

**PENGARUH PEMBERIAN SEDIAAN KRIM FRAKSI ETIL ASETAT
EKSTRAK ETANOL DAUN SIRIH MERAH (*Piper crocatum* Ruiz & Pav.)
TERHADAP LUKA SAYAT PADA TIKUS PUTIH**

**EFFECT OF THE APPLYING OF CREAM PREPARATION FRACTION
ETHYL ACETATE ETHANOL EXTRACT OF RED BETEL LEAF (*Piper
crocatum* Ruiz & Pav.) AGAINST THE WOUND OF THE CUT IN WHITE
RATS**

SKRIPSI



Oleh :

**SEPTIANA PUTRI ANGGRAHINI
4171056**

**PROGRAM STUDI S1 FARMASI
SEKOLAH TINGGI ILMU KESEHATAN NASIONAL
SURAKARTA
2021**

**PENGARUH PEMBERIAN SEDIAAN KRIM FRAKSI ETIL ASETAT
EKSTRAK ETANOL DAUN SIRIH MERAH (*Piper crocatum* Ruiz & Pav.)
TERHADAP LUKA SAYAT PADA TIKUS PUTIH**

**EFFECT OF THE APPLYING OF CREAM PREPARATION FRACTION
ETHYL ACETATE ETHANOL EXTRACT OF RED BETEL LEAF (*Piper
crocatum* Ruiz & Pav.) AGAINST THE WOUND OF THE CUT IN WHITE
RATS**

SKRIPSI

**Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai derajat Sarjana
Farmasi (S.Farm) pada Program Studi S1 Farmasi Sekolah Tinggi Ilmu
Kesehatan Nasional Surakarta**

Oleh:

SEPTIANA PUTRI ANGGRAHINI

4171056

**PROGRAM STUDI S1 FARMASI
SEKOLAH TINGGI ILMU KESEHATAN NASIONAL
SURAKARTA
2021**

SKRIPSI

PENGARUH PEMBERIAN SEDIAAN KRIM FRAKSI ETIL ASETAT
EKSTRAK ETANOL DAUN SIRIH MERAH (*Piper crocatum* Ruiz & Pav.)
TERHADAP LUKA SAYAT PADA TIKUS PUTIH

EFFECT OF THE APPLYING OF CREAM PREPARATION FRACTION
ETHYL ACETATE ETHANOL EXTRACT OF RED BETEL LEAF (*Piper
crocatum* Ruiz & Pav.) AGAINST THE WOUND OF THE CUT IN WHITE
RATS

Oleh

SEPTIANA PUTRI ANGGRAHINI

4171056

Dipertahankan di hadapan Penguji Skripsi Program Studi S1 Farmasi Sekolah Tinggi Ilmu
Kesehatan Nasional Pada tanggal: 25 Agustus 2021

Pembimbing Utama

Muhammad Saiful Amin, S.Far., M.Si.

Pembimbing Pendamping

apt. Dwi Saryanti, S.Farm., M.Sc.

Mengetahui,

Ketua Program Studi S1 Farmasi,
Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Nasional

apt. Lusia Murtasiva, S.Farm., M.Sc.

Tim Penguji

1. apt. Eka Wisnu Kusuma, M.Farm.

Ketua Penguji

2. apt. Disa Andriani, S.Farm., M.Sc

Anggota Penguji

3. Muhammad Saiful Amin, S.Far., M.Si

Anggota Penguji

4. apt. Dwi Saryanti, S.Farm., M.Sc.

Anggota Penguji

1.

2.

3.

HALAMAN PERSEMBAHAN

“Jangan mengeluh bahwa perjalanan Anda masih jauh, tapi bersyukurlah bahwa
Anda sudah berjalan sejauh ini”

-Mario Teguh-

“Janganlah mundur, kecuali jika mundur adalah jalan melingkar untuk
menemukan jalan untuk lebih maju”

-Mario Teguh-

Dengan rendah hati dan suka cita karya ini saya persembahkan kepada:
Allah SWT yang telah memberikan nikmat, ridho, kemudahan dan kasih-Nya
Kedua orang tua saya yang selalu mendukung saya
Dosen Pembimbing yang selalu sabar membantu saya, membimbing saya sepenuh
hati dan bersedia meluangkan waktunya
Sahabat dan teman-teman yang sudah membantu saya dalam proses skripsi
Tim Teknologi Farmasi
Tim Farmakologi dan Hewan Uji
Dan teman-teman satu angkatan

HALAMAN PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam skripsi ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi, dan sepanjang sepengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Surakarta, 13 September 2021

Peneliti



(Septiana Putri Anggrahini)

PRAKATA

Puji syukur kepada Tuhan yang Maha Pengasih dan Penyayang atas segala karunia dan rahmat-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dengan judul “Pengaruh Pemberian Sediaan Krim Fraksi Etil Asetat Ekstrak Etanol Daun Sirih Merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav.) Terhadap Luka Sayat Pada Tikus Putih” sebagai salah satu syarat menyandang gelar Sarjana Farmasi di Program Studi S-1 Farmasi Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Nasional. Dalam penyusunan skripsi ini tidak terlepas dari bantuan berbagai pihak. Untuk itu penulis mengucapkan terima kasih kepada:

1. Apt. Lusia Murtisiwi, S. Farm., M. Sc., selaku Ketua Program Studi S1 Farmasi Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Nasional.
2. Muhammad Saiful Amin, S. Far., M. Si. selaku pembimbing utama yang telah memberikan bimbingan, pengarahan, nasehat serta bantuan dalam penyelesaian skripsi.
3. Apt. Dwi Saryanti, S. Farm., M. Si. selaku pembimbing pendamping yang telah memberikan bimbingan, pengarahan, nasehat serta bantuan dalam penyelesaian skripsi.
4. Apt. Disa Andriani, S. Farm., M. Sc. selaku dosen penguji atas saran dan masukan.
5. Apt. Eka Wisnu Kusuma, M. Farm. selaku dosen penguji atas saran dan masukan.
6. Ibu, ayah, dan keluarga yang selalu mendoakan, memberikan nasehat, dan memberikan semangat dalam proses penelitian dan penyusunan skripsi.
7. Teman-teman S1 Farmasi angkatan 2017 yang memberikan bantuan dan semangat dalam proses penelitian dan penyusunan skripsi.
8. Staff dan Karyawan Program Studi S1 Farmasi STIKES Nasional, Bagian Formulasi STIKES Nasional, Bagian Bahan Alam STIKES Nasional, Bagian Kimia STIKES Nasional, Bagian Farmakologi Eksperimental STIKES Nasional.
9. Pihak-pihak yang telah memberikan dukungan dan bantuan, baik moral dan material.

Akhir kata, penulis berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat untuk pengembangan penelitian, ilmu pengetahuan maupun dunia medis. Penulis menyadari skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan sehingga kritik dan saran yang membangun sangat penulis harapkan.

Surakarta, 28 Juli 2021

PENULIS

DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL	i
HALAMAN JUDUL	ii
HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI	iii
HALAMAN PERSEMBAHAN	iv
HALAMAN PERNYATAAN	v
PRAKATA	vi
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
DAFTAR SINGKATAN	xiv
INTISARI	xv
ABSTRACT	xvi
BAB I. PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	3
C. Tujuan Penelitian	4
D. Manfaat Penelitian	4
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	5
A. Kulit	5
B. Mekanisme Penyembuhan Luka	7
C. Deskripsi Tanaman Daun Sirih Merah	10

1. Klasifikasi Tanaman Daun Sirih Merah.....	10
2. Morfologi Tanaman Daun Sirih Merah.....	11
3. Kandungan Kimia Tanaman Daun Sirih Merah.....	13
4. Khasiat Tanaman Daun Sirih Merah.....	13
D. Fraksinasi.....	14
E. Krim.....	15
F. Landasan Teori.....	18
G. Hipotesis.....	20
H. Kerangka Konsep Penelitian.....	21
BAB III. METODE PENELITIAN.....	22
A. Desain Penelitian.....	22
B. Alat dan Bahan.....	22
1. Alat.....	22
2. Bahan.....	23
C. Variabel Penelitian.....	23
D. Definisi Operasional.....	24
E. Jalannya Penelitian.....	25
1. Pengumpulan Sampel Daun Sirih Merah.....	25
2. Pembuatan Simplisia Daun Sirih Merah.....	25
3. Pembuatan Ekstrak Etanol Daun Sirih Merah.....	25
4. Pembuatan Fraksi Etil Asetat Daun Sirih Merah.....	26
5. Skrining Fitokimia Fraksi Etil Asetat Daun Sirih Merah.....	27

6. Pembuatan Sediaan Krim Fraksi Etil Asetat Daun Sirih Merah.....	28
7. Uji Sifat Fisik Krim Fraksi Etil Asetat Daun Sirih Merah.....	29
8. Uji Pengaruh Krim Fraksi Etil Asetat Daun Sirih Merah Terhadap Luka Sayat.....	33
9. Terminasi Hewan Uji.....	34
F. Analisa Data.....	35
G. Alur Penelitian.....	36
BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN.....	37
A. Determinasi Tanaman Daun Sirih Merah.....	37
B. Pembuatan Simplisia Daun Sirih Merah.....	37
C. Ekstraksi Daun Sirih Merah.....	39
D. Fraksinasi Ekstrak Etanol Daun Sirih Merah.....	41
E. Hasil Uji Skrining Fitokimia Fraksi Etil Asetat Daun Sirih Merah.....	42
F. Pembuatan Sediaan Krim Fraksi Etil Asetat Daun Sirih Merah.....	47
G. Hasil Uji Sifat Fisik Krim Fraksi Etil Asetat Daun Sirih Merah.....	48
H. Hasil Uji Pemberian Krim Fraksi Etil Asetat Daun Sirih Merah Terhadap Luka Sayat.....	55
BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN.....	59

A. Kesimpulan.....	59
B. Saran.....	59
DAFTAR PUSTAKA.....	60
LAMPIRAN.....	67

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Struktur Kulit.....	5
Gambar 2. Daun Sirih Merah.....	11
Gambar 3. Kerangka Konsep Penelitian.....	21
Gambar 4. Alur Penelitian.....	36
Gambar 5. Simplisia Daun Sirih Merah.....	39
Gambar 6. Hasil Uji Skrining Senyawa Flavonoid.....	44
Gambar 7. Mekanisme Reaksi Flavonoid.....	44
Gambar 8. Hasil Uji Skrining Senyawa Tanin.....	45
Gambar 9. Mekanisme Reaksi Tanin.....	46
Gambar 10. Hasil Uji Skrining Senyawa Saponin.....	47
Gambar 11. Mekanisme Reaksi Saponin.....	47

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Formula Krim Fraksi Etil Asetat Daun Sirih Merah.....	29
Tabel 2. Hasil Ekstraksi Daun Sirih Merah.....	40
Tabel 3. Hasil Fraksinasi Daun Sirih Merah.....	42
Tabel 4. Hasil Uji Skrining Fitokimia Fraksi Etil Asetat Daun Sirih Merah.....	43
Tabel 5. Hasil Uji Organoleptis Krim Fraksi Etil Asetat Daun Sirih Merah.....	49
Tabel 6. Hasil Uji Homogenitas Krim Fraksi Etil Asetat Daun Sirih Merah.....	50
Tabel 7. Hasil Uji pH Krim Fraksi Etil Asetat Daun Sirih Merah.....	51
Tabel 8. Hasil Uji Viskositas Krim Fraksi Etil Asetat Daun Sirih Merah.....	51
Tabel 9. Hasil Uji Daya Sebar Krim Fraksi Etil Asetat Daun Sirih Merah.....	53
Tabel 10. Hasil Uji Daya Lekat Krim Fraksi Etil Asetat Daun Sirih Merah.....	54
Tabel 11. Hasil Uji Tipe Emulsi Krim Fraksi Etil Asetat Daun Sirih Merah.....	55
Tabel 12. Hasil Uji Pemberian Krim Fraksi Etil Asetat Daun Sirih Merah Terhadap Luka Sayat.....	56

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Pembuatan Fraksi Etil Asetat Daun Sirih Merah.....	67
Lampiran 2. Skrining Fitokimia Fraksi Etil Asetat Daun Sirih Merah.....	69
Lampiran 3. Pembuatan Krim Fraksi Etil Asetat Daun Sirih Merah.....	70
Lampiran 4. Uji Sifat Fisik Krim Fraksi Etil Asetat Daun Sirih Merah.....	71
Lampiran 5. Uji Pemberian Krim Fraksi Etil Asetat Daun Sirih Merah Terhadap Luka Sayat.....	73
Lampiran 6. Uji ANOVA Daya Sebar dan Daya Lekat Krim Fraksi Etil Asetat Daun Sirih Merah.....	76
Lampiran 7. Uji Statistik SPSS Pemberian Krim Fraksi Etil Asetat Daun Sirih Merah Terhadap Luka Sayat.....	77
Lampiran 8. Surat Determinasi Tanaman Daun Siri Merah.....	79
Lampiran 9. Surat <i>Ethical Clearance</i>	80

DAFTAR SINGKATAN

F1	Formula 1
F2	Formula 2
F3	Formula 3
K+	Kontrol Positif
K-	Kontrol Negatif
HCL	Hidrogen Clorida
Mg	Magnesium
Fe	Ferrum

INTISARI

Luka sayat merupakan luka yang terjadi karena teriris oleh benda tajam. Daun sirih merah mengandung senyawa flavonoid, tanin, dan saponin yang dapat digunakan untuk menghambat pendarahan, antioksidan, dan antiinflamasi. Krim adalah bentuk sediaan setengah padat mengandung satu atau lebih bahan obat terlarut atau terdispersi dalam bahan dasar yang sesuai. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian sediaan krim fraksi etil asetat ekstrak etanol daun sirih merah dan untuk mengetahui konsentrasi yang memberikan pengaruh paling baik untuk penyembuhan luka.

Ekstraksi daun sirih merah dilakukan dengan metode maserasi dengan pelarut etanol 70%. Fraksinasi daun sirih merah menggunakan metode partisi cair-cair dengan pelarut n-heksan dan etil asetat. Uji sifat fisik krim yang dilakukan adalah uji organoleptis, uji homogenitas, uji pH, uji viskositas, uji daya sebar, uji daya lekat, uji tipe emulsi krim. Uji pengaruh pemberian krim pada luka sayat dilakukan dengan hewan uji tikus putih jantan yang disayat bagian punggungnya. Data yang diperoleh diolah dengan One Way ANOVA dan Pos Hoc.

Hasil penelitian menunjukkan krim fraksi etil asetat memiliki hasil sifat fisik yang memenuhi persyaratan dan dapat memberi pengaruh dalam mempercepat penyembuhan luka dengan konsentrasi fraksi 3% adalah konsentrasi yang paling cepat menyembuhkan luka.

Kata kunci: luka sayat, sirih merah, fraksinasi

ABSTRACT

Cuts are wounds that occur due to being cut by a sharp object. Red betel leaf contains flavonoid compounds, tannins, and saponins that can be used to inhibit bleeding, are antioxidants, and anti-inflammatory. Cream is a semi-solid dosage form containing one or more drug ingredients dissolved or dispersed in a suitable base material. This study aims to determine the effect of the cream preparation of the ethyl acetate fraction ethanol extract of red betel leaf and to determine the concentration that gives the best effect on wound healing.

Red betel leaf extraction was carried out by maceration method with 70% ethanol as solvent. Fractionation of red betel leaf using liquid-liquid partition method with n-hexane and ethyl acetate as solvents. The physical properties of the cream tested were organoleptic test, homogeneity test, pH test, viscosity test, spreadability test, adhesion test, cream emulsion type test. The test of the effect of applying cream on cuts was carried out with male white rats with their backs sliced. The data obtained were processed using One Way ANOVA and Pos Hoc.

The results showed that the ethyl acetate fraction cream could have an effect on accelerating wound healing with a concentration of 3% fraction being the fastest concentration for wound healing.

Key words: cuts, red betel leaf, fractionation

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Luka merupakan hilangnya atau rusaknya sebagian jaringan tubuh. Keadaan ini sering dialami baik dalam tingkat keparahan yang ringan, sedang atau berat. Luka sering terjadi pada kulit yang menyebabkan kerusakan pada epitel kulit atau terputusnya kesatuan struktur anatomi normal pada jaringan (Putri dkk., 2014). Luka sayat merupakan luka yang terjadi karena teriris oleh benda tajam. Ciri-ciri luka sayat antara lain luka terbuka, nyeri, panjang luka lebih besar dibandingkan dengan kedalaman luka (Berman, 2009). Luka pada umumnya dapat sembuh dengan sendirinya namun ada pula luka yang gagal mengalami penyembuhan sehingga luka yang awalnya biasa menjadi lama untuk sembuh. Hal ini dapat mempengaruhi kondisi penderita dan menyebabkan meningkatnya biaya untuk perawatan luka yang dialami (Kartika, 2015). Kejadian luka semakin meningkat disetiap tahun, baik luka akut maupun kronis. Penelitian terbaru yang dilakukan menunjukkan prevalensi pasien dengan luka sebanyak 3,5% per 1000 populasi penduduk. Luka yang dialami penduduk bervariasi dari luka pembedahan sebesar 48%, ulkus kaki sebesar 28%, luka decubitus sebesar 21% (Hall et al., 2014).

Dalam upaya mengatasi terjadinya kegagalan penyembuhan luka yang terjadi dapat dilakukan pengobatan menggunakan tumbuhan obat

dengan kandungan senyawa yang dapat mempercepat proses penyembuhan luka. Salah satu tumbuhan obat yang dapat digunakan sebagai obat tradisional untuk luka sayat adalah sirih merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav.). Daun sirih merah mengandung senyawa flavonoid, alkaloid, polifenol, tannin dan minyak atsiri (Wahyu dkk, 2013., Puzi dkk, 2015). Menurut Ratnawulan (2013), dibandingkan tanaman lain seperti ekornaga, sirsak dan daun katuk, sirih merah mengandung total flavonoid lebih tinggi yaitu sebesar 39,3778 mikrogram/ml. Flavonoid merupakan salah satu senyawa yang terkandung dalam daun sirih merah yang dapat digunakan untuk menghambat pendarahan, antioksidan, dan antiinflamasi (Robinson, 1995).

Pemanfaatan daun sirih merah dapat diformulasikan dalam berbagai macam bentuk sediaan salah satunya adalah sediaan krim. Menurut Farmakope Indonesia III, krim adalah sediaan setengah padat berupa emulsi yang mengandung air tidak kurang dari 60% untuk pemakaian luar. Sediaan krim memiliki beberapa keuntungan, antara lainnya adalah pelepasan obat yang lebih baik dibandingkan dengan sediaan topikal lainnya, memiliki sifat penyebaran yang baik, lebih mudah dibersihkan dengan air, mekanisme kerja secara topikal atau langsung di area luka, tidak lengket (Juwita, dkk., 2013).

Menurut Fina Uliani, dkk., 2016 suatu sediaan topikal gel yang dibuat dengan penambahan ekstrak daun sirih merah dengan konsentrasi

sebesar 1%, 2%, dan 3% menunjukkan aktivitas yang baik dalam mempercepat proses penyembuhan pada luka sayat. Dari hasil penelitian tersebut didapatkan kesimpulan bahwa sediaan dengan konsentrasi ekstrak daun sirih merah sebesar 3% adalah konsentrasi paling optimal untuk mempercepat penyembuhan luka dibandingkan dengan konsentrasi sebesar 1% dan 2%.

Pada penelitian Umi, dkk., 2015 menunjukkan bahwa pelarut etil asetat mampu menarik senyawa flavonoid dalam jumlah yang banyak karena sifat dari etil asetat yang semi polar sehingga mampu menarik golongan flavonoid yang polar maupun non polar. Berdasarkan latar belakang tersebut peneliti tertarik melakukan penelitian terhadap pengaruh pemberian krim fraksi etil asetat ekstrak etanol daun sirih merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav.) terhadap luka sayat pada tikus putih.

B. Rumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh pemberian sediaan krim fraksi etil asetat ekstrak etanol daun sirih merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav .) pada proses penyembuhan luka sayat?
2. Berapa konsentrasi fraksi etil asetat ekstrak etanol daun sirih merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav.) yang memberi pengaruh paling baik untuk penyembuhan luka sayat?

C. Tujuan Penelitian

1. Untuk mengetahui pengaruh pemberian sediaan krim fraksi etil asetat ekstrak etanol daun sirih merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav.) pada proses penyembuhan luka sayat.
2. Untuk mengetahui berapa konsentrasi fraksi etil asetat ekstrak etanol daun sirih merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav.) yang memberi pengaruh paling baik untuk penyembuhan luka sayat.

D. Manfaat Penelitian

Diperoleh sediaan krim fraksi etil asetat ekstrak etanol daun sirih merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav.) yang dapat mempercepat proses penyembuhan luka sayat.

BAB III

METODE PENELITIAN

A. Desain Penelitian

Penelitian yang dilakukan merupakan jenis penelitian eksperimental dimana penelitian eksperimental merupakan suatu penelitian yang dilakukan untuk mengetahui pengaruh perlakuan terhadap perilaku yang timbul sebagai akibat perlakuan (Alsa, 2004). Krim fraksi etil asetat daun sirih merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav.) diformulasikan dengan konsentrasi fraksi etil asetat daun sirih merah yang berbeda-beda. Selanjutnya dilakukan evaluasi sifat fisik sediaan krim dan dilakukan uji pengaruh pemberian sediaan krim fraksi etil asetat daun sirih merah untuk mempercepat penyembuhan luka sayat pada tikus putih.

B. Alat dan Bahan

1. Alat yang yang digunakan dalam penelitian :

Timbangan analitik, oven, blender, ayakan no 60, wadah serbuk simplisia, bejana maserasi, pengaduk, batang pengaduk, kain flanel, *rotary evaporator*, alat gelas, corong pisah, *waterbath*, cawan porselen, pipet tetes, tabung reaksi, penggaris, termometer, mortir, stemper, pot krim, sudip, kaca arloji, kaca obyek, kertas indikator pH, viskometer RION VT-04F, kaca penutup, 1 set beban dari berbagai ukuran, alat uji daya lekat, kandang tikus, alat cukur, pisau sayat.

2. Bahan yang digunakan dalam penelitian :

Daun sirih merah yang diperoleh dari daerah Ngadirejo, Ngunut, Jumantono, Karanganyar, Jawa Tengah, etanol 70%, aquadest, N-heksan, etil asetat yang dibeli dari toko bahan kimia “Agung Jaya”. HCl pekat, serbuk Mg, larutan Fe (III) klorida 10% dari laboratorium kimia SIKES Nasional. Asam stearat, adeps lanae, parafin liquid, trietanolamin (TEA), nipagin dari laboratorim teknologi farmasi sediaan padat dan semi padat STIKES Nasional. Hewan uji tikus putih jantan galur wistar dengan berat badan tikus kurang lebih 200-250 gram, betadine krim merk “Betadine *Antiseptic Cream*”, etil klorida spray.

C. Variabel Penelitian

1. Variabel Independen dalam penelitian ini yaitu seri konsentrasi fraksi etanol daun sirih merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav.) dalam sediaan krim untuk luka sayat.
2. Variabel Dependen dalam penelitian ini yaitu berupa hasil uji organoleptis, homogenitas, pH, viskositas, daya sebar, daya lekat, tipe emulsi krim, dan pengaruh pemberian krim fraksi etil asetat ekstrak etanol daun sirih merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav.).
3. Variabel Terkontrol dalam penelitian ini adalah hewan uji berupa tikus putih jantan galur wistar dengan berat badan sebesar 200-250 gram, kondisi lingkungan sekitar laboratorium yang menjadi tempat penelitian hewan uji, asupan makanan dan nutrisi hewan uji.

D. Definisi Operasional

1. Daun sirih merah didapat dari tanaman sirih merah dengan ciri-ciri daun bagian atas berwarna hijau tua dan ada bercak putih, bagian bawah daun berwarna merah keunguan, segar, bersih dari daerah Tegal Jaten Rt 01 Rw 02, Jaten, Karanganyar, Jawa Tengah.
2. Ekstrak daun sirih merah diperoleh dari hasil ekstraksi dengan etanol 70% dengan metode maserasi.
3. Fraksi merupakan senyawa hasil pemisahan dari ekstrak menggunakan pelarut berdasarkan kelarutan suatu senyawa.
4. Skrining fitokimia pada fraksi etil asetat ekstrak etanol daun sirih merah meliputi kandungan flavonoid, polifenol dan tanin, saponin.
5. Pembuatan sediaan krim fraksi etil asetat ekstrak etanol daun sirih merah dengan konsentrasi 1%, 2%, dan 3%.
6. Uji sifat fisik krim berupa uji organoleptis, uji homogenitas, uji pH, uji viskositas, uji daya sebar, uji daya lekat, uji tipe emulsi krim.
7. Uji pengaruh pemberian sediaan krim dengan mengamati kemampuan zat aktif untuk mempercepat proses penyembuhan luka.
8. Pembuatan luka dengan panjang 2 cm dan kedalaman 2 mm.

Formula krim terbaik yang memiliki sifat fisik yang baik dengan konsentrasi fraksi daun sirih merah yang dapat mempercepat penyembuhan luka sayat.

E. Jalannya Penelitian

1. Pengumpulan Sampel Daun Sirih Merah

Sebelum dilakukan pengambilan sampel maka dilakukan determinasi tanaman terlebih dahulu yang dilakukan di Balai Besar Penelitian dan Pengembangan Tanaman Obat dan Obat Tradisional (B2P2TOOT). Daun sirih merah dipanen dengan ciri-ciri daun bagian atas berwarna hijau tua dan ada bercak putih, bagian bawah daun berwarna merah keunguan, segar, bersih dari daerah Ngadirejo, Ngunut, Jumantono, Karanganyar, Jawa Tengah sebanyak 7 kg.

2. Pembuatan Simplisia Daun Sirih Merah

Setelah daun sampel terkumpul selanjutnya dilakukan sortasi basah untuk memisahkan antara sampel dan kotoran yang tidak diinginkan. Daun yang sudah disortasi lalu dicuci dengan air mengalir hingga bersih. Selanjutnya ditiriskan supaya airnya berkurang dan dipotong. Setelah itu dilanjutkan proses pengeringan dengan oven pada suhu 45°C selama 24 jam. Setelah sampel kering selanjutnya disortasi kering, lalu dihaluskan menggunakan blender dan diayak menggunakan ayakan no 60. Serbuk simplisia disimpan dalam wadah yang inert, kering dan tertutup rapat. Proses pembuatan simplisia dilakukan di laboratorium obat tradisional STIKES Nasional.

3. Pembuatan Ekstrak Etanol Daun Sirih Merah

Pembuatan ekstrak pada penelitian ini dilakukan dengan menyari simplisia daun sirih merah menggunakan metode maserasi dan

bahan penyari yang digunakan adalah etanol 70%. Serbuk daun sirih merah sebanyak 1 kg dimasukkan dalam bejana maserasi dengan pelarut etanol 70% dibuat dengan perbandingan 1:7,5 yaitu dalam 1 bagian simplisia dimasukkan dalam 7,5 bagian, selanjutnya cairan penyari didiamkan selama 3 hari dengan dilakukan pengadukan satu kali dalam sehari. Hasil maserasi disaring menggunakan kain flanel, maserat dan residu dipisahkan. Residu ditambahkan 2,5 liter etanol 70% dan didiamkan selama 2 hari, dimana proses tersebut merupakan proses remaserasi. Setelah itu disaring kembali dan didapatkan filtrat ekstrak etanol daun sirih merah, kemudian ekstrak dipekatkan menggunakan *rotary evaporator* dengan kecepatan 200 rpm dengan suhu 50°C hingga didapatkan ekstrak kental. Proses pembuatan ekstrak daun sirih merah dilakukan di laboratorium obat tradisional STIKES Nasional.

4. Pembuatan Fraksi Etil Asetat Daun Sirih Merah

Ekstrak kental daun sirih merah difraksinasi dengan pelarut yang memiliki kepolaran berbeda. Sebelum dilakukan proses fraksinasi maka 50 gram ekstrak daun sirih merah dilarutkan dalam aquadest sebanyak 50 ml dan diaduk sampai homogen, jika terdapat endapan maka dilakukan proses penyaringan dengan tujuan mendapatkan ekstrak yang jernih dan memudahkan proses fraksinasi. Selanjutnya ekstrak dimasukkan kedalam corong pisah. Fraksinasi menggunakan pelarut non polar yaitu n-heksan sebanyak 50 ml, diperoleh fraksi n-heksan dan fraksi air. Selanjutnya fraksi air difraksinasi menggunakan

pelarut semi polar yaitu etil asetat sebanyak 50 ml, pisahkan fraksi etil asetat. Fraksinasi dilakukan sampai didapatkan larutan bening dengan 50 ml pelarut untuk satu kali penyarian yang bertujuan mengoptimalkan pemisahan senyawa. Hasil dari fraksi etil asetat dievaporasi dengan *rotary evaporator* dengan kecepatan 200 rpm dengan suhu 50°C, lalu dipekatkan menggunakan *waterbath* sampai diperoleh fraksi kental (Rahmadani H. F., 2020). Proses pembuatan fraksi daun sirih merah dilakukan di laboratorium obat tradisional STIKES Nasional.

5. Skrining Fitokimia Fraksi Etil Asetat Daun Sirih Merah

Proses skrining fitokimia dilakukan di laboratorium kimia analisis STIKES Nasional.

a. Analisis senyawa flavonoid

Fraksi etil asetat ekstrak daun sirih merah sebanyak 0,5 gram dimasukkan kedalam cawan porselen, ditambahkan 2 ml etanol 70% dan diaduk, ditambahkan 3 tetes HCL pekat dan serbuk Mg 0,5 gram. Fraksi etil asetat ekstrak etanol daun sirih merah dikatakan positif mengandung senyawa flavonoid apabila terbentuk warna jingga sampai merah (Rahmadani H. F., 2020).

b. Analisis senyawa tanin

Fraksi etil asetat ekstrak etanol daun sirih merah sebanyak 0,5 gram diletakkan dalam tabung reaksi dan ditambah 1 ml larutan Fe (III) klorida 10%. Fraksi etil asetat ekstrak etanol daun sirih merah

dikatakan positif mengandung senyawa tanin apabila muncul warna biru tua, biru kehitaman atau hitam kehijauan (Simaremare, 2014).

c. Analisis saponin

Fraksi etil asetat ekstrak etanol daun sirih merah sebanyak 0,5 gram dimasukkan dalam tabung reaksi, ditambahkan 2 ml etanol 70% dan diaduk, ditambahkan 20 ml aquadest dan dikocok, didiamkan selama 15-20 menit. Fraksi etil asetat ekstrak etanol daun sirih merah dikatakan positif mengandung saponin apabila terbentuk busa stabil dilapisan atas selama 30 detik dengan tinggi lebih dari 1 cm (Hanifah., 2020).

6. Pembuatan Sediaan Krim Fraksi Etil Asetat Daun Sirih Merah

Proses pembuatan sediaan krim dilakukan di laboratorium formulasi teknologi sediaan cair-semi padat STIKES Nasional. Fase minyak (Asam stearat, adeps lanae, parafin liquid) dilebur diatas *waterbath* pada suhu 60-70°C hingga melebur sempurna. Fase minyak dipindahkan kedalam mortir panas dan ditambahkan fase air (Trietanolamin dan nipagin) diaduk sampai dingin dan terbentuk massa krim yang baik, setelah terbentuk massa krim yang baik ditambahkan fraksi etil asetat daun sirih merah sedikit demi sedikit sampai homogen. Pembuatan krim ini dilakukan sebanyak empat kali dengan penambahan fraksi etil asetat daun sirih merah dengan konsentrasi pada masing-masing krim sebesar 1%, 2%, dan 3% (b/b) yang telah dilarutkan dengan aquadest terlebih dahulu, selanjutnya masing-masing sediaan

yang telah jadi dimasukkan kedalam pot krim (Ifora, dkk., 2017).

Formula krim dapat dilihat pada tabel 1:

Tabel 1. Formula Krim Fraksi Etil Asetat Daun Sirih Merah

Bahan	Formula (% b/b)			
	Basis	F1	F2	F3
Fraksi etil asetat ekstrak daun sirih merah	-	1	2	3
Asam stearat	14,64	14,64	14,64	14,64
Trietanolamin	1,5	1,5	1,5	1,5
Adeps lanae	3	3	3	3
Parafin liquid	25,2	25,2	25,2	25,2
Nipagin	0,1	0,1	0,1	0,1
Aquadest ad	100	100	100	100

Basis yang digunakan untuk membuat sediaan krim dalam penelitian ini terdiri dari fase minyak dan air. Fase minyak yang digunakan adalah asam stearat, cera alba. Fase air yang digunakan adalah triethanolamin dan propilen glikol.

7. Uji Sifat Fisik Krim Fraksi Etil Asetat Daun Sirih Merah

Proses uji sifat fisik krim dilakukan di laboratorium formulasi teknologi sediaan cair-semi padat STIKES Nasional.

a. Uji Organoleptis

Uji organoleptis dilakukan dengan mengamati krim yang dinilai dari ada atau tidaknya perubahan pada warna, bentuk, dan bau sediaan krim (Juwita, dkk., 2013). Uji organoleptis dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui pemerian sediaan krim yang dibuat.

b. Uji Homogenitas

Uji homogenitas dilakukan tiga kali pada masing-masing formula. Krim dari masing-masing konsentrasi diambil sebanyak 0,5 gram lalu dioleskan pada kaca objek, kemudian ditutup dengan kaca objek yang lain. Diamati kehomogenitasan dari krim, sediaan krim dikatakan homogen apabila tidak terjadi pemisahan fase (Azkiya, dkk., 2017).

c. Uji pH

Uji pH dilakukan tiga kali pada masing-masing formula. Uji pH dilakukan dengan pH *stick* yang dimasukkan kedalam sediaan dan ditunggu beberapa waktu, setelah itu pH *stick* tersebut disesuaikan dengan skala warna penunjuk besar pH yang telah tersedia pada wadah pH *stick*. Uji pH dilakukan untuk mengetahui besar pH sediaan apakah sudah sesuai dengan pH kulit atau belum, dimana suatu sediaan krim dikatakan memenuhi standart jika memiliki pH sebesar 4,5-6,5 sesuai pH kulit (Elcistia, dkk., 2018).

d. Uji Viskositas

Uji viskositas dilakukan tiga kali pada masing-masing formula menggunakan viskometer RION VT-04F dengan cara sediaan krim dimasukkan dalam gelas viskometer dan diukur dengan alat pengaduk viskometer nomor 2, dimana alat pengaduk nomor 2 digunakan untuk sediaan dengan kekentalan sedang. Skala kekentalan sediaan krim yang diuji akan muncul pada alat (Panji, dkk., 2017).

e. Uji Daya Sebar

Uji daya sebar dilakukan tiga kali pada masing-masing formula. Krim diambil sebanyak 0,5 gram dan diletakkan diatas kaca penutup yang sebelumnya dibawah kaca sudah diberi kertas milimeterblok untuk memudahkan dalam perhitungan luas penyebaran krim. Setelah krim diletakkan di atas kaca penutup, selanjutnya ditutup dengan kaca penutup yang lain tanpa diberikan beban dan didiamkan selama 1 menit setelah itu diukur diameter sediaan yang menyebar. Selanjutnya diberikan beban pada masing-masing sediaan berturut-turut sebesar 50, 100, dan 250 gram, didiamkan selama 1 menit dan dihitung diameter sediaan. Suatu sediaan krim dikatakan memenuhi syarat daya sebar krim yang baik apabila hasil uji menunjukkan luas daerah sebar 5-7 cm (Ulaen *et al.*, 2012).

f. Uji Daya Lekat

Uji daya lekat dilakukan tiga kali pada masing-masing formula. Krim diambil sebanyak 0,5 gram dan diletakkan diatas kaca obyek, setelah itu diletakkan kaca obyek yang lain dan diberi beban 1 kg dengan didiamkan selama 5 menit. Setelah itu kaca obyek diambil dan diletakkan pada alat uji daya lengket atau daya lekat, setelah terpasang selanjutnya dipasang beban sebesar 80 gram. Diamati waktu sampai kedua kaca obyek terlepas. Uji daya lekat atau daya lengket krim bertujuan untuk mengetahui seberapa lama krim dapat melekat pada permukaan kulit, suatu krim dikatakan memiliki daya lekat yang baik apabila hasil uji menunjukkan waktu tidak kurang dari 4 detik (Ulaen *et al.*, 2012).

g. Uji Tipe Emulsi Krim

Uji tipe emulsi krim dilakukan tiga kali pada masing-masing formula. Krim diambil secukupnya lalu dimasukkan dalam tabung reaksi dan ditambahkan air secukupnya. Setelah itu dikocok atau diaduk, jika diperoleh emulsi yang homogen maka krim yang diuji termasuk jenis krim tipe M/A. Jika sampel dicampur dalam minyak, maka akan menyebabkan pecahnya emulsi. Sedangkan pada tipe A/M akan diperoleh hasil yang sebaliknya (Voigt, 1995).

8. Uji Pengaruh Krim Fraksi Etil Asetat Daun Sirih Merah Terhadap Luka Sayat

Penyiapan hewan uji dilakukan dengan menyiapkan tikus putih jantan dengan berat badan kurang lebih sebesar 200 gram, sehat dan tidak cacat secara anatomi. Hewan uji ditempatkan dalam kandang berbentuk bak berukuran 20 cm x 40 cm dilengkapi dengan sekam padi dan diberi makan sebanyak 10% bobot badan/hari sedangkan minum diberikan melalui *ad libitum* (Hanifah, 2020). Proses uji pengaruh krim fraksi etil asetat daun sirih merah dilakukan di laboratorium farmakologi eksperimental STIKES Nasional.

Hewan uji diadaptasi terlebih dahulu selama 1 minggu supaya hewan uji menyesuaikan diri dengan lingkungan agar kematian hewan uji saat penelitian dapat diminimalisir. Tikus dibagi menjadi 5 kelompok, masing-masing kelompok terdiri dari 5 ekor tikus. Jumlah tikus yang digunakan dalam setiap kelompok ditentukan dengan perhitungan rumus federer, yaitu $(n-1)(t-1) \geq 15$ dengan $t =$ jumlah kelompok.

Kelompok 1 : pemberian kontrol (+) betadine krim.

Kelompok 2 : pemberian kontrol (-) basis krim.

Kelompok 3 : pemberian krim fraksi etil asetat daun sirih merah dengan konsentrasi 1%.

Kelompok 4 : pemberian krim fraksi etil asetat daun sirih merah dengan konsentrasi 2%.

Kelompok 5 : pemberian krim fraksi etil asetat daun sirih merah dengan konsentrasi 3%.

Masing-masing tikus dicukur bulunya secukupnya dibagian punggung kemudian dianastesi menggunakan etil klorida spray, selanjutnya dibuat luka sayat pada punggung tikus menggunakan pisau sayat dengan panjang 2 cm dan kedalaman \pm 2 mm. Setelah dibuat luka, masing-masing kelompok dioleskan tipis \pm 0,5 gram krim yang disebutkan di atas. Perlakuan tersebut dilakukan sampai hari sembuhnya luka dan dioleskan 0,5 gram sehari dua kali setiap pagi dan sore.

Pengamatan dilakukan dengan 4 kategori penilaian yaitu, kategori 1 = merah sekali dan basah, kategori 2 = merah dan agak basah, kategori 3 = agak merah dan hampir kering, kategori 4 = kering (sembuh) (Fauzia dkk, 2019).

9. Terminasi Hewan Uji

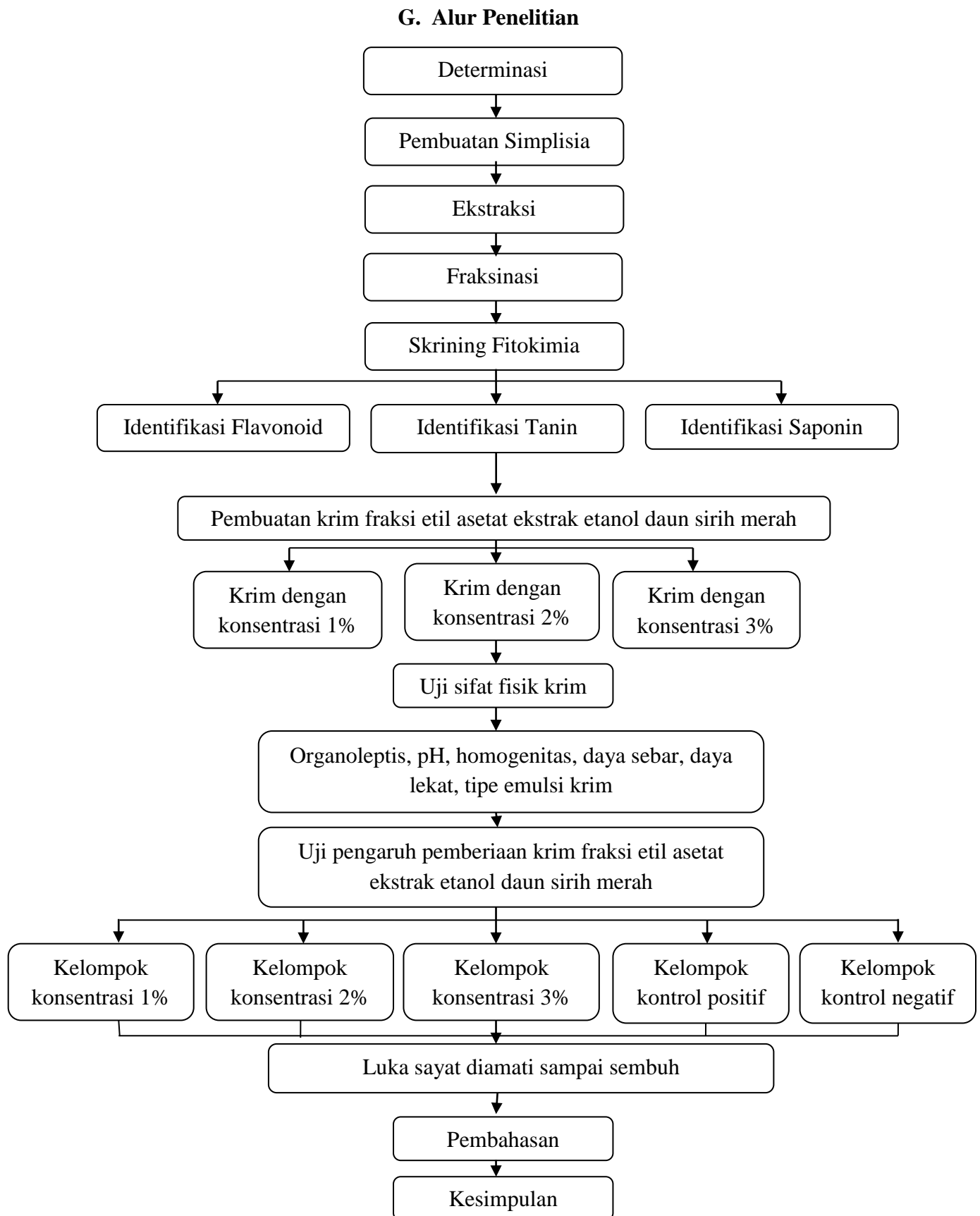
Percobaan dengan hewan biasanya akan berakhir dengan mematikan hewan tersebut, baik karena akan diambil organ in vitro nya selama atau pada akhir percobaan, untuk menilai bagaimana efek obat atau karena hewan tersebut mengalami penderitaan atau sakit dan cacat yang tidak mungkin sembuh lagi. Istilah mematikan hewan uji dikenal sebagai *euthanasia*, yaitu suatu proses dengan cara bagaimana seekor hewan di bunuh dengan menggunakan teknis yang dapat diterima secara manusiawi. Untuk percobaan *euthanasia* digunakan hewan uji

yang memenuhi syarat untuk dikorbankan yaitu jika suatu hewan telah kehilangan berat badan lebih dari 20%, penurunan perilaku eksplorasi, keengganan untuk bergerak, postur membungkuk, piloereksi, dehidrasi, nyeri.

Pada penelitian ini dengan cara pemberian zat anestetik secara inhalasi terlebih dahulu. Salah satu zat anestetik inhalasi yang digunakan adalah eter. Eter diletakkan diatas kapas dan dimasukkan dalam satu wadah tertutup kedap, kemudian hewan ditempatkan dalam wadah tersebut dan ditutup selama beberapa waktu. Saat hewan sudah kehilangan kesadaran, hewan dikeluarkan kemudian diletakkan diatas kain dan ditutup kain. Tangan kiri memegang leher hingga kepala atas tikus, tangan kanan memegang bagian pangkal ekor kemudian tarik bagian kepala dan pangkal ekor hingga terjadi dislokasi tulang leher. Pastikan hewan uji telah mati dan kemudian hewan uji dikubur (Stevani, 2016).

F. Analisis Data

Data pengamatan luka sayat berdasarkan hari sembuh dari 5 kelompok perlakuan, lalu dilakukan uji normalitas dan homogenitas pada data. Data yang normal dan homogen selanjutnya diolah secara statistik menggunakan metode (ANOVA) satu arah dengan memasukkan data hari sembuh, setelah itu dilanjutkan dengan uji *post-hock*.



Gambar 4. Alur Penelitian

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan

Berdasar hasil penelitian yang telah dilakukan maka dapat diperoleh kesimpulan bahwa:

1. Sediaan krim fraksi etil asetat ekstrak etanol daun sirih merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav.) memberikan pengaruh pada proses penyembuhan luka sayat sehingga luka menjadi lebih cepat sembuh.
2. Konsentrasi fraksi etil asetat ekstrak etanol daun sirih merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav.) 3% memberikan pengaruh paling baik dalam mempercepat proses penyembuhan luka sayat.

B. Saran

Penelitian yang telah dilakukan masih memiliki banyak kekurangan, oleh sebab itu perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai:

1. Perlu dilakukan uji stabilitas sediaan yang mengandung fraksi etil asetat daun sirih merah.

DAFTAR PUSTAKA

- Alsa, Asmadi. 2004. Pendekatan Kuantitatif Kualitatif dalam Penelitian Psikologi. Yogyakarta: Pustaka Pelajar.
- Azkiya Zulfa, dkk. 2017. Evaluasi Sifat Fisik Krim Ekstrak Jahe Merah (*Zingiber Ificinale* Rosc. Var. Rubrum) Sebagai Anti Nyeri. Banjarmasin: Program Studi D3 Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah.
- Baroroh, dwi. 2011. Konsep Luka Pdf. Psik fikes UMM. Hal:2.
- Berman, Audrey. 2009. Buku Ajar Praktik Keperawatan Klinis Edisi Kelima. Jakarta: EGC Penerbit Buku Kedokteran.
- Candrasari, dkk. 2012. Uji daya Antimikroba Ekstrak Etanol Daun Sirih Merah Terhadap Pertumbuhan *Stapylococcus aureus* ATCC 6538, *Eschericia coli* ATCC 11229 dan *Candida albicans* ATTC 10231 Secara *In Vitro*. Biomedika, 1: 9-16.
- Corwin, Elizabeth J. 2009. Buku Saku Patofisiologi. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1979. Farmakope Indonesia, Edisi III. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Elcistia, dkk. 2018. Optimasi Formula Sediaan Krim o/w Kombinasi Oksibenzom dan Titanium Dioksida Serta Uji Aktivitas Tabir Suryanya Secara *In Vivo*. Yogyakarta: Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada.

- Ellis H, dkk. 2010. *Rahasia Awet Muda Tanpa Obat dan Kosmetika*. Yogyakarta: Penerbit Andi.
- Fauzia Rizki R, dkk. 2017. Uji Efektivitas Anti Inflamasi Salep Ekstrak Rimpang Kencur (*Kaempferia Galang L*) Terhadap Luka Sayat Pada Tikus Jantan. Cirebon: Sekolah Tinggi Farmasi Ypib, Akademi Farmasi Muhammadiyah.
- Flanagan, Madeleine. 2013. *Wound Healing and Skin Integrity*. USA: John Wiley & Sons Ltd. Pp. 33-48.
- Gunawan S. G. 2008. *Farmakologi dan Terapi Edisi Kelima*. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Hamsa, A. 2021. Perbedaan Waktu Pemanenan Terhadap Mutu Kimia Daun Sirih Merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav.). Pekanbaru: Universitas Islam Negeri Sultan Syarif Kasim Riau.
- Harbone. 1987. *Metode Fitokimia*. Bandung: ITB.
- Ifora, dkk., 2017. Efek Antiinflamasi Krim Ekstrak Etanol Daun Kirinyuh (*Chromolaena Odorata (L) R.M. King & H. Rob*) Secara Topikal Dan Penentuan Jumlah Sel Leukosit Pada Mencit Putih Jantan. Padang: Fakultas Farmasi Universitas Andalas (Unand) Padang, Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi (Stifarm) Padang.
- Igbinosa, dkk. 2009. *Antimicrobial Activity and Phytochemical Screening of Steam Bark Extracts from Jatropha curcas (LINN)*. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology* Vol. 3 (2).

- Izzati, U.F. 2015. Efektivitas Penyembuhan Luka Bakar Salep Ekstrak Etanol Daun Senggani (*Melastoma malabatharium* L.) Pada Tikus (*Rattus norvegicus*) Jantan Galur Wistar. Pontianak: Universitas Tanjungpura.
- Juwita, A. P, dkk. 2013. Formulasi krim Ekstrak Etanol Daun Lamun(*Syringodium Isotifolium*), Jurnal Ilmiah Farmasi Unsrat, 2(2).
- Kemenkes RI. 2013. Riset Kesehatan Dasar. Badan Penelitian Dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI.47-49.
- Khan A. R, *et al.* 2018. *Electrospinning of Crude Plant Extracts for Antibacterial and Wound Healing Applications: A Review*. *SM J Biomed Eng.*; 4(1):1024.
- Kinanthi R. P. 2016. Uji Aktivitas Antiinflamasi Topikal Fraksi Etil Asetat dari Ekstrak Metanol Daun Sirih Merah Pada Mencit Diinduksi Karagenin, Yogyakarta: Universitas Sanata Dharma.
- Koh, dkk.. 2013. *Inflammation and Wound Healing: The Role of The Macrophage*. *NIH Public Access Author Manuscript*.
- Kumar, *et al.* 2015. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease Ninth Edition*. Canada: Saunders, Elsevier.inc. Pp. 31-112.
- Markham, K. R. 1988. *Technique of Flavonoids Identificatio*. Diterjemahkan oleh Kosasih Padmawinata. Bandung: Penertbit ITB.
- Maulidya S, dkk. 2016. Formulasi Sediaan Salep Ekstrak Etanol Rimpang Kunyit (*Curcuma longa* Linn) SEL Vol. 3 No. 1.

- Muthmaina, dkk. 2017. Aktivitas Penyembuhan Luka Bakar Fraksi Dari Ekstrak Etanol 70% Daun Pepaya (*Carica papaya* L.) Pada Tikus. Jakarta Timur: Fakultas Farmasi dan Sains, Universitas Muhammadiyah.
- Mutiara A. 2018. Formulasi dan Uji Aktivitas Antioksidan Sediaan Krim Minyak Atsiri Kulit Jeruk Manis (*Citrus Aurantium Dulcis*) Dengan Asam Stearat Sebagai Emulgator. Jakarta: Fakultas Ilmu Kesehatan Program Studi Farmasi.
- Nugraha Gusti A. F. 2016. Efek Pemberian Ekstrak Etanol 70% Daun Karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa* (Aito Hassk)) Topikal Terhadap Gambaran Histopatologi Ketebalan Serat Kolagen Penyembuhan Luka Insisi Kulit Tikus Putih Galur Wistar. Tanjungpura: Universitas Tanjungpura.
- Nugrahani, dkk. 2016. Skrining Fitokimia Darl Ekstrak Buah Buncis (*Phaseolus vulgaris* L.) dalam Sediaan Serbuk. Jurnal Pendidikan IPA. Vo. 2 No. 1.
- Panji G, dkk. 201. Formulasi Dan Uji Kualitas Fisik Sediaan Gel Getah Jarak (*Jatropha curcas*), Skripsi, FKIK, UMY, Yogyakarta.
- Parfati N, dkk. 2016. Sirih Merah (*Piper crocatum*) Kajian Pustaka Aspek Botani, Kandungan Kimia, dan Aktivitas Farmakologi. Surabaya: Fakultas Farmasi Universitas Surabaya.
- Putri, S. A., dkk. 2014. Efek Ekstrak Etanol Daun Cocor Bebek (*Kalanchoe pinnata [Lam] Pers.*) terhadap Waktu Penyembuhan Luka

- Sayat pada Tikus putih Jantan Galur Wistar. Fakultas Kedokteran: Universitas Islam Bandung, 886-887.
- Puzi W, dkk. 2015. Isolasi Dan Identifikasi Senyawa Flavonoid Dari Daun Tumbuhan Sirih Merah. *Prosiding Penelitian Spesia Unisba*. Hal 53-61.
- Qomariah Siti. 2014. Efektivitas Salep Ekstrak Batang Patah Tulang (*Euphorbia tirucalli*) Pada Penyembuhan luka Sayat Tikus Putih (*Rattus norvegicus*), *Skripsi*, Universitas Negeri Semarang, Semarang.
- Rahmadani, H. F. 2020. Uji Aktivitas Gel Fraksi Etil Asetat Ekstrak Etanol Daun Ubi Jalar (*Ipomoea batatas* L.) Untuk Pengobatan Bakar Pada Tikus Galur Wistar, *Skripsi*, Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Nasional, Sukoharjo.
- Riansyah Y., dkk. 2015. Uji Aktivitas Antiinflamasi Ekstrak Etanol Daun Ubi Jalar Ungu (*Ipomoea batatas* (L). *Lamk.*) Terhadap Tikus Wistar Jantan. *Prosiding Penelitian SPeSIA Unisba*. 3(2):630-636.
- Robinson T. 1995. Kandungan Organik Tumbuhan Tinggi. Edisi VI. Hal 191-216. Diterjemahkan oleh koalisi Patmawnata ITB: Bandung.
- Sa'adah Hayatus, dkk. 2015. Perbandingan Pelarut Etanol dan Air Pada Pembuatan Ekstrak Umbi Bawang Tiwai (*Eleutherine americana Merr*) Menggunakan Metode Maserasi. Samarinda: Akademi Farmasi.
- Salamah Nina, dkk. 2017. Pengaruh Metode Penyarian Terhadap Kadar Alkaloid Total Daun Jembirit (*Tabernaemontana sphaerocarpa*. BL)

- dengan Metode Spektrofotometri Visibel. Yogyakarta: Universitas Ahmad Dahlan.
- Septyaningsih, D. (2010). Isolasi dan identifikasi komponen utama ekstrak biji buah merah (*Pandanus conoideus lamk*). Surakarta: Universitas Sebelas Maret.
- Sudewo, B. 2006. Tanaman Obat Populer Penggempur Aneka Penyakit. Hal 31. Jakarta: Agromedia Pustaka.
- Simaremare E. 2014. Skrining Fitokimia Ekstrak Etanol Daun Gatal (*Laportea Decumana* (Roxb.) Wedd). Jayapura: Program Studi Farmasi, Jurusan Biologi, Fakultas Mipa Universitas Cendrawasih.
- Sudewo, B. 2010. Basmi Penyakit Dengan Sirih Merah. Jakarta: Agromedia Pustaka.
- Swastika, dkk. 2013. Aktivitas Antioksidan Krim Ekstrak Sari Tomat (*Solanum lycopersicum L.*). Trad Med Journal 18.
- Syamsuhidayat, dkk. 2004. Buku Ajar Ilmu Bedah Luka Bakar. Jakarta: Erlangga.
- Ulaen, dkk. 2012. Pembuatan Salep Anti Jerawat dari Ekstrak Rimpang Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb.). Jurnal Ilmiah Farmasi, 3 (2, 45-49).
- Voight, R. 1995. Buku Pelajaran Teknologi Farmasi. Diterjemahkan oleh S.N. Soewandhi. Edisi V. Gadjah Mada University Press. Yogyakarta.
- Wahyu, dkk. 2013. Daya Hambat Ekstrak Daun Sirih Merah terhadap *Streptococcus mutans*. Jember: Artikel Ilmiah Hasil Penelitian

Mahasiswa Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember (UNEJ),
hal 1-4.

Yenti, dkk. 2011. Formulasi Krim Ekstrak Etanol Daun Kirinyuh
(*Euphatorium odoratum*. L) untuk Penyembuhan Luka. Majalah
Kesehatan Pharma Medika, Vol. 3, No. 1 hal 227- 230”.