

Uji Efektivitas Sediaan Gel Ekstrak Etanol Kulit buah coklat (*Theobroma cacao* L.) Terhadap Luka Bakar Kelinci (*Oryctolagus cuniculus*)

Effectiveness Test Gel Preparation Ethanol Extract Chocolate Fruit Skin (*Theobroma cacao* L.) Against Rabbit Burns (*Oryctolagus cuniculus*)

Nur Ida¹, Sitti Fauziah Noer², Sitti Nurmayanti³

^{1,2,3} Fakultas MIPA Universitas Islam Makassar

Corresponding Author

nurida.dpk@uim-makassar.ac.id

ABSTRAK

Senyawa flavanoid dalam kulit coklat berperan dalam penyembuhan luka bakar dengan menghambat pertumbuhan bakteri pada jaringan hidup, meningkatkan jumlah fibroblast dan meningkatkan produksi IL-2 dan proliferasi. Formulasi ekstrak menjadi sediaan gel perlu dilakukan untuk meningkatkan efektifitas penggunaan. Tujuannya untuk menentukan konsentrasi efektif ekstrak etanol kulit buah coklat (*Theobroma cacao* L) dalam sediaan gel terhadap waktu penyembuhan luka bakar pada kelinci (*Oryctolagus cuniculus*). Metode penelitian meliputi ekstraksi simplisia serbuk kulit buah coklat secara maserasi dengan pelarut etanol 70%, formulasi sediaan gel dengan variasi konsentrasi ekstrak 5%, 7,5%, dan 10%, pembandingan gel Bioplacenton® (kontrol positif) dan basis gel (kontrol negatif). Pengolesan gel ekstrak dan gel pembandingan pada punggung kelinci yang telah diinduksi luka bakar setiap 8 jam sampai luka sembuh total. Hasil penelitian menunjukkan bahwa masa penyembuhan luka bakar kelinci yang diolesi gel konsentrasi 5% selama 11 hari, 7,5% selama 9 hari, 10% selama 10 hari, kontrol positif selama 8 hari dan kontrol negatif selama 15 hari. Berdasarkan hasil analisis data secara statistik bahwa gel ekstrak etanol kulit buah coklat dengan konsentrasi 7,5% adalah gel yang efektif memberikan efek penyembuhan luka bakar yang tidak berbeda nyata dengan kontrol positif dengan masa penyembuhan selama 9 hari.

KEYWORD

Gel; Kulit buah coklat (*Theobroma cacao* L.); gel luka bakar

ABSTRACT

The flavonoid compounds in brown skin play a role in wound healing by inhibiting the growth of bacteria in living tissue, increasing the number of fibroblasts and increasing IL-2 production and proliferation. The formulation of extracts into gel preparations needs to be done to increase the effectiveness of use. The aim was to determine the effective concentration of ethanolic extract of cocoa fruit peel (*Theobroma cacao* L.) in a gel preparation on the healing time of burns in rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). The research methods included extraction of simplicia cocoa rind powder by maceration with 70% ethanol solvent, gel formulations with various extract concentrations of 5%, 7.5%, and 10%, Bioplacenton® gel comparison (positive control) and gel base (negative control).). Applying the extract gel and comparison gel on the rabbit's back that had been induced by burns every 8 hours until the wound was completely healed. The results showed that the healing period of rabbit burns with 5% concentration gel for 11 days, 7.5% for 9 days, 10% for 10 days, positive control for 8 days and negative control for 15 days. Based on the results of statistical data analysis that the ethanol extract gel of cocoa rind with a concentration of 7.5% is an effective gel that provides a burn healing effect that is not significantly different from the positive control with a healing period of 9 days.

KEYWORD

Gel; Cocoa fruit skin (*Theobroma cacao* L.); burn gel

PENDAHULUAN

Luka bakar merupakan luka yang sudah menjadi fenomena dikalangan masyarakat terutama di lingkungan rumah tangga. lukabakar termasuk kecelakaan yang sering terjadi dalam kehidupan sehari-hari khususnya di rumah tangga. Luka bakar adalah bentuk kerusakan jaringan yang disebabkan kontak dengan sumber panas seperti api, air panas, bahan kimia, listrik, dan radiasi. Luka bakar terjadi pada kulit, selaput lendir saluran pernapasan, dan saluran cerna. Gejalanya berupa sakit, bengkak, merah,melepuh karena permeabilitas pembuluh darah meningkat (Hasyim dkk, 2012).

Tanaman yang digunakan masyarakat Polewali Mandar Sulawesi Barat untuk pengobatan luka bakar salah satunya adalah tanaman coklat (*Theobroma cacao* L.). Bagian tanaman dari coklat yang dapat digunakan sebagai obat luka bakar adalah kulit buahnya (Faradila, 2017). Buah coklat memiliki beberapa komponen. Komponen buah coklat memiliki perbandingan 74% kulit buah, 24% biji dan 2% plasenta. Umumnya petani hanya menjual produk primernya berupa biji coklat yang merupakan 21-24% bagian dari buah coklat sebagai pendapatan utama dari usaha tani coklat, sedangkan bagian daging buah dan kulitnya yang merupakan komponen terbesar dari buah coklat pemanfaatannya belum optimal sehingga menjadi limbah dikebun dan dapat menjadi sumber hama dan penyakit (Nasrullah dan Ella, 1993).

Kandungan senyawa fenolik tersebut dapat ditemukan lebih banyak pada kulit buah coklat dibandingkan pada bijinya. ekstrak metanol kulit buah coklat juga pernah diteliti oleh Dyah dkk (2014), yang menyatakan bahwa ekstrak metanol kulit buah coklat mengandung alkaloid, flavanoid, tanin, polifenol, saponin, dan kuinon. Senyawa yang berperan dalam penyembuhan luka bakar diantaranya yaitu flavanoid yang dapat menghambat pertumbuhan bakteri pada jaringan hidup, meningkatkan jumlah fibroblast dan meningkatkan produksi IL-2 dan proliferasi. Senyawa saponin yang membantu pembentukan kolagen dan senyawa fenolik merupakan hasil dari metabolit sekunder yang mempunyai efek antiinflamasi (Harris, 2011; Faradila, 2017).

Penelitian yang dilakukan Faradila Praginta Syahputri (2017) yang mendapatkan dosis ekstrak kulit buah coklat yang paling efektif untuk antiinflamasi terhadap volume edema telapak kaki mencit yang diinduksi karagenin adalah 2 mg/gBB (36,36%).

Penggunaan kulit buah coklat secara langsung kurang efektif, maka dari itu diperlukan formulasi sediaan topikal. Salah satu penanganan pada penderita luka bakar yaitu dengan mengobati luka tersebut menggunakan sediaan topikal, karena jaringan yang mengeras akibat luka bakar tidak dapat ditembus dengan pemberian obat dalam bentuk sediaan oral maupun parenteral. Pemberian sediaan topikal yang tepat dan efektif

diharapkan dapat mengurangi dan mencegah infeksi pada luka. Bentuk sediaan gel topical dipilih karena mempunyai beberapa keuntungan yaitu, nyaman dipakai dan mudah meresap pada kulit, memberi rasa dingin, tidak lengket, dan mudah dicuci dengan air (Jones, 2008).

METODE PELAKSANAAN

Pengambilan Sampel

Sampel buah coklat (*Theobroma cacao* L) diperoleh dari Desa Bonra Mapilli Kabupaten Polewali Mandar Sulawesi Barat, buah yang diambil adalah buah coklat yang sudah matang dengan ciri warna buahnya kuning dan tekstur buahnya sudah lunak.

Pembuatan Ekstrak

Simplisia serbuk kulit buah coklat (*Theobroma cacao* L) ditimbang sebanyak 300g kemudian dimasukkan ke dalam wadah maserasi dan ditambahkan dengan etanol 70% sebanyak 2400 mL dan dibiarkan selama 2 hari dengan pengadukan sesekali dalam bejana tertutup dan terlindung dari cahaya. Setelah itu disaring. Filtrat diuapkan dengan *rotary evaporator* hingga diperoleh ekstrak kental.

Pembuatan Gel

Tabel 1. Rancangan formula gel

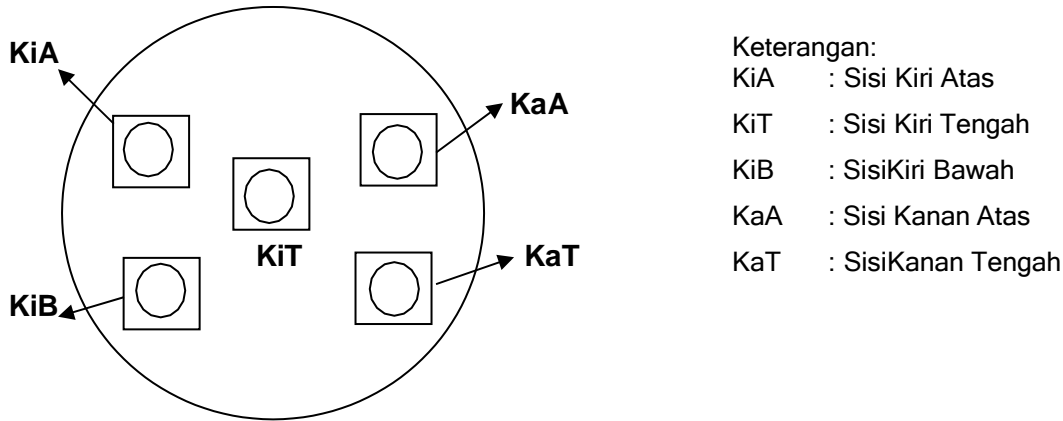
Bahan	Kegunaan	FI	FII	FIII	K(-)
Ekstrak kulit buah coklat	Zat aktif	5*	7,5*	10*	0,5
HPMC	Basis	0,5	0,5	0,5	0,2
Kalium sorbat	Pengawet	0,2	0,2	0,2	10
Propilenglikol	Humektan	10	10	10	10
Gliserin	Humektan	10	10	10	79,3
Air suling	Pelarut	74,3	71,8	69,3	K(-)

Alat dan bahan disiapkan sesuai kebutuhan, kemudian bahan ditimbang sesuai dengan perhitungan. Aquadest dipanaskan hingga suhu 70°. HPMC didispersikan dengan aquadest yang telah dipanaskan dan digerus hingga mengembang setelah itu dimasukkan kalium sorbat yang telah dilarutkan dengan aquadest dan digerus hingga homogen. Ekstrak kulit buah coklat dilevigasi dengan propilenglikol dan gliserin, lalu dicampurkan dengan basis gel. Gel yang telah jadi kemudian dimasukkan ke dalam wadah.

Perlakuan Terhadap Hewan Uji

Hewan uji berjumlah 3 ekor, punggung hewan uji dicukur pada 5 bagian dengan diameter ±2 cm (lihat gambar 1). kemudian dianestesi secara inhalasi menggunakan eter. Alat logam induksi dengan diameter 1,5 cm dipanaskan dengan menyambungkan alat

dengan aliran listrik selama 5 menit. Setelah itu alat ditempelkan ke kulit kelinci selama 5 detik. selanjutnya luka bakar dibilas dengan NaCl 0,9%. Pola induksi luka bakar dapat dilihat pada gambar 1.



Gambar 1. Lokasi Perlakuan hewan uji

Berdasarkan gambar 1 maka kelompok I yaitu sisi kiri atas (KiA) diberikan gel F1, kelompok II yaitu sisi kiri tengah (KiT) diberikan gel F2, kelompok III yaitu sisi kiri bawah (KiB) diberikan gel F3, kelompok IV yaitu sisi kanan atas (KaA) sebagai kontrol positif menggunakan gel Bioplacenton® dan kelompok V yaitu sisi kanan tengah (KaT) sebagai kontrol negatif menggunakan gel tanpa ekstrak. Perlakuan yang sama pada kelinci 2 dan 3 setelah itu luka ditutup dengan kassa steril dan diplester menggunakan plester hipoalergi. Kemudian dikandangkan tersendiri agar tidak saling mengganggu. Frekuensi perlakuan hewan uji masing-masing diberikan 3 kali sehari tiap 8 jam dengan berat 0,1 g pada masing-masing sisi. Diamati luas luka bakar dari masing-masing hewan uji pada hari kedua, kemudian diukur pengurangan luas daerah luka bakar dengan menggunakan mistar. Perlakuan ini baik pengolesan gel maupun pengamatan dilakukan pada hari pertama sampai luka tertutup 100% (sembuh total). Pengukuran efek penyembuhan luka dilakukan berdasarkan waktu penyembuhan luka yaitu penurunan diameter luka dan luka mulai mengering. Pengumpulan data dilakukan dengan pengukuran diameter luka dan analisis menggunakan RAL (Rancangan acak lengkap), ANAVA (Analisis varian), dan analisis lanjutan uji SNK (Student Neuman's Keuls) berdasarkan waktu yang diperlukan sehingga luka pada hewan uji sembuh.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini dilakukan untuk menentukan efektivitas gel ekstrak etanol kulit buah coklat (*Theobroma cacao* L) terhadap luka bakar kelinci (*Oryctolagus cuniculus*). Sampel

kulit buah coklat diekstraksi secara maserasi menggunakan pelarut etanol 70%. Metode ekstraksi secara meserasi dipilih karena metode ini tidak menggunakan pemanasan sehingga aman untuk senyawa yang tidak tahan terhadap suhu tinggi dan digunakan cairan penyari etanol 70% karena sifatnya yang dapat menarik senyawa yang terkandung dalam suatu sampel secara spesifik (Rahayu et al., 2015).

Formulasi gel yang digunakan pada penelitian ini adalah konsentrasi ekstrak 5%, 7,5%, 10%, kontrol negatif yaitu basis gel tanpa ekstrak serta kontrol positif gel bioplacenton®. Variasi konsentrasi ekstrak etanol kulit buah coklat ditentukan berdasarkan dosis yang efektif untuk antiinflamasi adalah 2 mg/ g BB terhadap mencit yang dikonversi ke kelinci didapatkan dosis 1,112 g/ 1,5kg BB dengan konsentrasi 7,41%. Variasi konsentrasi ditentukan menggunakan deret hitung 2,5 sehingga digunakan variasi konsentrasi sebesar 5%, 7,5%, dan 10% (Syaputri, 2017).

Kelinci dianestesi secara inhalasi menggunakan eter untuk mematikan rasa kelinci secara keseluruhan agar memudahkan pada saat penginduksian luka bakar. Menurut Karim Th tahun 1992, eter digunakan untuk anestesi umum. Punggung kelinci diinduksi luka bakar dengan alat logam induksi. Alat logam induksi digunakan karena logam merupakan bahan yang paling mudah menghantarkan panas sehingga tidak membutuhkan waktu yang lama untuk memanaskan alat melalui aliran listrik (Izzati, 2015). Alat logam induksi dipanaskan selama 5 menit dan ditempelkan ke punggung kelinci yang telah dicukur bulunya selama 5 detik. Selama 5 detik karena luka bakar yang akan diinduksi disini merupakan luka bakar derajat II dangkal. luka bakar derajat II dangkal terjadi di epidermis dan lapisan atas dermis. Manifestasinya berupa tampak kemerahan, edema, dan terasa lebih nyeri daripada luka bakar derajat I. Penyembuhannya sekitar 10-14 hari. Setelah itu dibilas dengan NaCl 0,9% untuk membersihkan luka serta luka ditutupi dengan kassa steril dan diplester menggunakan plester hipoalergi. tujuan ditutupnya luka dengan kassa steril dan diplester menggunakan plester hipoalergi agar tidak terjadi infeksi (Jose, 2014). Kemudian perlakuan hewan uji masing-masing diberikan 3 kali sehari tiap 8 jam mengikuti dosis pemberian gel bioplacenton®. Menurut ISO tahun 2017-2018, gel bioplacenton® digunakan 3 kali sehari tiap 8 jam. Diamati luas luka bakar dari masing-masing hewan uji pada hari kedua, kemudian diukur pengurangan luas daerah luka bakar dengan menggunakan mistar. Perlakuan ini baik pengolesan gel maupun pengamatan dilakukan pada hari pertama sampai luka tertutup 100% (sembuh total) (Izzati, 2015). Luka mulai sembuh tampak dengan adanya luka yang mulai mengering dan munculnya keropeng serta diameter luka yang mengecil.

Tabel 2. Rekapitulasi data hasil pengamatan waktu penyembuhan luka bakar

NO	Gel	Hewan Uji	Hari Sembuh Total (100%)
			Luka Bakar
1	Kontrol Negatif	1	Hari Ke-15
		2	Hari Ke-15
		3	Hari ke-14
2	5%	1	Hari Ke-12
		2	Hari Ke-11
		3	Hari Ke-10
3	7,5%	1	Hari Ke-9
		2	Hari Ke-9
		3	Hari Ke-9
4	10%	1	Hari Ke-11
		2	Hari Ke-9
		3	Hari Ke-9
5	Kontrol Positif	1	Hari Ke-9
		2	Hari Ke-9
		3	Hari Ke-8

Tabel 3. Hubungan antara formula dan waktu penyembuhan luka 100%

Replikasi	Hari Ke-n Luka Sembuh Total 100%					Jumlah
	Perlakuan					
	Gel 5%	Gel 7,5%	Gel 10%	Kontrol Negatif	Kontrol Positif	
I	10	9	11	15	9	54
II	11	9	9	15	9	53
III	12	9	9	14	8	52
Jumlah	33	27	29	44	26	159
Rata-rata	11	9	9,67	14,67	8,63	53

Secara visual, hewan uji yang penurunan diameter luka bakarnya paling cepat dengan waktu penyembuhan selama 8 hari adalah kelompok yang mendapatkan kontrol positif (bioplacenton®). kandungan gel bioplacenton berupa ekstrak plasenta dan neomisin sulfat yang sangat efektif dalam perawatan luka. Ekstrak plasenta memegang peranan penting dalam mempercepat regenerasi sel dan penyembuhan luka. Sedangkan neomisin sulfat bekerja sebagai antibiotik yang mampu membunuh beragam jenis kuman (Rahman, 2010).

Berdasarkan hasil pengamatan, ekstrak etanol kulit buah coklat konsentrasi 7,5% dan 10% memiliki penurunan diameter luka bakar yang tidak jauh berbeda dibandingkan dengan kontrol positif (Bioplacenton®) dengan waktu penyembuhan selama 9 hari dan 10 hari. Ekstrak etanol kulit buah coklat konsentrasi 5% memiliki waktu penyembuhan selama 11 hari karena kandungan ekstrak etanol kulit buah coklat yang lebih sedikit. Hewan uji yang penurunan diameter luka bakarnya paling lambat dengan waktu penyembuhan selama 15 hari adalah kelompok kontrol negatif (basis gel tanpa ekstrak).

Pemberian kontrol negatif pada luka bakar kelinci mengalami masa penyembuhan lebih lama (15 hari) dibandingkan dengan kontrol positif (8 hari), gel I (11 hari), gel II (9 hari), dan gel III (10 hari). Penyembuhan dapat terjadi secara otomatis melalui mekanisme auto imun pada tubuh walaupun tanpa pemberian obat. Penyembuhan luka bakar mengalami proses seperti halnya proses penyembuhan luka umumnya yaitu fase inflamasi, proliferasi dan remodeling. Pada proses tersebut akan terbentuk fibroblas yang akan aktif bergerak dari jaringan sekitar luka ke dalam daerah luka, kemudian akan berproliferasi serta mengeluarkan beberapa substansi seperti kolagen. Kolagen memegang peranan yang sangat penting pada setiap tahap proses penyembuhan luka. Kolagen mempunyai kemampuan antara lain homeostasis, interaksi dengan trombosit, meningkatkan eksudasi cairan, meningkatkan komponen seluler, meningkatkan faktor pertumbuhan dan mendorong proses fibroblas. Kolagen juga mempercepat tumbuhnya jaringan baru pada luka (Triyono, 2005).

Tabel 4. Analisis varians (ANOVA)

Sumber	Db	JK	KT	F Hitung	F Tabel		Keterangan
					5%	1%	
FK	1	1685,4	1685,4				
Perlakuan	4	71,6	17,9	29,83**	3,48	5,99	SS
Galat	10	6	0,6				
Total	15	1763					

Hasil, perhitungan statistik menggunakan metode rancangan acak lengkap (RAL) menghasilkan kesimpulan pada tabel ANOVA yaitu diperoleh hasil dimana F hitung lebih besar dari F tabel pada taraf 5% dan 1%. Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa ada pengaruh perbedaan perlakuan terhadap waktu sembuh luka bakar. uji lanjutan metode SNK dilakukan untuk melihat pengaruh perlakuan mana yang memberikan pengaruh yang nyata. Pemilihan uji lanjutan SNK karena nilai koefisien keseragaman (KK) yang diperoleh adalah 5% - 10%.

Tabel 5. Analisis rerataan dan selisih antara rentang α 5%

Perlakuan	Selisih	Rentang Signifikan Terkecil (RST)	
		α 5%	Keterangan
P5-P1	6,04	1,63	S
P5-P2	5,67	1,52	S
P5-P3	5	1,36	S
P5-P4	3,67	1,10	S
P4-P1	2,37	1,63	S
P4-P2	2	1,52	S
P4-P3	1,33	1,36	TS
P3-P1	1,04	1,63	TS
P3-P2	0,67	1,52	TS
P2-P1	0,37	1,63	TS

Keterangan :

P1: Kontrol Positif Sediaan

P2 : Gel Ekstrak Etanol Kulit Buah Coklat 7,5 %

P3 : Gel Ekstrak Etanol Kulit Buah Coklat 10%

P4 : Gel Ekstrak Etanol Kulit Buah Coklat 5%

P5 : Bioplacenton Kontrol Negatif Basis Gel Tanpa Ekstrak

Keterangan : 2

Jika $RST > 5\%$ = S

Jika $RST < 5\%$ = TS

S : Signifikan (ada perbedaan nyata)

TS: Tidak Signifikan (Ada Perbedaan tidak nyata)

Hasil uji SNK dapat dilihat dari tabel 5 perbandingan perlakuan pemberian kontrol negatif sediaan basis gel tanpa ekstrak terhadap perlakuan pemberian gel ekstrak etanol kulit buah coklat untuk semua konsentrasi menunjukkan signifikan dengan lama waktu sembuh luka bakar masing-masing konsentrasi lebih cepat dibandingkan dengan kontrol negatif. Data dikatakan signifikan apabila selisih lebih besar dari RST 5%. Hal ini menunjukkan bahwa gel ekstrak etanol kulit buah coklat dapat menyembuhkan luka bakar (Sarmanu,2017).

Berdasarkan analisis pada tabel 5 menunjukkan perbandingan gel ekstrak etanol kulit buah coklat dengan konsentrasi 7,5% dan 10% dengan sediaan gel bioplacenton® menunjukkan hasil tidak signifikan artinya pengaruh perbedaan konsentrasi itu tidak memiliki perbedaan di lihat dari waktu sembuh luka bakar secara statistik. Perbandingan gel ekstrak etanol kulit buah coklat dengan konsentrasi 5% dan 10% menunjukkan hasil tidak signifikan artinya pengaruh perbedaan konsentrasi itu tidak memiliki perbedaan di lihat dari waktu sembuh luka bakar secara statistik. Perbandingan gel ekstrak etanol kulit buah coklat dengan konsentrasi 7,5% dan 10% menunjukkan hasil tidak signifikan artinya pengaruh perbedaan konsentrasi itu tidak memiliki perbedaan di lihat dari waktu sembuh luka bakar secara statistik. Hasil analisis tidak signifikan pada gel ekstrak etanol kulit buah coklat konsentrasi 7,5% dan 10% dengan gel bioplacenton® dikarenakan kandungan ekstrak etanol kulit buah coklat mengandung saponin. Menurut Kimura tahun 2006, kandungan senyawa saponin dapat membantu pembentukan kollagen yang berperan dalam penyembuhan luka yang akan menyebabkan munculnya kontraksi luka (proses penyempitan ukuran luka) (Kim et al., 2009).

Selain senyawa saponin, juga terdapat senyawa fenolik. Senyawa fenolik mempunyai efek antiinflamasi karena dapat menghambat perubahan asam arakidonat menjadi prostaglandin (Syaputri, 2017). senyawa tanin yang terkandung dalam sampel juga merupakan senyawa yang bermanfaat sebagai antiseptik dan mempercepat penyembuhan luka dengan cara membersihkan radikal bebas dan oksigen reaktif,

meningkatkan penyambungan luka. Adanya antimikroba yang aktif sehingga dapat memicu kontraksi luka dan meningkatkan pembentukan pembuluh darah kapiler serta fibrolas (Sheikh, A. A.; Zaferuddin Sayyed; Siddiqui, A. R.; Pratapwar, A. S.; Sheakh, 2011).

Senyawa flavanoid juga berperan dalam penyembuhan luka bakar. Senyawa flavanoid sebagai penghambat pertumbuhan bakteri pada jaringan hidup, meningkatkan jumlah fibroblast dan meningkatkan produksi IL-2 dan proliferasi. Senyawa polifenol juga berfungsi sebagai agen antibakteri alami hal ini dapat digunakan untuk mencegah terjadinya infeksi bakteri luka bakar dan senyawa fenolik merupakan hasil dari metabolit sekunder yang mempunyai efek antiinflamasi (Harris,2011).

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian, analisis secara statistik dan pembahasan dapat disimpulkan bahwa gel ekstrak etanol kulit buah coklat (*Theobroma cacao* L.) dengan konsentrasi 7,5% adalah gel yang efektif memberikan efek penyembuhan luka bakar yang tidak berbeda nyata dengan kontrol positif dengan masa penyembuhan selama 9 hari.

DAFTAR PUSTAKA

- Dyah Nur Azizah, Endang Kumolowati, Fahrauk Faramayuda. (2014). Penetapan kadar flavonoid metode alcl₃ pada ekstrak metanol kulit buah kakao (*Theobroma cacao*). Cimahi. *Kartika Jurnal Ilmiah Farmasi*. 2 (2), 45-49.
- Faradila Praginta Syaputri. (2017). Uji Efektivitas Antiinflamasi Ekstrak Kulit kakao (*Theobroma Cacao* L.) terhadap volume edema telapak kaki mencit yang diinduksi karagenin. *Skripsi: Jember*. Fakultas Kedokteran Universitas Jember.
- Haris, M. (2011). Penentuan kadar flavanoid total dan aktivitas antioksidan dari getah jarak pagar dengan spektrofotometer UV-Visibel. *Skripsi: Padang*. Fakultas Farmasi Universitas Andalas.
- Hasyim, N., Pare, K.L., Junaid, L., Kurniati, A. (2012). Formulasi dan uji efektivitas gel luka bakar ekstrak daun cocor bebek (*Kalanchoe pinnata* L.) pada Kelinci (*Oryctolagus coniculus*). *Majalah Farmasi dan Farmakologi*. 16(2): Hal 89-94.
- Izzati, U. Z. (2015). Efektivitas penyembuhan luka bakar salep ekstrak etanol daun senggani (*melastoma malabathricum* L .) Pada tikus (*rattus norvegicus*) naskah publikasi oleh : ulfa zara izzati program studi farmasi. *Naskah Publikasi*, 6.
- Jose, A. (2014). Luka Bakar Sudut Pandang Dermatologi. *Jurnal Widya Medika*, 2(2), 115-120. <http://journal.wima.ac.id/index.php/JWM/article/view/852>
- Kim, Y. G., Sumiyoshi, M., Sakanaka, M., & Kimura, Y. (2009). Effects of ginseng saponins isolated from red ginseng on ultraviolet B-induced skin aging in hairless mice. *European Journal of Pharmacology*, 602(1), 148-156. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2008.11.021>
- Nasrullah dan A. Ella. (1993). Limbah Pertanian dan Prospeknya Sebagai Sumber Pakan Ternak di Sulawesi Selatan. *Makalah*. Ujung Pandang.

- Rahayu, S., Kurniasih, N., & Amalia, V. (2015). Ekstraksi Dan Identifikasi Senyawa Flavonoid Dari Limbah Kulit Bawang Merah Sebagai Antioksidan Alami. *Al-Kimiya*, 2(1), 1-8. <https://doi.org/10.15575/ak.v2i1.345>
- Rahman, H. (2010). Formulasi dan Uji Stabilitas Fisik Sediaan Gel Luka Bakar dari Ekstrak Etanol Daun Jambu Mete (*Anacardium occidentale*). *Skripsi: Fakultas Ilmu Kesehatan UIN Alauddin. Makassar*.
- Sarmanu. (2017). *Dasar metode penelitian kuantitatif, kualitatif, dan statistik*. Airlangga University Press. Surabaya.
- Sheikh, A. A.; Zaferuddin Sayyed; Siddiqui, A. R.; Pratapwar, A. S.; Sheakh, S. S.; (2011). *Wound healing activity of Sesbania grandiflora Linn flower ethanolic extract using excision and incision wound model in Wistar rats*. International Journal of PharmTech Research. <https://www.cabdirect.org/globalhealth/abstract/20113187867#:~:text=http%3A//sphinxsai.com/vol3.no2/pharm/p...>
- Syaputri, F. P. (2017). Uji efektivitas antiinflamasi ekstrak kulit kakao (*Theobroma cacao* L.) Terhadap Volume Edema Telapak Kaki Mencit yang Diinduksi Karagenin. <http://repository.unimus.ac.id/411/>
- Triyono, B. (2005). Perbedaan tampilan kolagen di sekitar luka insisi pada tikus wistar yang diberi infiltrasi penghilang nyeri levobupivakain dan yang tidak diberi levobupivakain [Universitas diponegoro]. [http://journal.unair.ac.id/download-fullpapers-Biosains Vol 14 No 3 September 2012-3.pdf%0Ahttp://www.scirp.org/journal/jbise%5Cnhttp://dx.doi.org/10.4236/jbise.2015.810070%5Cnhttp://creativecommons.org/licenses/by/4.0/](http://journal.unair.ac.id/download-fullpapers-Biosains_Vol_14_No_3_September_2012-3.pdf%0Ahttp://www.scirp.org/journal/jbise%5Cnhttp://dx.doi.org/10.4236/jbise.2015.810070%5Cnhttp://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)