

Formulasi dan Uji Sifat Fisik *Patch* Transdermal Ekstrak Etanol Daun Binahong (*Anredera cordifolia* (Tenore) Steenis) Dengan Matriks HPMC - PVP

Formulation and Physical Test of Transdermal Patch of Binahong (Anredera cordifolia (Tenore) Steenis) Ethanol Extract with HPMC - PVP Matrix

Nur Ismiyati¹, Rina Widiastuti¹, Tri Wahyuni R¹., Nanda Medika¹

¹Politeknik Kesehatan bhakti Setya Indonesia, Jl. Janti Gedongkuning 336 Yogyakarta

Corresponding author: nur_ismiyati@poltekkes-bsi.ac.id

Submitted: 01-07-2019

Revised: 30-08-2019

Accepted: 12-09-2019

ABSTRAK

Penyakit infeksi dan kelainan kulit yang berbahaya bagi kesehatan manusia dapat disebabkan oleh bakteri gram positif salah satunya yaitu *Staphylococcus aureus*. Salah satu bahan alam yang dimanfaatkan sebagai bahan obat adalah tanaman binahong (*Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis). Dalam rangka pengembangan sediaan obat tradisional, maka diperlukan penelitian lanjutan dalam bentuk *patch* transdermal dengan kombinasi polimer HPMC (Hidroksi Propil Metil Celulosa) dan PVP (Poli Vinil Piroolidon). Selanjutnya formulasi *patch* transdermal yang terbaik dilakukan uji aktivitas antibakteri terhadap bakteri *Staphylococcus aureus*.

Ekstrak etanol daun binahong diperoleh dengan metode maserasi menggunakan pelarut etanol 70 %. Formulasi sediaan *patch* transdermal dibuat dengan tiga formulasi dengan kombinasi HPMC : PVP yaitu 1:3 (F1) , 1:1 (F2), dan 3:1(F3). Evaluasi sifat fisik *patch* transdermal terdiri dari uji keseragaman bobot, uji ketebalan, dan uji ketahanan terhadap lipatan. *Patch* transdermal terbaik selanjutnya dilakukan uji aktivitas antibakteri. Pengujian aktivitas antibakteri formulasi *patch* transdermal dilakukan dengan metode *disc diffusion* (*test Kriby & Banner*) terhadap bakteri *Staphylococcus aureus*.

Hasil pengujian menunjukkan formula yang terbaik adalah formula 2 dengan perbandingan HPMC dan PVP sebesar 1:1. Formula tersebut menunjukkan permukaan *patch* halus elastis, ketebalan *patch* memenuhi syarat keseragaman yaitu CV <2% dan tahan terhadap lipatan.

Kata kunci : Ekstrak etanol *Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis, *Staphylococcus aureus*, *Patch Transdermal*, HPMC (*Hidroksi Propil Metil Celulosa*), PVP (*Poli Vinil Piroolidon*)

ABSTRACT

Infectious diseases and skin disorders that are harmful to human health can be caused by gram-positive bacteria, one of which is Staphylococcus aureus. One of the natural ingredients used as medicine is the binahong plant (Anredera cordifolia (Ten.) Steenis). In order to develop traditional medicinal preparations, further research is needed in the form of transdermal patches with a combination of HPMC (Hydroxy Propyl Methyl Cellulose) and PVP (Poly Vinyl Pyrolidone) polymers. Furthermore, the formulation of the best transdermal patch was tested for antibacterial activity against Staphylococcus aureus bacteria.

The ethanol extract of binahong leaves was obtained by maceration method using 70% ethanol as solvent. The formulation of the transdermal patch preparation was made with three formulations with a combination of HPMC: PVP, namely 1:3 (F1) , 1:1 (F2), and 3:1 (F3). Evaluation of the physical properties of the transdermal patch consisted of a weight uniformity test, a thickness test, and a crease resistance test. The best transdermal patch was then tested for antibacterial activity. The antibacterial activity test of the transdermal patch formulation was carried out using the disc diffusion method (Kriby & Banner test) against Staphylococcus aureus bacteria.

The test results show that the best formula is formula 2 with a ratio of HPMC and PVP of 1:1. The formula shows a smooth elastic patch surface, the patch thickness meets the uniformity requirements, namely CV <2% and is resistant to creases

Keywords: Ethanol extract, *Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis, *Staphylococcus aureus*, *Patch Transdermal*, HPMC (*Hidroksi Propil Metil Celulosa*), PVP (*Poli Vinil Piroolidon*)

PENDAHULUAN

Luka merupakan rusaknya kesatuan atau komponen jaringan yang secara spesifik terdapat patogen masuk ke dalam jaringan tubuh dan berkembang biak di dalam jaringan. Berdasarkan waktu kontaminasi (golden periode) yaitu dimana waktu 6-8 jam setelah terjadi luka maka bakteri yang ada telah mencapai koloni tertentu dan mengadakan invasi ke dalam jaringan sekitar luka atau pembuluh darah. Pada kondisi ini luka disebut sebagai luka infeksi (Toban, 2012). Infeksi yang berat dapat terjadi syok sepsis, yang seringkali berakhir dengan kematian (Umboh *et al.*, 2015).

Kepercayaan turun temurun akan khasiat daun binahong dalam mengobati luka merupakan contoh paradigma pengobatan herbal yang masih melekat dalam kepercayaan masyarakat di Indonesia (Wardhani, 2016). Daun binahong mengandung berbagai macam zat aktif, yaitu alkaloid, saponin, dan flavonoid yang memiliki daya antibakteri (Wibisana, 2012).

Penelitian mengenai pembuatan sediaan dari daun Binahong (*Anredera cardifolia* (Ten.) Steenis) yang telah dilakukan diantaranya dalam bentuk sediaan salep memiliki efektifitas pada penyembuhan luka sayat (Eriadi *et al.*, 2015). Menurut Yuliani *et al.* (2012) ekstrak etanol daun binahong juga dapat menyembuhkan luka yang diformulasi dalam bentuk sediaan gel.

Penelitian sebelumnya belum ada peneliti yang membuat sediaan *patch* transdermal daun binahong untuk mencegah kontaminasi bakteri pada luka terbuka dengan mengkombinasikan ekstrak etanol daun binahong dengan matriks HPMC dan PVP. *Patch* transdermal merupakan bentuk sediaan yang menghantarkan obat melewati kulit untuk menghasilkan efek sistemik dengan keuntungan kecepatan pelepasan obat yang dapat dikontrol, menghindari *first pass metabolism*, dan sediaan ini nyaman digunakan oleh pasien (Kesarwani *et al.*, 2013).

Polimer HPMC mempunyai karakteristik pengembangan yang lebih baik dibanding polimer lain sehingga mampu melepaskan obat dari matriks relatif cepat. PVP dapat meningkatkan pelepasan obat karena pembentuk pori dan mencegah kristalisasi obat dalam matriks (Bharkatiya *et al.*, 2010).

(Ismiyati *et al.*, n.d.)

Propilenglikol sebagai *enhancer* yaitu untuk memperbaiki kemampuan difusi dan kelarutan obat melewati kulit (Ayuningtyas, 2016).

Dalam rangka pengembangan obat tradisional maka pada penelitian ini daun binahong dibuat sediaan obat dalam bentuk *patch* transdermal dengan matriks HPMC dan PVP untuk mencegah kontaminasi bakteri pada luka terbuka dan memudahkan masyarakat dalam penggunaannya.

METODE PENELITIAN

Pembuatan Ekstrak Daun Binahong

Daun binahong segar diperoleh dari desa Tlogowono, Pugeran, Jongkang, Kalibening, Krangan, Kabupaten Sleman, Yogyakarta. Determinasi tanaman dilakukan di Fakultas Biologi Universitas Gadjah Mada. Sebanyak 250 mg serbuk halus daun binahong dimaserasi dengan etanol 70%. Ekstrak hasil maserasi selanjutnya diuapkan di atas *waterbath* sampai diperoleh ekstrak kental daun binahong.

Uji Skrining Fitokimia

Uji flavonoid dilakukan pada 50 mg ekstrak ditambah dengan 1-2 ml metanol 50% kemudian dipanaskan ditambah 50 mg logam Mg + 4-5 tetes HCl pekat. Adanya flavonoid ditunjukkan dengan terjadinya larutan berwarna merah atau jingga.

Uji terpenoid dilakukan larutan ekstrak ditambah 2 ml kloroform dan 2-3 tetes H₂SO₄ pekat. Warna coklat kemerahan menunjukkan positif terpenoid.

Uji saponin dilakukan pada ekstrak tanaman binahong yang ditambah air (1:1) kemudian dikocok selama 1 menit apabila terbentuk busa dan bila ditambah HCl 1 N, busa yang terbentuk dapat bertahan selama 10 menit dengan ketinggian 1-3 cm. Hal tersebut menunjukkan ekstrak positif mengandung saponin.

Pembuatan Sediaan *Patch* Transdermal Ekstrak Daun Binahong.

Patch transdermal dibuat dalam tiga formula berdasarkan variasi HPMC dan PVP. *Patch* dibuat dengan cara mengukur aquadest 3,5 ml masukkan dalam cawan porselen, kemudian hangatkan diatas *waterbath*. Setelah hangat masukkan PVP ke dalam cawan porselen tersebut, aduk hingga mengembang sempurna. Tambahkan ekstrak daun binahong sebanyak 0,8 gram dan aduk homogen. HPMC

ditambah etanol 96% 4,2 ml dan akuades dingin 1,8 ml, diadukan beberapa saat sampai mengembang. Campurkan PVP, ekstrak dan HPMC lalu aduk homogen. Selanjutnya campuran diambahkan Propilenglikol 0,5 ml kemudian aduk homogen dan dituang dalam *petridish*. Campuran didiamkan pada suhu kamar selama 24 jam, kemudian diuji sifat fisiknya.

Uji Sifat Fisik *Patch* Transdermal

Uji Organoleptis

Pengamatan ini dilakukan secara visual tanpa bantuan alat khusus meliputi warna, bau, bentuk, dan kondisi permukaan.

Uji Bobot

Pengujian bobot dilakukan dengan menimbang matriks dengan diameter sama satu persatu menggunakan neraca analitik.

Uji Ketebalan

Pengujian ketebalan dilakukan dengan mengukur ketebalan matriks pada tiga titik yang berbeda menggunakan alat *calipper*.

Uji Ketahanan terhadap Lipatan

Pengujian *folding endurance* dilakukan dengan melipat matriks berkali – kali pada posisi yang sama hingga patah. Jumlah pelipatan menunjukkan nilai ketahanan matriks terhadap pelipatan.

Analisis dan Pengolahan Data

Data hasil uji sifat fisik sediaan *patch* transdermal dianalisis secara deskriptif.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Determinasi Tanaman

Hasil determinasi yang dilakukan di Fakultas Biologi Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta menunjukkan bahwa bahan yang digunakan adalah *Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis yang termasuk familia Basellaceae.

Hasil Pembuatan Ekstrak Daun Binahong

Pembuatan ekstrak etanol daun binahong menggunakan metode maserasi. Pemilihan etanol 70% dalam proses maserasi dikarenakan etanol merupakan pelarut universal yang dapat menyari senyawa yang terkandung di dalam daun binahong seperti alkaloid, saponin, dan flavonoid. Ekstrak kental yang diperoleh sebanyak 77,37 gram dengan rendemen ekstrak sebesar 30,95%.

Skrining Fitokimia

Hasil skrining fitokimia dari ekstrak etanol daun binahong memperlihatkan bahwa ekstrak tersebut positif mengandung senyawa alkaloid, flavonoid, terpenoid dan saponin.

Formulasi

Setelah pembuatan ekstrak etanol daun binahong (*Anredera cordifolia* (Tenore) Steenis) kemudian dilakukan pembuatan sediaan *patch* yang sesuai dengan formulasi. Variasi perbandingan jumlah HPMC dan PVP yang digunakan dalam pembuatan *patch* ekstrak etanol daun binahong (*Anredera cordifolia* (Tenore) Steenis) yaitu 25% : 75%, 50% : 50% dan 75% : 25%. Formulasi *patch* transdermal ekstrak etanol daun binahong dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Formulasi *patch* transdermal ekstrak etanol daun binahong

Bahan	F1	F2	F3
1. HPMC : PVP	125 mg : 375 mg	250 mg : 250 mg	375 mg : 125 mg
2. PG	0,5 ml	0,5 ml	0,5 ml
3. Ekstrak binahong	0,8 g	0,8 g	0,8 g
4. Akuades	5,3 ml	5,3 ml	5,3 ml
5. Etanol 96%	4,2 ml	4,2 ml	4,2 ml

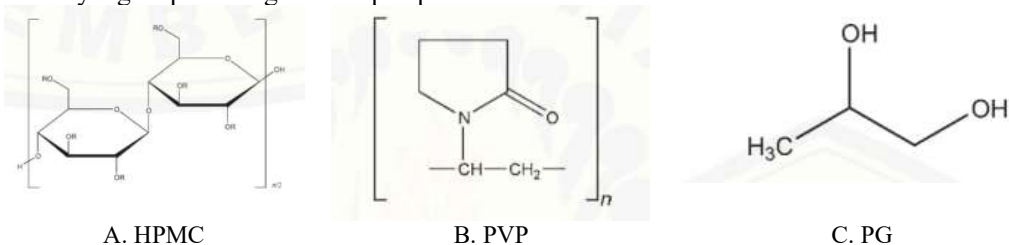
HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini mengembangkan sediaan *patch* yang merupakan salah satu sediaan yang dapat menghantarkan obat melewati kulit untuk menghasilkan efek sistemik, sehingga memiliki kelebihan dalam kecepatan pelepasan obat.

menghindari *first pass metabolism*, dan sediaan ini nyaman digunakan oleh pasien (Kesarwani *et al.*, 2013). Sediaan patch dapat mencegah kontaminasi bakteri pada luka terbuka dengan mengkombinasikan ekstrak etanol daun binahong dengan matriks HPMC dan PVP.

HPMC (Hidroksipropil Metilselulosa) dalam formula ini digunakan sebagai polimer hidrofilik yang dapat mengontrol pelepasan

obat, HPMC juga berfungsi sebagai *film coating*. PVP (Polivinilpirolidon) digunakan sebagai polimer hidrofilik dan bersifat higroskopis. PG (Propilenglikol) digunakan sebagai *enhancer* yang dapat membantu penetrasi ke jaringan, dan digunakan sebagai *plasticizer*. Ekstrak binahong sebagai obatnya. Akuades dan etanol 96% sebagai pelarut.



Gambar 1. Struktur HPMC (Hidroksipropil Metilselulosa), PVP (Polivinilpirolidon) dan PG (Propilenglikol) (Rowe, *et al.*, 2009)

Uji Fisik Patch Transdermal

Uji Organoleptis

Pengujian ini dilakukan secara visual tanpa bantuan alat khusus. Warna dan bau yang seragam pada semua formula disebabkan karena *patch* transdermal mengandung ekstrak etanol daun binahong dengan dosis yang sama.

Perbedaan permukaan pada masing-masing formula dikarenakan jumlah HPMC – PVP yang berbeda. Formula 1 menghasilkan *patch* transdermal dengan permukaan pecah – pecah dan sangat elastis karena jumlah HPMC lebih sedikit dibandingkan jumlah PVP yang menyebabkan HPMC tidak mampu menutupi sifat higroskopis PVP, sehingga PVP terus mengikat uap air di lingkungan selama penyimpanan sehingga meningkatkan kelembapan dan menyebabkan *patch* yang terbentuk pecah serta lengket di petri.

Formula 2 menghasilkan *patch* transdermal dengan permukaan halus dan

elastis karena jumlah HPMC – PVP sama banyak serta HPMC tidak maksimal dalam menutupi sifat higroskopis PVP. Hal tersebut menyebabkan *patch* masih dapat menyerap air dan menghasilkan sediaan yang elastis. Hasil yang elastis membuat *patch* transdermal mudah ditempel pada kulit yang luka dan tidak mudah lepas.

Perbedaan pada formula 3 yaitu menghasilkan *patch* transdermal dengan permukaan sedikit kasar, kering dan kurang elastis sehingga ketika ditempel pada kulit yang luka akan mudah lepas, hal ini terjadi karena jumlah HPMC lebih banyak dibandingkan PVP, sehingga HPMC yang bersifat *film coating* mampu menutupi sifat higroskopis PVP yang tidak dapat mengikat uap air di lingkungan selama penyimpanan dan menghasilkan *patch* transdermal yang kering dan kurang elastis.

Tabel 2. Hasil pengujian organoleptis sediaan patch transdermal

Formula	Warna	Permukaan	Bau
Formula 1 HPMC 125 mg :PVP 375 mg	Hijau kecoklatan	Pecah –pecah, sangat elastis	Khas ekstrak etanol
Formula 2 HPMC 250mg : PVP 250 mg	Hijau kecoklatan	Halus, elastis	Khas ekstrak etanol

Formula 3 HPMC 375 mg : PVP 125 mg	Hijau kecoklatan	Sedikit kasar, kering, kurang elastis	Khas ekstrak etanol
---------------------------------------	---------------------	--	---------------------

Uji Ketebalan

Uji ketebalan *patch* transdermal dilakukan untuk mengetahui ketebalan *patch* pada tiga titik yang berbeda. *Patch* yang ideal memiliki ketebalan yang tipis tetapi tidak cepat sobek, sehingga nyaman saat digunakan. Ketebalan *patch* dipengaruhi oleh teknik penuangan larutan *patch* ke dalam cetakan dan juga dipengaruhi oleh besarnya bobot *patch* yang terbentuk dari masing – masing formula. Semakin besar bobot *patch* maka semakin besar

pula ketebalan *patch* tersebut. Syarat rentang CV <2% (Nurahmanto, 2016).

Hasil uji menunjukkan formula 1 tidak dapat diuji ketebalan karena *patch* menempel pada petri dan tidak dapat diambil hal ini dikarenakan jumlah PVP yang lebih banyak dari HPMC sehingga PVP terus mengikat uap air di lingkungan selama penyimpanan sehingga meningkatkan kelembapan.

Formula 2 dengan nilai CV <2% yaitu 0% sehingga memenuhi syarat rentang ketebalan. Formula 3 tidak memenuhi syarat rentang ketebalan karena nilai CV lebih dari 2% yaitu 14,29% hal ini dapat disebabkan ketika penuangan cairan ke dalam petri masih ada yang tertinggal di gelas beker, dapat juga disebabkan tempat untuk meletakkan petri kurang datar sehingga ketebalannya berbeda.

Formula 3 lebih tebal dibandingkan formula 1 dan formula 2 dikarenakan HPMC memiliki sifat *swelling* sehingga akan mengembang apabila dilarutkan dengan pelarut yang sesuai. Semakin tinggi jumlah HPMC yang digunakan maka *patch* yang dihasilkan akan semakin tebal.

Tabel 3. Hasil uji sifat fisik *patch* transdermal daun binahong

Formula	Uji Ketebalan (mm)	Uji Bobot Patch (mg)	Uji Lipatan Patch
Formula 1 HPMC 125 mg : PVP 375 mg	-	-	-
Formula 2 HPMC 250 mg : PVP 250 mg	0,05	335,56	>300 kali
Formula 3 HPMC 375mg : PVP 125 mg	0,14	402,1	>300 kali

Uji Bobot

Patch ditimbang dengan neraca analitik digital untuk mengetahui bobot masing – masing *patch*. Keseragaman bobot dilihat melalui nilai CV. Apabila nilai CV keseragaman bobot *patch* menunjukkan nilai <5% dapat disimpulkan bahwa sediaan tersebut sudah seragam (Baharudin, 2020).

Hasil uji bobot menghasilkan Formula 1 tidak dapat dilakukan uji bobot karena *patch* lengket di dalam petri. Formula 2 dengan rata – rata 0,336 dan nilai CV 13,39%, formula 3 menghasilkan nilai rata – rata 0,402 dan nilai

CV 8,21%. Keseragaman bobot sediaan pada formula 2 dan 3 tidak memenuhi syarat karena nilai CV >5%. Bobot yang tidak seragam dapat disebabkan karena pada saat pencetakan *patch* masih ada yang tertinggal di gelas beker. Tingginya nilai CV juga dapat disebabkan karena proses penuangan yang tidak rata atau saat pengeringan tidak diletakkan pada bidang datar sehingga *patch* yang terbentuk memiliki ketebalan yang berbeda sehingga mempengaruhi bobot tiap *patch*.

Bobot *patch* berhubungan dengan kenyamanan saat digunakan, semakin tipis

patch dan bobotnya ringan maka *patch* akan nyaman digunakan.

Uji Lipatan

Pengujian lipatan dilakukan dengan melipat *patch* berulang kali pada tempat yang sama. Jika jumlah lipatan lebih besar dari 300, maka *patch* dianggap memiliki *folding endurance* yang baik (Navneet *et al.*, 2011).

Formula 1 tidak dapat dilakukan uji lipatan karena *patch* menempel pada petri. Formula 2 dan 3 menunjukkan *folding endurance* yang baik karena setelah 300 kali lipatan *patch* tidak mengalami kerusakan. Formula 1 dan 2 menunjukkan nilai *folding endurance patch* baik, maka ketika ditempelkan pada transdermal *patch* tidak mudah rusak.

Kesimpulan yang dapat diambil adalah Formula terbaik dan formula terpilih untuk pengembangan produk adalah formula 2 dengan jumlah HPMC 250 mg : PVP 250 mg. Karena hasil uji organoleptis menghasilkan *patch* transdermal yang halus dan elastis sehingga ketika ditempel pada kulit yang terluka tidak mudah lepas dan nyaman. Serta hasil dari uji ketebalan memenuhi syarat ketebalan *patch*.

Kombinasi proporsi matriks HPMC – PVP pada *patch* transdermal ekstrak etanol daun binahong (*Anredera cardifolia* (Tenore) Steenis) berpengaruh terhadap sifat fisiknya. Semakin banyak HPMC yang digunakan maka *patch* yang dihasilkan akan semakin tebal. Semakin banyak PVP yang digunakan maka *patch* yang dihasilkan semakin lembab.

Saran yang dapat diberikan adalah perlu dilakukan pengujian lebih lanjut tentang uji *moisture content* dan *moisture uptake* pada sediaan *patch* transdermal ekstrak etanol daun binahong (*Anredera cardifolia* (Tenore) Steenis) dan perlu dilakukan penelitian terhadap hewan uji untuk mengetahui efektifitas ekstrak etanol daun binahong dalam bentuk sediaan *patch* transdermal.

KESIMPULAN

Kesimpulan yang dapat diambil adalah Formula terbaik dan formula terpilih untuk pengembangan produk adalah formula 2 dengan jumlah HPMC 250 mg : PVP 250 mg.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Kopertis Wilayah V atas pendanaan penelitian ini melalui hibah penelitian DIPA Kopertis Wilayah 5 tahun 2018.

DAFTAR PUSTAKA

- Ayuningtyas, N.D. (2016) Formulasi Matriks Patch Transdermal Ekstrak Etanol 70 % Bunga Rosela (*Hibiscus sabdariffa* L.) Dengan Kombinasi Polimer Polivinil Alkohol : Hidroksi Propil Metil Selulosa : Karboksi Metil Selulosa Natrium. *Skripsi*. Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
- Baharudin, A. (2020). Formulasi Sediaan Patch Transdermal Dari Ekstrak Bonggol Pohon Pisang Ambon (*Musa paradisiaca* var. *sapientum*) Untuk Penyembuhan Luka Sayat. *Stikes Muhammadiyah Kuningan*
- Bharkatiya, M., Nema, R.K. dan Bhatnagar, M. (2010). Development And Characterization Of Transdermal Patches Of Metoprolol Tartrate. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. **3** (2): 130-134.
- Eriadi, A., Arifin, H., Rizal, Z. dan Barmitoni. (2015). Pengaruh Ekstrak Etanol Daun Binahong (*Anredera cordifolia* (Tenore) Steen) Terhadap Penyembuhan Luka Sayat pada Tikus Putih Jantan. *Jurnal Farmasi Higea*. **7** (2): 171.
- Kesarwani, A., Yadav, A.K., Singh, S., Gautam, H., Singh, H.N., Sharma, A. dan Yadav C. (2013) Theoretical Aspects Of Transdermal Drug Delivery System. *Bulletin of Pharmaceutical Research*. **3** (2): 79.
- Navneet, V.A., Ghoshi K., dan Chattopadhyay, P. (2011). Preparation and In Vitro Assesment of Mucoadhesive Buccal Patches Containing Carvedilol. *International Journal of Pharm*. **3** : 3.
- Nurahmanto, Dwi. (2016). Pengaruh Perbedaan *Chemical Penetration Enhancer* pada Penetrasi Transdermal Patch Prometazin HCl. *Jurnal Ilmiah Manuntung*. **2** (2): 209.
- Rowe, R.C, P.J. Sheskey., M.E. Quinn. (2009). *Handbook of Pharmaceutical Excipients Sixth Edition*. American Pharmaceutical Association. London. Chicago.

- Toban, C.R., Kesumaningsih, R.F. dan Widiyono. (2012). Daun Binahong untuk Penyembuhan Luka, *Media Ilmu Kesehatan*. **1** (1): 19 – 20.
- Umboh, R.V.S., Mallo, N.T.S. dan Tomuka D. (2013). Pola Luka pada Korban Mati Akibat Senjata Api di Bagian Ilmu Kedokteran Forensik Medikolegal FK Unsrat – RSUP Prof. Dr. R. D. Kandoumanado Periode Januari 2007 – Desember 2013. *Jurnal e-Clinic*. **3** (1): 34.
- Wardhani, R.P. (2016). Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Binahong (*Anredera Cordifolia* (Ten.) Steenis) Terhadap Reepitalisasi Kulit Pasca Luka Bakar Derajat II Tikus *Sprague Dawley*. *Institutional Repository UIN Syarif Hidayatullah Jakarta*. 1.
- Wibisana, A.A. (2012). Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Daun Binahong (*Anredera Cordifolia* (Ten.) Steenis) Terhadap Bakteri *Staphylococcus Aureus* Secara *In Vitro*. *Digital Repository Universitas Jember*. viii.
- Yuliani, S.H., Fudholi, A., Pramono, S. dan Marchaban. (2012) Physical Properties Of Wound Healing Gel Of Ethanolic Extract Of Binahong (*Anredera Cordifolia* (Ten) Steenis) During Storage. *Indonesian J.Pharm.* **23**(4): 207.