

**FORMULASI SALEP EKSTRAK AIR TOKEK
(*Gekko gecko* L.) UNTUK PENYEMBUHAN LUKA**

¹⁾Sugiyono, ²⁾ Yulis Hernani, ³⁾Mufrod

^{1,2)}Program S-1 Fakultas Farmasi Universitas Wahid Hasyim, Semarang

³⁾Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, 55281 Indonesia

Email: sugiyono272@yahoo.com

ABSTRAK

Luka topikal merupakan cedera fisik yang mengakibatkan kerusakan jaringan kulit. Proses penyembuhan yang cepat tanpa bekas luka sangat diharapkan. Ekstrak air tokek (*Gekko gecko* L.) dengan kandungan asam amino berkhasiat sebagai penyembuh luka, supaya praktis dan efektif maka diformulasikan dalam bentuk sediaan salep. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui adanya pengaruh perbedaan tipe basis dan kadar ekstrak pada karakteristik fisik sediaan salep dan proses penyembuhan luka. Salep ekstrak air tokek dibuat dalam enam formula berdasarkan perbedaan tipe basis dan konsentrasi kadar ekstrak (FI= basis hidrokarbon, FII= basis serap, dengan konsentrasi ekstrak A=12,5%, B=25% dan C= 50%). Sediaan salep yang diperoleh dilakukan uji organoleptik (tekstur, warna dan bau), uji homogenitas, uji sifat fisik (daya sebar, daya lekat, viskositas dan pH) dan uji aktivitas penyembuhan luka pada tikus putih jantan dengan metode Morton. Data uji sifat fisik dianalisis dengan uji *two-way anova* dengan taraf kepercayaan 95%. Hasil penelitian menunjukkan bahwa variasi basis dan konsentrasi ekstrak berpengaruh pada warna dan tekstur serta sifat fisik sediaan salep ($P < 0,05$). Hasil uji aktivitas penyembuhan luka menunjukkan bahwa sediaan salep basis serap kadar ekstrak sampai dengan 25% memberikan kecepatan penyembuhan yang efektif.

Kata Kunci : ekstrak air tokek, salep, penyembuhan luka.

1. PENDAHULUAN

Luka merupakan cedera fisik yang mengakibatkan robekan dan kerusakan jaringan kulit. Penyembuhan merupakan proses alami tubuh dalam regenerasi kerusakan jaringan kulit dan epidermal namun tingkat penyembuhannya sangat lambat dan

memungkinkan adanya infeksi mikroba (Sabale dkk., 2012). Penyembuhan luka melibatkan pembentukan sel-sel secara terus menerus dan interaksi sel matrik dalam tiga fase yang tumpang tindih. Fase normal dalam penyembuhan luka meliputi fase inflamasi (0-7 hari), fase regenerasi (3-24 hari), dan

fase *remodeling* (3-12 bulan atau lebih) (Gadekar dkk., 2012).

Prinsip dasar penyembuhan luka yang optimal adalah dengan meminimalkan kerusakan jaringan dengan menyediakan perfusi jaringan dan oksigenasi yang cukup, pemberian nutrisi yang tepat dengan kondisi lingkungan penyembuhan luka yang lembab untuk mengembalikan kontinuitas anatomi dan fungsi jaringan yang rusak dalam waktu singkat (Gadekar dkk., 2012). Asam amino sebagai nutrisi yang diaplikasikan secara topikal mampu mengurangi inflamasi pada proses penyembuhan luka dengan meningkatkan fungsi jaringan ikat (*fibroblast*), dan sintesis kolagen yang mempercepat *re-epitalisasi* jaringan epidermis, pembentukan pembuluh darah baru (*neokapilarisasi*), dan infiltrasi sel-sel radang pada daerah luka, sehingga mempersingkat proses penyembuhan luka (Corsetti dkk., 2010).

Penyembuhan luka dapat dilakukan dengan obat modern maupun obat tradisional, dan menurut Babu dkk. (2002), obat

tradisional lebih banyak digunakan untuk mengatasi berbagai penyakit kulit oleh hampir 80% populasi di dunia. Penggunaan tokek (*Gekko gecko* L.) untuk penatalaksanaan kondisi dermatologis telah menjadi suatu tradisi masyarakat yang dikenal sebagai *Traditional Chinese Herbal Medicine* (TCHM), aktivitas farmakologinya tersebut karena adanya beberapa senyawa asam amino. Ekstrak kental tokek diperoleh dengan metode dekokta, yang merupakan metode umum untuk preparasi simplisia dalam TCHM (Bensky dan Gamble, 1993). Penggunaan ekstrak kental secara langsung pada kulit kurang praktis dan tidak optimal, oleh karena itu perlu dibuat sediaan yang dapat menempel pada permukaan kulit dalam waktu lama, dan bersifat oklusif sehingga efektif menyembuhkan luka, yaitu sediaan semisolid dalam bentuk salep.

Salep merupakan sediaan semisolid yang lunak, mudah dioleskan, dan digunakan sebagai obat luar pada kulit dan membran mukosa (Allen, 2002). Pelepasan bahan obat dari basis salep sangat

dipengaruhi oleh faktor fisika-kimia baik dari basis maupun dari bahan obatnya, kelarutan, viskositas, ukuran partikel, homogenitas dan formulasi. Formulasi sediaan salep yang bersifat oklusif mengandung basis yang berlemak dengan pengemulsi air dalam minyak atau minyak dalam air (Aulton, 2007), sedangkan absorpsi obat perkutan perunit luas permukaan kulit meningkat sebanding dengan bertambahnya konsentrasi obat dalam suatu pembawa (Ansel, 1989).

2. METODE PENELITIAN

a. Bahan

Simplisia yang digunakan dalam penelitian ini adalah simplisia hewan tokek dari spesies *Gekko gekko* L. dengan berat rata-rata 200-300 gram, panjang 12-15 cm dan usia 6-12 bulan. Bahan kimia untuk pembuatan salep kecuali dinyatakan lain berderajat farmasetis yakni vaselin putih, cera flava, tween 80, metilparaben, propilparaben, *oleum citrus* dan *oleum rosae*.

b. Pengumpulan dan pengolahan hewan tokek

Tokek dikumpulkan dan disortir untuk mendapatkan keseragaman jenis dan bobot. Tokek diolah dengan dipukul kepalanya menggunakan benda tumpul supaya pingsan atau mati, lalu disobek bagian perut dan dibersihkan dengan air mengalir. Tokek yang telah bersih dijemur dibawah sinar matahari langsung sampai agak kering, kemudian pengeringan dilanjutkan dalam oven selama 8 jam pada suhu 40-60°C. Tokek kering diserbuk menggunakan mesin penyerbuk dengan diameter 1 mm.

c. Pembuatan Ekstrak Air

Tokek

Ekstrak air tokek diperoleh dengan metode dekokta. Dekokta ekstrak tokek dilakukan dengan cara melarutkan 2921,540 gram serbuk simplisia tokek dalam 15 liter cairan penyari air pada suhu 90°C selama 30 menit sambil sekali-sekali diaduk, kemudian disaring. Filtrat diuapkan dengan

vacuum rotary evaporator, lalu sisa air dari filtrat diuapkan dalam cawan petri di atas penangas air sampai suhu 80°C sambil terus diaduk hingga diperoleh ekstrak dengan kekentalan tertentu. Rendemen ekstrak dihitung dengan rumus :

$$\text{Rendemen} = \frac{\text{bobot ekstrak kental}}{\text{bobot serbuk simplisia}} \times 100\%$$

d. Identifikasi Ekstrak Air

Tokek

Identifikasi ekstrak air tokek meliputi uji organoleptis, sifat

fisik ekstrak, dan kandungan kimia menggunakan alat HPLC.

e. Pembuatan Salep Ekstrak

Air Tokek

Ekstrak air tokek diformulasi dalam basis pilihan yang sesuai, dengan pertimbangan basis salep yang paling oklusif dan mendukung hidrasi pada kulit yaitu basis hidrokarbon dan basis serap. Formulasi salep ekstrak air tokek dapat dilihat pada tabel I di bawah ini:

Tabel I: Formulasi Salep Ekstrak Air Toke dengan Basi Serap dan Basis Hidrokarbon

Bahan	FLA (gram)	FLB (gram)	FLC (gram)	FIIA (gram)	FIIB (gram)	FIIC (gram)
Ekstrak tokek	5,000	10,000	20,000	5,000	10,000	20,000
Vaselin putih	33,060	28,310	18,810	31,320	26,820	17,820
Cera flava	1,740	1,490	0,990	-	-	-
Tween 80	-	-	-	3,480	2,980	1,980
Nipagin	0,072	0,072	0,072	0,072	0,072	0,072
Nipasol	0,008	0,008	0,008	0,008	0,008	0,008
Corigen odoris	0,120	0,120	0,120	0,120	0,120	0,120
Berat Total	40,000	40,000	40,000	40,000	40,000	40,000

Keterangan :

- FLA** : Formulasi salep basis hidrokarbon dengan konsentrasi ekstrak tokek 12,5%
- FLB** : Formulasi salep basis hidrokarbon dengan konsentrasi ekstrak tokek 25%
- FLC** : Formulasi salep basis hidrokarbon dengan konsentrasi ekstrak tokek 50%
- FIIA** : Formulasi salep basis serap dengan konsentrasi ekstrak tokek 12,5%
- FIIB** : Formulasi salep basis serap dengan konsentrasi ekstrak tokek 25%
- FIIC** : Formulasi salep basis serap dengan konsentrasi ekstrak tokek 50%

Proses pembuatan salep ekstrak air tokek basis

hidrokarbon dan basis serap dengan cara fase I: vaselin putih

dan cera flava atau tween 80 ditimbang, lalu dilebur pada suhu 70°C. Fase II : ekstrak air tokek, nipagin dan nipasol ditimbang, lalu dicampur dan dilarutkan bersama. Fase I diaduk dengan *magnetic stirrer* dengan kecepatan 400 rpm sampai suhu turun 35°C, kemudian ditambahkan fase II ke dalam fase I sambil campuran tetap diaduk secara terus menerus hingga homogen dan terakhir masukkan *corrigen odoris (oleum rosae/oleum citrus)*.

f. Pengujian Sifat Fisik dan Kimia Salep

1) Uji Organoleptis

Sediaan diamati tekstur dan warna secara visual dan bau secara penciuman.

2) Uji homogenitas

Sediaan salep sebanyak 0,5 gram diletakkan di atas obyek gelas kemudian diratakan, dan diamati secara visual (Naibaho dkk., 2013).

3) Uji viskositas

Sediaan salep sebanyak 100 gram, dimasukkan dalam

cawan pengukur lalu diukur viskositasnya menggunakan alat Rion Rotor Viskotester VT-04. Viskositas dilihat pada skala dalam alat setelah tercapai kestabilan (Depkes RI, 1995).

4) Uji daya lekat

Sediaan salep sebanyak 0,25 gram diletakkan di atas gelas obyek yang telah ditentukan luasnya kemudian diletakan gelas obyek yang lain di atas salep tersebut. Salep diantara lempeng gelas obyek ditekan dengan beban 100 g selama 5 menit. Gelas obyek yang saling menempel dipasang pada alat uji daya lekat, dan dilepas dengan beban seberat 80 gram, kemudian dicatat waktu saat kedua gelas obyek tersebut lepas (Rahmawati dkk., 2010).

5) Uji daya sebar

Sediaan salep diuji secara langsung daya sebar nya menggunakan alat *extensometer* (Voigt, 1984). Sediaan salep ditimbang 0,5

gram, diletakkan pada pusat antara dua lempeng kaca *extensometer*, dibiarkan selama 1 menit lalu ukur diameter salep yang menyebar. Anak timbangan 50 gram ditambahkan pada lempeng sebelah atas, didiamkan 1 menit, dicatat diameter salep yang menyebar, diulangi masing-masing dengan penambahan sampai beban 250 gram pada tiap salep yang diperiksa (Rahmawati dkk., 2010).

6) Uji pH

Sediaan salep sebanyak 30 gram diukur nilai pH-nya secara potensiometri (Allen, 2002), dengan mencelupkan elektroda pH-meter Hanna instrument ke dalam sediaan salep. Nilai pH dilihat pada skala dalam alat dan dicatat setelah tercapai kestabilan.

g. Pengujian Penyembuhan

Luka

1) Penyiapan hewan uji dan pembuatan luka

Hewan uji yang digunakan dalam penelitian adalah 12 ekor tikus putih jantan galur wistar dengan berat 260-280 gram dan umur 2-2,5 bulan. Pengujian terhadap penyembuhan luka dilakukan menurut metode Morton (Ganju dan Pathak, 2013) caranya hewan dicukur bulunya di daerah punggung sampai licin kemudian dibersihkan dengan alkohol 70%. Selanjutnya dibuat luka sayatan menggunakan pisau bedah steril dengan ukuran panjang luka 2 cm dengan kedalaman 2 mm.

2) Perlakuan dan pengamatan

Tikus jantan yang sudah dibuat luka, kemudian pada masing-masing kelompok perlakuan hewan uji dioleskan salep sebanyak 10 mg dengan frekuensi tiap 12 jam. Kelompok perlakuan hewan uji yang digunakan dapat dilihat pada tabel II dibawah ini :

Tabel II : Tabel Penyiapan Hewan Uji

Kelompok	Keterangan
Kelompok A	Tikus mendapat formula FI.A
Kelompok B	Tikus mendapat formula FI.B
Kelompok C	Tikus mendapat formula FI.C
Kelompok D	Tikus mendapat formula FII.A
Kelompok E	Tikus mendapat formula FII.B
Kelompok F	Tikus mendapat formula FII.C

Pengamatan kesembuhan secara visual dilakukan pada hari ke 3; 5; 7 dan 10 pada masing-masing kelompok. Kesembuhan luka ditandai dengan pengeringan luka, pembentukan keropeng, penutupan luka dan tumbuhnya kulit baru serta tumbuh bulu di sekitar luka (Pongsipulung dkk., 2012).

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

a. Ekstrak Air Tokek

Hasil Ekstraksi tokek memperoleh rendemen 15,82%. Sifat fisika-kimia bahan baku obat sebaiknya dievaluasi sebelum membuat formulasi dalam bentuk sediaan salep, hal ini berpengaruh pada pemilihan basis salep yang tepat untuk karakteristik dari ekstrak air tokek yang bersifat polar. Karakteristik sifat fisika-kimia ekstrak air tokek dapat dilihat pada tabel III.

Tabel III : Karakteristik Sifat Fisika-kimia Ekstrak Air Tokek

Parameter	Keterangan	Metode
Bentuk fisik	Ektrak kental	Visual
Warna	Coklat kehitaman	Visual
Bau	Khas protein, amis menyengat	Indra penciuman
Daya Lekat	8 detik	Alat uji daya lekat
pH	5,66	Potensiometri
Viskositas	160 (poise)	Pengukuran
Kadar abu	7,19%	Gravimetri
Kadar air	20,41%	Gravimetri

b. Identifikasi Senyawa Kimia Ekstrak Air Tokek

Analisis asam amino ekstrak air tokek dilakukan secara HPLC dan menghasilkan sebelas macam senyawa asam amino, yaitu asam apartam, asam glutamat, serin, glisin, arginin, alanin, valin, phenylalanin, isoleusin, leusin dan lisin. Asam amino merupakan “*building blocks*” dalam pembentukan protein. Sistem limfosit, leukosit, fagosit, monosit, makrofag dan sel imun terdiri dari protein yang diperlukan untuk memulai respon inflamasi dalam proses penyembuhan. Pasokan protein yang cukup berperan dalam sintesis kolagen, sehingga meningkatkan produksi fibroblast, proliferasi sel epidermal dan integritas kulit (Wild dkk., 2010).

c. Salep Ekstrak Air Tokek

1) Organoleptik

Hasil pemeriksaan organoleptik pada semua sediaan salep menunjukkan bahwa perbedaan tipe basis dan kadar ekstrak

berpengaruh pada tekstur dan warna sediaan, tapi tidak berpengaruh pada bau sediaan.

2) Homogenitas

Uji homogenitas yang dilakukan pada semua sediaan salep memberikan hasil yang homogen tiap sediaan dilihat berdasarkan adanya keseragaman warna serta tidak adanya gumpalan dan butiran

3) Viskositas

Viskositas menunjukkan daya alir atau kekentalan suatu zat cair atau semipadat (Schramm, 1998). Data viskositas pada tabel IV menunjukkan bahwa perbedaan tipe basis menyebabkan perbedaan nilai viskositas, salep basis hidrokarbon diperoleh nilai viskositas 140-147 pose, sedangkan pada salep basis serap diperoleh nilai viskositas 117-120 poise.

Analisis data viskositas dengan uji anova dua jalan diperoleh nilai signifikan

terhadap formula 0,004 ($P < 0,05$) yang artinya ada perbedaan nilai viskositas yang signifikan antara salep dengan basis hidrokarbon dan basis serap, sedangkan nilai signifikan terhadap konsentrasi 0,993 ($P > 0,05$) artinya tidak ada perbedaan nilai viskositas antar konsentrasi ekstrak yang berbeda pada tipe basis yang sama.

4) Daya Sebar

Pengujian daya sebar bertujuan untuk mengetahui kelunakan massa salep sehingga dapat dilihat kemudahan pengolesan sediaan salep ke kulit. Sediaan salep yang bagus dapat menyebar dengan mudah di tempat aksi tanpa menggunakan tekanan. Perbedaan daya sebar sediaan antara salep basis hidrokarbon dan salep basis serap akan berpengaruh pada kecepatan difusi zat aktif dalam melintasi membran.

Analisis data dengan uji anova dua jalan diperoleh nilai signifikan terhadap formula sebesar 0,000 ($P < 0,05$) yang artinya ada perbedaan nilai daya sebar yang signifikan antara salep dengan basis hidrokarbon dan basis serap, sedangkan nilai signifikan terhadap konsentrasi 0,002 ($P < 0,05$) artinya ada perbedaan nilai daya sebar antar konsentrasi ekstrak yang berbeda pada tipe basis yang sama.

5) Daya Lekat

Pengujian daya lekat bertujuan untuk mengetahui waktu yang dibutuhkan oleh salep untuk melekat di kulit. Data hasil uji daya menunjukkan bahwa salep dengan basis hidrokarbon memiliki daya lekat yang lebih lama berkisar 6,3 hingga 7, dari pada salep dengan basis serap berkisar 3,3 hingga 4,7. Hal ini dipengaruhi oleh viskositas sediaan salep.

Analisis data dengan uji anova dua arah diperoleh nilai signifikan terhadap formula sebesar 0,000 ($P < 0,05$) yang artinya ada perbedaan nilai daya lekat yang signifikan antara salep dengan basis hidrokarbon dan basis serap, sedangkan nilai signifikan terhadap konsentrasi 0,619 ($P > 0,05$) artinya tidak ada perbedaan nilai daya lekat antar konsentrasi ekstrak yang berbeda pada tipe basis yang sama.

6) pH




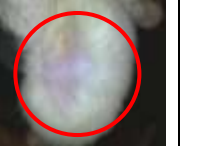

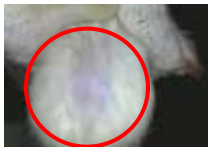
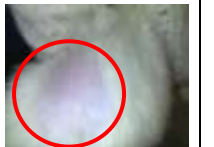
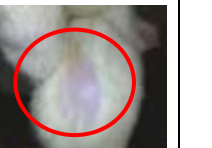
Pemeriksaan pH merupakan salah satu bagian kriteria pemeriksaan sifat fisik dalam memprediksi kestabilan sediaan salep, dimana profile pH menentukan stabilitas bahan aktif dalam suasana asam atau basa (Lachman, 1986). Data pH menunjukkan bahwa nilai pH semua sediaan salep berkisar 5,62 hingga 5,79 dan telah memenuhi syarat nilai pH yang aman untuk kulit,

yaitu pH 5,5 hingga 6, karena pH yang terlalu asam maupun terlalu basa dapat mengiritasi kulit (Labrador-Grenfell Health, 2008).

d. Pengujian Penyembuhan Luka

Luka pada hewan uji dinyatakan sembuh dengan ditandai adanya pembentukan keropeng, penutupan luka, dan tumbuhnya kulit baru serta bulu di sekitar luka. Hasil pengamatan uji penyembuhan luka pada hewan uji dari semua sediaan salep menunjukkan kesembuhan bahwa sediaan salep dengan basis serap sampai dengan konsentrasi 25% efektif menyembuhkan luka dibanding dengan sediaan salep hidrokarbon pada konsentrasi yang sama, dan peningkatan konsentrasi ekstrak sampai 50% pada basis serap tidak mempengaruhi kecepatan penyembuhan. Hasil pengamatan kesembuhan luka tikus yang menggunakan salep basis hidrokarbon dan salep serap konsentrasi 25% dapat

dilihat pada gambar 1 di bawah ini :

Pengamatan	Hari ke-3	Hari ke-5	Hari ke-7	Hari ke-10
FII.A				
FII.B				

Gambar 1 : Gambar kesembuhan luka pada tikus yang dioleskan salep dengan ekstrak 25% pada basis hidrokarbon dan salep dengan ekstrak 25% pada basis serap

Keterangan :

FII.B : Formulasi salep basis hidrokarbon dengan konsentrasi ekstrak tokek 25%

FII.B : Formulasi salep basis serap dengan konsentrasi ekstrak tokek 25%

Absorpsi obat pada sediaan salep secara umum tidak hanya tergantung pada sifat fisika kimia bahan obat saja, tetapi juga tergantung pada sifat pembawa, kondisi kulit, konsentrasi obat, luas membran tempat sediaan menyebar, derajat kelarutan bahan obat baik dalam minyak maupun air, efek hidrasi kulit, waktu obat menempel pada kulit (Ansel, 1989). Formulasi basis serap kadar ekstrak 25% ini mengandung tween 80 sebagai penetrai *enhancer* yang

berpengaruh pada kemampuan kulit untuk menyerap obat dengan memvariasikan domain lipid dari *stratum corneum* dan meningkatkan partisi obat ke dalam kulit (Dermawan dkk., 2008). Pada basis salep serap konsentrasi 25% juga mempunyai daya sebar yang paling luas yaitu 5,33 cm, dan hal ini berpengaruh pada kecepatan difusi zat aktif dalam melintasi membran, semakin luas membran, koefisien difusi makin besar, difusi obat akan

semakin meningkat (Hasyim dkk, 2012).

Pengamatan pada hari ke-3 menunjukkan luka telah mengering dan membentuk keropeng karena adanya penurunan sel-sel radang sehingga terjadi pembentukan fibroblas, penurunan iNOS dan NO, peningkatan TGF- β 1 serta eNOS *immunolabelling*, sedangkan pada hari ke-5 menunjukkan luka telah menutup karena adanya proses *neo-angiogenesis* sehingga penyembuhan luka telah masuk tahap fase proliferasi (garnulasi) yang umumnya dimulai sejak hari ke-3 hingga proses kesembuhan sampai minggu ke-3 (Corsetti dkk., 2010).

4. KESIMPULAN

Perbedaan tipe basis salep pada formulasi salep ekstrak tokek menyebabkan adanya perbedaan karakteristik (pH, nilai viskositas, daya sebar dan daya lekat) serta ada perbedaan tekstur dan warna. Sediaan salep

basis serap sampai dengan konsentrasi ekstrak 25% dapat menyembuhkan luka dengan efektif dibandingkan dengan sediaan salep ekstrak tokek yang lain.

5. DAFTAR PUSTAKA

Allen, L. V., (Editor), 2002, *The Art, Science, and Technology of Pharmaceutical Compounding*, 2nd Ed., 277-299, American Pharmaceutical Assosiation, Washington D. C.

Ansel, H. C., 1989, *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*, diterjemahkan oleh Farida Ibrahim, Edisi keempat, 492-494, Universitas Indonesia Press, Jakarta.

Aulton, M. E., 2007, *Aulton's Pharmaceuticals, The Design and Manufacture of Medicines*, 3rd Ed., 383-385; 392-394; 405-409, Churchill Livingstone Press, New York.

Babu, M., Gnanamani, A., Radhakrishan, N., and Priya, K., 2002, Healing Potential of Datura Alba on Burn Wounds in Albino Rats, *J. Ethnopharmacol*, vol. 83, 193-199.

Bensky, D., and Gamble, A., 1993, *Chinese Herbal Medicine Materia Medica Revised Edition*, 338, Eastland Press Incorporated, USA.

- Corsetti, G., D'Antona, G., Dioguardi, F. S., and Rezzani, R., 2010, Topical Application of Dressing with Amino Acids Improves Cutaneous Wound Healing in Aged Rats, *J. Acta Histochemica Elsevier*, **vol. 112**, 497- 507.
- Das, I., 2010, *A Field Guide to the Reptiles of South-East Asia: Myanmar, Thailand, Laos, Cambodia, Vietnam, Peninsular Malaysia, Singapore, Sumatra, Borneo, Java, Bali*, New Holland Publisher.
- Dermawan, A., Arianto, A., and Bangun, H., 2013, Study of The Effect of Tween 80 and Palm Kernel Oil on in vitro Ascorbic Acid Penetration Through Rabbit Skin, *International Journal of Pharm Tech Reseach*, **vol. 5**, no.3, 965-972.
- Depkes RI., 1995, *Farmakope Indonesia*, Edisi IV, 7; 9; 18; 186; 551; 687; 713; 823; 1037-1039, Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Gadekar, R., Saurabh, M. K., Thakur, G. S., and Saurabh, A., 2012, Studi of Formulation, Characterisation and Wound Healing Potential of Transdermal Patches of Curcumin, *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, **vol. 5**, 4, 225-230.
- Ganju, K., and Pathak, A. K., 2013, Evaluation of Wound Healing Activity of The Polyherbal and Euphorbia Hirta Formulations, *Africa Journal of Pharmacy and Pharmamacology*, **vol. 7** (33), 2333-2340.
- Hasyim, N., Pare, K. L., Junaid, I., Kurniati, A., 2012, Formulasi dan Uji Efektivitas Gel Luka Bakar Ekstrak Daun Cocor Bebek (*Kalanchoe pinnata* L.) pada Kelinci (*Oryctolagus cuniculus*), *Majalah Farmasi dan Farmakologi*, **vol. 16**, no. 2, 89-94.
- Labrador-Grenfell Health, 2008, *Skin and Wound Care Manual*, Newfoundland and Labrador Health Boards Association.
- Lachman, L., Lieberman H. A., dan Kanig J. L., 1986, *Teori dan Praktek Farmasi Industri*, diterjemahkan oleh Siti Suyatmi, Edisi ketiga, 1091-1096, Universitas Indonesia Press.
- Naibaho, O. H., Yamlean, P. V. Y., Wiyono, W., 2013, Pengaruh Basis Salep Terhadap Formulasi Sediaan Salep Ekstrak Daun Kemangi (*Ocimum sanctum* L.) Pada Kulit Punggung Kelinci Yang Dibuat Infeksi *Staphylococcus aureus*, *Pharmacon Jurnal Ilmiah Unsrat Manado*, **vol. 2**, no. 2, 27-33.
- Pongsipulung, G. R., Yamlean, P. V. Y., dan Banne Y., 2012, Formulasi dan Pengujian Salep Ekstrak Bonggol Pisang Ambon (*Musa paradisiaca* var. *sapientum* (L.)) Terhadap Luka Terbuka Pada Kulit Tikus Jantan Galur Wistar, *Pharmacon Jurnal Ilmiah*, Universitas Sam Ratulangi, Manado, **vol. 1**, 2.

Sabale, P., Bhimani, B., Prajapati, C., and Sabale, V., 2012, An Overview of Medicinal Plants as Wound Healers, *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, **vol. 2** (11), 143-150.

Schramm, G., 1998, *A Practical Approach to Rheology and Rheometry*, 2nd Edition, 20-21, Gebrueder HAAKE GmbH Karlsruhe, Federal Republic of Germany.

Rahmawati, D., Sukmawati, A., dan Indrayudha, P., 2007, Formulasi Krim Minyak Atsiri Rimpang

Temu Giring (*Curcuma heyneana* Val&Zipp): Uji Sifat Fisik dan Daya Anti Jamur terhadap *Candida Albicans* secara in Vitro, *Skripsi*, Fakultas Farmasi Universitas Muhamadiyah Surakarta.

Voigt, R., 1984, *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*, diterjemahkan oleh Soendani Noerono S., Edisi kelima, 381; 551-553; Gadjah Mada University Press.

Wild, T., Rahbarnia, A., Kellner, M., and Sobotka, L., 2010, Nutrition, *Journal Nutrition Elsevier*, **vol. 26**, 862-866.