



Formulation and Effectiveness Test of Sintrong Leaf Ethanol Extract Ointment (*Crassocephalum crepidioides* (Benth.) S. Moore) Against Burn Healing in Male Guinea Pig (*Cavia porcellus*)

Formulasi Dan Uji Efektivitas Sediaan Salep Ekstrak Etanol Daun Sintrong (*Crassocephalum crepidioides* (Benth.) S. Moore) Terhadap Penyembuhan Luka Bakar Pada Marmut Jantan (*Cavia porcellus*)

Muharni Saputri¹⁾, Yessi Febriani¹, Olyvia Putri¹

¹⁾Fakultas Farmasi, Universitas Tjut Nyak Dhien, Medan, Sumatera Utara, Indonesia

e-mail author : muharnisaputri@utnd.ac.id

ABSTRACT

Background; Scar tissue formation due to infectious burns causes delayed maturation of the epidermis. Sintrong contains flavonoids, alkaloids, glycosides, saponins, tannins, and steroids which have anti-inflammatory and antioxidant functions and can protect the body from the harmful effects of free radicals. Preparations with good titration and long exposure times are needed to treat burn problems. This study aims to determine the process of making sintrong leaf ointment (*Crassocephalum crepidioides* (Benth.) S. Moore) and the effect of treating burns from sintrong leaf extract in an ointment preparation that has been tested on male guinea pigs (*Cavia porcellus*). Methods; In this study, test methods were used by means of simplicia preparation, characterization, test phytochemical screening, extraction, formulation and adjustment of ointment preparations to concentrations of 0.5%, 1% and 1.5%, as well as evaluation of ointment tests which included stability tests, sensory tests, homogeneity tests, adhesion, spreadability, pH test, irritation test and efficacy test of ointment preparations. The results obtained from the characteristic examination indicate that the simplicia of the sintrong leaf has fulfilled the requirements of the characteristic test for simplicia. Result; The results of the phytochemical test showed that the positive sintrong leaves contained alkaloids, flavonoids, glycosides, saponins, tannins and triterpenes or steroids. The results of the evaluation of the ethanol extract of sintrong leaf ointment for stable results. The best formulation is formula 3 with a concentration of 1.5% with a wound healing diameter of 0.13 cm on the 21st day.

Keywords: *Sintrong leaf, burns, guinea pig; ointment*

ABSTRAK

Pembentukan jaringan parut akibat luka bakar yang menular menyebabkan pematangan epidermis yang tertunda. Sintrong mengandung flavonoid, alkaloid, glikosida, saponin, tanin dan steroid yang memiliki fungsi antiinflamasi dan antioksidan serta dapat melindungi tubuh dari efek berbahaya radikal bebas. Sediaan dengan titrasi yang baik dan waktu pemaparan yang lama diperlukan untuk mengatasi masalah luka bakar. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui proses pembuatan salep daun sintrong (*Crassocephalum crepidioides* (Benth.) S. Moore) dan efek pengobatan luka bakar ekstrak daun sintrong dalam sediaan salep yang telah diuji pada marmut jantan (*Cavia porcellus*).

Pada penelitian ini digunakan metode uji dengan cara pembuatan simplisia, karakterisasi, *skrining* fitokimia, ekstraksi, formulasi dan penyesuaian sediaan salep hingga konsentrasi 0.5%, 1% dan 1.5%, serta evaluasi uji salep yang meliputi uji stabilitas, uji sensori, uji homogenitas, uji daya lekat, daya sebar, uji pH, uji iritasi dan uji khasiat sediaan salep. Hasil yang diperoleh dari pemeriksaan karakteristik menunjukkan bahwa simplisia daun sintrong telah memenuhi persyaratan uji karakteristik untuk simplisia. Hasil uji fitokimia menunjukkan bahwa daun sintrong positif mengandung alkaloid, flavonoid, glikosida, saponin, tanin dan triterpen atau steroid. Hasil evaluasi salep ekstrak etanol daun sintrong untuk hasil yang stabil. Formulasi terbaik adalah formula 3 dengan konsentrasi 1.5% dengan diameter penyembuhan luka 0.13 cm pada hari ke-21.

Kata kunci: Daun sintrong, luka bakar, marmut jantan; salep

PENDAHULUAN

Pembentukan jaringan parut merupakan hasil dari luka bakar yang disebabkan infeksi sehingga terjadi keterlambatan dalam pematangan epidermis (Church et al., 2016). Penderita luka bakar yang disebabkan oleh infeksi menjadi penyebab umum dari kematian dan yang terkena penyakit tersebut dalam suatu populasi (Gomez et al., (2019). Infeksi yang terjadi pada luka bakar disebabkan oleh pertumbuhan bakteri yang tidak ditangani pada permukaan kulit (Church et al., 2016).

Luka bakar bisa terjadi kepada siapa saja. Kematian yang disebabkan oleh luka bakar di Indonesia sebesar 40% (Waladani dkk., 2021). Banyak tanaman tradisional yang berasal dari buah-buahan maupun dedaunan memiliki efek sebagai agen penyembuhan luka selain pengobatan luka bakar (Anggraeni dan Bratadiredja, 2018). Tanaman tradisional lebih aman digunakan dari pada dengan obat sintetik karena obat sintetik memiliki kelemahan yaitu harga yang mahal dan efek samping yang tidak diinginkan, sehingga penggunaan tanaman tradisional semakin meningkat (Wink, 2003).

Elsie (2010) dan Adjatin et al., (2013) menerangkan bahwa tanaman sintrong mengandung senyawa alkaloid, flavonoid dan tanin. Menurut penelitian Simanungkalit dkk., (2020) kandungan senyawa flavonoid yang terdapat pada daun sintrong sejumlah 1,75% (mg/100g). Jumlah kandungan ini dapat mempengaruhi adanya aktivitas antibakteri. Kandungan polifenol yang terdapat pada flavonoid menangkal radikal bebas sebagai penyebab

kerusakan sel tubuh dan antibakteri. Ekstrak daun sintrong memiliki aktivitas antibakteri pada konsentrasi yang paling efektif sebesar 10% dengan kemampuan hambat sebesar 6,5 mm sehingga menghambat bakteri *Staphylococcus aureus* untuk berkembang (Maimunah dkk., 2020).

Sediaan salep digunakan untuk meningkatkan daya penetrasi yang baik dan waktu kontak yang relatif lama untuk penyembuhan luka bakar. Formulasi sediaan dipengaruhi oleh jumlah dan kecepatan zat aktif yang bisa diserap pada bagian atas kulit yang bisa diserap pada permukaan kulit (Izzati 2015). Berdasarkan latar belakang tersebut, penelitian ini perlu dilakukan penelitian tentang keefektifan ekstrak etanol daun sintrong sebagai salep untuk menyembuhkan luka bakar pada marmut jantan (*Cavia porcellus*).

METODE PENELITIAN

Bahan Uji Dan Determinasi Tanaman

Daun sintrong (*Crasocephalum crepidioides*) diperoleh dari Desa Batu Guru, Kecamatan Salapian, Kabupaten Langkat, Provinsi Sumatera Utara dan dilakukan determinasi di Universitas Sumatera Utara tepatnya di Fakultas MIPA pada lembaga Herbarium Medanense (MEDA) Universitas Sumatera Utara dengan nomor: 6619/MEDA/2021.

Penyiapan Hewan Uji

Marmut percobaan yang telah dipersiapkan dengan berat sekitar 300-450 gram sebanyak 25 ekor dibagi dalam 5 kelompok (n=5) diaklimatisasi selama 1 minggu dimana selama aklimatisasi hewan uji ditempatkan dalam kandang

hewan yang baik untuk menyesuaikan dengan lingkungan (Rosyidulldab dkk., 2013). Hewan uji yang digunakan telah mendapatkan persetujuan dari komisi etik Universitas Sumatera Utara dengan No. 0058/KEPH-FMIPA/2022.

Ekstraksi

Pengolahan ekstrak daun sintrong (*Crasocephalum crepidioides*) dilakukan secara maserasi, pelarut etanol p.a dengan perbandingan 1:10 (b/v), dilanjutkan dengan alat rotari evaporator pada suhu 50°C untuk memisahkan pelarut dan ekstrak.

Skrining Fitokimia Tumbuhan

Uji skrining fitokimia berguna untuk mengidentifikasi senyawa apa saja yang terdapat dalam daun sintrong diantaranya flavonoid, alkaloid, saponin, tannin, glikosida dan triterpenoid

Prosedur Pembuatan Salep

Dalam pembuatan formulasi yang dimodifikasi, dimana formulasi 1, formulasi 2 dan formulasi 3 dihaluskan dalam setil alkohol dan dipecah terlebih dahulu, lalu tambahkan PEG 4000 dan gliserol yang dipanaskan dalam penangas air (langkah I). Natrium lauril sulfat dilarutkan dengan air suling kemudian di tuang ke dalam lumpang dan dipanaskan dalam penangas air sampai natrium lauril sulfat larut (langkah II). Pada langkah I, tambahkan perlahan ke langkah II sambil dihancurkan hingga dingin. Saat kedua langkah sudah homogen, maka bisa tambahkan metil paraben dan dihaluskan lagi. Kemudian tambahkan ekstrak kental dan haluskan kembali hingga diperoleh massa yang homogen. Kemudian didapatkan 50 gram basis salep dengan konsentrasi 0.5%, 1%, dan 1.5%. Lakukan tahapan yang sama untuk kontrol negatif tanpa menggunakan sampel.

Uji Evaluasi Salep

Uji Stabilitas

Uji stabilitas dengan metode *Freeze Thaw Cyclins Test* terhadap sediaan salep ekstrak etanol daun sintrong. Pada suhu 4°C dimasukan sediaan tersebut selama 1x24 jam. Setelah itu pada suhu 40°C dimasukan sediaan tersebut selama 1x24 jam. Kedua proses tersebut terhitung 1 siklus dan perlakuan ini diulang sebanyak 6 siklus. (Kawamidi dkk., 2022).

Uji Organoleptik

Sediaan dilihat pada warna, bau, dan bentuk sebagai pengukuran dalam uji organoleptis. Ukuran kualitas salep yang memenuhi persyaratan harus memiliki tekstur setengah padat, dan karakteristik aroma pada ekstrak yang digunakan (Jacob dkk., 2022).

Uji Homogenitas

Sebanyak 0,2g sediaan dioleskan di atas plat kaca. Plat kaca digunakan dalam uji homogenitas sebagai wadah pengamatan untuk mendapatkan hasil pengolesan salep. Gumpalan dalam sediaan salep sebagai parameter dalam uji homogenitas. Sediaan memenuhi syarat jika sediaan tidak terdapat gumpalan (Anugera dkk., 2022).

Uji Daya Sebar

Tempatkan hingga 0.5g sediaan pada kaca silinder dengan diameter 15cm, pada sisi atas kaca dihimpit dengan kaca silinder yang lain dan diamkan selama 15 menit. Ukur diameter daya sebar salep, selanjutnya ditambahkan beban dengan berat 100g dan didiamkan selama 1 menit, kemudian diameter konstannya diukur. Salep yang memenuhi syarat memiliki daya sebar 5-7 cm (Anugerah dkk.,2022).

Uji Daya Lekat

Gelas obyek sebagai wadah dalam pengujian daya lekat. Ditimbang 0,25g sediaan salep diletakkan di atas objek glass 1, kemudian objek glass 2 diletakan di atas objek glass 1. Dibiarkan dengan beban 1kg selama 5 menit dengan alat tes yang telah dipasang pada obyek gelas. Dicatat waktu hingga obyek gelas terlepas saat beban seberat 80g dilepaskan. Pengujian tersebut diulang sebanyak 5 kali dengan syarat daya lekat tidak kurang dari 4 detik (Lisnawati dkk., 2022).

Uji pH

Ditimbang 0,5g sediaan salep, kemudian dilarutkan dengan 5 mL akuades. Lalu dicelupkan menggunakan elektroda. Pengukuran pH menggunakan pH digital dengan nilai pH yang baik mengikuti pH kulit dengan nilai 4,5-6,5. Rentang pH tersebut tidak mengiritasi kulit (Ulaen dkk., 2012).

Uji Iritasi

Pengujian iritasi sediaan salep dilakukan terhadap 12 orang sukarelawan dengan metode *human 4-hour patch test*. Sediaan dioleskan pada tangan bagian dalam siku sebelah kanan sukarelawan. Dibiarkan sampai 4 jam, kemudian amati apakah ada perubahan seperti bengkak dan kemerahan (Dhego dkk., 2017).

Pembuatan Luka Pada Marmut

Masing-masing hewan percobaan dicukur bulunya pada paha sebelah kiri dan diberi tanda lingkaran berdiameter 2cm, lalu dibersihkan dengan alkohol 70%. Panaskan plat logam hingga memerah lalu dibiarkan sampai tidak memerah lagi kemudian tempelkan plat logam pada tanda yang telah dibuat sampai lapisan dermis memerah (Rosyiduldab dkk., 2013).

Pengobatan Luka Bakar Pada Marmut

Hewan uji dibagi menjadi 5 kelompok secara acak, tiap kelompok terdiri dari 5 ekor marmut. Secara berurutan terdiri dari kontrol negatif, kontrol positif, uji 1, uji 2, dan uji 3. Marmut yang telah dilukai diberi pengobatan dengan mengoleskan salep ekstrak daun sintrong pada masing-masing konsentrasi yang berbeda serta diberikan kontrol negatif dan juga kontrol positif. Pengolesan salep dilakukan 3 x 1 hari selama 3 minggu pada kelompok hewan uji (Rosyiduldab dkk., 2013).

Analisis Data

Presentasi penyembuhan luka bakar terhadap hewan uji diperoleh dari rata-rata diameter luka bakar sebagai data yang dianalisis dengan 1x dalam 3 hari perlakuan tersebut dilakukan. Analisis uji menggunakan rumus
$$dx = \frac{d1+d2+d3}{3}$$
 untuk rata-rata diameter luka bakar (cm) dari setiap hewan uji. Perlakuan dilakukan dengan 3x pengulangan. Hasil data tersebut di uji ANOVA dengan metode *Tukey* untuk melihat adanya perbedaan yang signifikan terhadap diameter luka bakar pada kelompok kontrol negatif, kontrol positif, uji 1, uji 2, dan uji 3.

HASIL DAN DISKUSI

Hasil Ekstraksi

Hasil rendemen dari daun sintrong setelah dipisahkan dengan menggunakan rotari evaporator sebesar 10,28%.

Hasil Skrining Fitokimia

Pada Tabel 2 dapat dilihat bahwa hasil uji skrining fitokimia pada daun sintrong menunjukkan adanya kandungan metabolit sekunder seperti flavonoid, alkaloid, saponin, tannin, glikosida dan triterpenoid.

Hasil Uji Stabilitas

Pada Tabel 3 menunjukkan bahwa keseluruhan sediaan salep bersifat stabil. Hal ini disebabkan tidak terjadinya perubahan secara fisik berupa bentuk, bau, dan warna sediaan selama 12 hari (6 siklus) pada suhu yang berbeda baik sebelum atau sesudah dilakukannya *cycling test*.

Hasil Uji Organoleptis

Pada Tabel 4 menunjukkan hasil uji organoleptis kontrol negatif memiliki tekstur setengah padat, lembut, dan berwarna putih. Pada semua sediaan formulasi salep ekstrak daun sintrong memiliki tekstur lembut, setengah padat, berwarna hijau tua, dan memiliki bau yang khas dari daun sintrong.

Hasil Uji Homogenitas

Semua sediaan tidak terdapat gumpalan sehingga dapat disimpulkan bahwa semua sediaan salep bercampur sempurna dari bahan-bahan dasar pembuatan salep dan ekstrak daun sintrong sehingga pendistribusian merata ketika dioleskan di atas permukaan kulit.

Hasil Uji Daya Sebar

Pada Tabel 6 menunjukkan bahwa formulasi 3 paling baik dalam pengujian daya sebar sehingga diharapkan kecepatan pembauran pada zat aktif tersebut dalam melewati membran dapat terpengaruh. Pembauran obat semakin meningkat yang diakibatkan oleh koefisien difusi semakin besar. Koefisien difusi semakin besar diakibatkan oleh luas membran tempat penyebaran sediaan salep tersebut sehingga daya sebar semakin baik.

Hasil Uji Iritasi

Pada Tabel 7 menunjukkan bahwa 12 sukarelawan yang dioleskan dengan semua formulasi diperoleh hasil yang negatif atau tidak terjadi iritasi, bengkak, dan warna merah pada kulit tempat salep dioleskan, sehingga dapat disimpulkan bahwa semua formulasi salep dari ekstrak daun sintrong kategori aman digunakan pada kulit untuk membantu mengobati infeksi ataupun sebagai antibakteri.

Hasil Uji Daya Lekat

Pada tabel 8 menunjukkan hasil pengujian daya lekat t dari kontrol negatif yaitu 7 detik, formulasi 1 yaitu 8 detik, formulasi 2 yaitu 8 detik, formulasi 3 yaitu 8 detik, ini menunjukkan uji daya lekat salep ekstrak daun sintrong memenuhi persyaratan untuk uji daya lekat salep.

Hasil Uji pH

Pada tabel 9 menunjukkan hasil pengujian pH sediaan salep daun sintrong pada kontrol negatif menunjukkan pH 6,31, formula 1 menunjukkan pH 5,55, formula 2 menunjukkan pH 5,10 dan formula 3 menunjukkan pH 5,09. Dari hasil uji pH dapat disimpulkan bahwa semua sediaan dari ekstrak daun sintrong tidak menyebabkan iritasi saat dioleskan ke permukaan kulit.

Hasil Uji Efektifitas Sediaan Salep Terhadap Penyembuhan Luka Bakar Pada Kulit Marmut

Pada gambar 1 menunjukkan hasil rata-rata penyembuhan luka bakar pada marmut. Formula 3 memiliki efek penyembuhan yang paling baik dibandingkan kontrol negatif, uji 1 dan uji 2 selama masa percobaan. Nilai rata-rata penyembuhan luka bakar pada uji 3 sebesar $5,96 \text{ cm} \pm 0,61$ sedangkan kontrol negatif sebesar $12,68 \text{ cm} \pm 0,11$. Formulasi 1 memiliki nilai rata-rata kesembuhan luka bakar sebesar $9,27 \text{ cm} \pm 0,39$ dan formulasi 2 sebesar $7,85 \text{ cm} \pm 0,52$. Hal ini dapat membuktikan bahwa Semakin tinggi konsentrasi ekstrak etanol daun sintrong di dalam sediaan salep, maka semakin cepat waktu penyembuhan luka bakar. Maka dapat disimpulkan bahwa formulasi 3 dapat menyembuhkan luka lebih baik dari formulasi lainnya, namun blanko positif (Bioplacenton) tetap lebih baik menyembuhkan luka.

Gambar 1 menunjukkan hasil analisis data dengan *Tukey ANOVA* bahwa formulas 3 tidak berbeda nyata dengan kontrol positif tetapi berbeda nyata dengan kontrol negatif, uji 1 dan uji 3 pada hari ke 3, 6, dan 9. Formulasi 3 berbeda nyata terhadap perlakuan blanko positif, blanko negatif, uji1 dan uji 2 pada hari ke 15, 18 dan 21. Hal ini menunjukkan bahwa salep ekstrak daun sintrong efektif untuk menyembuhkan luka bakar. Perbedaan konsentrasi ekstrak dalam formulasi menunjukkan adanya perbedaan efektivitas.

Table 1 Formulasi Sediaan Salep

Bahan	Formulasi			
	K(-)	F1	F2	F3
EEDS	-	0.25	0.50	0.75
Setil Alkohol	2.5	2.5	2.5	2.5
PEG 4000	5	5	5	5
Gliserin	14.22	14.22	14.22	14.22
Na Lauril Sulfat	0.5	0.5	0.5	0.5
Metil Paraben	0.07	0.07	0.07	0.07
Akuades	Ad 50 mL	Ad 50 mL	Ad 50 mL	Ad 50 mL

Keterangan: EEDS= Ekstrak etanol daun sintrong.

Table 2 Skiring Fitokimia

No.	Senyawa Metabolit Sekunder	Simplisia
1.	Alkaloid	+
2.	Flavonoid	+
3.	Glikosida	+
4.	Saponin	+
5.	Tanin	+
6.	Triterpen/Steroid	+

Keterangan: (+)= mengandung metabolit skunder. (-)= tidak mengandung metabolit skunder

Table 3 Uji Stabilitas

Formula	Sebelum Crycling Test			Sesudah Crycling Test		
	Bentuk	Warna	Bau	Bentuk	Warna	Bau
K(-)	-	-	-	-	-	-
F1	-	-	-	-	-	-
F2	-	-	-	-	-	-
F3	-	-	-	-	-	-

Keterangan: (+)= terjadi perubahan. (-)= Tidak terjadi perubahan

Table 4 Uji Organoleptik

Pengamatan	Formulasi							
	K(-)		F1		F2		F3	
Tekstur	Setengah		Setengah		Setengah		Setengah	
	Padat		Padat		Padat		Padat	
Warna	Putih		Hijau Tua		Hijau Tua		Hijau Tua	
Bau	Khas	Basis	Khas	Daun	Khas	Daun	Khas	Daun
	Salep		Sintrog		Sintrog		Sintrog	

Table 5 Uji Homogenitas

Formulasi	Hasil
K(-)	Homogen
F1	Homogen
F2	Homogen
F3	Homogen

Table 6 Uji Daya Sebar

Formulasi	Hasil	Persyaratan
K(-)	7,5cm	5-7 cm
F1	3,5cm	
F2	4,5cm	
F3	5,4cm	

Table 7 Uji Iritasi

Formulasi	Sukarelawan	Kemerahan	Pembengkakan
K(-)	1	-	-
	2	-	-
	3	-	-
F1	4	-	-
	5	-	-
	6	-	-
F2	7	-	-
	8	-	-
	9	-	-
F3	10	-	-
	11	-	-
	12	-	-

Table 8 Uji Daya Lekat

Formulasi	Hasil	Persyaratan
K(-)	7 detik	> 4 detik
F1	8 detik	
F2	8 detik	
F3	8 detik	

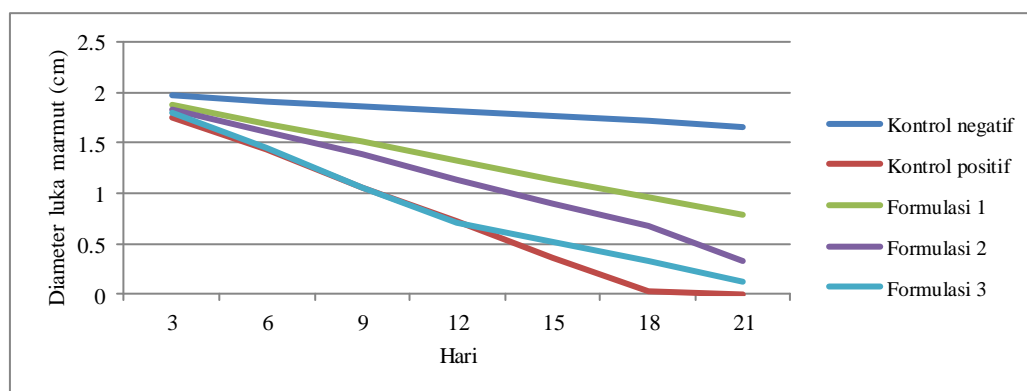
Table 9 Uji pH

Formulasi	pH	Persyaratan
K(-)	6,11	4,5 – 6,5
F1	5,55	
F2	5,10	
F3	5,09	

Table 10 Rata-rata Diameter Kesembuhan Luka Pada Marmut

Hari ke	K(-)	K(+)	Uji 1	Uji 2	Uji 3
	Ø luka (cm)	Ø luka (cm)	Ø luka (cm)	Ø luka (cm)	Ø luka (cm)
3	1.97	1.75	1.88	1.82	1.80
6	1.91	1.44	1.69	1.61	1.45
9	1.86	1.06	1.51	1.38	1.05
12	1.81	0.72	1.32	1.14	0.70
15	1.76	0.36	1.13	0.90	0.51
18	1.71	0.03	0.96	0.67	0.32
21	1.66	0,00	0.78	0.33	0.13
Rata-rata± SD	12,68± 0,11	5,36± 0,68	9,27±0,39	7,85± 0,52	5,96± 0,61

Keterangan: K(-)= Kontrol Negatif (Salep tanpa zat aktif); K(+)= Kontrol Positif (Bioplasenton); Uji 1= Salep ekstrak etanol daun sintrong dengan konsentrasi 0,5%; uji 2= Salep ekstrak etanol daun sintrong dengan konsentrasi 1%; Uji 3= Salep ekstrak etanol daun sintrong dengan konsentrasi 1,5%.



Gambar 1 Rata-rata Diameter Kesumbahan Luka Bakar Pada Marmaut

KESIMPULAN

Menurut penelitian, salep dengan ekstrak etanol daun sintrong memiliki efek penyembuhan luka bakar yang paling efektif yaitu pada konsentrasi 1.5% diperoleh nilai rata-rata 5,96 cm.

UCAPAN TERIMA KASIH

Saya mengucapkan terimakasih kepada fakultas farmasi Univeristas Tjut Nyak Dhien Medan yang telah menyediakan perlengkapan untuk menyelesaikan penelitian ini.

REFERENSI

- Adjatin, A., Dansi, A., Badoussi, E., Loko, Y. L., Dansi, M., Azokpota, P., Gbaguidi, F., Ahissou, H., Akoegninou, A., Akpagana, K., and Sanni, A. (2013). Phytochemical screening and toxicity studies of *Crassocephalum rubens* (juss, ex Jack.) S. Moore and *Crassocephalum crepidioides* (Benth) S. Moore consumed as vegetable in Benin. *International Journal of Current Biological and chemical sciences*, 2 (8): 1-13.
- Anggraeni, L., dan Bratadiredja, M. A. (2018). Review Artikel: Tanaman Obat yang memiliki aktivitas terhadap luka bakar. *Farmaka*, 16(2), 51-59.
- Anugerah, R. D., Taurina, W., dan Andrie, M. (2022). Uji Aktivitas Antioksidan Sediaan Salep Ikan Gabus (*Channa Striata*) Kombinasi Vitamin C Dan Madu Kelulut (*Heterotrigona Itama*). *Journal Syifa Sciences Dan Clinical Research*, 4(3), 533-542.
- Church, D., Elsayed, S., Reid, O., Winston, B., Lindsay, R., (2006). Burn Wound Infection. *Clinical Microbiology Reviews*, 19(2), 403-434.
- Dhego, A. P., Susanti, L., dan Wibawa D. A. A. (2017) "Uji Aktivitas Antibakteri Salep Ekstrak Kulit Batang Kesambi (*Schleichera oleosa* Merr) terhadap *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 yang Diinfeksi pada Kelinci", *Biomedika*. 10(2), 11-17.
- Elsie, B. H dan M.S. Dhanarajan. (2010). Evaluation of Antimicrobial Activity and Phytochemical Screening of *Gelidium acerosa*. *Journal of pharmaceutical sciences and research*, 2(11), 704
- Gomez, R., Murray, C.K., Hospenthal, D.R., Cancio, L.C., Renz, E.M., Holcomb, J.B., (2009). Causes of Mortality by Autopsy Findings of Combat Casualties and Civilian Patients Admitted to a Burn Unit. *Journal of the American College of Surgeon*, 208(3), 348-354.
- Izzati, U. Z. (2015). Efektivitas Penyembuhan Luka Bakar Salep Ekstrak Etanol Daun Senggani (*Melastoma Malabathricum* L.) Pada Tikus (*Rattus Norvegicus*) Jantan Galur Wistar. *Jurnal Mahasiswa Farmasi Fakultas Kedokteran UNTAN*, 3(1).
- Jacob, J. M., Oematan, A. B., dan Maakh, Y. F. (2022). Uji Karakteristik Sediaan Salep Ekstrak Etanol Buah Makasar (*Brucea Javanica* (L) Merr) Sebagai Kandidat Salep

- Untuk Luka Incisi Dan Luka Diabetes. *Jurnal Kajian Veteriner*, 10(1), 38-50.
- Kawarnidi, T., Septiarini, A. D., dan Wardani, T. S. (2022). Formulasi dan evaluasi salep ekstrak daun ketepeng cina (*cassia alata* L.) dengan basis vaselin album dan cera alba terhadap jamur *candida albicans*. *Jurnal farmasi dan kesehatan*, 2(1), 51-59.
- Lisnawati, L., Taurina, W., dan Andrie, M. (2022). Formulasi salep ekstrak ikan gabus (*channa striata*) dan madu kelulut (*heterotrigona itama*) sebagai antioksidan. *Journal syifa sciences and clinical research*, 4(3), 523-532.
- Maimunah, S., Pratama, H. A., dan Mayasari, U. (2020). Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Daun Sintrong (*Crassocephalum Crepidioides*) Terhadap Bakteri *Staphylococcus Ureus*. *Jurnal Pembelajaran Dan Biologi Nukleus*, 6(1), 103-111.
- Rosyiduldab, M., Nasution, T. H., Dan Andarini, S. (2013). Pengaruh Ekstrak Daun Kersen (*Muntingia Calabura*) Terhadap Derajat Eritema Pada Proses Inflamasi Marmut (*Cavia porcellus*) Dengan Luka Bakar Derajat II Dangkal. *Jurnal Ilmu Keperawatan: Journal Of Nursing Science*, 1(2), 157-161.
- Simanungkalit, E. R., Duniaji, A. S., Dan Ekawati, I. G. A. (2020). Kandungan Flavonoid Dan Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Daun Sintrong (*Crassocephalum Crepidioides*) Terhadap Bakteri *Bacillus Cereus*. *Jurnal Ilmu Dan Teknologi Pangan*, 9(2), 202-210.
- Waladani, B., Emawati, E., Dan Surwaryo, P. A. W. (2021). Peningkatan Dan Keterampilan Kader Kesehatan Masyarakat Dalam Pertolongan Pertama Dengan Kasus Luka Bakar. *Jurnal Peduli Masyarakat*, 3(2), 185-192.
- Wink, M. (2003). Evolution of Secondary Metabolism from an Ecological and Molecular Phylogenetic Perspective, *Phytochemistry* 64(1) : 3-19.