

Testing The Effectiveness Of Broken Bone (*Euphorbia Tirucalli L.*) Herbal Ethanol Extract Cream On The Healing Of Rats (Wistar)

Bintari Tri S¹, Eko Retnowati², Nurul Huda³, Devi Ayu Alami⁴

¹ Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Kudus, Indonesia

² Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Kudus, Indonesia

³ Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Kudus, Indonesia

⁴ Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Kudus, Indonesia

 [email: bintaritri@umkudus.ac.id](mailto:bintaritri@umkudus.ac.id)

Abstract

*Euphorbia tirucalli L. sap contains active alkaloid compounds, flavonoids, phenols, tannins, steroids, terpenoids, glycosides, inorganic, euphol, sterols, α-euphorbol, taraxasterol, tirucallol. Flavonoids and tannins, are useful for treating wounds. This study used a laboratory experimental design with the aim of investigating the effect of broken bone herba ethanol extract cream (*Euphorbia tirucalli L.*) towards the healing of white male rats (wistar), using the pretest posttest one group design approach. The population in this study used 30 rats, the number of samples taken was 25 rats divided into 5 groups. The sampling technique used Federer formula. The test methods used the Shapiro Wilk test, the Homogeneity of Variances test and the One Way Anova test. In this study using 10% ethanol extract for 11 days healing time, 20% extract for 9 days, 30% extract and positif control for 7 days and the longest negative control was 12 days. From the test results, the Broken Bone Herba ethanol extract cream (*Euphorbia tirucalli L.*) affected the healing time of the wound in white male rats.*

Keywords: Broken Bone Herbs of ethanol extract Cream; Cuts; Strain White Male Rats (Wistar)

UJI EFEKTIVITAS SEDIAAN KRIM EKSTRAK ETANOL HERBA PATAH TULANG (*Euphorbia Tirucalli L.*) TERHADAP PENYEMBUHAN LUKA SAYAT TIKUS (Wistar)

Abstrak

Getah *Euphorbia tirucalli L.* mengandung senyawa aktif alkaloid, flavonoid, fenol, tanin, steroid, terpenoid, glikosida, inorganic, euphol, sterol, α-euphorbol, taraxasterol, tirucallol. Flavonoid dan tanin, bermanfaat untuk penanganan luka terbuka. Penelitian ini menggunakan design eksperimental laboratorium dengan tujuan untuk meneliti pengaruh dari sediaan krim ekstrak etanol Batang Patah Tulang terhadap penyembuhan luka sayat pada tikus jantan putih (wistar), menggunakan pendekatan pretest posttest one group design. Populasi dalam penelitian ini menggunakan 30 tikus, jumlah sampel yang diambil sebanyak 25 tikus dibagi dalam 5 kelompok. Teknik pengambilan sampel menggunakan rumus Federer. Metode uji yang digunakan yaitu uji Shapiro Wilk, uji Test of Homogeneity of Variances dan uji One Way Anova. Pada penelitian ini menggunakan ekstrak etanol 10% waktu penyembuhan 11 hari, ekstrak 20% selama 9 hari, ekstrak 30% dan kontrol positif selama 7 hari dan pada kontrol negative paling lama yaitu 12 hari. Dari hasil uji yang diperoleh krim ekstrak etanol Herba Patah Tulang mempengaruhi waktu penyembuhan luka sayat pada tikus jantan putih.

Kata kunci: Krim ekstrak etanol Herba Patah Tulang 1; Luka Sayat 2; Tikus Jantan Putih Galur (Wistar) 3;

1. Pendahuluan

Indonesia merupakan negara yang memiliki kekayaan hayati cukup besar dan dapat dikembangkan terutama untuk bahan tumbuhan, bahan hewan, bahan mineral, sediaan sarian atau galenik, atau campuran dari bahan tersebut, yang secara turun temurun telah digunakan untuk pengobatan berdasarkan pengalaman. [1] Masyarakat Indonesia menggunakan obat tradisional untuk mengobati penyakit yang timbul pada tubuh. Herba Patah Tulang dikenal sebagai salah satu jenis tanaman herbal berbentuk batang yang digunakan masyarakat untuk obat tradisional. Herba Patah Tulang yang mempunyai nama latin *Euphorbia tirucalli* L. dari Famili *euphorbiaceae* ini sangat mudah tumbuh di daerah tropis.[2] Getah *Euphorbia tirucalli* L. mengandung senyawa aktif alkaloid, flavonoid, fenol, tanin, steroid, terpenoid, glikosida, inananin, euphol, sterol, α -euphorbol, taraxasterol, tirucallol. Flavonoid dan tanin, bermanfaat untuk penanganan luka terbuka.[30]

Jumlah penduduk yang mengalami luka atau cedera secara nasional di Indonesia meningkat dari 7,5% (2012) menjadi 8,2% (2013), umumnya disebabkan oleh jatuh (40,9%) dan kecelakaan kendaraan bermotor (40,6%). Luka akibat terjatuh sering dialami oleh usia dibawah satu tahun (bayi), perempuan, usia tidak sekolah, tidak bekerja dan penduduk di pedesaan. Luka akibat transportasi kendaraan bermotor sering dialami oleh laki-laki berusia 15-24 tahun, lulus SMA, dan sudah bekerja. Jenis luka yang diderita meliputi luka lecet/memar (70,9%), terkilir (27,5%) dan luka robek (23,2%).[4] Proses kesembuhan luka terdapat 4 fase, yaitu: (1) hemostasis, (2) inflamasi, (3) proliferasi dan (4) maturasi dan remodeling. Hemostasis merupakan respon cepat dari kelukaan kulit dan platelet berperan penting dalam pembentukan clot. Fase Inflamasi melibatkan berbagai sitokin, kemokin dan sel radang. Sel radang yang terlibat antara lain makrofag, neutrofil dan limfosit. Fase proliferasi ditandai dengan epitelialisasi, fibroplasia, dan angiogenesis.[5]

Hewan coba adalah hewan yang dipelihara sebagai hewan model pembelajaran dan pengembangan berbagai macam bidang ilmu dalam skala penelitian atau pengamatan laboratorium.[6] Hewan coba sebagai penunjang melakukan pengujian terhadap obat, vaksin, atau dalam penelitian biologi. Hewan coba yang digunakan bebas dari mikroorganisme patogen, kemampuan memberikan reaksi imunitas yang baik, kepekaan hewan terhadap sesuatu penyakit, dan performa atau anatomi tubuh hewan percobaan yang dikaitkan dengan sifat genetiknya.[7]

2. Metode

1. Variabel Penelitian

a. Variabel Bebas (Independent)

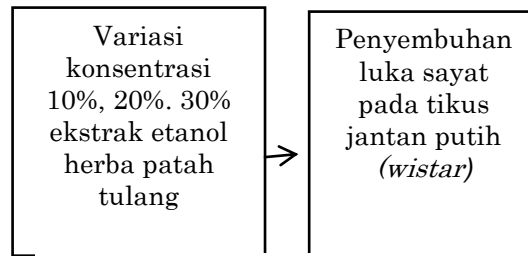
Variabel bebas merupakan variabel yang mempengaruhi atau menjadi penyebab perubahan atau timbulnya variabel terkait. Variabel bebas dalam penelitian ini adalah variasi ekstrak etanol herba patah tulang dengan konsentrasi 10%, 20%, 30%

b. Variabel Terikat (Dependent)

Variable terkait merupakan variabel yang dipengaruhi variabel bebas.15 Variable terikat pada penelitian ini adalah penyembuhan luka sayat menggunakan sediaan krim batang patah tulang dengan konsentrasi yang berbeda.

1. Kerangka Konsep Penelitian

Variabel Bebas Variabel Terikat



Gambar Alur 2.1 Kerangka Konsep

2. Rancangan Penelitian

a. Jenis Penelitian

Penelitian yang dilakukan merupakan jenis penelitian eksperimental laboratorium dengan menggunakan hewan uji tikus jantan putih yang akan di beri perlakuan selama 21 hari.¹⁶

b. Pendekatan Waktu Pengumpulan Data

Penelitian ini menggunakan desain pretest posttest one group design adalah penelitian yang dilakukan sebanyak dua kali yaitu sebelum eksperimen (pretest) dan sesudah eksperimen (posttest) dengan satu kelompok subjek.¹⁵

3. Metode Pengumpulan Data

Tehnik pengumpulan data yang dilakukan adalah desain penelitian post test only control group (mengambil data setelah perlakuan).¹⁵

4. Populasi Penelitian

Populasi adalah wilayah generalisasi yang terdiri atas obyek/subyek yang mempunyai kualitas dan karakteristik tertentu yang ditetapkan oleh peneliti untuk dipelajari dan ditarik kesimpulannya.¹⁷ Populasi pada penelitian adalah tikus jantan putih galur wistar (*Rattus novergicus*) yang dilukai pada bagian punggung.

5. Prosedur Sampel dan Sampel Penelitian

Sampel merupakan bagian dari populasi yang di teliti oleh peneliti, sehingga untuk pengambilan sampel yang harus menggunakan cara tertentu yang di dasarkan oleh pertimbangan yang ada.¹⁸

3. Hasil dan Pembahasan

Evaluasi Ekstrak Kental

Gambar 4.1 Organoleptis Sediaan

Karakteristik	Hasil Penelitian
Organoleptis	Warna Hijau
	Kecoklatan
	Bau Khas Herba Patah Tulang
	Bentuk Kental

Gambar 4.2 Skrinning Fitokimia

No	Identifikasi Senyawa	Hasil Pengamatan
1	Senyawa Flavanoid	Positif Flavanoid
2	Senyawa Tanin	Positif Tanin

Hasil Evaluasi Uji Penyembuhan Luka Sayat

a. Berat Badan Tikus

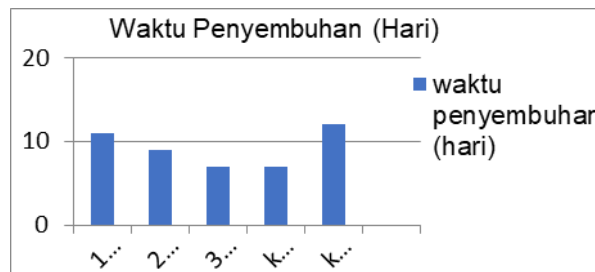
Gambar 4.3 Rata-Rata Berat Badan

No	Berat Badan (Gram)				
	Ekstra k 10%	Ekstr ak 20%	Ekstr ak 30%	Kontro l Positif	Kontr ol Nega tif
1	201	205	212	212	215
2	212	224	225	228	225
3	215	201	228	240	230
4	221	228	237	248	212
5	233	240	248	201	237
Mea n	216, 4	219, 4	230	225,8	223,8

Berdasarkan Gambar 4.3. Uji distribusi berat badan tikus tiap kelompok dengan uji shapiro-wilk didapatkan nilai signifikan (p) pada semua kelompok sampel >0,05 data dapat dikategorikan terdistribusi normal.

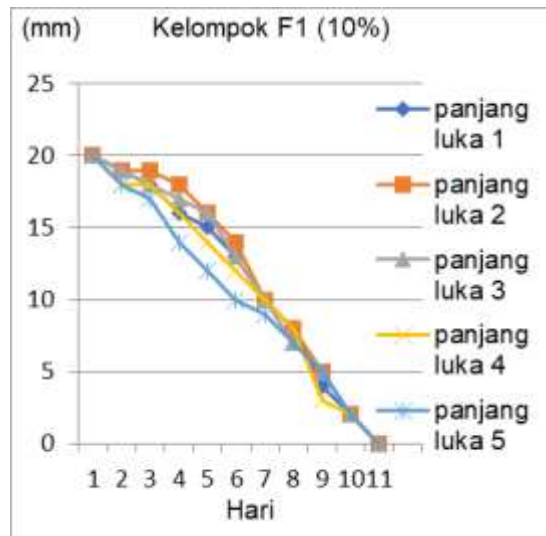
b. Waktu Penyembuhan

Grafik 4.1 Waktu Penyembuhan luka sayat pada tikus

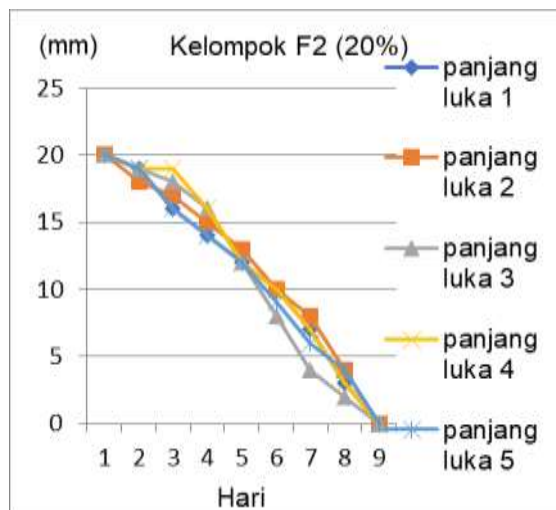


Pada grafik 4.1 diperoleh hasil bahwa waktu penyembuhan luka sayat pada kelompok dengan konsentrasi 10% mengalami kesembuhan pada hari ke-11, kelompok konsentrasi 20% mengalami kesembuhan pada hari ke-9, kelompok konsentrasi 30% dan kontrol positif mengalami kesembuhan pada hari ke 7, sedangkan untuk kelompok kontrol negatif mengalami kesembuhan pada hari ke-12.

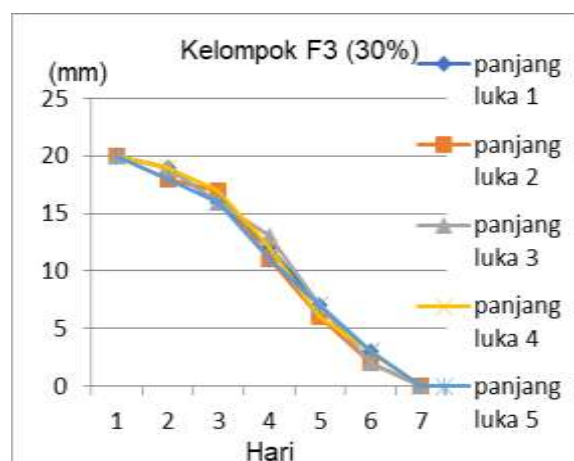
Grafik 4.2 penyusutan luka sayat pada tikus dengan formula 10%



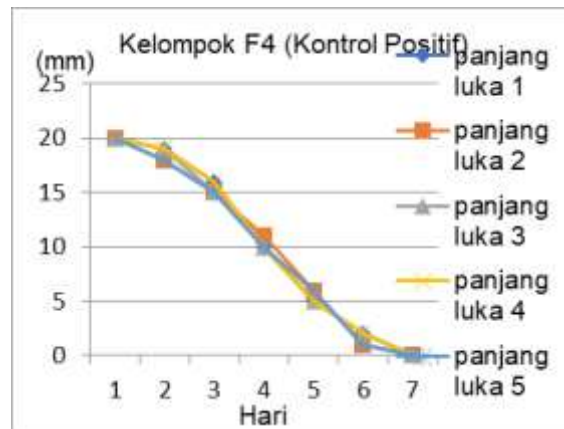
Grafik 4.3 penyusutan luka sayat pada tikus dengan formula 20 %



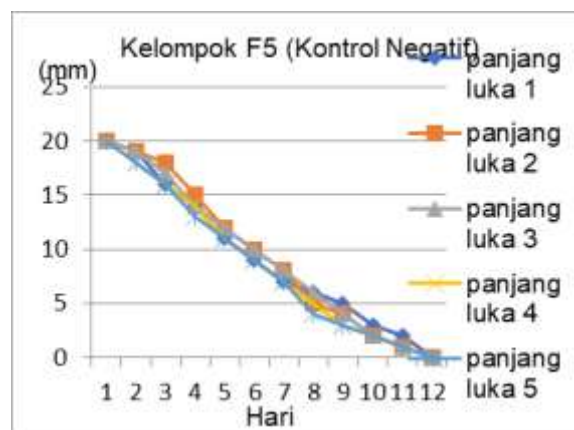
Grafik 4.4 penyusutan luka sayat pada tikus dengan formula 30 %



Grafik 4.5 penyusutan luka sayat pada tikus dengan kontrol positif



Grafik 4.6 penyusutan luka sayat pada tikus dengan kontrol negatif



4. PEMBAHASAN

1. Evaluasi Ekstrak Kental

Ekstrak kental yang di dapat menggunakan metode maserasi dengan pelarut etanol 96% menghasilkan sebanyak 110 gram. Ekstrak kental berwarna hijau kecoklatan, mempunyai bau khas herba patah tulang. Ekstrak etanol patah tulang yang diperoleh rendemen ekstrak sebanyak 4,4%. Pada penelitian (Melina, 2014) menunjukkan warna ekstrak Herba Patah Tulang berwarna hijau kehitaman dengan menggunakan pelarut aseton karena pelarut aseton memiliki tingkat kepolaran yang tinggi yang dapat menarik lebih banyak senyawa aktif, berbeda dengan tingkat kepolaran warna ekstrak kental yang lebih pekat daripada ekstrak kental etanol²⁰.

Pemilihan pelarut sedikit mempengaruhi warna ekstrak kental yang diperoleh, tetapi tidak menghilangkan senyawa aktif dalam ekstrak kental Herba Patah Tulang. Hal ini dibuktikan dari pengujian skrinning fitokimia.

2. Skrinning Fitokimia

Pada pengujian skrinning fitokimia flavonoid dapat di lihat keberadaannya menggunakan Mg dan HCL pekat, senyawa flavonoid dapat menghasilkan larutan berwarna jingga dan positif mengandung flavonoid. Pengujian senyawa tanin menggunakan FeCl₃ dengan menunjukkan warna ekstrak berubah menjadi biru kehitaman dan positif mengandung tanin. Pengujian ini dikuatkan pada penelitian (Wulan, 2017) menunjukkan bahwa ekstrak

3. Hasil Evaluasi Uji Penyembuhan Luka Sayat

a. Berat Badan Hewan Uji

Penelitian ini menggunakan hewan uji tikus jantan putih dengan berat badan sekitar 201 – 248 gram dan memiliki rata-rata seberat 223.12 gram. Berat badan ini sesuai dengan penelitian (Hadi, 2016) yang menggunakan hewan uji tikus jantan putih dengan berat badan 155 – 250 gram. Pengujian berat badan tikus menggunakan Uji Shapiro-wilk pada kelompok ekstrak 10% $p = 0,979$ ($p > 0,05$), kelompok ekstrak 20% $p = 0,596$ ($p > 0,05$), kelompok ekstrak 30% $p = 0,983$ ($p > 0,05$), kelompok kontrol positif $p = 0,804$ ($p > 0,05$), kelompok kontrol negatif $p = 0,741$ ($p > 0,05$), data yang diperoleh terdistribusi normal yang kemudian dilanjutkan dengan uji Test of Homogeneity of Variance untuk mengetahui data mempengaruhi hasil.

b. Waktu Penyembuhan

Penelitian uji efektivitas penyembuhan luka sayat didasarkan pada pengecilan ukuran panjang luka sayat. Pada hari perlukaan, pisau digoreskan pada epidermis punggung tikus hingga membentuk luka sayat dengan kedalaman sekitar 0,2 cm. Pada saat luka terbentuk, terlihat perdarahan akibat pembuluh darah yang rusak atau tersayat, sesuai dengan teori menurut Djuanda (2013) bahwa pada lapisan dermis terdapat pars papilare yang merupakan bagian menonjol ke epidermis, berisi serabut saraf dan pembuluh darah²³. Perdarahan tersebut tidak berlangsung lama karena adanya mekanisme fisiologis tubuh untuk menghentikan perdarahan. Hal ini sesuai dengan teori yang dikemukakan Sjamsuhidajat (2010) bahwa setelah terjadinya perdarahan trombosit akan keluar dari pembuluh darah dan bersama jala fibrin akan melekat hingga sama-sama membentuk mekanisme pembekuan darah²⁴.

Gambaran secara makroskopis yang terlihat setelah pembuatan luka sayat pada punggung tikus yaitu terjadi kemerahan di area tepi luka, tikus terlihat menggaruk-garuk dan menggigit area luka sayat tersebut. Gambaran tersebut menjelaskan teori yang dikemukakan Sjamsuhidajat (2010) bahwa luka sayat mengalami reaksi inflamasi yang ditandai dengan warna kemerahan (rubor) karena kapiler melebar²⁴. Ekstrak Herba Patah Tulang mengandung flavonoid sebagai anti inflamasi atau anti peradangan untuk mengatasi kulit kemerahan akibat luka sayat, flavonoid juga sebagai anti bakteri untuk tidak memperburuk kondisi luka²⁵. Tujuan yang hendak dicapai adalah menghentikan perdarahan dan membersihkan area luka dari benda asing, sel-sel mati dan bakteri untuk mempersiapkan dimulainya proses penyembuhan. Pada awal fase ini, kerusakan pembuluh darah akan menyebabkan keluarnya platelet yang berfungsi hemostasis yaitu gabungan segala cara yang dilakukan tubuh untuk melindungi diri dari proses pendarahan. Platelet akan menutupi vaskuler yang terbuka (clot) yang mengakibatkan pembuluh darah kapiler vasokonstriksi atau memperkecil saluran pembuluh darah, selanjutnya terjadi penempelan endotel yang akan menutup pembuluh darah²⁶. Ekstrak Herba Patah Tulang juga mengandung tanin sebagai adstringensia atau penciutan pori-pori dan sebagai menghentikan pendarahan ringan, fungsi tersebut sangat membantu dalam penyembuhan luka sayat²⁷.

Pada 25 hewan uji yang digunakan, tikus mengalami eritema atau kemerahan hanya pada hari pertama dan tidak mengalami pembengkakan pada kulit. Menurut Argamula (2008), warna merah pada luka tikus merupakan hasil dari suatu peradangan terhadap luka. Reaksi ini berupa vasokonstriksi dari pembuluh darah yang segera diikuti oleh vasodilatasi atau pelebaran pembuluh darah yang menyebabkan peningkatan aliran darah yang disertai kulit kemerahan. Adanya gumpalan darah merupakan reaksi platelet yang teraktivasi dan protein fibrinogen yang banyak dikeluarkan oleh pembuluh darah. Platelet

akan teraktivasi untuk membentuk benang-benang fibrin yang akan menghentikan hemoraghi atau rusaknya salah satu arteri dan akan terlihat berupa gumpalan darah²⁶.

Perawatan luka sayat pada tikus dengan cara mengoleskan krim ekstrak etanol Herba Patah Tulang 2x sehari dan diberi pakan jagung 2x sehari sebanyak 22,3 gram 2x sehari. Menurut AAK Bogor (1993) kandungan standart nutrisi/zat makanan pada biji jagung yaitu : kadar air (11,40 %), putih telur (0,09 %), lemak (4,72 %), karbohidrat (71,35 %), serat kasar (2,4 %), mineral (1,40 %), dan protein (0,11 %).²⁸ Protein diperlukan untuk proses penyembuhan luka dan untuk membangun kembali berbagai jaringan tubuh. Sumber protein dapat diperoleh dari protein hewani dan nabati. Protein hewani adalah protein yang sempurna karena mengandung asam amino esensial lengkap, sedangkan protein nabati adalah protein yang tidak sempurna karena tidak mengandung asam amino esensial atau jika mengandung asam amino esensial kadarnya sangat rendah sehingga tidak bisa menjamin berbagai kebutuhan pertumbuhan jaringan baru pada tubuh.

Waktu penyembuhan yang dibutuhkan luka sayat tikus jantan putih pada kelompok ekstrak 10% selama 11 hari, kelompok ekstrak 20% lebih cepat dari konsentrasi 10% yaitu 9 hari, kelompok ekstrak 30% dan kelompok kontrol positif lebih cepat dari konsentrasi 20% 7 hari, dan kelompok control negative 12 hari merupakan hasil paling lama dari 4 kelompok sebelumnya. Konsentrasi yang efektif pada penelitian ini menggunakan konsentrasi 30%, karena waktu penyembuhannya paling cepat yaitu 7 hari. Penelitian ini diuji homogenitasnya menggunakan uji Test of Homogeneity of Variance didapatkan hasil signifikansi $0,057 > 0,05$, maka hasil yang di dapat adalah homogen yang menandakan bahwa krim ekstrak Herba Patah Tulang mempengaruhi waktu penyembuhan luka sayat pada hewan uji. Penyembuhan luka sayat pada tikus ditandai dengan mengelupasnya keropeng yang menandakan pertumbuhan sel baru dibuktikan oleh Argamula (2008), mengatakan bahwa proses luka menutup setelah luka mengalami proses lepasnya keropeng. Hal ini menandakan sudah terjadi pertumbuhan sel-sel baru dengan merapatnya tepi luka. Proses keropeng terlepas dimana jaringan dibawahnya sudah kering dan tepi-tepi luka mulai tertarik ke tengah²⁴.

Pada uji normalitas menggunakan Shapiro-Wilk hasil yang didapat menunjukkan bahwa data tersebut normal, yang kemudian dilanjutkan dengan uji Test of Homogeneity of Variance yaitu uji untuk mengetahui bahwa krim ekstrak etanol Herba Patah Tulang mempengaruhi proses waktu penyembuhan luka sayat pada tikus jantan putih. Hasil tersebut diuji menggunakan One Way Anova mendapatkan hasil signifikan 0.004 ($p < 0.05$) yang menunjukkan bahwa varian data yang diperoleh bermakna untuk waktu penyembuhan luka sayat.

5. Kesimpulan

Kesimpulan

Berdasarkan data hasil pengujian dan pengamatan, dapat disimpulkan bahwa uji efektifitas sediaan krim ekstrak etanol Herba Patah Tulang (*Euphorbia tirucalli* L.) terhadap penyembuhan luka sayat tikus jantan putih (Wistar) yaitu :

1. Dapat disimpulkan bahwa konsentrasi yang efektif pada penelitian ini menggunakan konsentrasi 30%, karena waktu penyembuhannya paling cepat yaitu 7 hari.
2. Dapat disimpulkan bahwa sediaan krim ekstrak etanol Herba Patah Tulang mempengaruhi waktu penyembuhan luka sayat tikus jantan putih.

Referensi

- [1] Wasito, Hendri. (2011). *Obat Tradisional Kekayaan Indonesia*. Graha Ilmu : Yogyakarta.
- [2] Julianus K, Diah IDA, Supratman T, Harwiyadin K, Yermias K, Syamsir S dan Moody CK. (2011). *Tumbuhan Obat Tradisional Di Sulawesi Utara Jilid 1*. Manado. ISBN: 978-602-98144-1-5.
- [3] Upadhyay B, Singh K, Kumar A. (2010). Ethno-medical, Phytochemical and Antimicrobial Studies of *Euphorbia tirucalli* L. *Journal of Phytology*, 2 (4):65-77.
- [4] Kemenkes RI. (2013). *Riset Kesehatan Dasar*. Badan Penelitian Dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI, 47-49.
- [5] Sundaramurthi D, Krishnan U, Sethuraman S. (2014). Electrospun Nanofibers as Scaffolds for Skin Tissue Engineering. *Polymer Reviews*, 54:348-376.
- [6] Malole, M. B. M. dan C. S. Pramono. (1989). *Penggunaan Hewan-hewan Percobaan Laboratorium*. Departemen Pendidikan dan Kebudayaan. Direktorat Jendral Pendidikan Tinggi Pusat Antar Universitas Bioteknologi. Institut Pertanian Bogor, Bogor.
- [7] Priyambodo S. (2003). *Pengendalian Hama Tikus Terpadu*. Ed ke-3. Jakarta: Penebar Swadaya.
- [8] Setiawati, w. R. (n.d.). (2008). *Tumbuhan Bahan Pestisida Nabati dan Cara Pembuatannya Untuk Pengendalian Organisme Pengganggu Tumbuhan (OPT)*. Balai Penelitian Tanaman Sayuran, Bandung.
- [9] Wal, a. W. (2013). Medicinal Value of *Euphorbia tirucalli*. *International Journal of Pharmaceutical and Biological*, 31-40.
- [10] Absor, U. (2006). *Aktivitas Antibakteri Ranting Patah Tulang (Euphorbia tirucalli Linn)*. Skripsi/Tugas Akhir. Bogor: Institut Pertanian Bogor.
- [11] Setyoadi dan Sartika DD. (2010). Efek Lumatan Daun Dewa (*Gynura segetum*) Dalam Memperpendek Waktu Penyembuhan Luka Bersih Pada Tikus Putih. *Jurnal Keperawatan Soedirman (The Soedirman Journal of Nursing)* 5 (3).
- [12] Meloreis, P.R.D., Silva, B.M.S.D., Silva-Junior, N.J.D., Elves, M.M., Neves, R.A., Mrue, F., and Araujo, L.A.D. (2015). Effects Of Topical Treatment With *Euphorbia Tirucalli* Latex On The Survival And Intestinal Adhesions In Rats With Experimental Peritonitis. *Original Article ABCD Arq Bras Cir Dig*. 28 (4) : 243-2.
- [13] Marrakchi, S., Turki, H., and Fehri, B. (2009). Anti-inflammatory Effect Induced By *Euphorbia tirucalli* Latex. *Journal Trade Science Inc*. 5 (1) : 29-30.
- [14] Toana, M.H. and Nasir, B. (2010). *Studi Bioaktif Dan Isolasi Senyawa Bioaktif Tumbuhan Euphorbia tirucalli (Euphorbiaceae) Sebagai Insektisida Botani Alternatif*. *Journal Agroland*. 17 (1): 47-55.
- [15] Sugiyono, 2010. *Metode Penelitian Kuantitatif Kualitatif dan R&D*. Bandung: Alfabeta
- [16] Al-Muqsith, AM. (2015). *Luka (Vulnus)*. Fakultas Kedokteran. Universitas Malikussaleh.
- [17] Sugiyono. (2009). *Metode Penelitian Pendidikan (Pendekatan kuantitatif, kualitatif, R&D)*. Bandung: Alfabeta.
- [18] Sugiyono. (2011). *Metode Penelitian Kuantitatif, Kualitatif dan R&D*. Bandung: Alfabeta
- [19] Sugiyono, 2010. *Metode Penelitian Kuantitatif Kualitatif dan R&D*. Bandung: Alfabeta
- [19] Federer, WT. (1967). *Experimental design, theory and application*. Oxford and IBH Publ. Co. New Delhi, Ramsey SC, Galeano.

- [20] Melina, S.C., Kianto Admojo. Potensi antimikroba krim ekstrak ranting patah tulang (*Euphorbia tirucalli* L) terhadap *Propionibacterium acnes* ATCC 11872 dan *Candida albicans* ATCC 24433. 2014. Fakultas Farmasi, Universitas Santana Dharma Yogyakarta. hlm.64-71.
- [21] Wulan Agustina., Nurhamidah., Dewi Handayani., 2017. Skrining Fitokimia Dan Aktivitas Antioksidasi Beberapa Fraksi Dari Kulit Batang Jarak., jurusan PMIPA FKIP, Universitas Bengkulu., halaman.117-122.
- [22] Hadi Oktafiano., Husnil Kadri., Dian Pertiwi., 2016. Perbedaan Kadar Glkosa Darah Antara Tikus Putih (*Rattus Novergicus*) yang Mendapat Asupan Susu Sapi dan Susu Kambing Segar., Universitas Andalas. Padang., Hal 5
- [23] Djuanda A., 2013. Anatomi dan Faal Kulit. Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin Edisi keenam. Hal.3-8. Balai Penerbit FKUI. Jakarta.
- [24] Sjamsuhidajat R, 2010. Buku Ajar Ilmu Bedah. Edisi ketiga. Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta.
- [25] Kristanti, Alfinda Novi. (2008). Buku Ajar Fitokimia. Surabaya: Universitas Airlangga Press.
- [26] Argamula G. 2008. Aktivitas Sediaan Salep Batang Pohon Pisang Ambon (*Musa paradisiaca* var *sapientum*) Dalam Proses Penyembuhan Luka Pada Mencit (*Mus musculus albinus*) (Skripsi). Bogor: Fakultas Kedokteran Hewan Institusi Pertanian Bogor.
- [27] Wijaya, B.A., Citraningtyas, G., Wehantouw, F. (2014). Potensi Ekstrak Etanol Tangkai Daun Talas (*Colocasia esculenta* [L]) Sebagai Alternatif Obat Luka Pada Kulit Kelinci (*Oryctolagus cuniculus*). Jurnal Ilmiah Farmasi – UNSRAT Vol. 3 No. 3.