

UJI EFEKTIVITAS FORMULASI SALEP EKSTRAK KULIT JERUK NIPIS (*Citrus aurantifolia*) SEBAGAI PENYEMBUHAN LUKA DIABETES TIPE I PADA TIKUS JANTAN

Ade Maria Ulfa¹, Annisa Primadhamanti¹, Faskal Nadi Alim¹

ABSTRACT

Diabetes mellitus is a metabolic disease characterized by hyperglycemia which occurs abnormalities in insulin secretion. The problems in people with diabetes mellitus is a wound. Wound of the diabetes mellitus is caused by the infection, destruction on the patient diabetes mellitus. This research is to see whether lime peel (Citrus aurantifolia) is effective to occurred the wound of the diabetes mellitus type I. Induction of diabetes mellitus type I carried out using the alloxan with dose 150 mg/kgBW in intraperitoneal. The tested animals that are already in condition diabetes mellitus type I made incision wound on the back with a length of 2 cm and a depth of 2 mm by using if scapel no 11. The tested animal were divided into six treatment group that is normal control without ointments, negative control with bases of ointment, positive control with commersil ointment, the control test one was given a 10% concentration ointment, test control two was given a 15% of concentration ointment and the test control 3 was given a 20% of concentration ointment. The ointment was given twice a day in 15 days. Wound healing parameter is than by measuring the length of the wound. The result of the research showed that lime peel extract ointments with 20% concentration make the occurs on the 7th days and on the 8th day ointment with concentration of 10% and 15%. It can be concluded the lime peel ointment can be used to cure the diabetes mellitus type I.

Keyword : lime peel (Citrus aurantifolia), wound healing, diabetic ulcer, alloxan

ABSTRAK

Diabetes melitus merupakan penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin. Salah satu masalah pada penderita diabetes melitus adalah luka. Luka diabetes melitus adalah luka, infeksi, destruksi pada penderita diabetes melitus. Penelitian ini bertujuan untuk melihat apakah salep dari ekstrak kulit jeruk nipis (*Citrus aurantifolia*) efektif untuk menyembuhkan luka diabetes melitus tipe I. Induksi diabetes melitus tipe I dilakukan menggunakan aloksan monohidrat dengan dosis 150 mg/kgBB secara intraperitoneal. Hewan uji yang sudah dalam kondisi diabetes melitus tipe I dibuat luka sayatan dibagian punggung dengan Panjang 2 cm dan kedalaman luka 2 mm menggunakan pisau bedah (*bisturi*) no 11. Hewan uji dibagi menjadi enam kelompok perlakuan yaitu kontrol normal tanpa pemberian salep, kontrol negatif diberikan basis salep, kontrol positif diberikan salep komersil, kontrol Uji 1 diberikan salep konsentrasi 10 %, kontrol uji 2 diberikan salep konsentrasi 15 % dan kontrol uji 3 diberikan salep konsentrasi 20 %. Salep diberikan dua kali sehari selama 15 hari. Parameter penyembuhan luka dilakukan dengan mengukur penurunan panjang luka. Hasil penelitian menunjukkan bahwa salep ekstrak kulit jeruk dengan konsentrasi 20% memberikan kesembuhan pada hari ke-7, salep dengan konsentrasi 10% dan 15% pada hari ke-8. Dapat disimpulkan

bahwa salep ekstrak kulit jeruk nipis dapat dapat digunakan sebagai penyembuhan luka diabetes melitus tipe I.

Kata Kunci : kulit jeruk nipis (*Citrus aurantifolia*), penyembuhan luka, luka diabetes, aloksan

PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin, atau keduanya (American Diabetes Association, 2017).

Diabetes melitus tipe I merupakan diabetes yang disebabkan oleh reaksi autoimun dimana sistem kekebalan tubuh menyerang sel β penghasil insulin pada kelenjar pankreas. Penderita diabetes tipe I membutuhkan suntikan insulin setiap hari untuk mempertahankan kadar glukosa dalam kisaran yang tepat dan tanpa insulin tidak akan bisa bertahan (International Diabetes Federation, 2017).

Salah satu yang menimbulkan permasalahan pada penderita diabetes adalah adanya luka pada kaki. Luka yang timbul pada kaki dapat mengakibatkan amputasi hingga kematian jika tidak dilakukan pencegahan sejak penderita terdiagnosa diabetes mellitus. Prevalensi luka kaki diabetik di Amerika (1,0%-4,1%),

Kenya (4,6%), Nigeria (19,1%), dan Iran (20%) (Desalu *et al*, 2011).

Jeruk nipis termasuk suku *Rutaceae*. Jeruk nipis mempunyai banyak manfaat dalam kehidupan manusia sebagai bahan minuman dan obat tradisional. Air perasan buah jeruk nipis dapat menyembuhkan penyakit batuk. Selain buah, kulit buah jeruk nipis juga mempunyai kegunaan karena dalam kulit buah jeruk nipis tersebut mengandung minyak atsiri dan flavonoid (Guenther, 1987).

Senyawa yang terkandung di dalam kulit jeruk nipis seperti alkaloid, saponin, dan flavonoid merupakan senyawa aktif yang dapat digunakan sebagai penyembuh luka (Pratiwi *et al.*, 2013). Menurut Ahmad *et al.*, (2013), kulit jeruk nipis yang mengandung banyak flavonoid dapat digunakan sebagai terapi anti inflamasi, anti jamur, antibakteri, antiadibetics, dan penyembuhan luka.

Salep merupakan sediaan setengah padat ditujukan untuk pemakaian topikal pada kulit atau

selaput lendir. Basis salep hidrokarbon atau salep berlemak merupakan salep dengan tipe A/M (air dalam minyak). Basis salep hidrokarbon memiliki sifat emollient (melunakkan lapisan kulit) karena dapat meninggalkan lapisan dipermukaan kulit. Penggunaan basis salep hidrokarbon untuk penyembuhan luka dapat meningkatkan hidrasi kulit yang menghambat penguapan air pada lapisan kulit. Sehingga dapat memperpanjang kontak antara bahan obat dengan kulit yang akan meningkatkan aktivitas obat (Dirjen POM, 1995).

Pada penelitian ini menggunakan tikus putih dengan jenis galur wistar jantan. Penggunaan tikus galur wistar karena jinak dan sering digunakan dalam penelitian. Pemilihan tikus jantan karena memiliki metabolisme yang lebih stabil dibandingkan tikus betina (Primadhamanti *et al.* 2018).

Berdasarkan uraian diatas, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian mengenai efektivitas ekstrak kulit jeruk nipis (*Citrus aurantifolia*) dalam bentuk sediaan salep sebagai penyembuh luka diabetes tipe I. Hasil dari penelitian ini diharapkan dengan ekstrak kulit jeruk nipis (*Citrus aurantifolia*) dalam bentuk sediaan salep dapat

memberikan hasil berupa penyembuhan luka diabetes mellitus tipe I yang lebih cepat dan menjadi alternatif pengobatan dimasyarakat.

METODE PENELITIAN

Alat dan Bahan

Alat yang digunakan pada penelitian ini adalah pisau bedah (bisturi) no 11, neraca analitik, spuit 1 cc, alat-alat gelas, *glucometer*, *cotton buds*, *handskoon*, plat kaca, masker, mortir dan stamper. Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah kulit jeruk nipis (*Citrus aurantifolia*), tikus jantan galur *Wistar*, eter, etanol 96%, aloksan monohidrat, NaCl, alkohol swab, gliserin, propilen glikol, alkohol, nipagin, vaselin album, adeps lanae, betadine salep.

Pembuatan Ekstrak Kulit Jeruk Nipis (Hindun *et al.*, 2016)

Metode yang digunakan adalah metode maserasi, yaitu ekstraksi yang dilakukan pada suhu ruang tanpa pemanasan. Pelarut yang digunakan etanol 96%. Serbuk simplisia kulit jeruk nipis ditimbang sebanyak 500 gram kemudian dimasukkan kedalam maserator yang bagian dasarnya telah dilapisi kapas, kemudian dimasukkan pelarut etanol 96%

sebanyak 1.5 liter kedalam maserator hingga simplisia tersebut terendam seluruhnya. Proses maserasi dilakukan selama 3 x 24 jam, dan setiap 24 jam pelarut diganti dengan pelarut yang baru hingga filtrat yang dihasilkan jernih. Hasil ekstraksi yang diperoleh dipekatkan dengan menggunakan alat *vacum rotary evaporator*.

Skrining Fitokimia

1. Identifikasi Flavonoid

Larutan uji sebanyak 2 ml dimasukkan kedalam tabung reaksi, lalu ditambahkan beberapa miligram serbuk Mg dan 1 ml larutan HCL pekat. Perubahan warna larutan menjadi warna merah jingga sampai merah ungu menunjukkan adanya flavonoid. Perubahan warna menjadi kuning jingga menunjukkan adanya flavon, kalkon dan auron.

2. Identifikasi Alkaloid

Ekstrak dimasukkan ke dalam tabung reaksi dan direaksikan dengan larutan 5 ml HCL larutan dibagi menjadi dua bagian masing-masing ditambah dengan pereaksi mayer dan dragendrof. Adanya kabut putih atau endapan putih saat ditambah pereaksi mayer menandakan sampel positif alkaloid, sedangkan adanya endapan merah bata saat penambahan dragendrof menandakan positif alkaloid (Sa'adah, 2010).

3. Identifikasi Saponin

Larutan uji sebanyak 10 ml dikocok vertikal didalam tabung reaksi selama 10 detik, kemudian dibiarkan selama 10 menit. Apabila busa tidak hilang setelah ditambahkan HCl 2 N, maka larutan uji dinyatakan positif mengandung saponin

Tabel 1. Formulasi Salep Ekstrak Kulit Jeruk Nipis

No	Bahan	Jumlah		
		A	B	C
1	Ekstrak kulit jeruk nipis	10%	15%	20%
2	Gliserin	1 gram	1 gram	1 gram
3	Adeps lanae	1 gram	1 gram	1 gram
4	Propilen Glikol	2 gram	2 gram	2 gram
5	Nipagin	0,02 gram	0,02 gram	0,02 gram
6	Alkohol	Qs	qs	qs
7	Vaseline Album	ad 20	ad 20	ad 20

Prosedur Pembuatan Salep

Vaseline album dan gliserin dilarutkan di atas *waterbath* hingga meleleh. Campurkan vaselin album dan gliserin yang sudah dilelehkan ke dalam mortar gerus hingga homogen. Tambahkan adeps lanae gerus hingga homogen, kemudian tambahkan nipagin, alkohol dan propilen glikol, gerus hingga homogen. Tambahkan ekstrak kulit jeruk nipis, gerus hingga homogen.

Evaluasi Sediaan Salep

1. Uji Organoleptik

Pengujian dilakukan dengan melihat warna, bentuk dan bau sediaan salep. Salep harus memiliki warna spesifikasi pada awal pembuatan salep, salep memiliki bentuk setengah padat dan bau salep tidak tengik (Sari *et al.*, 2016).

2. Uji Homogenitas

Pengujian ini dilakukan dengan cara mengoleskan salep pada sekeping kaca. Salep yang diuji diambil dari 3 bagian yaitu bagian atas, tengah dan bawah. Salep yang homogen ditandai dengan tidak terdapatnya gumpalan pada hasil pengolesan, struktur yang rata dan memiliki warna yang seragam dari titik awal pengolesan sampai titik akhir pengolesan (Sari *et al.*, 2016).

3. Uji Daya Sebar

Pengujian dilakukan dengan cara meletakkan 0,5 gram diantara dua lempeng kaca yang diberi beban 100 gram. Pengukuran dilakukan setelah salep tidak menyebar lagi atau satu menit setelah pemberian beban. Daya sebar yang baik memiliki diameter 5-7 cm (Sari *et al.*, 2016).

4. Uji pH

Pengukuran menggunakan stik pH universal. 0,5 gram salep dilarutkan dalam 5 ml aquadest. Kemudian stik pH universal dicelupkan kedalam salep yang telah diencerkan. pH salep yang baik yaitu 4,5-6,5 atau sesuai dengan pH kulit manusia (Sari *et al.*, 2016).

Perlakuan Hewan Coba

Hewan percobaan dalam penelitian ini berjumlah 30 ekor dikelompokkan menjadi enam kelompok dan masing-masing kelompok terdiri atas lima ekor. Tikus dikandangkan secara individu beralaskan sekam. Tikus diberi pakan standar 20 g /ekor/ hari dengan air minum *ad libitum*. Sebelum percobaan, tikus diadaptasi selama 7 hari untuk menyeragamkan cara hidup dan pola makan dengan pakan standar, serta membiasakan diri dengan lingkungannya. Keenam kelompok

tikus diberi pakan standar selama penelitian (Aprilliani *et al.*, 2015).

Pengelompokan Hewan Coba

Sebelum mendapat perlakuan, hewan coba diadaptasi selama 7 hari untuk menyeragamkan pola hidup. Hewan coba dibagi kedalam 6 kelompok perlakuan, tiap kelompok berisi 5 ekor. Pengelompokan hewan coba sebagai berikut :

- a. Kelompok I merupakan kontrol normal (K0) yang diinduksi dengan aloksan monohidrat dengan dosis 150 mg/kgBB, dilakukan luka sayatan pada punggung tikus tanpa pemberian salep ekstrak kulit jeruk nipis.
- b. Kelompok II merupakan kontrol negatif (KN) yang diinduksi dengan aloksan monohidrat dengan dosis 150 mg/kgBB, dilakukan luka sayatan pada punggung tikus dan diberi basis salep tanpa ekstrak kulit jeruk nipis.
- c. Kelompok III merupakan kontrol positif (KP) yang diinduksi dengan aloksan monohidrat dengan dosis 150 mg/kgBB, dilakukan luka sayatan pada punggung tikus dan diberi betadine salep.
- d. Kelompok IV merupakan kontrol uji 1 yang diinduksi dengan

aloksan monohidrat dengan dosis 150 mg/kgBB, dilakukan luka sayatan pada punggung tikus dan diberi salep ekstrak kulit jeruk nipis dengan konsentrasi 10%.

- e. Kelompok V merupakan kontrol uji 2 yang diinduksi dengan aloksan monohidrat dengan dosis 150 mg/kgBB, dilakukan luka sayatan pada punggung tikus dan diberi salep ekstrak kulit jeruk nipis dengan konsentrasi 15%.
- f. Kelompok VI merupakan kontrol uji 3 yang diinduksi dengan aloksan monohidrat dengan dosis 150 mg/kgBB, dilakukan luka sayatan pada punggung tikus dan diberi salep ekstrak kulit jeruk nipis dengan konsentrasi 20%.

Kelompok I sampai VI diinduksi aloksan monohidrat dengan dosis 150 mg/kgBB secara intraperitoneal, diberikan sebelum perlakuan eksisi pada hewan uji (Akinola *et al.*, 2012). Perbedaan konsentrasi ekstrak kulit jeruk nipis dimaksudkan untuk membandingkan konsentrasi manakah yang lebih cepat dalam penurunan panjang luka sayat diabetes mellitus tipe I pada tikus jantan galur wistar. Salep ekstrak kulit jeruk nipis diberikan dua kali sehari selama 15 hari. Pengukuran

penurunan panjang luka sayatan dilakukan setiap hari selama pemberian salep ekstrak kulit jeruk nipis. Pemberian dosis 150 mg/kgBB karena pada dosis tersebut aloksan monohidrat dapat merusak sel β (beta) pankreas pada tikus jantan galur wistar yang menyebabkan kondisi diabetes mellitus tipe I.

Eksisi Hewan Uji

Sebelum dilakukan perlakuan, tikus dianestesi menggunakan ketamin. Kemudian bulu disekitar punggung dicukur dengan diameter 3 cm dan dibersihkan menggunakan alkohol 70%. Sayatan dilakukan pada punggung tikus dengan membuat luka sayatan sepanjang 2 cm dengan kedalaman 2 mm menggunakan pisau bedah (bisturi) no 11 (Karuniawan *et al.*, 2015).

Analisis Data

Untuk mengetahui pengaruh pemberian salep ekstrak kulit jeruk nipis (*Citrus aurantifolia*) terhadap penurunan panjang luka sayatan pada punggung tikus dengan kondisi diabetes mellitus tipe I,

hasil data yang diperoleh dari pengukuran penurunan panjang luka sayatan pada punggung tikus dengan kondisi diabetes mellitus tipe I diuji komparatif menggunakan uji ANOVA (Analysis of varians) dengan nilai signifikan pada $P < 0,05$. Pengujian dimulai dengan uji distribusi normalitas dengan uji saphiro wilk, uji homogenitas varian dan dilanjutkan ke uji ANOVA.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Skrining Fitokimia

Tabel 2. Hasil Skrining Fitokimia

Identifikasi	Hasil Pengamatan	Keterangan
Alkaloid	Endapan putih	Positif
Flavonoid	Endapan kuning	Positif
Saponin	Terbentuk busa	Positif

Hasil skrining fitokimia menunjukkan ekstrak kulit jeruk nipis positif mengandung senyawa alkaloid dengan ditandai terbentuk endapan putih, positif flavonoid dengan ditandai terbentuk endapan kuning dibagian tengah tabung dan saponin ditandai dengan terbentuk busa.

Uji formulasi salep

Tabel 3. Hasil Uji Sediaan Salep Ekstrak Kulit Jeruk Nipis

Formulasi	Uji						
	Organoleptik			pH	Daya Sebar		Homogenitas
	Bentuk	Warna	Bau	Sediaan	Syarat	Sediaan	Syarat
K -	Setengah padat	Putih Susu	Khas Basis	6		7	Homogen
K Uji 1	Setengah padat	Coklat (+)	Khas Jeruk	5,5	4,5-6,5	7	5-7 Homogen
K Uji 2	Setengah padat	Coklat (++)	Khas Jeruk	5,3		6,8	Homogen
K Uji 3	Setengah padat	Coklat (+++)	Khas Jeruk	5		6,8	Homogen

Keterangan:

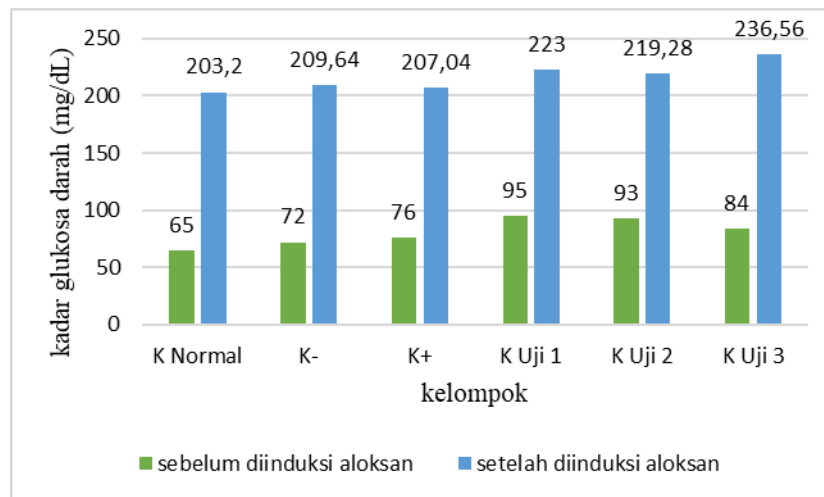
K- :Salep tanpa ekstrak kulit jeruk nipis

K Uji 1 :Salep konsentrasi ekstrak kulit jeruk nipis 10%

K Uji 2 :Salep konsentrasi ekstrak kulit jeruk nipis 15%

K Uji 3 :Salep konsentrasi ekstrak kulit jeruk nipis 20%

Hasil Pengukuran Rata-rata Kadar Glukosa Darah Sewaktu Hewan Uji



Gambar 1. Kadar Glukosa Darah (mg/dL) Hewan Uji

Berdasarkan grafik tersebut kadar glukosa darah sewaktu hewan uji mengalami peningkatan setelah diinduksi aloksan dengan dosis 150 mg/kgBB. Kadar glukosa

darah hewan uji dari semua kelompok >135 mg/dL yang menandakan bahwa hewan uji dari semua kelompok mengalami kondisi diabetes mellitus.

Berdasarkan data pengujian SPSS diketahui pengukuran penurunan panjang luka pada tikus setiap pengukuran hari ke-1 hingga ke-14 dengan pemberian formulasi diperoleh hasil analisis nilai $p=0,00$. Hasil nilai $p \leq 0,05$ maka ekstrak kulit jeruk nipis mempengaruhi penyembuhan luka diabetes mellitus tipe I pada tikus jantan.

Hasil uji statistik *One-way ANOVA* menunjukkan terdapat perbedaan yang bermakna ($p \leq 0,05$) antar kelompok perlakuan yang berarti salep ekstrak kulit jeruk nipis (*Citrus aurantifolia*) efektif digunakan sebagai penyembuhan luka diabetes mellitus tipe I pada tikus jantan. Uji *post hoc* LSD dilakukan untuk melihat perbedaan antar kelompok. Dari hasil uji *post hoc* LSD terdapat perbedaan bermakna, artinya penyembuhan panjang luka tersebut juga berbeda.

Hasil evaluasi organoleptik salep ekstrak kulit jeruk nipis memiliki bentuk setengah padat, bau khas jeruk dan warna coklat yang disebabkan karena ekstrak dari kulit jeruk nipis berwarna coklat sehingga sediaan salep yang dihasilkan mengikuti warna dan bau dari ekstrak. Sedangkan pada formulasi K- memiliki bentuk setengah

padat, bau khas basis dan warna putih susu. Perbedaan warna dan bau disebabkan karena pada formulasi K- tidak ada penambahan ekstrak. Hasil uji daya sebar memenuhi persyaratan yaitu berada di rentang 5-7 cm. Hasil uji homogenitas semua formulasi menunjukkan susunan yang homogen yang ditandai dengan tidak terdapat partikel kasar, memiliki struktur yang rata dan warna yang seragam dari titik awal pengolesan sampai titik akhir pengolesan pada salep. Dari hasil evaluasi pH semua sediaan yang dibuat memiliki pH yang sesuai dengan kulit sehinggasediaan salep aman diaplikasikan secara topikal.

Salep yang mengandung ekstrak kulit jeruk nipis memiliki daya penyembuhan luka diabetes mellitus tipe I yang cepat dibandingkan dengan salep tanpa ekstrak karena memiliki zat aktif yang lebih banyak dan zat yang terkandung didalamnya berupa saponin, flavonoid, dan alkaloid. Dalam proses penyembuhan luka diabetes mellitus tipe I, flavonoid yang terkandung dalam kulit jeruk nipis mempunyai aktivitas antioksidan untuk mengurangi jumlah peroksidasi lipid yang terkonsentrasi pada area luka terbuka karena terkena paparan dari luar. Alkaloid yang terdapat

pada kulit jeruk nipis berperan dalam proses pengutan fibril kolagen yang terbentuk dengan mencegah kerusakan sel dalam melalui sintesis DNA sehingga pertumbuhan jaringan baru pada luka menjadi lebih cepat, padat dan kuat. Saponin yang terkandung dalam ekstrak kulit jeruk nipis menstimulasi pembentukan kolagen tipe I yang berperan penting dalam penutupan luka serta meningkatkan epitelisasi jaringan dan juga sebagai aktivitas antimikroba, antioksidan dan migrasi sel jaringan.

Berdasarkan pengujian salep ekstrak kulit jeruk nipis dengan konsentrasi 20% memiliki efektivitas penyembuhan luka diabetes mellitus tipe I pada tikus jantan yang paling cepat dan sama dengan kontrol positif yaitu pada hari ke-7. Hasil penelitian ini jika dibandingkan dengan penelitian Raharjo (2010) yaitu salep ekstrak kulit buah jeruk nipis dengan konsentrasi 20% menggunakan basis salep hidrokarbon sama-sama memiliki efek penyembuhan luka sayat yang paling baik pada tikus jantan, tetapi dalam penelitian ini hewan uji yang digunakan dalam kondisi diabetes mellitus tipe I. Salep dengan konsentrasi 10% dan 15% mempunyai efektivitas

penyembuhan luka diabetes mellitus tipe I pada tikus jantan pada hari ke-8. Sedangkan salep tanpa ekstrak dan kontrol normal pada pengujian ini memberikan waktu kesembuhan yang lebih lama yaitu pada hari ke-13 dan hari ke-14. Jumlah konsentrasi ekstrak kulit jeruk nipis mempengaruhi waktu penyembuhan luka diabetes mellitus tipe I pada tikus jantan, semakin besar konsentrasi ekstrak kulit jeruk nipis pada sediaan salep penyembuhan luka diabetes mellitus tipe I maka semakin cepat waktu penyembuhan luka diabetes mellitus tipe I pada tikus jantan.

KESIMPULAN

1. Berdasarkan hasil penelitian salep konsentrasi 20% dan kontrol positif tidak memiliki perbedaan yang bermakna dengan nilai $P < 0,05$, dapat disimpulkan bahwa salep ekstrak kulit jeruk nipis dapat digunakan sebagai penyembuhan luka diabetes mellitus tipe I pada tikus jantan karena nilai $P < 0,05$.
2. Salep ekstrak kulit jeruk dengan konsentrasi 20% memberikan kesembuhan pada hari ke-7, salep dengan konsentrasi 10% dan 15% pada hari ke-8.

DAFTAR PUSTAKA

- Akinola, O., Gabriel, M., Suleiman, A. A., & Olorunsogbon, F. (2012). Treatment of alloxan-induced diabetic rats with metformin or glitazones is associated with amelioration of hyperglycaemia and neuroprotection. *The Open Diabetes Journal*. 5(1).
- Apriliani, D., Roswiem, A. P., & Nurcholis, W. (2015). Aktivitas Hepatoproteksi Ekstrak Polifenol Buah Delima (*Punica granatum*L.) Terhadap Tikus Putih Yang Diinduksi Parasetamol. *YARSI Medical Journal*, 23(3), 128-142.
- Desalu, O. O., Salawu, F. K., Jimoh, A. K., Adekoya, A. O., Busari, O. A., & Olokoba, A. B. (2011). Diabetic foot care: self reported knowledge and practice among patients attending three tertiary hospital in Nigeria. *Ghana medical journal*, 45(2).
- Dirjen, P. O. M. (1995). *Farmakope Indonesia Edisi IV*. Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, 7.
- Federation, I. D. (2017). IDF diabetes atlas eighth edition 2017.
- Guenther, E., (1987). *Minyak Atsiri*. Jilid 1. UI-Press.
- Hindun, S., Rusdiana, T., Abdasah, M., dan Hindritiani, R. 2017. Potensi Limbah Kulit Jeruk Nipis (*Citrus auronfolia*) Sebagai Inhibitor Tirosinase. *IJPST*. 4(2).
- Johnson, E. L., Pfothenauer, K., Bradley, S., Kalyani, R. R., & Shubrook, J. H. (2017). Highlights From the American Diabetes Association's 2017 Standards of Medical Care in Diabetes for Osteopathic Physicians. *J Am Osteopath Assoc*, 117(7), 457-472.
- Karuniawan, A. M. (2016). Uji Efek Penyembuhan Luka Sayat Salep Ekstrak Ikan Toman (*Channa Micropeltes*) Secara Topikal Pada Tikus Yang Diinduksi Streptozotocin. [Dissertation]. Tanjungpura University.
- Pratiwi, D., Suswati, I., dan Abdullah, M. 2013. Efek Anti Bakteri Ekstrak Kulit Jeruk Nipis (*Citrus aurantifolia*) Terhadap *Sakmonella thypi* Secara In Vitro. *Jurnal Ilmu Kesehatan dan Kedokteran Keluarga*. 9(2).
- Primadiamanti, A., Winahyu, D. A., & Jaulin, A. (2018). Uji Efektivitas Sediaan Salep Batang Pepaya (*Carica Papaya* L.) Sebagai Penyembuh Luka. *Jurnal Farmasi Malahayati*, 1(2).
- Sa'adah L., 2010, Isolasi Dan Identifikasi Senyawa Tanin dari daun belimbing Wuluh (*Averrhoa bilimbi* L. [Skripsi]. UIN, Malang.
- Sari, Amelia., Maulidya, Amy. (2016). Formulasi Sediaan Salep Ekstrak Etanol Rimpang Kunyit (*Curcuma longa* Linn). Poltekkes Kemenkes Aceh, Lampeneurut, Aceh Besar. SEL Vol. 3 No. 1 Juli 2016: 16-2.