

UJI EFEKTIVITAS GEL EKSTRAK ETANOL 96% DAUN SINGKONG (*Manihot esculenta* Crantz.) PADA PENYEMBUHAN LUKA SAYAT KELINCI JANTAN GALUR *New Zealand White*

TEST THE EFFECTIVENESS OF A GEL ETHANOL 96% EXTRACT OF LEAVES OF CASSAVA (*Manihot esculenta* Crantz) ON WOUND HEALING RABBIT MALE *New Zealand White* STRAIN

Sefi Megawati¹, Nur'aini¹, Dewi Kurniasih¹

¹Sekolah Tinggi Farmasi Muhammadiyah Tangerang

*Corresponding Author Email : sefi.megawati@gmail.com

DOI: <http://dx.doi.org/10.47653/farm.v7i1.159>

ABSTRAK

Daun singkong (*Manihot esculenta* Crantz.) memiliki kandungan flavonoid, tanin serta saponin yang terbukti berkhasiat sebagai obat untuk mempercepat proses penyembuhan luka. Penelitian ini bertujuan untuk membuat formulasi gel dari ekstrak daun singkong dan uji efektivitas dalam penyembuhan luka sayat pada kelinci jantan. Jenis penelitian ini adalah eksperimental dengan cara membuat gel ekstrak daun singkong yang akan diujikan pada hewan uji sebanyak 4 ekor dengan 6 kelompok perlakuan. Data penyembuhan luka dianalisis secara statistik menggunakan *One way ANOVA (Analisis Of Varian)* dan evaluasi fisik sediaan gel dianalisis secara deskriptif. Hasil penelitian menunjukkan bahwa gel ekstrak daun singkong memenuhi persyaratan uji evaluasi fisik sediaan gel. Hasil uji statistik memberikan efek signifikan terhadap penyembuhan luka pada kelinci jantan ($p < 0.05$). Rata-rata persentase panjang luka pada hari ke-7 terdapat perbedaan antar kelompok. Disimpulkan bahwa formulasi gel ekstrak daun singkong menghasilkan sediaan yang memenuhi syarat dan gel ekstrak daun singkong pada konsentrasi 60% memiliki efek terbaik dalam proses penyembuhan luka sayat.

Kata Kunci: Daun Singkong, Gel, Penyembuhan Luka Sayat

ABSTRACT

Cassava leaves (Manihot esculenta Crantz.) Contain flavonoids, tannins and saponins, which are proven to be efficacious as drugs to accelerate the process of wound healing. This study aims to make gel formulations from cassava leaf extract and test the effectiveness of wound healing in male rabbits. This type of research is experimental by making a cassava leaf extract gel which will be tested in 4 animals with 6 treatment groups. Wound healing data were analyzed statistically using One way ANOVA (Analysis of Variance) and the physical evaluation of gel preparations was analyzed descriptively. The results showed that cassava leaf extract gel fulfilled the requirements of gel preparation physical evaluation. Statistical test results have a significant effect on wound healing in male rabbits ($p < 0.05$). The average percentage of wound length of day 7 was different. It was concluded that the cassava extract gel formulation produced preparations that fulfilled the requirements and the cassava leaf extract gel at a concentration of 60% had the best effect in the wound healing process.

Keywords: Cassava Leaf, Gel, Wound Healing

PENDAHULUAN

Selama ini, masyarakat hanya mengenal daun singkong sebagai sayuran dan bahan makanan. Masyarakat kurang mengetahui bahwa daun singkong memiliki banyak manfaat di dunia kesehatan karena memiliki kandungan vitamin C yang cukup tinggi (sekitar 27,5%), senyawa organik flavonoid,

triterpenoid, tanin serta saponin (Meilawaty, 2013). Pemanfaatan daun singkong untuk mengobati kerusakan kulit dapat dilihat dari proses penyembuhan luka. Penyembuhan luka adalah suatu bentuk proses usaha untuk memperbaiki kerusakan yang terjadi. Komponen utama dalam proses penyembuhan luka adalah kolagen disamping sel epitel.

Fibroblas adalah sel yang bertanggung jawab untuk sintesis kolagen (Perdanakusuma, 2007). Pemberian sediaan topikal yang tepat dan efektif diharapkan dapat mengurangi dan mencegah infeksi pada luka (Rismana *et al.*, 2013). Bentuk sediaan topikal yang dapat dengan mudah digunakan untuk pengobatan pada luka salah satunya adalah sediaan gel merupakan sediaan yang memiliki daya sebar yang baik diantara sediaan topikal lainnya sehingga lebih mudah untuk dioleskan pada luka (Ulviani, 2016).

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan oleh Anggraini (2017) dengan judul "Efektivitas Ekstrak Etanol Daun Singkong (*Manihot esculenta*) Dalam Mengobati Luka Bakar Kulit Punggung Tikus (*Rattus Novergicus*) Jantan" bahwa pemberian ekstrak daun singkong (*Manihot esculenta*) memiliki efek dalam mengobati luka bakar pada kulit punggung tikus jantan.

Berdasarkan uraian diatas, daun singkong memiliki efektivitas pada penyembuhan luka dan belum ada informasi penelitian tentang ekstrak daun singkong (*Manihot esculenta* Crantz.) dalam sediaan gel sebagai penyembuh luka sayat. Karena itu, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian tentang ekstrak daun singkong dalam sediaan gel untuk mengetahui efektivitasnya pada penyembuhan luka sayat kelinci jantan galur (*New Zealand White*).

METODE PENELITIAN

Alat

Alat yang digunakan pada penelitian adalah kandang kelinci beserta tempat makan dan minum, seperangkat alat refluks, blender, alumunium foil, water bath, wadah gel, lumpang dan alu, jangka sorong, stik pH, Bisturi no. 20, kertas saring, spidol, dan alat-alat gelas yaitu batang pengaduk, beaker glasss, corong, gelas ukur, dan pipet tetes.

Bahan

1. Bahan uji

Bahan uji yang digunakan adalah daun singkong (*Manihot esculenta*) yang didapat dari Jl. Raya Kitri Bakti Kp. Pondok Jengkol Desa Curug Wetan Kecamatan Curug Kabupaten Tangerang.

2. Bahan kimia

Bahan kimia yang digunakan adalah ekstrak kental daun singkong (*Manihot esculenta*), etanol 96%, alkohol 70%, carbopol,

triethanolamin, metil paraben, gliserin, obat dagang, akuades, HCl pekat, HCl 2N, H₂SO₄, FeCl₃, purified water, aquadest, etanol 70%, kloroform, serbuk magnesium, reagen Dragendroff, etil asetat.

3. Hewan uji

Hewan uji yang digunakan adalah 4 ekor kelinci jantan galur *New Zealand White*. Pengelompokan kelinci didasarkan pada rumus Federer.

$$(t - 1) (n - 1) \geq 15$$

$$(6 - 1) (n - 1) \geq 15$$

$$5n - 5 \geq 15$$

$$5n \geq 15 + 5$$

$$5n \geq 20$$

$$n \geq 4$$

keterangan :

t : menunjukkan jumlah perlakuan

n : menunjukkan jumlah ulangan dari tiap kelompok

Pembuatan Ekstrak Daun Singkong

Pembuatan ekstrak etanol daun singkong dilakukan dengan metode refluks menggunakan pelarut yang sesuai. Dilakukan ekstraksi dengan perbandingan 1:3 mencampurkan 500 gram simplisia serbuk daun singkong (*Manihot esculenta* Crantz.) dengan 1500 ml etanol 96% ke dalam labu destilasi pada suhu 63-65°C selama 3 jam. Kemudian disaring menggunakan kain untuk mendapatkan filtrat senyawa kimia dalam jumlah maksimal. Setelah itu hasil penyaringan diuapkan diatas *waterbath* hingga terbentuk ekstrak kental.

Pembuatan Gel Ekstrak Daun Singkong

Pembuatan sediaan gel dilakukan dengan memasukkan sedikit demi sedikit basis gel dan ekstrak etanol 96% daun singkong (*Manihot esculenta* Crantz.) ke dalam lumpang masing-masing dengan konsentrasi 40%, 50%, dan 60% tambahkan gliserin dan diaduk rata. Kemudian ditambahkan metil paraben yang telah dilarutkan dalam air panas pada suhu 75°C. Setelah itu, tuang sisa aquadest hingga 100 gram sambil terus digerus sampai homogen, lalu dimasukkan kedalam wadah.masing dengan konsentrasi 40%, 50%, dan 60% tambahkan gliserin dan diaduk rata. Kemudian ditambahkan metil paraben yang telah dilarutkan dalam air panas pada suhu 75°C. Setelah itu, tuang sisa aquadest hingga 100 gram sambil terus digerus sampai homogen, lalu dimasukkan kedalam wadah.

Tabel 1. Formulasi Gel Ekstrak Daun Singkong

Nama Bahan	Formulasi & Komposisi (%b/v)			
	K(-)	F1	F2	F3
Ekstrak daun singkong	-	40	50	60
Carbopol 940	1,5	1,5	1,5	1,5
Triethanolamin	2	2	2	2
Gliserin	10	10	10	10
Methyl paraben	0,2	0,2	0,2	0,2
Purified water ad	100	100	100	100

Penyiapan Hewan Uji dan Pembuatan Luka Sayat

Pada pengujian ini hewan uji yang digunakan adalah kelinci jantan galur (*New Zealand White*) dengan umur 2-3 bulan dan berat badan antara 1,2-1,5 kg. Hewan kelinci ditempatkan dalam kandang yang terpisah yaitu satu ekor setiap kandang.

Sehari sebelum pembuatan luka, punggung kelinci dibersihkan dari bulu dengan dibuat 6 area perlakuan dengan jarak antar area 2 cm dengan panjang 8 cm dan lebar 5 cm. Area yang sudah dicukur dibersihkan dengan alkohol 70% lalu diistirahatkan selama 24 jam. Pada keesokan harinya, punggung kelinci disayat menggunakan bisturi no.20 sepanjang 1,5 cm dan kedalaman hingga lapisan dermis yang ditandai dengan keluarnya darah. Kemudian dioleskan masing-masing luka dengan gel ekstrak etanol daun singkong (*Manihot esculenta* Crantz.) dengan konsentrasi 40%, 50%, 60%, kontrol negatif, dan kontrol positif pada punggung kelinci yang telah di sayat sebanyak $\pm 0,5$ gram setiap tiga kali sehari.

Parameter pada penelitian ini yaitu dengan melihat adanya penurunan panjang luka, waktu terbentuknya keropeng dan waktu keropeng mengelupas dengan sendirinya. Pengukuran panjang penyembuhan luka sayat menggunakan jangka sorong selama 21 hari. Perhitungan kecepatan persentase penyembuhan luka dan panjang luka sayat dilakukan dengan menggunakan rumus (Rahman *et al.*, 2017).

Area Sembuh = Area luka awal – Area luka yang tersisa

$$\% \text{ Penyembuhan luka} = \frac{\text{Area Sembuh}}{\text{Area Luka Awal}} \times 100$$

Hasil uji penyembuhan luka sayat dianalisis dengan menggunakan program SPSS (*Statistic Product and Service Solution*)

untuk mengetahui pengaruh berbagai konsentrasi ekstrak etanol 96% daun singkong. Pengukuran dilakukan setiap hari pada pagi hari. Data dianalisis menggunakan metode *Kolmogorov Smirnov* untuk menentukan homogenitas dan normalitasnya. Dilanjutkan analisis menggunakan metode *One Way ANOVA* untuk menentukan perbedaan rata-rata diantara kelompok, Jika terdapat perbedaan, dilanjutkan dengan menggunakan uji *Post Hoc Tukey HSD* untuk melihat perbedaan nyata antar perlakuan.

Data untuk mengetahui evaluasi persyaratan fisik sediaan gel dengan dilakukan uji organoleptik, uji homogenitas, pH, dan daya sebar yang akan dianalisis menggunakan analisis deskriptif, dimana dengan menggunakan metode deskriptif ini menggambarkan suatu keadaan yang objektif, data dapat disajikan dalam bentuk tabel dan persentase.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Parameter Spesifik

Ekstrak daun singkong (*Manihot esculenta* Crantz.) memiliki bentuk kental karena yang digunakan untuk penelitian yaitu ekstrak kental. Warna yang dihasilkan berupa hitam kecoklatan dengan bau khas ekstrak dan rasa pahit yang ditandai dengan tidak adanya hewan (semut) pada penyimpanan.

Parameter Non Spesifik

Kadar air merupakan parameter penting dalam bahan pangan, karena akan mempengaruhi daya tahan bahan pangan terhadap serangga atau aktivitas mikroorganisme. Bahan yang memiliki kadar air tinggi lebih mudah rusak karena akan menjadi media yang kondusif bagi pertumbuhan mikroorganisme (Kiswando, 2011). Persyaratan yang ditetapkan oleh KepMenKes RI No. 55/Menkes/SK/II/2000 dan Peraturan Kepala BPOM RI Nomor 12 tahun 2014 dimana kadar air yang terkandung dalam ekstrak sebagai bahan baku sediaan obat adalah $\leq 10\%$ (BPOM RI, 2014). Hal ini menunjukkan bahwa ekstrak kental daun singkong memenuhi rentang batas dengan total 9,72%. Tujuan dari pengujian kadar air untuk memberikan batasan minimal besarnya kandungan air didalam suatu bahan.

Uji kadar abu bertujuan untuk memberikan gambaran kandungan mineral yang berasal dari proses awal sampai terbentuknya ekstrak.

Selain itu, Kadar abu dari suatu bahan biasanya menunjukkan kadar mineral, kemurnian, serta kebersihan suatu bahan yang dihasilkan (DepKes RI., 2000). Berdasarkan KepMenKes RI Nomor 261/MENKES/SK/IV/2009 bahwa kadar abu ekstrak tidak boleh lebih dari 10,2%. Hasil kadar abu daun singkong (*Manihot esculenta* Crantz.) yang diperoleh yaitu 3,10%.

Pengujian kadar sisa pelarut etanol dilakukan menggunakan metode penentuan sisa pelarut yaitu GC-FID (*Gas Chromatography-Flame Ionization Detector*). *Flame Ionization Detector* atau yang biasa diartikan detektor ionisasi nyala merupakan salah satu dari sekian banyak detektor yang digunakan dalam kromatografi gas. Hasil

yang diperoleh pada pengujian sisa pelarut daun singkong (*Manihot esculenta* Crantz.) yaitu 0,12%. Menurut *Food and Drug Association* (FDA), batasan sisa pelarut dalam ekstrak adalah sebesar 1,046% sedangkan menurut KepMenKes RI (1994), kadar etanol yang ada dalam jamu tidak boleh lebih dari 1% v/v (Saifudin, 2011). Hasil ini sesuai dengan batasan dari FDA dan KepMenKes RI.

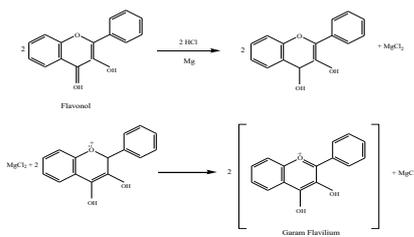
Parameter standar untuk ekstrak daun singkong tidak terdapat dalam monografi, sehingga ekstrak yang dihasilkan dalam penelitian ini sudah dapat dikatakan baik secara umum dan terbatas untuk penelitian ini saja. Hal ini dikuatkan berdasarkan kondisi ekstrak dalam keadaan baik selama penyimpanan.

Tabel 2. Skrining Fitokimia

Kandungan Kimia	Metode Pengujian	Hasil	Ket.
Flavonoid	Mg + HCl Pekat	Merah padam	+
Alkaloid	+ Dragendroff	Merah bata	-
Saponin	+ H ₂ O	Busa	+
Tanin	+ FeCl ₃	Hijau	+
Triterpenoid	+CHCl ₃	Coklat kehitaman	-
Steroid	+CHCl ₃	Tidak terbentuk cincin merah	-

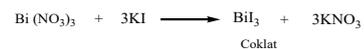
Keterangan : (+) terdapat senyawa metabolit, (-) tidak terdapat senyawa metabolit

Flavonoid memiliki ikatan dengan gugus gula yang menyebabkan flavonoid bersifat polar (Simaremare, 2014). Senyawa flavonoid merupakan reaksi oksidasi, dimana senyawa flavonoid akan dioksidasi oleh Mg²⁺ dengan membentuk kompleks dengan ion magnesium (Sastrohamidjojo, 1991). Flavonoid yang tereduksi dengan Mg dan HCl dapat memberikan warna merah, kuning atau jingga. Terbentuknya warna jingga sampai merah menunjukkan adanya Flavanol, merah sampai merah padam menunjukkan Flavanol, merah padam sampai merah keunguan menunjukkan Flavanon (Mojab *et al.*, 2003).

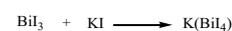


Pada uji alkaloid dengan pereaksi Dragendroff, nitrogen digunakan untuk membentuk ikatan kovalen koordinat dengan K⁺ yang merupakan ion logam. Hasil skrining fitokimia kandungan alkaloid menghasilkan hasil negatif. Hal ini menandakan tidak

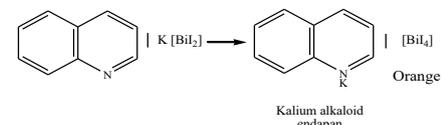
terbentuk endapan kalium alkaloid yang terjadi karena adanya ikatan kovalen antara nitrogen dengan K⁺ yang merupakan ion logam (Purwati, 2017).



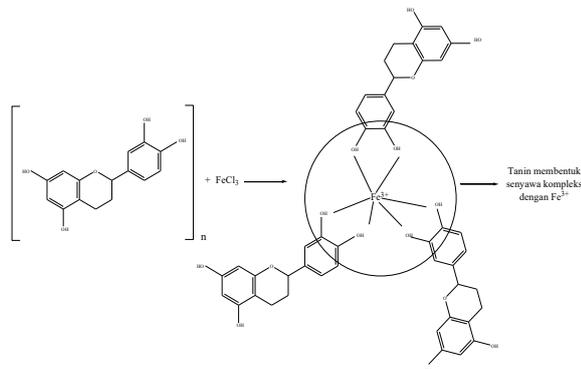
Coklat



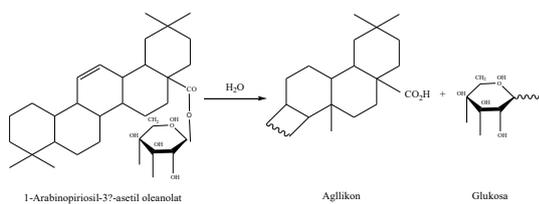
Kalium tetraiodobismutat



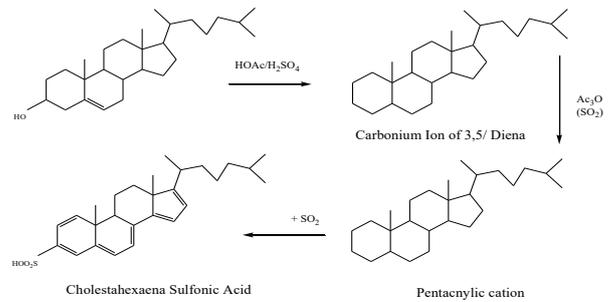
Uji fitokimia senyawa golongan tanin dilakukan dengan cara menambah ekstrak dengan reagen FeCl₃. Penambahan FeCl₃ digunakan untuk menentukan adanya gugus fenol dalam sampel. Adanya gugus fenol ditunjukkan dengan adanya warna hijau kehitaman atau biru tinta (Harborne, 1987). Terbentuknya warna hijau kehitaman pada ekstrak setelah ditambahkan dengan FeCl₃ disebabkan karena tanin akan membentuk senyawa kompleks dengan ion Fe³⁺, senyawa kompleks terbentuk karena adanya ikatan kovalen koordinasi antara ion atau logam dengan atom non logam (Effendy, 2007).



Uji Saponin dilakukan dengan metode Forth, yaitu hidrolisis saponin dalam air (Hudaya, dkk., 2013). Timbulnya busa pada uji Forth menunjukkan adanya glikosida yang mempunyai kemampuan membentuk buih dalam air yang terhidrolisis menjadi glukosa dan senyawa lainnya (Rusdi, 1990). Pengujian saponin dengan menggunakan metode fort menunjukkan hasil positif pada ekstrak daun singkong. Busa yang terdapat pada hasil uji merupakan glikosida yang terhidrolisis menjadi glukosa dan senyawa lainnya sehingga membentuk buih (Purwati, Lumowa and Samsurianto, 2017).



Berdasarkan Uji reagen Liebermann-Burchard merupakan uji reagen yang spesifik pada senyawa triterpenoid. Pereaksi Liebermann-Burchard merupakan campuran antara anhidrida asetat dan H_2SO_4 pekat. Ketika senyawa ini ditetesi oleh H_2SO_4 pekat melalui dinding tabung reaksi maka anhidrida asetat akan bereaksi dengan asam sehingga atom C pada anhidrida membentuk karbokation. Karbokation yang terbentuk bereaksi dengan atom O pada gugus $-OH$ yang ada pada senyawa triterpenoid. Reaksi ini merupakan reaksi esterifikasi yaitu pembentukan senyawa ester oleh senyawa triterpenoid dengan anhidrida asetat (Anam, 2015). Hasil uji triterpenoid dan steroid pada daun singkong menunjukkan bahwa tidak terbentuk kondensasi atau pelepasan H_2O dan penggabungan karbakation (Purwati, Lumowa and Samsurianto, 2017).



Tabel 3. Uji Organoleptik

Formula	Bentuk	Warna	Bau
K(-)	Semi Padat	Transparan	Khas Obat
K(+)	Semi Padat	Putih Susu	Khas Obat
Gel 40%	Semi Padat	Coklat kehitaman	Ekstrak
Gel 50%	Semi Padat	Coklat kehitaman	Khas Ekstrak
Gel 60%	Semi Padat	Coklat kehitaman	Khas Ekstrak

Sediaan gel tanpa penambahan ekstrak (kontrol negatif) memiliki bentuk gel dengan warna yang transparan dan bau seperti obat karena sediaan gel hanya mengandung basis gel. Gel pada kontrol positif berwarna putih susu dan bau khas obat. Pada gel 40%, gel 50%, dan gel 60% memiliki bentuk yang sama (semi padat), gel dengan warna seragam dan bau khas ekstrak daun singkong (*Manihot esculenta Crantz.*). hal ini tampak dari perubahan warna dari basis gel yang semula bening menjadi coklat kehitaman karena semakin tinggi kadar konsentrasi ekstrak yang terkandung maka warnanya akan semakin coklat. Begitu pula halnya dengan aroma khas daun singkong yang tercium pada gel, hal ini disebabkan semakin tinggi konsentrasi maka semakin tercium aroma khas daun singkong.

Tabel 4. Uji pH

Formula	pH	Standar
K (-)	6,3	
K (+)	7,1	
Gel 40%	6,4	4,0-6,8
Gel 50%	6,3	
Gel 60%	5,8	

Hasil pengukuran pH pada kontrol negatif yaitu 6,3 dan kontrol positif yaitu 7,1. Setelah penambahan ekstrak daun singkong gel 40% memiliki pH 6,4, gel 50% pH memiliki 6,3 dan gel 60% memiliki pH yaitu 5,8. Sediaan yang dibuat memenuhi kriteria pH untuk sediaan kulit karena berada di interval 4,0-6,8 yang masih berada pada kisaran pH kulit sehingga sediaan gel ini aman untuk digunakan (Ulviani, 2016). Gel yang bersifat terlalu asam akan mengiritasi kulit sedangkan gel yang terlalu

basa akan membuat kulit menjadi bersisik (Sugiyono, 2009).

Tabel 5. Uji Homogenitas

Formula	Hasil
K (-)	Homogen, Tidak Menggumpal
K (+)	Homogen, Tidak Menggumpal
Gel 40%	Homogen, Tidak Menggumpal
Gel 50%	Homogen, Tidak Menggumpal
Gel 60%	Homogen, Tidak Menggumpal

Hasil pemeriksaan Homogenitas menunjukkan bahwa kontrol negatif, kontrol positif, Gel 40%, Gel 50%, dan Gel 60% menghasilkan warna yang merata dan tidak ada gumpalan atau pemisahan. Hal ini sesuai dengan persyaratan homogenitas gel yaitu gel dikatakan homogen apabila warnanya sama rata dan tidak ada gumpalan atau pemisahan (Saraung, 2018).

Tabel 6. Uji Daya Sebar

Formula	Hasil (cm)	Standar
K (-)	3,7	
K (+)	5,3	
Gel 40%	3,9	5-7 cm
Gel 50%	4,2	
Gel 60%	5	

Hasil pemeriksaan daya sebar pada kontrol positif memiliki daya sebar adalah 5,3cm dan gel dengan konsentrasi ekstrak 60% memiliki daya sebar adalah 5cm, hal ini sesuai dengan daya sebar gel yang baik dengan interval 5-7 cm (Ulviani, 2016) menunjukkan konsistensi semi padat yang sangat nyaman dalam penggunaan (Aponno, 2014). Sedangkan, untuk ketiga formula memiliki daya sebar yang tidak sesuai dengan daya sebar yang baik yaitu kontrol negatif memiliki daya sebar 3,7cm, gel dengan konsentrasi ekstrak 40% memiliki daya sebar 3,9cm, dan gel dengan konsentrasi ekstrak 50% memiliki daya sebar 4,2cm. Hal ini disebabkan Carbopol merupakan polimer asam akrilat yang memiliki ikatan yang lebih kuat sehingga lebih tinggi viskositasnya dan lebih kecil daya sebar. Sediaan yang memiliki viskositas rendah (lebih encer) menghasilkan diameter penyebaran yang lebih besar karena lebih mudah mengalir (Fujiastuti, dan Sugihartini, 2015).

Pengolesan Gel Pada Luka Sayat dan Efektivitas Penyembuhan Luka Sayat

Pengujian efek penyembuhan luka menggunakan hewan uji kelinci jantan galur (*New Zealand White*) yang berasal dari Balai Penelitian Ternak (BALITNAK) milik

Kementerian Pertanian di daerah Ciawi-Bogor. Jumlah kelinci yang digunakan pada penelitian ini diambil berdasarkan perhitungan rumus *Federer* ($(t-1)(n-1) \geq 15$), dimana (t) adalah jumlah perlakuan dan (n) menunjukkan jumlah ulangan tiap kelompok. Pada penelitian ini digunakan 6 perlakuan dengan masing-masing luka diperlakukan sesuai dengan perlakuan yaitu kontrol negatif, kontrol positif, gel 40%, gel 50%, gel 60%, dan tanpa perlakuan kemudian ditarik kedalam rumus *Federer*. Didapat ulangan tiap kelompok lebih besar sama dengan 4, sehingga kelinci yang harus digunakan sebanyak 4 ekor kelinci untuk setiap 6 perlakuan. Penelitian ini menggunakan hewan uji kelinci jantan dengan umur ± 3 bulan dan berat badan 1,5 kg. Kelinci ditempatkan dalam kandang yang terpisah yaitu satu ekor setiap kandang dengan ukuran sekitar 1,0 x 1,0 x 1,5 meter dan ketinggian kandang dari tanah sekitar 30 cm sehingga kotoran kelinci dapat jatuh tanpa mengotori kandang.

Semua hewan uji diadaptasikan pada lingkungan percobaan selama 3 hari untuk membiasakan hidup pada lingkungan dan perlakuan yang baru. Selama masa adaptasi, hewan uji diberi makan dengan pakan standar (kangkung, pellet).

Pengujian luka pada penelitian ini adalah luka sayat yang terjadi karena teriris benda atau instrumen yang tajam. Luka sayat termasuk dalam klasifikasi luka berdasarkan sifat yaitu insisi. Insisi merupakan luka dengan gambaran garis tepi luka yang rapi, seperti luka ringan yang terjadi akibat irisan oleh instrumen tajam atau insisi saat pembedahan (Nur, 2017) Luka sayat termasuk kedalam luka akut (Ningsih, 2015). Sehari sebelum pembuatan luka, punggung kelinci dibersihkan dari bulu dengan dibuat 6 area perlakuan dengan jarak antar area 2 cm dengan panjang 8 cm dan lebar 5 cm. Area yang sudah dicukur dibersihkan dengan alkohol 70% lalu diistirahatkan selama 24 jam untuk mencegah bakteri yang berasal dari pencukuran dan udara dapat berkembangbiak. Pada keesokan harinya, punggung kelinci disayat menggunakan bisturi no.20 sepanjang 1,5 cm sebanyak 6 luka dengan kedalaman hingga lapisan epidermis yang ditandai dengan keluarnya darah (0,2 cm), berdasarkan kedalaman dan luasnya luka termasuk dalam kategori stadium I luka superfisial "*Non-Blanching Erythema*" yaitu luka yang terjadi pada lapisan epidermis kulit (Maryunani, 2015).

Kemudian dioleskan masing-masing luka dengan gel ekstrak etanol daun singkong (*Manihot esculenta* Crantz.) dengan konsentrasi 40%, 50%, 60%, kontrol negatif, dan kontrol positif pada punggung kelinci yang telah di sayat. Formulasi gel dibuat dalam tiga konsentrasi yaitu konsentrasi gel ekstrak daun singkong 40%, gel ekstrak daun singkong 50%, dan gel ekstrak daun singkong 60%, dibuat juga sediaan gel yang tidak mengandung ekstrak daun singkong sebagai kontrol negatif untuk memastikan bahwa yang memberikan efek penyembuhan luka sayat pada kelinci adalah ekstrak etanol dari daun singkong. Kontrol positif yang digunakan adalah obat dagang yang mengandung *placenta extract* dan *neomycin sulfate*. Kombinasi ini merupakan bagian dari perawatan luka yang sangat efektif, *placenta extract* sebagai "biogenic stimulator" yang memegang peranan penting dalam mempercepat regenerasi sel dan penyembuhan luka sedangkan *neomycin sulfate* bekerja sebagai antibiotik yang mampu membunuh beragam jenis kuman dengan daya kerja yang tidak terganggu dengan nanah (Ningsih, 2015). Luka tanpa perlakuan dimaksudkan untuk mengetahui penyembuhan luka secara fisiologis tubuh dengan begitu dapat diperkirakan waktu yang diperlukan untuk penyembuhan luka tanpa pemberian obat.

Pengobatan pada penyembuhan luka sayat menggunakan sediaan gel ekstrak etanol 96% daun singkong dilakukan secara topikal dengan pengulangan tiga kali sehari sampai terjadi kesembuhan luka sayat. Pengamatan dilakukan setiap hari dari awal pembentukan luka sampai luka menutup dengan sendirinya selama 11 hari. Ditandai dengan merapatnya

kulit, terbentuknya keropeng serta keropeng disekitar luka sayat akan mengelupas dengan sendirinya. Pengukuran dilakukan menggunakan jangka sorong untuk mempersempit terjadinya kesalahan pada saat pengukuran. Pengukuran panjang luka sayat dilakukan dipagi hari sebelum pemberian obat.

Ekstrak etanol Daun Singkong diformulasikan dalam bentuk gel dikarenakan sediaan gel mempunyai kadar air yang tinggi, sehingga dapat menghindari stratum korneum lebih lanjut akibat menumpuknya minyak pada pori-pori. Penyebaran gel pada kulit lebih cepat, mudah berpenetrasi pada kulit sehingga dapat memberikan efek penyembuhan yang baik (Ningsih, 2015). Pengamatan anatomi menunjukkan bahwa kondisi luka sayat yang awalnya dalam kondisi lembab, terlihat segera mengering setelah terbentuknya keropeng. Keropeng yang terbentuk diatas permukaan membentuk homeostasis dan mencegah kontaminasi luka oleh mikroorganisme. Dibawah keropeng, sel epitel berpindah dari luka ke tepi. Kecepatan terbentuknya keropeng menandakan kecepatan penyembuhan luka sayat. Proses lepasnya keropeng bersamaan dengan proses keringnya luka. Hal ini menandakan sudah terjadinya pertumbuhan sel-sel baru pada kulit sehingga membantu mempercepat lepasnya keropeng dan merapatnya tepi luka. Keropeng terlepas karena jaringan dibawahnya sudah kering dan tepi-tepi luka mulai tertarik ketengah (Aponno, dkk., 2014). Rata-rata penyembuhan luka sayat ekstrak etanol 96% daun singkong (*Manihot esculenta* Crantz.) pada beberapa konsentrasi dengan pengamatan pada hari pembentukan luka sayat sampai luka sembuh, dapat dilihat dalam tabel dibawah ini.

Tabel 7. Rata-Rata Panjang Penyembuhan Luka Sayat

Formula	Rata-rata Panjang Penyembuhan Luka Sayat (\bar{x} (cm) \pm SD)				
	Hari ke-1	Hari ke-2	Hari ke-3	Hari ke-4	Hari ke-5
K(-)	0,00 \pm 0,00	0,02 \pm 0,05	0,07 \pm 0,05	0,30 \pm 0,08	0,42 \pm 0,12
K(+)	0,00 \pm 0,00	0,20 \pm 0,08	0,47 \pm 0,125	0,62 \pm 0,125	0,85 \pm 0,129
F1	0,00 \pm 0,00	0,17 \pm 0,09	0,27 \pm 0,15	0,47 \pm 0,09	0,65 \pm 0,129
F2	0,00 \pm 0,00	0,10 \pm 0,08	0,30 \pm 0,14	0,50 \pm 0,16	0,70 \pm 0,14
F3	0,00 \pm 0,00	0,20 \pm 0,08	0,37 \pm 0,17	0,60 \pm 0,14	0,77 \pm 0,09
TP	0,00 \pm 0,00	0,00 \pm 0,00	0,07 \pm 0,15	0,15 \pm 0,23	0,30 \pm 0,14

F	Rata-rata Panjang Penyembuhan Luka Sayat (\bar{x} (cm) \pm SD)					
	Hari ke-6	Hari ke-7	Hari ke-8	Hari ke-9	Hari ke-10	Hari ke-11
K(-)	0,57 \pm 0,15	0,90 \pm 0,11	1,15 \pm 0,17	1,35 \pm 0,17	1,50 \pm 0,00	1,50 \pm 0,00
K(+)	1,20 \pm 0,24	1,50 \pm 0,00	1,50 \pm 0,00	1,50 \pm 0,00	1,50 \pm 0,00	1,50 \pm 0,00
F1	0,80 \pm 0,16	1,02 \pm 0,125	1,27 \pm 0,15	1,50 \pm 0,00	1,50 \pm 0,00	1,50 \pm 0,00
F2	0,90 \pm 0,14	1,12 \pm 0,15	1,35 \pm 0,17	1,50 \pm 0,00	1,50 \pm 0,00	1,50 \pm 0,00
F3	1,02 \pm 0,18	1,25 \pm 0,19	1,50 \pm 0,00	1,50 \pm 0,00	1,50 \pm 0,00	1,50 \pm 0,00
TP	0,47 \pm 0,12	0,62 \pm 0,09	0,82 \pm 0,17	1,00 \pm 0,16	1,18 \pm 0,06	1,5 \pm 0,00

Efek penyembuhan luka sayat pada perlakuan kontrol negatif menunjukkan luka mulai menutup sempurna pada hari ke-10. Pada hari ke-4 luka mengalami pembengkakan dan kemerahan menunjukkan terjadinya fase inflamasi. Pada hari ke-8 luka mulai mengering pada bagian tepi dan dalam luka sayat atau terbentuknya keropeng. Pada hari ke-9 luka telah membentuk keropeng dan panjang luka sudah mulai berkurang, hari ke-10 keropeng sudah mulai terkelupas dan luka semakin membaik menandakan luka telah sembuh.

Efek penyembuhan luka sayat pada perlakuan kontrol positif menunjukkan luka mulai menutup sempurna pada hari ke-7, luka semakin membaik dan keropeng sudah terkelupas menandakan luka telah sembuh.

Efek penyembuhan luka sayat pada perlakuan gel ekstrak daun singkong 40% menunjukkan terjadi penciutan luka pada hari ke-8 akibat kontraksi serat-serat kolagen yang mempereratkan tepi luka. Hari ke-9 keropeng hilang dengan sendirinya dan luka semakin membaik menandakan luka telah sembuh.

Efek penyembuhan luka sayat pada perlakuan gel ekstrak daun singkong 50% menunjukkan luka mulai menutup sempurna pada hari ke-9, keropeng hilang dengan sendirinya dan luka semakin membaik dengan warna merah muda dibagian bekas luka, menandakan luka telah sembuh.

Efek penyembuhan luka sayat pada perlakuan gel ekstrak daun singkong 60% menunjukkan luka pada hari ke-3 mengalami pembengkakan dan kemerahan, menunjukkan fase inflamasi akibat kontraksi otot polos dinding pembuluh darah oleh thrombin dan fibrin. Pada hari ke-6 keropeng mulai terkelupas dan pembentukan jaringan granulasi ditandai dengan terjadinya penciutan luka. Pada hari ke-8 keropeng terkelupas dan luka semakin membaik menandakan luka telah sembuh.

Efek penyembuhan luka sayat pada kelompok tanpa perlakuan menunjukkan luka mulai menutup sempurna pada hari ke-11. Pada hari ke-5 luka mengalami pembengkakan dan masih terdapat bekuan darah hal ini menunjukkan fase inflamasi. Pada hari ke-7 luka sudah mulai mengering pada bagian tepi dan dalam luka atau sudah terbentuknya

keropeng, hari ke-9 keropeng mulai terkelupas dibagian tepi luka. Hari ke-11 luka telah sembuh ditandai dengan keropeng yang hilang dengan sendirinya dan luka semakin membaik. Penyembuhan luka sayat dapat terjadi pada kelompok ini, dikarenakan luka yang terjadi dapat sembuh dengan sendirinya tetapi membutuhkan waktu yang lebih lama dari pemberian sediaan gel yang mengandung ekstrak daun singkong.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa gel ekstrak daun singkong memiliki efektivitas penyembuhan luka sayat. Hal ini karena daun singkong memiliki kandungan metabolit sekunder flavonoid, saponin, dan tanin dalam ekstrak yang diduga dapat mendukung regenerasi sel-sel epitel dan jaringan ikat (Fasuyi, 2005).

Flavonoid yang terdapat pada daun singkong adalah Flavonoid golongan kuersetin (Fatmawati, 2018). Kuersetin memberikan efektivitas sebagai penyembuh luka sayat dengan cara menghambat pembentukan *prostaglandin*, *leukotrin*, dan *histamin* sebagai pemicu terjadinya inflamasi. Jika proses inflamasi dapat berlangsung lebih singkat maka penyembuhan jaringan yaitu reepitelisasi akan segera tercapai lebih dini (Carolia and Sukohar, 2016). Saponin juga memiliki peranan khusus pada proses epitelisasi. Saponin dapat meningkatkan fibronektin, kemudian gumpalan fibrin yang terbentuk akan menjadi dasar reepitelisasi pada jaringan. Selain itu saponin memiliki sifat antimikroba (Dewi, Eliana dkk., 2013). Ketika berinteraksi dengan sel bakteri, saponin dapat meningkatkan permeabilitas membran sel bakteri sehingga terjadi hemolisis sel bakteri. Adanya saponin diduga dapat mendukung proses penyembuhan luka lebih cepat dengan meminimalisir kontaminan bakteri sehingga epitel dapat bermitosis dan berproliferasi dengan baik. (Nisa, 2013). Selain itu kandungan tanin yang terdapat dalam ekstrak etanol daun singkong berfungsi sebagai adstringen yang dapat menyebabkan penciutan pori-pori kulit, memperkeras kulit, menghentikan eksudat dan perdarahan ringan, sehingga menutupi luka dan mencegah perdarahan yang biasa timbul pada luka (Robinson, 1995).

Tabel 8. Persentase Panjang Penyembuhan Luka Sayat

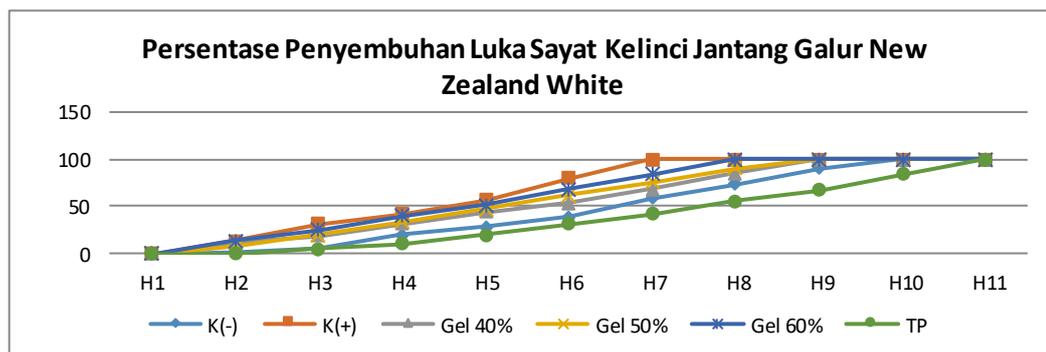
Formula	Presentase Panjang Penyembuhan Luka Sayat (\bar{x} (%) \pm SD)				
	Hari ke-1	Hari ke-2	Hari ke-3	Hari ke-4	Hari ke-5
K(-)	0,00 \pm 0,00	1,65 \pm 3,30	4,95 \pm 3,30	19,97 \pm 5,42	28,30 \pm 8,39
K(+)	0,00 \pm 0,00	13,30 \pm 5,47	31,65 \pm 8,38	41,65 \pm 8,38	56,62 \pm 8,61
F1	0,00 \pm 0,00	11,62 \pm 6,41	18,30 \pm 10,00	31,62 \pm 6,41	43,30 \pm 8,59
F2	0,00 \pm 0,00	6,62 \pm 5,42	19,97 \pm 9,42	33,22 \pm 10,86	46,65 \pm 9,42
F3	0,00 \pm 0,00	13,30 \pm 5,47	24,97 \pm 11,39	39,95 \pm 9,42	51,62 \pm 6,41
TP	0,00 \pm 0,00	0,00 \pm 0,00	5,00 \pm 10,00	9,97 \pm 15,85	19,97 \pm 9,42

F	Presentase Panjang Penyembuhan Luka Sayat (\bar{x} (%) \pm SD)					
	Hari ke-6	Hari ke-7	Hari ke-8	Hari ke-9	Hari ke-10	Hari ke-11
K(-)	38,27 \pm 9,99	58,30 \pm 6,37	73,27 \pm 9,42	90,00 \pm 11,54	100 \pm 0,00	100 \pm 0,00
K(+)	79,95 \pm 16,35	100 \pm 0,00	100 \pm 0,00	100 \pm 0,00	100 \pm 0,00	100 \pm 0,00
F1	53,30 \pm 10,85	68,30 \pm 8,39	85,00 \pm 10,00	100 \pm 0,00	100 \pm 0,00	100 \pm 0,00
F2	61,65 \pm 8,38	74,95 \pm 10,01	90,00 \pm 11,54	100 \pm 0,00	100 \pm 0,00	100 \pm 0,00
F3	68,30 \pm 12,59	83,30 \pm 12,77	100 \pm 0,00	100 \pm 0,00	100 \pm 0,00	100 \pm 0,00
TP	31,65 \pm 8,38	41,62 \pm 6,36	54,97 \pm 11,36	66,62 \pm 10,90	83,32 \pm 11,55	100 \pm 0,00

Berdasarkan hasil pada tabel diatas dapat dilihat perbedaan waktu penyembuhan luka sayat pada kelinci jantan (*New Zealand White*). Dari ke-3 gel ekstrak daun singkong, gel dengan konsentrasi 60% lebih cepat dalam penyembuhan luka dibandingkan gel ekstrak daun singkong dengan konsentrasi 40% dan 50%. Sedangkan penyembuhan luka dengan gel obat dagang lebih cepat sembuh dibandingkan dengan gel daun singkong konsentrasi 60%. Hal ini disebabkan karena gel (obat dagang) mengandung ekstrak plasenta 10% yang bekerja membantu proses penyembuhan luka dan memicu pembentukan

jaringan baru, sedangkan neomisin sulfat 0,5% berfungsi untuk mencegah atau mengatasi infeksi bakteri pada area luka (KalbaMed, 2015).

Data hasil pengamatan yang didapatkan menggunakan jangka sorong adalah sisa panjang luka sayat. Untuk menentukan luas area penyembuhan luka sayat yaitu dengan cara menguragi panjang luka awal dengan panjang luka setiap harinya. Kemudian persentase penyembuhan luka dilakukan dengan membagi area penyembuhan dengan cara area luka awal dikali 100.

**Gambar 1.** Grafik Persentase Penyembuhan Luka Sayat

Berdasarkan grafik penyembuhan luka pada gambar, waktu yang diperlukan untuk proses penyembuhan luka dengan sediaan gel relatif sama dengan kontrol positif dibandingkan proses penyembuhan luka untuk kontrol negatif dan tanpa perlakuan. Hal ini menunjukkan bahwa proses penyembuhan dengan menggunakan ketiga gel ekstrak daun singkong berlangsung dengan cepat dari penyembuhan luka secara normal.

Berdasarkan hasil analisis data menggunakan SPSS (*Statistical Product and Service Solutions*) bahwa gel ekstrak etanol 96% daun singkong (*Manihot esculena Crantz.*) memberikan efektivitas penyembuhan luka sayat yang paling besar pada kelompok F3 gel 60% dengan rata-rata persentase penyembuhan luka sayat pada hari ke-7 adalah 83,30% bila dibandingkan dengan kelompok F1 gel 40% (68,30%) dan kelompok F2 gel 50% (74,95%). Kelompok kontrol negatif (basis

gel) memberikan efek penyembuhan yang paling kecil dengan rata-rata persentase pada hari ke-7 adalah 58,30%.

Uji ANOVA digunakan untuk melihat perbedaan yang signifikan dari ke-6 kelompok perlakuan. Jika sig. $<0,05$ maka diartikan terdapat perbedaan yang bermakna (signifikan) pada tiap data. Uji *One-Way ANOVA (Analisis Of Varians)* dengan taraf kepercayaan 95% dimana terlebih dahulu ditentukan normalitas dan homogenitas. Hasil data terdistribusi normal ($p>0,05$) dan data homogen ($p>0,05$) untuk melihat perbedaan yang signifikan. Hasil uji ANOVA nilai sig. dari setiap kelompok perlakuan mempunyai perbedaan yang signifikan. Pada uji statistik ini menggunakan aplikasi SPSS versi 24.0 for windows (Rikomah, 2017).

Hasil uji *One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test* menunjukkan bahwa data panjang luka sayat terdistribusi normal ($p=0,200$) lebih besar dari 0,05. Selanjutnya, dilakukan uji homogenitas data yaitu dengan *Levene Statistic*. Hasil uji *Test of Homogeneity of Varians* menunjukkan bahwa data panjang luka sayat adalah identik/ homogen ($p=0,497$) lebih besar dari 0,05.

Analisa selanjutnya dengan menggunakan metode analisa varian satu arah untuk mengetahui apakah ada perbedaan yang bermakna atau tidak ada pada setiap kelompok perlakuan. Hasil uji *One Way Anova* menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan pada kelompok percobaan ($p=0,000$) lebih kecil dari 0,05. Sehingga dengan ada perbedaan yang bermakna maka dapat dilanjutkan dengan uji *Post Hoc Test* dengan uji Tukey HSD. Hasil uji dengan *Post Hoc Test* (metode Tukey HSD) menunjukkan bahwa semua kelompok memiliki perbedaan yang signifikan ($p<0,05$).

Berdasarkan hasil analisis data SPSS terdapat perbedaan tetapi tidak bermakna dengan sig. $p>0,05$ antara gel ekstrak daun singkong konsentrasi 50%, dan 60% terhadap kontrol positif (obat dagang), maka dapat disimpulkan bahwa gel ekstrak daun singkong memiliki efektivitas yang sama dengan kontrol positif. Namun terdapat perbedaan bermakna dengan sig. $p<0,05$ antara gel ekstrak daun singkong dengan konsentrasi 40%, kontrol negatif dan tanpa perlakuan terhadap kontrol positif.

Berdasarkan hasil analisa data SPSS terdapat perbedaan tetapi tidak bermakna dengan sig. $p>0,05$ antara gel ekstrak daun

singkong konsentrasi 40%, 50% dan tanpa perlakuan terhadap kontrol negatif, maka dapat disimpulkan bahwa gel ekstrak daun singkong memiliki efektivitas yang sama dengan kontrol negatif. Hal ini menunjukkan bahwa kontrol negatif memiliki efek terhadap penyembuhan luka karena basis gel memiliki kandungan air yang lebih banyak sehingga memiliki efek dingin dan membantu proses penyembuhan luka, penambahan gliserin sebagai pelembab dan methylparaben sebagai pengawet akan meningkatkan kelembapan yang mendukung proses penyembuhan luka dan perbaikan jaringan (Fajriansyah, 2016).

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan

1. Gel ekstrak etanol 96% daun singkong (*Manihot esculenta* Cranz.) yang memenuhi evaluasi fisik sediaan gel adalah gel ekstrak daun singkong dengan konsentrasi 60% (organoleptik, homogenitas, pH, dan daya sebar sediaan gel).
2. Uji efektivitas gel ekstrak etanol 96% daun singkong (*Manihot esculenta* Cranz.) dengan konsentrasi ekstrak 60% memberikan efek terbaik dalam mempercepat proses penyembuhan luka sayat dengan rata-rata persentase 83,30% pada hari ke-7.

DAFTAR PUSTAKA

- Anam, K. 2015. *Isolasi Senyawa Triterpenoid Dari Alga Merah (Euclima Cottonii) Menggunakan Kromatografi Lapis Tipis (KLT) Dan Analisisnya Menggunakan Spektrofotometer Uv-Vis Dan Ftir*. Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim.
- Aponno, J. V, Yamlean, P. V. Y. and Supriati, H. S. 2014. Uji Efektivitas Sediaan Gel Ekstrak Etanol Daun Jambu Biji (*Psidium guajava* Linn) Terhadap Penyembuhan Luka Yang Terinfeksi Bakteri *Staphylococcus Aureus* Pada Kelinci (*Orytolagus cuniculus*). *Ilmiah Farmasi*, 3(3): 279–286.
- BPOM. 2014. *Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia Nomor 21 Tahun 2014 tentang Persyaratan Mutu Obat Tradisional*. Jakarta.
- Carolia, N. and Sukohar, A. 2016. Pengaruh Pemberian Ekstrak Lidah Buaya Konsentrasi 25 %, 50 %, 75 %, dan 100

- % terhadap Jumlah Makrofag pada Radang Mukosa Mulut Tikus Putih Jantan Galur Sprague Dawley Effect of Aloe Vera Extract Concentrations of 25 %, 50 %, 75 %, and 100 % to Total Mac. *Jurnal JIK UNILA*, 1(2): 243–246.
- DepKes RI. 2000. *Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat, Ekstrak*. Jakarta: Departemen Kesehatan RI.
- Dewi, N. R., Eliana, I. and Sulistyani, E. 2013. Efek Ekstrak Daun Singkong (Manihot esculenta) Terhadap Ketebalan Regenerasi Epitel Lesi Traumatik Pada Mencit BALB/ C Jantan. *Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember (UNEJ)*, pp. 1–5.
- Fasuyi, A. O. 2005. Nutrient Composition and Processing Effects on Cassava Leaf (Manihot esculenta , Crantz) Antinutrients', *Journal of Nutrition*, 4(1): 37–42. doi: 1680-5194.
- Fatmawati, D. 2018. *Pengaruh Terapi Salep Ekstrak Daun Singkong (Manihot esculenta) Terhadap Penurunan Kadar Malondialdehyde (Mda) Dan Histopatologi Kolagen Kulit Tikus Putih Jantan (Rattus Norvegicus) Dengan Luka Bakar Derajat II*. Universitas Brawijaya Malang.
- Fujiastuti, Treycya., Sugihartini, N. 2015. Sifat Fisik Dan Daya Iritasi Gel Ekstrak Etanol Herba Pegagan (Centella asiatica L.) Dengan Variasi Jenis Gelling Agent. *Pharmacy*, 12(01), pp. 11–20.
- Hudaya, Tedi., Prasetyo, susiana., Kristijarti, A. P. 2013. Ekstraksi, Isolasi, dan uji Keaktifan Senyawa aktif buah Mahkota Dewa (phaleria macrocorpa) Sebagai Pengawet Makanan alami. (11), pp. 1–74.
- Kiswandono, A. A. 2011. Skrining Senyawa Kimia Dan Pengaruh Metode Maserasi Dan Refluks Pada Biji Kelor (Moringa oleifera, Lamk) Terhadap Rendemen Ekstrak Yang Dihasilkan. *Jurnal Sains Natural Universitas Nusa Bangsa*, 1(7), pp. 126–134.
- Meilawaty, Z. 2013. Efek ekstrak daun singkong (Manihot utilissima) terhadap ekspresi COX-2 pada monosit yang dipapar LPS E . coli (The effect of Manihot utilissima extracts on COX-2 expression of monocytes induced by LPS E . coli). *Dental Journal*, 46(4), pp. 196–201.
- Mojab, F. et al. 2003. Phytochemical Screening of Some Species of Iranian Plants. *Journal of Pharmaceutical Research*, 2(6), pp. 77–82.
- Ningsih, S. 2015. Uji Efek Penyembuhan Gel Ekstrak Daun Jarak Merah (Jatropha gossypifolia Linn.) Terhadap Luka Sayat Pada Kelinci (Oryctolagus cuniculus). *jurnal farmasi*, 3(3), pp. 104–110.
- Nisa, V. M. 2013. Efek Pemberian Ekstrak Daun Singkong (Manihot esculenta) Terhadap Proses Penyembuhan Luka Gingiva Tikus (The Effect of Cassava Leaves Extract (Manihot esculenta) on Gingival Wound Healing Rats (Rattus norvegicus). *artikel ilmiah*, pp. 1–7.
- Nur, N. N. 2017. Perbedaan Penyembuhan Luka Sayat Secara Makroskopis Antara Pemberian Topikal Ekstrak Sel Punca Mesenkimal Tali Pusat Manusia Dengan Gel Bioplacenton Pada Tikus Putih Jantan (Rattus Norvegicus) Galur Sprague Dawley. *Skripsi*. Fakultas Kedokteran Universitas Lampung, pp. 7–19.
- Perdanakusuma, D. S. 2007. Anatomi Fisiologi Kulit dan Penyembuhan Luka. Surabaya, (10), pp. 1–8.
- Purwati, S., Lumowa, S. V. . and Samsurianto. 2017. Skrining Fitokimia Daun Saliara (Lantana Camara L) Sebagai Pestisida Nabati Penekan Hama Dan Insidensi Penyakit Pada Tanaman Holtikultura Di Kalimantan Timur. in *Prosiding Seminar Nasional Kimia*, pp. 153–158.
- Rahman, N. et al. 2017. Wound healing potentials of Thevetia peruviana : Antioxidants and inflammatory markers criteria *Journal of Traditional and Complementary Medicine Wound healing potentials of Thevetia peruviana : Antioxidants and inflammatory markers criteria. Journal of Traditional Chinese Medical Sciences*. Elsevier Ltd, (2). doi: 10.1016/j.jtcme.2017.01.005.
- Rikomah, S. E. 2017. Efek Ekstrak Etanol Daun Singkong (Manihot Utilissima Pohl) Sebagai Obat Alternatif Anti Rematik Terhadap Rasa Sakit Pada Mencit. *jurnal ilmiah manuntung*, 3(2), pp. 133–138.
- Rismana, E. et al. 2013. Efektivitas khasiat pengobatan luka bakar sediaan gel mengandung fraksi ekstrak pagagan berdasarkan analisis hidroksiprolin dan histopatologi pada kulit kelinci. *Buletin penelitian kesehatan*, 41(1), pp. 45–60. doi:

- <http://ejournal.litbang.depkes.go.id/index.php/BPK/article/view/3058>.
- Saifudin, A. 2011. *Standarisasi Bahan Obat Alam*. Yogyakarta: Graha Ilmu.
- Saraung, V., Yamlean, P. V and Citraningtyas, G. 2018. Formulasi Variasi Basis Karbopol dan HPMC Pada Formulasi Gel Ekstrak Etanol Daun Tapak Kuda (*Ipomoea pes-caprae* (L.) R. Br. dan Uji Aktivitas Antibakteri Terhadap *Staphylococcus aureus*. *Ilmiah Farmasi*, 7(3), pp. 220–229.
- Simaremare, E. S. 2014. Skrining Fitokimia Ekstrak Etanol Daun Gatal (*Laportea decumana* (Roxb.) Wedd). *Pharmacy*, 11(01), pp. 98–107.
- Sugiyono, Zein, H. S. 2009. Pengaruh Konsentrasi HPMC sebagai Gelling Agent terhadap Sifat Fisik dan Stabilitas Gel Ekstrak Etanol Daun Ubi Jalar (*Ipomoea batatas* L.). *Media Farmasi Indonesia*, 9(2), pp. 792–799.
- Ulviani, F. 2016. Pengaruh Gel Ekstrak Daun Sirih Merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav) Terhadap Penyembuhan Luka Bakar Pada Kelinci (*Oryctolagus cuniculus*), *galenika journal of pharmacy*, 2(10), pp. 103–110.