/view/1503>
- Cendana Y, Agus Adrianta K, Dharmas NM, Suena S. Formulasi Spray Gel Minyak Atsiri Kayu Cendana (*Santalum album* L.). *J Ilm Medicam* [Internet]. 2021 Sep 30 [cited 2022 Dec 20];7(2):84-9. Available from: <https://ejournal.unmas.ac.id/index.php/Medicamento/article/view/2272>
- Trisnayanti N, Dewantara I, Prasetya I. Uji Iritasi Gelling Agent Semi Sintetik HPMC pada Kelinci. *J Farm Udayana* [Internet]. 2015 [cited 2022 Aug 15];4(1):42-5. Available from: <https://ojs.unud.ac.id/index.php/jfu/article/view/15459>
- BPOM RI. Peraturan Badan Pengawasan Obat dan Makanan No 7 Tahun 2014 tentang Pedoman Uji Toksisitas Nonklinis Secara In Vivo. *Badan Pengawas Obat Dan Makanan Republik Indonesia*. 2014. 1-165 p.

- [Internet]. 2020 Apr 30 [cited 2022 Dec 21];7(1):2. Available from: <https://scholarhub.ui.ac.id/psr/vol7/iss1/2>
25. Sugihartini* N, Jannah S, Yuwono T. Formulasi Gel Ekstrak Daun Kelor (*Moringa oleifera* Lamk) Sebagai Sediaan Antiinflamasi. *Pharm Sci Res*
26. Zulfa E, Lailatunnida L, Murukmihadi M, Menoreh Tengah JX, Farmasi F, Gajah Mada Sinduadi U, et al. Formulasi Sediaan Krim Daun Binahong (*Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis): Kajian Karakteristik Fisika Kimia dan Uji Iritasi Kulit. *J Inov Tek Kim* [Internet]. 2018 Apr 3 [cited 2022 Dec 21];3(1). Available from: <https://publikasiilmiah.unwahas.ac.id/index.php/inteka/article/view/212>