

FORMULASI DAN UJI MUTU FISIK GEL EKSTRAK TOTAL *BLACK GARLIC* (*Allium sativum* Linn.) DENGAN GELLING AGENT (CMC-Na)

FORMULATION AND PHYSICAL QUALITY EVALUATION OF BLACK GARLIC (*Allium sativum* Linn.) GEL WITH CMC-Na AS GELLING AGENT

¹Lia Agustina*, ²Siska Kusuma Wardani, ³Dina Sectio Ficky Aulia

^{1,3}S1 Farmasi, Prodi Farmasi, Institut Ilmu Kesehatan Bhakti Wiyata

²D3 Teknologi Laboratorium Medis, Fakultas Teknologi dan Manajemen Kesehatan, Institut Ilmu Kesehatan Bhakti Wiyata

Info Artikel

Sejarah Artikel :

Submitted: 2022-10-15

Accepted: 2022-11-30

Publish Online: 2022-12-29

Kata Kunci:

Gel, fibrinolisis, bawang hitam, flavonoid

Keyword: gel, fibrinolysis, black garlic, flavonoid

Abstrak

Latar belakang: Hematoma adalah kumpulan darah di luar pembuluh darah yang dapat terjadi karena adanya luka. Selanjutnya, tubuh akan melakukan proses penghancuran hematoma melalui fibrinolisis. Bawang putih (*Allium sativum* Linn.) mengandung flavonoid yang memiliki aktivitas fibrinolisis dengan cara menstimulasi *tissue plasminogen activator* (t-PA). **Tujuan:** Memformulasikan ekstrak total *black garlic* (BG) dan mengetahui apakah perbedaan konsentrasi ekstrak total BG mempengaruhi mutu fisik sediaan. **Metode:** BG dibuat dengan memanaskan bawang putih pada suhu terkontrol (50-70°C) selama sepuluh hari. Skrining fitokimia dilakukan untuk mengevaluasi keberadaan flavonoid. Sediaan gel dioptimasi dengan variasi konsentrasi BG. Evaluasi sediaan yang dilakukan meliputi uji organoleptis, uji daya sebar, uji daya lekat, uji pH dan uji stabilitas. **Hasil:** BG dapat dihasilkan setelah 10 hari pemanasan dan skrining fitokimia menunjukkan bahwa ekstrak total BG mengandung flavonoid. BG diformulasikan menjadi sediaan gel dengan variasi konsentrasi ekstrak total BG (12, 14 dan 16%). Formulasi gel menunjukkan bau khas, konsistensi semi solid dan tekstur homogen. pH sediaan adalah 5,0-5,1, daya sebar 6,5-7,2, daya lekat 2,03-4,48. Uji stabilitas menunjukkan hasil yang stabil. **Simpulan:** Variasi konsentrasi ekstrak total BG mempengaruhi mutu fisik sediaan. Formulasi ketiga dengan konsentrasi total BG 16% merupakan formula optimal.

Abstract

Background: Hematoma is a collection of blood outside the blood vessels that occurs due to injury. Then, body will destroy hematoma through fibrinolysis. Garlic (*Allium sativum* Linn.) contains flavonoids that are known to have fibrinolytic activity by stimulating tissue plasminogen activator (t-PA). **Objective:** Formulating gel containing the total extract of black garlic (BG) and evaluate the effect of BG concentration in physical quality of gel. **Method:** BG was made by heating garlic under controlled temperature (50-70°C) for 10 days. Phytochemical screening was conducted to evaluate the presence of flavonoids. The formula was optimized by varying the concentration of BG. The physical evaluation was organoleptic observation, dispersibility and adhesion assay, pH and stability. **Results:** BG was produced after 10 days heating and total extract of BG contain flavonoids. BG gel was formulated with variation in total extract of BG (12, 14, 16%). The gel preparation showed specific odor, semisolid and homogenous. The pH ranges from 5,0-5,1, spreadability 6,5-7,2, stickiness 2,03-4,48. The formula was stable in accelerated stability assay. **Conclusion:** the concentration of total extract of BG affecting the physical characteristic of preparation. The third formula (BG concentration of 16%) was the optimum formula.

PENDAHULUAN

Hematoma adalah kumpulan darah di luar pembuluh darah yang terjadi karena dinding dari pembuluh darah arteri, vena, atau kapiler telah rusak dan darah mengalir ke dalam jaringan-jaringan sekitarnya (Andreoli, 2007). Saat hematoma terjadi, tubuh akan melakukan proses pembekuan darah (koagulasi). Sistem koagulasi dalam tubuh mengalami keseimbangan dinamis. Fibrinolisis terjadi ketika bekuan fibrin dibentuk terus-menerus, maka harus terdapat suatu proses untuk melarutkannya kembali (Murray, 1992). Bawang putih (*Allium sativum* Linn.) telah lama digunakan sebagai pemberi aroma dan berpotensi untuk mencegah serta menyembuhkan berbagai penyakit (Rohde V et al, 2002). Menurut Banerjee (2002), ekstrak bawang putih segar efektif menurunkan sintesis tromboksan A2 (TXA2) baik pada uji in vitro maupun in vivo.

Penelitian lain menunjukkan bahwa bawang putih dapat menghambat trombin untuk menginduksi trombosit sehingga mengakibatkan menurunnya sintesis tromboksan A2. Oleh karena itu, bawang putih dapat menurunkan agregrasi trombosit sehingga dapat mencegah terjadinya trombosis. Kandungan senyawa volatil yang terdapat dalam bawang putih tunggal cukup tinggi, yaitu sebesar 43,27 µeq/g. Senyawa volatil yang terdapat pada bawang putih tunggal didominasi oleh senyawa organosulfur (Sailah dan Miladulhaq, 2021).

Flavonoid dapat mempengaruhi aktivitas atau konsentrasi koagulasi plasma atau faktor fibrinolisis seperti fibrinogen, faktor VII, dan plasminogen (Beretz dkk., 1991). Flavonoid mampu menstimulasi tissue plasminogen activator (tPA) yang dihambat trombin. tPA diproduksi oleh sel pembuluh endotel, merubah plasminogen menjadi plasmin yang mendegradasi fibrin (Dewi dkk., 2017). Senyawa volatil cenderung tidak stabil, maka bawang putih diolah dengan proses kimiawi dan menghasilkan bawang hitam atau *black garlic*. *Black Garlic* sering juga disebut dengan *odorless garlic*, yaitu merupakan umbi bawang putih (*Allium sativum* Linn.) yang diproses dengan cara pemanasan pada suhu terkontrol (60-90°C) dan dalam suasana lembab yang tinggi (80-90%) selama beberapa hari (Kimura et. al., 2017).

Tujuan penelitian untuk mengetahui pengaruh variasi konsentrasi zat aktif ekstrak total *black garlic* terhadap kualitas gel yang dihasilkan.

METODE PENELITIAN

Alat dan bahan Bawang putih jenis kating, CMC-Na, metil paraben, propil paraben, propilen glikol, Mg, HCl, dan aquades. Timbangan analitik, pH meter, magnetic stirrer, oven, cawan porselen, alat-alat gelas.

Pengumpulan Tanaman. Umbi bawang putih (*Allium sativum* Linn.) yang digunakan merupakan varietas kating. Umbi bawang putih varietas kating dipilih yang masih segar dan sudah tua, dengan ciri-ciri umbinya berwarna kuning tua, kulitnya berwarna kemerahan. Bawang putih dideterminasi terlebih dahulu di Institut Ilmu Kesehatan Bhakti Wiyata, Kediri.

Pembuatan *Black Garlic* (BG). Bawang putih sebanyak 1 kg dipilih yang masih segar dan tidak busuk, kemudian dikupas kulit terluarnya dan dibersihkan. Bawang putih dipanaskan dalam selama 10 hari dengan suhu terkontrol (70°C- 80°C), setelah itu diangin-anginkan selama 2 hari di tempat teduh dan terhindar dari sinar matahari. Pengamatan *black garlic* dilakukan setiap hari hingga 10 hari. Pengamatan yang dilakukan meliputi warna, bau, rasa dan tekstur.

Pembuatan Ekstrak Total dan Skrining Fitokimia BG. BG dihancurkan dengan penggerusan, kemudian disaring dan diambil sarinya. Ekstrak sebanyak 2 mL dipanaskan selama 5 menit, kemudian ditambahkan sedikit serbuk magnesium ke dalam larutan dan ditetesi HCl. Hasil positif ditunjukkan dengan terbentuknya larutan berwarna merah, kuning, atau jingga (Ilmiati, 2017).

Pembuatan Gel. CMC-Na didispersikan dalam aquades panas suhu 80-90°C sedikit demi sedikit ad mengembang. Diaduk dengan cepat hingga terbentuk masa gel. Dilarutkan metil paraben dan propil paraben dalam propilen glikol dimasukkan ke dalam CMC-Na gerus ad homogen. Ditambahkan ekstrak total BG. Diaduk kembali dengan cepat hingga terbentuk massa homogen. Ditambahkan aquades sedikit demi sedikit ke dalam campuran hingga diperoleh massa gel. Dibuat untuk masing-masing Formulasi 1, Formulasi 2, dan Formulasi 3.

Uji Organoleptis. Dilakukan dengan mendeskripsikan warna, kejernihan, transparansi, kekeruhan, dan bentuk sediaan (Ansel H., 2005).

Uji Homogenitas. Pengujian homogenitas dilakukan dengan cara mengoleskan sampel gel sebanyak 1 gram pada sekeping kaca atau bahan transparan lain yang cocok, sediaan harus menunjukkan susunan yang homogen (Ditjen POM, 2000).

Uji Stabilitas Freeze Thaw. Sediaan gel dimasukkan pada pot kaca tertutup rapat, kemudian dibekukan pada suhu -18°C selama 20 jam setelah itu dicairkan pada suhu 25°C selama 4 jam (1 siklus), perlakuan tersebut diulang sebanyak 5 siklus (Baviskar et. al., 2013).

Uji pH. Pengujian pH menggunakan alat pH meter digital. Elektroda pada pH meter dicuci terlebih dahulu dengan aquades, selanjutnya dikalibrasi pada larutan standar pH 4 dan pH 7. Elektroda yang telah dikalibrasi dicelupkan ke dalam sampel dan diketahui angka yang ditunjukkan pada pH meter (Remington dan Gennaro, 2000).

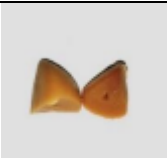
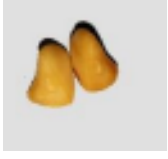
Uji Daya Sebar. Sebanyak 1 gram sediaan gel diletakkan di atas kaca preparat, kemudian ditutup menggunakan kaca preparat, lainnya dan diukur diameternya dari lima titik sudut. Sebanyak 20 gram beban diletakkan di atas lapisan gel, didiamkan selama 1 menit dan dicatat diameter yang menyebar. Kemudian beban 20 gram ditambahkan kembali, didiamkan selama 1 menit dan dicatat diameter yang menyebar. Beban 20 gram selanjutnya diletakkan di atas gel hingga beban maksimum di atas gel sebesar ± 100 g, dan setiap kali beban ditambahkan di atas gel didiamkan selama 1 menit dan dicatat diameter gel yang menyebar. Uji daya sebar yang baik berkisar 5 – 7 cm (Voigt, 1994).

Uji Daya Lekat. Pengujian daya lekat dilakukan dengan cara menimbang 1 gram gel, kemudian diratakan pada salah satu gelas objek dan ditutup dengan gelas objek lain sampai kedua plat menyatu. Pasangan gelas objek tersebut ditekan dengan beban seberat 1000 gram selama 5 menit, kemudian dipasang pada alat uji daya lekat, secara bersamaan dicatat waktu yang dibutuhkan kedua plat untuk saling lepas (Allen, 1998). Daya lekat sediaan yang baik adalah tidak kurang dari 4 detik (Nevi, 2006).

HASIL

Pembuatan BG dilakukan selama 10 hari pada suhu terkontrol (50-70°C). Hasil pembuatan BG ditampilkan pada gambar 1.

Tabel 1. Pengamatan organoleptis pembuatan *black garlic*

Hari ke-	Warna	Gambar	Hari ke-	Warna	Gambar
0	Putih		6	Coklat muda	
1	Putih sedikit kuning		7	Coklat	
2	Kuning		8	Coklat tua	
3	Kuning tua		9	Coklat hitam	
4	Kuning kecoklatan		10	Hitam homogen	
5	Kuning kecoklatan				

Skrining fitokimia BG dilakukan untuk mengevaluasi keberadaan flavonoid dalam ekstrak total BG. Hasil pemeriksaan flavonoid menunjukkan keberadaan flavonoid.



Gambar 1. Skrining fitokimia flavonoid dari ekstrak total BG

Formulasi gel antimemar dibuat dengan CMC-Na sebagai *gelling agent*, metilparaben dan propilparaben sebagai pengawet, dan propilenglikol sebagai humektan. Formula gel dibuat dengan variasi konsentrasi *black garlic* sebagai berikut:

Tabel 2. Formulasi gel antimemar

Bahan	Fungsi	Perlakuan		
		F1 (%)	F2 (%)	F3 (%)
Ekstrak total <i>black garlic</i>	Zat Aktif	12	14	16
CMC Na	<i>Gelling Agent</i>	3	3	3
Metilparaben	Pengawet	0,18	0,18	0,18
Propilparaben	Pengawet	0,2	0,2	0,2
Propilenglikol	Humektan	15	15	15
Aquades ad	Pelarut	ad 100	ad 100	ad 100
Total Bahan		100%	100%	100%

Hasil formulasi gel BG disajikan pada gambar berikut:



Formulasi 1

Formula 2

Formula 3

Gambar 2. Hasil formulasi gel dengan ekstrak total *black garlic* dengan konsentrasi 12, 14 dan 16%

Sediaan selanjutnya dievaluasi nilai pH nya, replikasi uji pH dilakukan tiga kali dan rerata serta standar deviasi hasil pengujian ditampilkan pada tabel 3.

Tabel 3. Hasil Uji pH

Replikasi	pH			Syarat
	F1	F2	F3	
1	5,1	5,0	5,0	4,5-6,5
2	5,1	5,0	5,0	
3	5,1	5,0	5,0	
Rata-rata±SD	5,1±0,000	5,0±0,000	5,0±0,000	

Keterangan :

F1: Konsentrasi 12%

F2: Konsentrasi 14%

F3: Konsentrasi 16%

Kemampuan sediaan untuk menyebar dievaluasi dengan uji daya sebar. Pengujian daya sebar dilakukan dengan tiga kali replikasi dan rerata serta standar deviasi hasil pengujian ditampilkan pada tabel 4.

Tabel 4. Hasil Uji Daya Sebar

Replikasi	Daya Sebar			Syarat
	F1	F2	F3	
1	6,8	6,95	7,2	5-7 cm
2	7,05	7,05	7,1	
3	7	6,85	6,5	
Rata-rata±SD	6,950±0,132	6,950±0,100	6,933±0,379	

Keterangan :

F1: Konsentrasi 12%

F2: Konsentrasi 14%

F3: Konsentrasi 16%

Hasil uji daya lekat dari sediaan disajikan pada tabel 5. Setiap formula diuji dengan tiga kali replikasi serta rata-rata dan standar deviasi disajikan pada tabel 5.

Tabel 5. Hasil Uji Daya Lekat

Replikasi	Daya Lekat			Syarat
	F1	F2	F3	
1	2,76	2,03	4,48	Tidak kurang dari 4 detik
2	1,34	2,16	4,39	
3	2,10	3,01	4,25	
Rata-rata±SD	2,067±0,711	2,400±0,532	4,373±0,116	

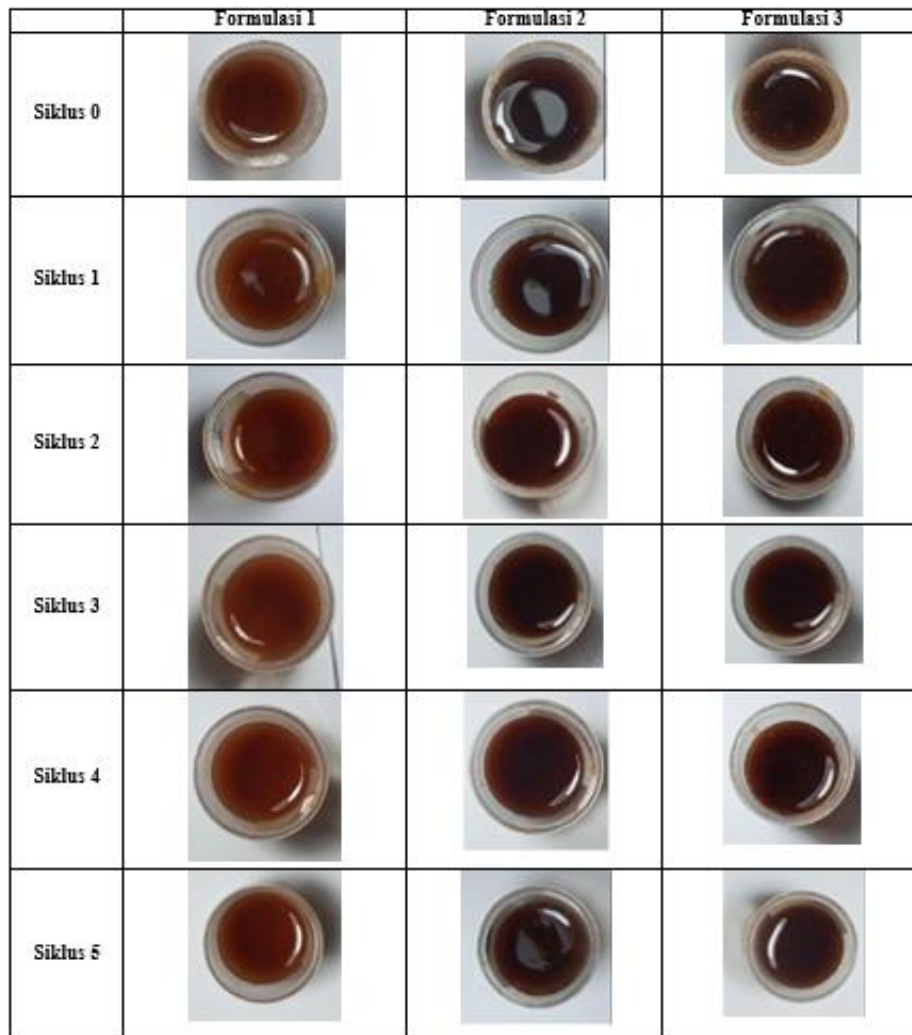
Keterangan :

F1: Konsentrasi 12%

F2: Konsentrasi 14%

F3: Konsentrasi 16%

Setelah dilakukan uji organoleptis sediaan, sediaan diuji stabilitasnya dengan metode Freeze thaw dan hasil pengujian disajikan pada Gambar 3.



Gambar 3. Hasil uji stabilitas sediaan dengan metode Freeze thaw

PEMBAHASAN

Pada penelitian ini, BG dibuat dengan cara memanaskan bawang putih pada suhu 70-80°C selama 10 hari tanpa perlakuan tambahan. Pemeriksaan organoleptis dilakukan mulai hari pertama. Pada proses pembuatan BG diketahui bahwa bawang putih mulai berubah warna secara signifikan menjadi cokelat mulai hari keenam dan pada hari kesembilan warna BG telah berubah menjadi cokelat kehitaman, tapi belum mencapai hitam homogen. Rasa manis dan tekstur yang baik untuk dikonsumsi didapatkan pada hari kesepuluh, dimana warna hitamnya sudah homogen baik dari luar dan dalam, dan juga tidak tercium bau khas bawang putih lagi.

Perubahan warna bawang putih menjadi hitam ini dikenal sebagai Reaksi Maillard. Reaksi Maillard merupakan reaksi pencoklatan (*browning*) pada makanan karena pemanasan atau penyimpanan. Selain perubahan warna, Reaksi Maillard dapat menyebabkan peningkatan beberapa senyawa bioaktif seperti S-allyl cysteine (SAC), asam amino, flavonoid, dan polifenol

(Handayani, 2018). Selama proses *browning*, senyawa yang menimbulkan bau dan mengiritasi pada bawang putih diubah secara alami menjadi senyawa yang stabil dan aman. Akibatnya, BG memiliki rasa manis dan asam dan tekstur seperti jeli (Ryu, 2017). Ekstrak total diambil dengan metode penyarian langsung, yaitu dengan mengambil sari dari hasil pemerasan umbi BG. Pada BG terdapat senyawa flavonoid yang dapat menghasilkan efek fibrinolisis. Hasil skrining fitokimia menunjukkan bahwa ekstrak total BG mengandung flavonoid.

Ekstrak total *black garlic* kemudian dibuat menjadi variasi tiga konsentrasi sediaan gel yang masing-masing sediaan mengandung bahan aktif berupa ekstrak total BG sebanyak 12%, 14%, dan 16%. Setelah gel ekstrak total *black garlic* berhasil dibuat, kemudian dilakukan uji mutu fisik yang terdiri dari uji organoleptis, uji homogenitas, uji stabilitas *freeze thaw*, uji pH, uji daya sebar, dan uji daya.

Pemeriksaan organoleptis dilakukan secara visual dengan mengamati warna, bau, bentuk, dan tekstur. Hasil pemeriksaan organoleptis diperoleh F1 dengan konsentrasi bahan aktif 12% warna sediaan cokelat kemerahan, bau khas, bentuk semisolid, dan tekstur homogen. Pada F2 (konsentrasi 14%) didapatkan hasil warna sediaan cokelat tua, bau khas, bentuk setengah padat, dan tekstur homogen. Pada F3 (konsentrasi 16%) didapatkan hasil warna sediaan cokelat kehitaman, bau khas BG, bentuk semisolid, dan tekstur homogen. Perbedaan organoleptis yang paling menonjol adalah perbedaan warna, hal ini terjadi dikarenakan oleh perbedaan konsentrasi bahan aktif. Semakin tinggi konsentrasi, warna yang dihasilkan semakin gelap. Melalui pengamatan organoleptis, konsentrasi ekstrak BG tidak mempengaruhi bentuk sediaan.

Pemeriksaan homogenitas dilakukan secara visual dengan tujuan melihat homogenitas sediaan. Sediaan yang homogen ditandai dengan tidak terdapat butiran kasar di dalamnya dan formulasi tercampur dengan baik. Hasil pemeriksaan homogenitas Formulasi 1, 2, dan 3 didapatkan masing-masing sediaan sudah homogen, tidak terdapat butiran-butiran kasar pada sediaan. Sediaan yang tidak homogen dapat menjadi identifikasi bahwa sediaan tidak stabil yang dapat dipengaruhi oleh beberapa hal diantaranya faktor lingkungan seperti suhu dan cahaya serta formulasi yang tidak sesuai (Widodo, 2013).

Pemeriksaan *freeze thaw* dilakukan secara visual dengan tujuan untuk melihat kestabilan sediaan. Hasil pemeriksaan stabilitas *freeze thaw* masing-masing Formulasi 1, 2, dan 3 diperoleh tidak terjadi perubahan baik dari warna gel, bau dan tekstur dari gel ekstrak total *black garlic*. Selain itu, tidak terjadi pemisahan fase pada gel ekstrak total *black garlic*. Hal ini menunjukkan bahwa penggunaan CMC-Na dan propilen glikol mampu menghasilkan gel yang stabil secara organoleptis.

Pemeriksaan pH dilakukan replikasi pengukuran sebanyak tiga kali dengan syarat pH sediaan *topical* adalah 4,5-6,5 (pH kulit normal). pH yang terlalu basa akan mengakibatkan kulit bersisik, sedangkan jika kulit terlalu asam dapat memicu terjadinya iritasi kulit (Swastika dkk., 2013). F1 didapatkan hasil uji pH dengan rata-rata 5,1 dengan standar deviasi 0,000, F2 didapatkan rata-rata 5,0 dengan standar deviasi 0,000, dan F3 didapatkan rata-rata 5,0 dengan standar deviasi 0,000. Semakin besar konsentrasi ekstrak total yang digunakan, maka pH sediaan gel semakin menurun, hal ini bisa jadi disebabkan pada saat proses pemanasan terjadi perubahan senyawa fruktosa menjadi senyawa amadori. Senyawa amadori merupakan komponen utama dari Reaksi Maillard. Masing-masing ketiga variasi konsentrasi sediaan gel memenuhi syarat uji pH.

Pemeriksaan daya sebar dilakukan replikasi sebanyak tiga kali dengan tujuan untuk mengetahui kemampuan sebaran suatu sediaan saat diaplikasikan di kulit. Daya sebar yang baik dapat membantu sediaan dalam meratakan zat aktif agar semakin efektif serta dapat diabsorpsi dengan cepat oleh kulit. Syarat uji daya sebar untuk sediaan topikal adalah 5-7 cm. Hasil pemeriksaan daya sebar diperoleh hasil F1 rata-rata 6,950 cm dengan standar deviasi 0,132. F2 didapatkan rata-rata 6,950 dengan standar deviasi 0,100, dan F3 rata-rata 6,933 dengan standar deviasi 0,379. Penambahan variasi konsentrasi ekstrak total dapat mempengaruhi konsistensi sediaan gel. Terjadi penurunan pada hasil pemeriksaan uji daya sebar bisa jadi karena semakin tinggi konsentrasi ekstrak total yang ditambahkan semakin pekat sediaan gel, sehingga terjadi penurunan hasil uji daya sebar.

Pemeriksaan daya lekat dilakukan replikasi sebanyak tiga kali. Daya lekat berkaitan dengan kemampuan sediaan untuk melapisi permukaan kulit secara kedap dan tidak menyumbat pori-pori serta tidak menghambat fungsi fisiologi kulit dengan penghantaran obat yang baik (Lieberman et al, 1998). Syarat uji daya lekat adalah tidak kurang dari 4 detik. Hasil pemeriksaan daya lekat diperoleh hasil F1 rata-rata 2,067 detik dengan standar deviasi 0,711, F2 didapatkan rata-rata 2,4 detik dengan standar deviasi 0,532, dan F3 rata-rata 4,373 detik dengan standar deviasi 0,116. Konsentrasi ekstrak total BG memiliki pengaruh terhadap waktu daya lekat. Semakin besar konsentrasi dari ekstrak total yang ditambahkan, makin besar waktu uji daya lekatnya. Hasil uji daya lekat memiliki pengaruh pada absorpsi obat, semakin kecil maka efektivitas obat juga semakin menurun.

Dari pemeriksaan daya lekat ini diperoleh hanya F3 saja yang memenuhi syarat pengujian daya lekat.

SIMPULAN

Dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa pada uji mutu fisik, hanya Formulasi 3 yang memenuhi keseluruhan uji mutu fisik (uji organoleptis, homogenitas, stabilitas *freeze thaw*, pH, daya sebar, dan daya lekat), sehingga diketahui bahwa ada pengaruh konsentrasi zat aktif ekstrak total *black garlic* terhadap kualitas gel yang dihasilkan.

SARAN

Penelitian lanjutan dapat dilakuka untuk mengkuantifikasi kadar flavonoid dalam ekstrak total *black garlic* dan uji aktivitas fibrinolysis.

REFERENSI

- Allen, L.V. (1998). *The Art And Technologi of Pharmaceutical Compounding*. American Pharmaceutical Association. Whashington DC, 322-323.
- Andreoli. (2007). *Andreoli's and Carpenter's Cecil Essentials of Medicine*. Saunders; 7 edition.
- Ansel, H.C., (2005). Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi, diterjemahkan oleh Ibrahim, F. Edisi IV. Jakarta: UI Press.
- Baviskar, D.T., Y.A. Biranwar, K.R. Bare, V.B. Parik, M.K. Sapate, dan D.K. Jain. (2013). *In Vitro and In Vivo Evaluation of Diclofenac Sodium Gel Prepared with Cellulose Ether and Carbopol 934P*. Tropical Journal of Pharmaceutical Research.
- Beretz, A., Cazenave, J.P. (1991). *Old and new natural products as the source of modern antithrombotic drugs*. Planta Med. 57 : 68–72.

-
- Dewi S.R, Ni Made D.S. dan Sulisty R. (2017). Efek Anti-Agregasi Platelet Ekstrak Etanol Daun Salam (*Syzygium polyanthum* (Wight) Walp.) pada Mencit. Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia. 15 (1) : 1693-1831.
- Ditjen POM, 2000. Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat. Jakarta: Departemen Kesehatan RI.
- Handayani, S.N., Bawono, L.C. Ayu, D.P. dan Pratiwi, H.N. 2018. Isolasi Senyawa Polifenol *Black Garlic* dan Uji Toksisitasnya terhadap Larva Udang (*Artemia salina* Leach). Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia 16 (2) : 145-149.
- Ilmiati, I., Safitri, W. dan Erfiana, E., (2017). Uji Fitokimia Ekstrak Buah Dengen. Jurnal Dinamika. 8 (1) : 66-84.
- Kimura, S., Tung Y.C., Pan, M.H., Su, N.W. Lai Y.J. dan Cheng, K.C. 2017. *Black Garlic: A Critical Review of Its Production, Bioactivity and Application. Journal of Food and Drug Analysis*. Journal of Food and Drug Analysis. 25 (1) : 62-70.
- Lieberman, A.H., Rieger, M.M., and Banker, S.G. 1998. *Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse System, Volume 3, Second Edition, Revised and Expanded*. New York: Marcel Dekker, Inc.,
- Murray, R.K., Granner, D.K., dan Rodwell, V.W. (2009) *Biokimia Harper (27 ed.)*. Jakarta: Buku Kedokteran EGC.
- Nevi, S. (2006). Formulasi Sabun Transparan Minyak Nilam sebagai Obat Jerawat. Jakarta: UHAMKA.
- Notoatmodjo, S. (2012). Metodologi Penelitian Kesehatan. Jakarta: Rineka Cipta.
- Remington, J.P. dan Gennaro, A.R. (2000). *Remington: The science and practice of Pharmachy. 20th ed*. Baltimore, Md.: Lippincott Williams & Wilkins.
- Rohde V, Rohde I, Thiex R, et al. (2002) *Fibrinolysis therapy achieved with tissue plasminogen activator and aspiration of the liquified clot after experimental intracerebral hemmorage: rapid reduction in hematoma volume but intensification of delayed edema formation*. J.neurosurg. 97: 954-962.
- Ryu, J.H., Kang, D. (2017). *Physicochemical Properties, Biological Activity, Health Benefits, and General Limitations of Aged Black Garlic: A Review*. Molecules 2017, 22 : 919-934.
- Sailah, I., dan Miladulhaq M., (2021). Perubahan Sifat Fisikokimia selama Pengolahan Bawang Putih Tunggal menjadi Bawang Hitam Menggunakan *Rice Cooker*. Jurnal Teknologi Industri Pertanian 31 (1) : 88-97.
- Allisya Swastika, N.S.P., Mufrod, dan Purwanto. (2013). Aktivitas Antioksidan Krim Ekstrak Sari Tomat (*Solanum lycopersicum* L.). Trad. Med. J., 18 (3), 132–140.
- Voigt, R., (1994). Buku Pelajaran Teknologi Farmasi, diterjemahkan oleh Soewandhi, S.N. Yogyakarta: Universitas Gajah Mada.
- Widodo, H., (2013), Ilmu Meracik Obat Untuk Apoteker, D-Medika, Yogyakarta.
- Zain, Novia, P.I., (2019). Uji Aktivitas In Vitro Antikoagulan Ekstrak Air Black Garlic (*Allium Sativum* Linn.) dan Formulasi Permen Jelly Black Garlic (*Allium sativum* Linn.). Skripsi. Fakultas Farmasi. Institut Ilmu Kesehatan Bhakti Wiyata: Kediri.