



**AKTIVITAS PENYEMBUHAN LUKA FORMULASI SALEP EKSTRAK  
ETANOL DAUN KITOLOD (*Isotoma longiflora*) PADA MENCIT (*Mus musculus*)**

**HEALING ACTIVITY OF WOUND FORMULATION USING ETHANOL  
EXTRACT OF KITOLOD LEAVES (*Isotoma longiflora*) OINTMENT IN MICE  
(*Mus musculus*)**

**Robihatul Awwaliyah<sup>1</sup>, Faisal Akhmal Muslikh<sup>2</sup>, Iffatul Abada<sup>3</sup>, Dewi Sinta Megawati<sup>4</sup>, Fidia Rizkiah Inayatillah<sup>5</sup>, Dhani Wijaya<sup>6</sup>, Burhan Ma'arif<sup>7\*</sup>**

<sup>1,3,4,5,6,7</sup>Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim

<sup>2</sup>Program Studi Magister Ilmu Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga

**ABSTRAK**

**Pendahuluan:** Kitolod (*Isotoma longiflora*) merupakan tanaman yang memiliki manfaat untuk mengobati luka. Kitolod mengandung beberapa senyawa seperti flavonoid, saponin, dan tanin yang berperan penting dalam proses penyembuhan luka. **Tujuan:** Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas formula salep ekstrak etanol 70% daun kitolod terhadap penyembuhan luka sayat pada mencit BALB/c. **Metode:** Penelitian ini diawali dengan preparasi formula salep ekstrak etanol 70% daun kitolod, kemudian dilakukan uji *in vivo* dilakukan dengan membuat sayatan pada punggung mencit menggunakan scalpel dengan panjang 2 cm dan kedalaman 0,2 cm. Mencit diberi perlakuan formula salep ekstrak etanol daun kitolod dengan konsentrasi 12,5%, 25%, 50%, serta betadine untuk kontrol positif. Perlakuan diberikan pada hari ke-1 sampai hari ke-10, dan diamati kemajuan penyembuhannya setiap 2 hari sekali dengan mengukur panjang luka sayatan pada mencit menggunakan penggaris, dan hasilnya dianalisis menggunakan software IBM SPSS *Statistic* 24. **Hasil:** Formula salep ekstrak etanol daun kitolod konsentrasi 25% menunjukkan penyembuhan luka sayat paling cepat dengan menunjukkan penurunan intensitas warna atau eritema pada sayatan dibandingkan dengan formula salep ekstrak etanol daun kitolod konsentrasi lainnya 12,5% dan 50%. **Kesimpulan:** Dapat disimpulkan bahwa formula salep ekstrak etanol 70% daun kitolod memiliki aktivitas penyembuhan luka pada mencit.

**Kata Kunci:** Daun kitolod, Luka sayat, Eritema, Formula salep

**ABSTRACT**

**Introduction:** Kitolod (*Isotoma longiflora*) is a plant that has been found to be beneficial in treating wounds. It contains several compounds such as flavonoids, saponins, and tannins that play an important role in the wound healing process. **Objective:** This study aims to investigate the activity of a 70% ethanol extract of kitolod leaves formulated as an ointment, in the wound healing of BALB/c mice with incisions. **Method:** The study began with the preparation of the ointment formula using a 70% ethanol extract of kitolod leaves. An *in vivo* test was performed by making a 2 cm incision on the back of the mice using a scalpel with a depth of 0.2 cm. The mice were treated with the kitolod leaf ethanol extract ointment formula at concentrations of 12.5%, 25%, 50%, and Betadine as a positive control. The treatment was administered from day 1 to day 10, and the healing progress was monitored every 2 days by measuring the length of the incision using a ruler. The results were analyzed using IBM SPSS *Statistic* 24 software. **Result:** The ointment formula containing 25% ethanol extract of kitolod leaves showed the fastest wound healing activity, indicating a decrease in color intensity or erythema on the incision compared to other concentrations of the ethanol extract ointment from kitolod leaves (12.5% and 50%). **Conclusion:** It can be concluded that the 70% ethanol extract ointment formula of kitolod leaves has wound healing activity in BALB/c mice.

**Keywords:** Kitolod leaves, Incision wound, Erythema, Ointment formulation

Alamat Korespondensi:

Burhan Ma'arif: Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim, Malang, 65151. 08133555725. burhan.maarif@farmasi.uin-malang.ac.id.

## PENDAHULUAN

Tumbuhan kitolod (*Isotoma longiflora*), disebut juga daun sapu jagad, dan tergolong tumbuhan liar yang tumbuh di tempat lembab. Daun tanaman ini memiliki khasiat penyembuhan luka. Tumbuhan ini juga dapat digunakan sebagai obat untuk asma, bronkitis, radang tenggorokan, luka, obat anti kanker, obat mata, anti neoplastik, anti inflamasi, hemostasis, dan analgesik (1).

Daun kitolod mengandung senyawa alkaloid, saponin, flavonoid, tanin, dan polifenol. Sapogenin berguna untuk mempengaruhi kolagen dalam menghambat produksi jaringan luka yang berlebihan dengan membantu merangsang pembentukan sel epitel baru dan mendukung proses re-epitelisasi. Semakin cepat proses re-epitelisasi maka akan semakin cepat pula proses penyembuhan luka (2).

Flavonoid berfungsi sebagai antijamur, antiseptik, antiinflamasi, dan juga berfungsi dalam proses regenerasi atau perbaikan sel. Sedangkan tanin berperan dalam proses penyembuhan luka insisi pada mencit dengan cara menurunkan permeabilitas mukosa dan memperkuat ikatan antar mukosa

sehingga mikroorganisme iritan dan bahan kimia tidak dapat masuk ke dalam luka (3).

Kulit berfungsi sebagai penghalang yang membantu melindungi tubuh dari gangguan eksternal, sehingga rentan terhadap cedera, baik disengaja maupun tidak disengaja. Luka dapat terjadi karena rusaknya jaringan atau komponen jaringan seseorang. Secara spesifik terdapat zat dalam jaringan yang rusak atau hilang sehingga menyebabkan kerusakan kulit akibat benda tajam atau tumpul, perubahan suhu, bahan kimia, ledakan, sengatan listrik, atau gigitan hewan (4). Hampir semua luka dikolonisasi oleh mikroorganisme. Kontaminasi mikroba patogen dapat menyebabkan infeksi dan sepsis yang mengganggu proses penyembuhan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah daun kitolod memiliki aktivitas penyembuhan luka.

## METODE

### Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan pada bulan Juli-September 2017 yang bertempat di Laboratorium Instrumentasi dan Laboratorium Fitokimia Jurusan Farmasi Fakultas

Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, serta Laboratorium Fisiologi Hewan Jurusan Biologi Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.

#### **Alat**

Alat yang digunakan dalam penelitian ini seperti *beaker glass* pyrex, labu ukur iwaki, neraca analitik FUJITSU FS-AR, kertas saring, batang pengaduk, oven Memmert UN 55, Erlenmeyer iwaki, *Moisture analyzer* DAB 100-3, *Rotary evaporator* BUCHI Recirculating Chiller F-100, seperangkat alat maserasi, alat pencukur bulu, *scalpel*, gunting, penggaris, *cotton bud* dan peralatan untuk anastesi.

#### **Bahan**

Daun kitolod didapatkan dari unit Materia Medika, Batu, Malang, Jawa Timur pada bulan Agustus 2017 dengan kunci determinasi dengan famili Campanulaceae dengan spesies *Isotoma longiflora* (L.) Presl. Daun yang sudah kering kemudian dihaluskan dan digiling untuk mendapatkan serbuk daun kitolod.

#### **Hewan Coba**

Mencit BALB/c jantan (20-30 gram) umur 2-3 bulan diperoleh dari Laboratorium Fisiologi Hewan Jurusan Biologi Fakultas Sains dan Teknologi

Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang sebanyak 30 ekor. Seluruh pedoman perawatan dan penggunaan hewan telah disetujui oleh komite etik fakultas kedokteran (315/EC.KEPK-S1/09/2017).

#### **Ekstraksi**

Daun kitolod sebanyak 300 gr dilarutkan dalam 1000 mL etanol 70% dan diekstraksi menggunakan metode maserasi selama 2 hari, kemudian filtratnya dipisahkan dan diulang 2 kali dengan metode yang sama pada residu yang diambil. Filtrat yang diperoleh kemudian diuapkan menggunakan *rotary evaporator* sampai diperoleh ekstrak pekat daun kitolod.

#### **Skrining Fitokimia Senyawa Metabolit Sekunder**

Identifikasi senyawa flavonoid dilakukan dengan mengambil 1 mg ekstrak daun kitolod yang dilarutkan dengan 10 mL etanol 70% dan ditambahkan 2-4 tetes HCl pekat dan serbuk Mg, hasilnya kemudian dikocok hingga homogen. Identifikasi senyawa saponin dilakukan dengan mengambil 1 mg ekstrak daun kitolod dan menambahkan aquades dengan perbandingan (1:1). Larutan dikocok selama  $\pm$  1 menit dengan cara digoyang vertikal. Identifikasi senyawa tanin

dilakukan dengan mengambil 1 mg ekstrak daun kitolod dan ditambahkan 2-3 tetes larutan  $\text{FeCl}_3$  1%, hasil reaksi dari masing-masing diamati dan disesuaikan dengan literatur (5).

### Preparasi Formula Salep

Preparasi formula sampel salep ekstrak etanol 70% daun kitolod dilakukan dengan menggunakan basis salep vaselin dapat di lihat pada tabel 1. Langkah awal dalam pembuatan salep ekstrak daun kitolod menggunakan basis vaseline adalah dengan menimbang ekstrak daun kitolod sesuai dengan konsentrasi yang diinginkan, yaitu 12,5%, 25%, dan 50%. Untuk setiap konsentrasi, berat ekstrak yang digunakan adalah 2,5, 5, dan 10 gram, sedangkan vaseline yang digunakan adalah 17,5, 15, dan 10 gram. Setelah penimbangan selesai, ekstrak daun kitolod dimasukkan ke dalam mortir dan dicampur dengan sekitar 2-4 tetes aquades. Kemudian, basis vaseline ditambahkan ke dalam mortir dan diaduk hingga bahan-bahan tersebut homogen. Pencampuran dari semua bahan harus dilakukan dalam keadaan yang bersih (6). Untuk mempersiapkan sampel ini harus dipastikan semua bahan dalam keadaan yang bersih dan kering serta pencampuran yang

homogen dan merata agar sediaan yang di dapat hasilnya maksimal.

**Tabel 1. Formulasi Salep Ekstrak Etanol 70% Daun Kitolod Perawatan Hewan Laboratorium**

Bahan	Jumlah Bahan Salep		
	12,5%	25%	50%
Ekstrak Daun Kitolod	2,5 g	5 g	10 g
Basis Salep Vaseline	17,5 g	15 g	10 g

Mencit dicukur di sekitar punggung dan diolesi alkohol 70%. Sebelumnya mencit telah dibius menggunakan kombinasi ketamin dan *xylazine* secara subkutan. Dilakukan insiasi pada punggung mencit menggunakan *scalpel* dengan panjang 2 cm dengan kedalaman 0,2 cm. Perlakuan terhadap mencit diberikan sesuai dengan kelompok perlakuan formula salep ekstrak etanol 70% daun kitolod konsentrasi 12,5%, 25%, dan 50%. Sedangkan pada kelompok kontrol normal, mencit dibiarkan tanpa perlakuan, pada kelompok kontrol positif, luka sayatan diberi betadine dapat dilihat pada tabel 2. Perlakuan dilakukan mulai hari ke-1 sampai hari ke-10 dan diamati perkembangannya setiap 2 hari sekali dengan mengukur panjang luka sayatan pada mencit menggunakan penggaris dengan satuan milimeter (mm) (7).

**Tabel 2. Kelompok Perlakuan dengan Berbagai Konsentrasi**

No	Kelompok	Perlakuan	Mencit
1	Kontrol Normal	Tidak ada treatment	6
2	Konsentrasi 12,5%	Formula salep ekstrak daun kitolod 12,5%	6
3	Konsentrasi 25%	Formula salep ekstrak daun kitolod 25%	6
4	Konsentrasi 50%	Formula salep ekstrak daun kitolod 50%	6
5	Kontrol Positif	2 tetes betadine	6

### Analisa Data

Dalam penelitian ini analisis data dilakukan secara analitik dengan menggunakan IBM SPSS *Statistic* 24. Data diperoleh yaitu berupa panjang luka sayat yang kemudian dilakukan uji normalitas dan uji homogenitas serta dianalisis dengan menggunakan uji ANOVA (*Analysis of variance*). Kemudian dilanjutkan dengan uji LSD (*Least Significant Different*).

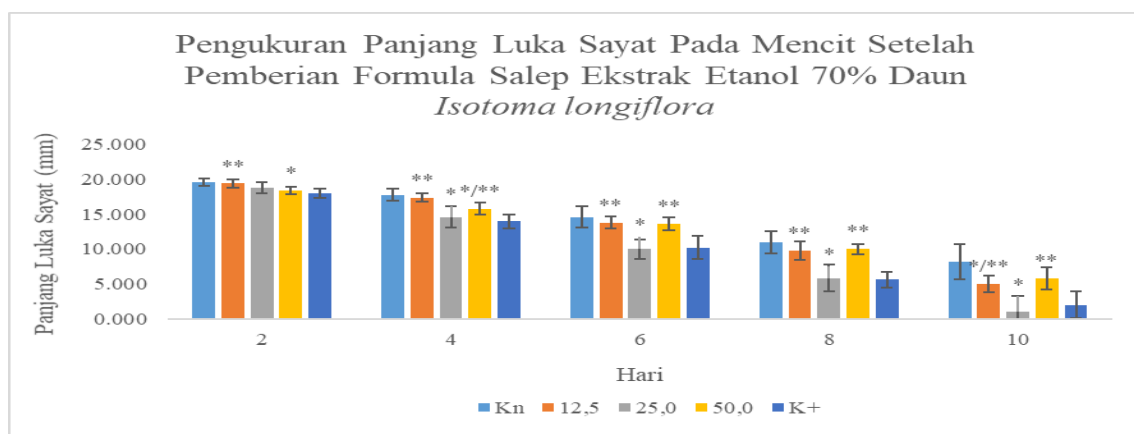
### HASIL DAN PEMBAHASAN

Identifikasi senyawa dalam daun kitolod dapat dilihat pada tabel 3 diketahui mengandung flavonoid, saponin, dan tanin. Hal ini dibuktikan

dengan uji Wilstater yang menunjukkan perubahan warna kuning menjadi merah ketika ekstrak etanol 70% daun kitolod ditambahkan dengan HCl pekat dan serbuk Mg yang menunjukkan hasil positif untuk senyawa flavonoid (8). Identifikasi senyawa saponin dilakukan dengan uji keempat dan uji busa yang menunjukkan bahwa ekstrak etanol 70% daun kitolod positif mengandung saponin karena terdapat buih dengan ketinggian  $\pm 1$  cm selama 10 menit (9).

**Tabel 3. Hasil Uji Fitokimia**

Uji	Hasil	Keterangan
Flavonoid	Merah	+
Saponin	Berbuih	+
Tannin	Hijau tua	+



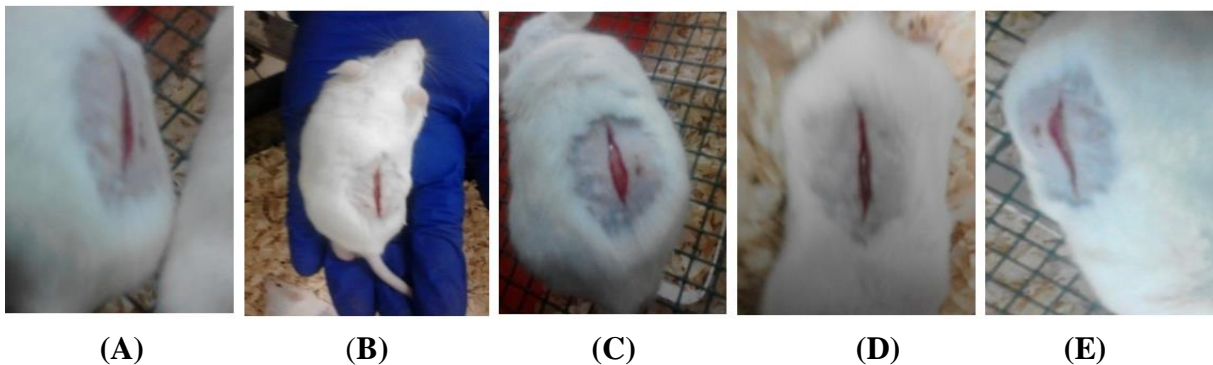
**Gambar 1. Pengukuran Panjang Luka Insisi pada Mencit Setelah Pemberian  
Formula Salep Ekstrak Etanol 70% Daun Kitolod**

Identifikasi senyawa tanin dilakukan dengan menambahkan  $\text{FeCl}_3$  1% pada ekstrak etanol 70% daun kitolod yang mengakibatkan perubahan warna menjadi hijau tua yang menandakan positif tannin (10).

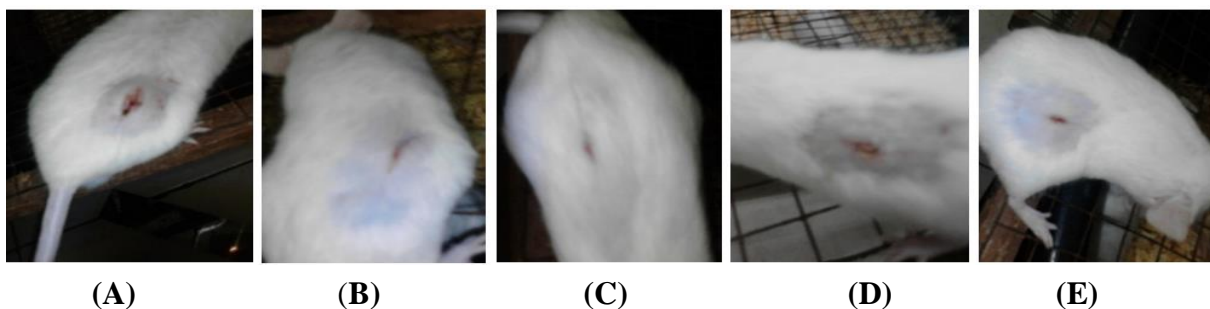
Hasil pengukuran panjang luka insisi pada mencit setelah pemberian formula salep ekstrak etanol 70% daun kitolod dapat dilihat pada gambar 1 dan hasil uji *in vivo* pada pengukuran sayatan luka pada mencit dapat dilihat pada gambar 2 dan gambar 3, gambar 2 merupakan hasil dari visualisasi sayatan pada mencit di masing-masing kelompok, gambar tersebut menunjukkan bahwa terjadi perbaikan kondisi sayatan setelah mencit diberikan perlakuan. gambar 3 merupakan gambar perbandingan panjang sayatan dari hari ke

2 hingga hari ke 10 pada masing-masing kelompok perlakuan. Setiap kelompok menunjukkan perbaikan setiap harinya, namun perubahan paling terlihat pada kelompok perlakuan dengan konsentrasi 25% yang ditunjukkan dengan nilai signifikansi ( $p < 0,05$ ) dibandingkan dengan kelompok kontrol normal pada hari ke 4, 6, 8, dan 10. kemajuan lebih cepat dari kelompok lain dengan penutupan sayatan panjang rata-rata penutupan 0,60 mm.

Bentuk luka bermacam-macam bergantung penyebabnya, salah satunya luka sayat atau *vulnus scissum* yang disebabkan oleh benda tajam (11). Luka kulit pada dasarnya akan mengalami penyembuhan, namun juga dipengaruhi faktor pendukung seperti pengobatan ataupun kondisi lingkungan (12).



**Gambar 2. Luka Sayatan Hari Ke-2**



**Gambar 3. Luka Sayatan Mencit pada Hari Ke-2 dan Hari Ke-10**

**Keterangan:**

- (A) Kontrol Normal
- (B) Konsentrasi 12,5%
- (C) Konsentrasi 25%
- (D) Konsentrasi 50%
- (E) Kontrol Positif

Daun kitolod mengandung senyawa alkaloid, saponin, flavonoid, tanin, dan polifenol yang dipercaya memiliki peran sebagai penyembuh luka (13). Bius yang dilakukan pada mencit dilakukan menggunakan kombinasi yaitu ketamine dan *xylazine*. Kedua obat ini merupakan agen kombinasi yang saling melengkapi dalam hal efek analgesik dan relaksasi otot. Ketamine memberikan efek analgesik sementara *xylazine* menyebabkan relaksasi otot yang baik. Selain itu *xylazine* dapat menurunkan sekresi saliva dan meningkatkan tekanan darah akibat penggunaan ketamine (14).

Preparasi formula salep ekstrak etanol 70% daun kitolod menggunakan basis vaselin. Basis vaselin dipilih karena tergolong basis salep hidrokarbon yang memiliki sifat emolien (pelunakan kulit). Salep berbasis hidrokarbon dapat bertahan lama di kulit. Ini menghambat penguapan normal kelembaban dari kulit dan sulit untuk dicuci, dan jenis basis hidrokarbon menunjukkan

aktivitas antibakteri yang lebih besar daripada basis lainnya, ditandai dengan penyembuhan infeksi yang lebih cepat (15).

Hasil pengamatan yang didapatkan sesuai gambar 2 dapat disimpulkan bahwa formula salep ekstrak etanol 70% daun kitolod dapat menyembuhkan luka sayatan pada mencit. Hal ini dibuktikan dengan adanya perbedaan gambar mencit pada pengamatan hari ke-2 dengan pengamatan hari ke-10 yang didasarkan pada semakin menyempitnya panjang luka sayatan pada mencit.

Berdasarkan rata-rata lama waktu penyembuhan sayatan pada mencit yang ditunjukkan pada grafik di gambar 3, terjadi perubahan panjang luka dari hari ke-2 sampai hari ke-10. Pada hari ke-2 semua luka pada semua kelompok perlakuan masih terbuka dan tepi luka mulai menyempit, perubahan terlihat pada kelompok perlakuan dengan konsentrasi 25% yang ditunjukkan dengan nilai signifikansi ( $p < 0,05$ ) dibandingkan dengan kelompok kontrol normal pada hari ke 4, 6, 8, dan 10. Kemajuan lebih cepat dari kelompok lain dengan penutupan sayatan panjang rata-rata penutupan 0,60 mm. Penyembuhan luka secara fisiologis dibagi menjadi tiga fase, yaitu fase



inflamasi, proliferasi, dan maturasi. Penyembuhan luka dimulai dengan fase inflamasi yang terjadi segera setelah luka dan berakhir pada hari ke 3 sampai 4, dengan ciri-ciri munculnya kemerahan dan sedikit bengkak pada daerah luka. Dua proses utama terjadi pada fase ini, yaitu hematoma (pendarahan terhenti) dan fagositosis (makrofag menelan mikroorganisme dan debris sel). Tahap proliferasi adalah tahap untuk mengurangi area jaringan dengan kontraksi dan fibroplasia, membangun penghalang epitel yang layak untuk mengaktifkan keratinosit. Tahap ini meliputi angiogenesis, fibroplasia, re-epitelisasi, dan perbaikan saraf perifer (16). Sedangkan pada fase maturasi terjadi proses dinamis berupa remodelling kolagen, kontraksi luka, dan *maturasi scar* (17).

Proses penyembuhan luka pada mencit yang terjadi karena pemberian formula salep ekstrak daun kitolod ini dimungkinkan akibat kandungan flavonoid, saponin, dan tanin dalam daun kitolod (18). Kemampuan flavonoid dalam proses penyembuhan luka disebabkan oleh sifat astringen dan antimikrobanya yang bertanggung jawab terhadap kontraksi luka dan peningkatan laju epitelisasi (19).

Flavonoid juga mengatur proliferasi fibroblas dan ekspresi kolagen yang menghasilkan penyembuhan luka yang lebih baik (20). Saponin tidak hanya meningkatkan re-epitelisasi luka tetapi juga menghambat fase awal reaksi inflamasi dan meningkatkan sintesis matriks selama proses penyembuhan luka. Oleh karena itu, saponin dapat membantu menyembuhkan luka sayatan pada kulit (21). Tanin berkontribusi pada restrukturisasi epitel dan neovaskularisasi dalam perbaikan jaringan yang terluka. Selain itu tanin dapat meningkatkan jumlah fibroblas dan membentuk lapisan pelindung pada kulit sehingga dapat mengisolasi luka dari paparan lingkungan dan mempercepat proses penyembuhan luka (22).

## KESIMPULAN

Formula salep ekstrak etanol 70% daun kitolod berpengaruh mengurangi kemerahan atau eritema pada luka insisi pada mencit yang ditunjukkan dengan baik pada kelompok perlakuan konsentrasi 25%. Aktivitas penyembuhan luka ini karena adanya kandungan flavonoid, saponin, dan tanin pada daun kitolod.

**UCAPAN TERIMA KASIH**

Peneliti mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang telah membantu dalam pelaksanaan penelitian ini sehingga penelitian ini berjalan dengan baik.

**DAFTAR PUSTAKA**

1. Cario E. Barrier-Protective Function of Intestinal Epithelial Toll-Like Receptor 2. *Mucosal Immunol.* 2008;1(1):62–6.
2. Tarigan DM, Alqamari M, Alridiwersah. *Budidaya Tanaman Obat & Rempah.* Umsu Press. Medan: UMSU press; 2017. 1–257 p.
3. Arsyad HM, Komariah C, Hasan M. The Effect of *Isotoma longiflora* Leaves Extract to The Cornea Neovascularization of Wistar Rats Chemical Trauma Model. *J Agromedicine Med Sci.* 2020;6(2):92.
4. Hapsari A. Uji Aktivitas Sitotoksik Ekstrak Etanol, Fraksi Polar, Semipolar dan Nonpolar Herba Kitolod (*Isotoma longiflora* (L.) C. Presl.) terhadap Sel MCF-7. UMS press. [Skripsi] Universitas Muhammadiyah Surakarta; 2016.
5. Herdianto FA, Hazar S, Fitriyaningsih SP. Uji Aktivitas Antifungi Ekstrak dan Karakterisasi Fitokimia Herba Kitolod (*Isotoma longiflora* (L.) C. Presl) terhadap *Candida albicans*. *Pros Farm.* 2016;2(1):655–62.
6. Febram Prasetyo B, Wientarsih I, Prioeryanto BP, Farmasi SB, Fakultas BP, Hewan K. Aktivitas Sediaan Gel Ekstrak Batang Pohon Pisang Ambon dalam Proses Penyembuhan Luka pada Mencit. *J Vet.* 2010;11(2):70–3.
7. Setyoadi, Dewi Sartika DL. Efek Lumatan Daun Dewa (*Gynura segetum*) dalam Memperpendek Waktu Penyembuhan Luka Bersih pada Tikus Putih. *J Keperawatan Soedirman.* 2010;5(3):127–35.
8. Napanggala, Apriliana S. Effect of *Jatropha's* (*Jatropha curcas* L.) Sap Topically in The Level of Cuts Recovery on White Rats Sprague dawley Strain. *Med J Lampung.* 2014;3(5):26–35.
9. Zahra EHR, Maifritrianti, Harsodjo S. Aktivitas Penyembuhan Luka Bakar Fraksi Ekstrak Etanol 96% Daun Cocor Bebek (*Kalanchoe pinnata*). *J*

- Farm. 2017;4(1):1–7.
10. Risal Wintoko ADNY. Manajemen Terkini Perawatan Luka. *J Kesehat Univ Lampung*. 2020;4(1):183–9.
  11. Lorenz P, Abdul S, Alsagoff L, El-kafrawi HY, Pyon J, Tse C, et al. Povidone Iodine in Wound Healing: A Review of Current Concepts and Practices. *Int J Surg*. 2017;44(1):260–8.
  12. Baud GS, Sangi MS, Koleangan HSJ. Analisis Senyawa Metabolit Sekunder dan Uji Toksisitas Ekstrak Etanol Batang Tanaman Patah Tulang (*Euphorbia Tirucalli* L.) dengan Metode Brine Shrimp Lethality Test (BSLT). *J Ilm Sains*. 2014;14(2):1–8.
  13. Yuda PESK, Cahyaningsih E, Winariyanthi NPY. Skrining Fitokimia dan Analisis Kromatografi Lapis Tipis Ekstrak Tanaman Patikan Kebo (*Euphorbia hirta* L.). *J Ilm Medicam*. 2017;3(2):61–70.
  14. Janovska J, Genri Voicehovska J. Glycative Stress Research Glycation and Metabolic Syndrome in the Skin Premature Aging "Cream for Restoring of Skin Barrier Function View Project. *Glycative Stress Res*. 2021;8(4):190–200.
  15. Yudaniayanti IS. Profil Penggunaan Kombinasi Ketamin-Xylazine dan Ketamin-Midazolam sebagai Anestesi Umum terhadap Gambaran Fisiologis Tubuh pada Kelinci Jantan. *Vet Med*. 2010;3(1):23–30.
  16. Naibaho OH, Yamlean PVY, Wiyono W. Pengaruh Basis Salep terhadap Formulasi Sediaan Salep Ekstrak Daun Kemangi (*Ocimum sanctum* L.) pada Kulit Punggung Kelinci yang Dibuat Infeksi *Staphylococcus aureus*. *Pharmacon*. 2013;2(02):27–34.
  17. Gonzalez ACDO, Andrade ZDA, Costa TF, Medrado ARAP. Wound Healing-A Literature Review. *An Bras Dermatol*. 2016;91(5):614–20.
  18. Cañedo-Dorantes L, Cañedo-Ayala M. Skin Acute Wound Healing: A Comprehensive Review. *Int J Inflam*. 2019;2019(1):15.
  19. Ambiga S, Narayanan R, Gowri D, Sukumar D, Madhavan S. Evaluation of Wound Healing Activity of Flavonoids from

- Ipomoea carnea* Jacq. *Anc Sci Life*. 2007;26(3):45–51.
20. Shedoeva A, Leavesley D, Upton Z, Fan C. Wound Healing and the Use of Medicinal Plants. *Evidence-based Complement Altern Med*. 2019;2019(1):30.
21. Kim YS, Cho IH, Jeong MJ, Jeong SJ, Nah SY, Cho YS, et al. Therapeutic Effect of Total Ginseng Saponin on Skin Wound Healing. *J Ginseng Res*. 2011;35(3):360–7.
22. Lopes CMI, Baratella-Evêncio L, De Souza IA, DE Oliveira EB, Sá JGA, Santana MAN, et al. Evaluation of Cytotoxicity and Wound Healing Activity of *Avicennia schaueriana* in Cream. *An Acad Bras Cienc*. 2019;91(1):13.