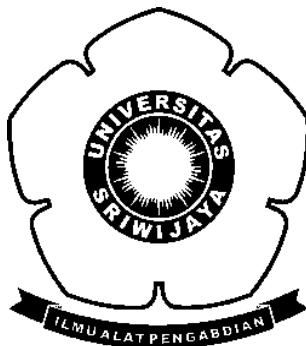


**UJI AKTIVITAS PENYEMBUHAN LUKA TERBUKA SEDIAAN SPRAY- GEL
EKSTRAK ETANOL DAUN KENIKIR (*Cosmos caudatus Kunth.*) PADA TIKUS
PUTIH JANTAN GALUR SPRAGUE DAWLEY**

SKRIPSI

**Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi (S.Farm.)
di bidang studi Farmasi pada Fakultas MIPA**



Oleh:

**INTAN SANJAYA
08061281823027**

JURUSAN FARMASI

**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS SRIWIJAYA**

2022

HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL

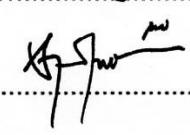
Judul Makalah Hasil : Uji Aktivitas Penyembuhan Luka Terbuka Sediaan *Spray Gel* Ekstrak Etanol Daun Kenikir (*Cosmos caudatus Kunth.*) Pada Tikus Putih Jantan Galur *Sprague Dawley*.

Nama Mahasiswa : Intan Sanjaya
NIM : 08061281823027
Jurusan : FARMASI

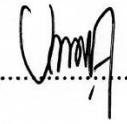
Telah dipertahankan dihadapan Pembimbing dan Pembahas pada Seminar Hasil di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 2 Juni 2022 serta telah saya perbaiki, diperiksa, dan disetujui dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 2 Juni 2022

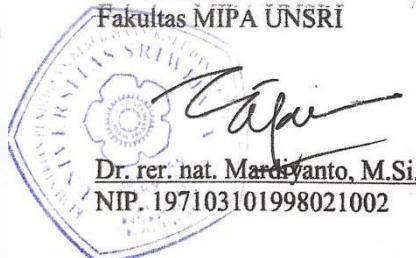
Dosen Pembimbing :

1. apt. Herlina, M.Kes. (.....) 
NIP. 197107031998022001
2. apt. Dina Permata Wijaya, M.Si. (.....) 
NIP. 199201182019032023

Dosen Pembahas :

1. apt. Elsa Fitria Apriani, M.Fam. (.....) 
NIP. 199204142019032031
2. apt. Vitri Agustiarini, M.Farm. (.....) 
NIP. 199308162019032025

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA UNSRI



HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

Judul Makalah Hasil : Uji Aktivitas Penyembuhan Luka Terbuka Sediaan *Spray Gel* Ekstrak Etanol Daun Kenikir (*Cosmos caudatus Kunth.*) Pada Tikus Putih Jantan Galur *Sprague Dawley*.

Nama Mahasiswa : Intan Sanjaya
NIM : 08061281823027
Jurusan : FARMASI

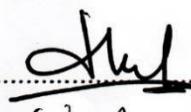
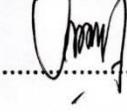
Telah dipertahankan dihadapan Pembimbing dan Pembahas pada Sidang Ujian Skripsi di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 21 Juni 2022 serta telah saya perbaiki, diperiksa, dan disetujui dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 21 Juni 2022

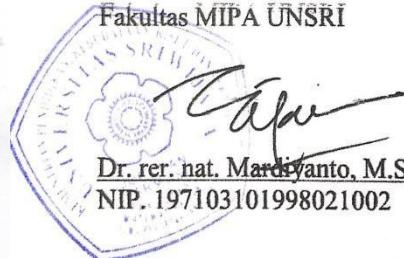
Dosen Pembimbing :

1. apt. Herlina, M.Kes. (.....) 
NIP. 197107031998022001
2. apt. Dina Permata Wijaya, M.Si. (.....) 
NIP. 199201182019032023

Dosen Pembahas :

1. apt. Elsa Fitria Apriani, M.Fam. (.....) 
NIP. 199204142019032031
2. apt. Vitri Agustiarini, M.Farm. (.....) 
NIP. 199308162019032025

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA UNSRI



Dr. rer. nat. Mardiyanto, M.Si., Apt
NIP. 197103101998021002

HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama Mahasiswa : Intan Sanjaya

NIM 08061281823027

Fakultas/Jurusan : MIPA/Farmasi

Menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri dan karya ilmiah ini belum pernah diajukan sebagai pemenuhan persyaratan untuk memperoleh gelar kesarjanaan strata satu (S1) dari Universitas Sriwijaya maupun perguruan tinggi lain. Semua informasi yang dimuat dalam skripsi ini berasal dari penulis lain baik yang dipublikasikan atau tidak telah diberikan penghargaan dengan mengutip nama sumber penulis secara benar. Semua isi dari skripsi ini sepenuhnya menjadi tanggung jawab saya sebagai penulis.

Demikianlah surat pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Indralaya, 31 Juni 2022

Penulis,



Intan Sanjaya
NIM. 08061281823027



HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

Sebagai civitas akademik Universitas Sriwijaya, yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama Mahasiswa : Intan Sanjaya
NIM : 08061281823027
Fakultas/Jurusan : MIPA/Farmasi
Jenis Karya : Skripsi

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Sriwijaya “hak bebas royalti non-ekslusif (*non-exclusively royalty-free right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul “Uji Aktivitas Penyembuhan Luka Terbuka Sediaan *Spray Gel* Ekstrak Etanol Daun Kenikir (*Cosmos caudatus Kunth.*) Pada Tikus Putih Jantan Galur *Sprague Dawley*.” beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan hak bebas royalti non ekslusif ini, Universitas Sriwijaya berhak menyimpan, mengalih media/memformat, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir atau skripsi saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik hak cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya.

Indralaya, 31 Juni 2022

Penulis,



Intan Sanjaya

NIM. 08061281823027

HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTO

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

(Dengan menyebut nama Allah yang Maha Pengasih lagi Maha Penyayang)

أَوَلَمْ يَرَ أَرَادَ
مَرْءَةٌ لِّمَنْ كُنْ
كَذَّابٌ فَلَمْ يَعْلَمْ

“Sesungguhnya urusan-Nya apabila Dia menghendaki sesuatu Dia hanya berkata
kepadanya, "Jadilah!" Maka jadilah sesuatu itu “

(Q.S Yasin : 82)

لِلَّهِ يُكْفَلُ وَمَا هُوَ بِغَافِلٍ
لَّا فَلَكَ الْكُفَلُ

“Allah tidak membebani seseorang melainkan sesuai dengan kesanggupannya”

(Q.S. Al-Baqarah : 286)

“Kamu tidak perlu menjadi luar biasa untuk memulai, tapi kamu harus memulai
untuk menjadi luar biasa”

“Kamu tidak bisa kembali dan mengubah awal saat kamu memulainya, tapi kamu
bisa memulainya lagi dari mana kamu berada sekarang dan ubah akhirnya”

“Kita harus berarti untuk diri kita sendiri dulu sebelum kita menjadi orang yang
berharga bagi orang lain”

“Kesuksesan dan kebahagiaan terletak pada diri sendiri. Tetaplah berbahagia, dan
kebahagiaanmu dan kamu akan membentuk sebuah karakter kuat melawan
kesulitan”

Motto:

Hidup mengalir, tapi jangan sampai terbawa arus. Jadilah Authentic.

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur kepada allah SWT yang telah melimpahkan rahmat dan berkat sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi yang berjudul “Uji Aktivitas Penyembuhan Luka Terbuka Sediaan Spray Gel Ekstrak Etanol Daun Kenikir (*Cosmos caudatus Kunth.*) Pada Tikus Putih Jantan Galur *Sprague Dawley*” Penyusunan skripsi ini dilakukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana Farmasi (S.Farm) pada Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya.

Peneliti menyadari dalam penelitian dan penyusunan skripsi ini tentu tidak lepas dari bantuan, bimbingan, serta dukungan dari berbagai pihak. Oleh sebab itu, pada kesempatan ini dengan segala kerendahan hati penulis menyampaikan terima kasih sebesar-besarnya kepada :

1. Allah SWT berkat izin dan kehendak-Nya penulis dapat menyelesaikan studi ini.
2. Alm. Mama dan alm. Papa yang telah membeberikan cinta dan kasih sayang yang begitu luar biasa kepada saya.
3. Seluruh keluarga besar, terutama untuk kakak saya Sinar Jutawan Jaya, ayuk Kuntum Trirahmadaranti, Rafif gemoyy, dan nenek yang selalu memberikan support yang luar biasa dan selalu menghadirkan semangat baru di setiap harinya.
4. Bapak Prof. Dr. Ir. H. Anis Saggaf, MSCE., selaku Rektor Universitas Sriwijaya, Bapak Hermansyah, S.Si., M.Si.,PhD. selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam.
5. Bapak Dr.rer.nat Mardiyanto, M.Si., Apt., selaku Ketua Jurusan Farmasi.
6. Ibu apt. Herlina, M.Kes. dan ibu apt. Dina Permata Wijaya, M.Si. selaku dosen pembimbing yang telah meluangkan waktu, memberikan bimbingan dengan sangat sabar, serta saran dan nasihatnya dalam membantu penulis menyelesaikan penelitian hingga sidang sarjana.
7. Ibu apt. Elsa Fitria Apriani, M.Farm. dan ibu apt. Vitri Agustiarini, M.Farm. selaku selaku dosen pembahas dan penguji terima kasih atas

saran yang telah diberikan kepada penulis selama penyusunan skripsi ini.

8. Ibu apt. Dina Permata Wijaya, M.Si. selaku dosen pembimbing akademik atas semua dukungan dan nasihat yang telah diberikan kepada penulis dari awal masuk sebagai mahasiswa farmasi, proses perkuliahan hingga penyusunan skripsi ini selesai.
9. Kepada semua dosen-dosen Jurusan Farmasi, Ibu Herlina, M.Kes., Apt.; Ibu Dr. Hj. Budi Untari, M.Si., Apt.; Ibu Fitrya, M.Si., Apt.; Ibu Indah Solihah, M.Sc., Apt. ; Ibu Rennie Puspa Novita, M.Farm.Klin., Apt. ; Ibu Laida Neti Mulyani, M.Si.; Bapak Adik Ahmadi, S.Farm., M.Si., Apt.; ibu Viva Starlista, M.Farm. Sci., Apt. dan Ibu Annisa Amriani, S. M.Farm, Apt. dan Bapak Shaum yang telah memberikan pengetahuan, wawasan, dan bantuan dalam studi selama perkuliahan.
10. Seluruh staf (Kak Ria dan Kak Erwin) dan analis laboratorium (Kak Tawan, Kak Erwin, Kak Fit, Kak Isti, dan Kak Fitri) Jurusan Farmasi FMIPA Universitas Sriwijaya yang telah banyak memberikan bantuan sehingga penulis bisa menyelesaikan studi tanpa hambatan.
11. Kepada Halimah dan Venny, yang telah menjadi partner penelitian sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian ini dengan baik.
12. Kepada sobat Jos Gandos (Kamalia, Keket, Irma, Hani, Mutiara, Venny, Novan, Andre, Anas, Khalis) yang telah banyak membantu dan memberikan masukan serta support untuk menyelesaikan skripsi ini.
13. Teman-teman yang seperjuangan Farmasi 2018 A, kepada Anjas dan Fito yang banyak membantu selama masa perkuliahan serta seluruh mahasiswa farmasi angkatan 2016, 2017, 2018, 2019, 2020, 2021.
14. Himpunan Keluarga Mahasiswa farmasi Universitas Sriwijaya (HKMF UNSRI) sebagai rumah pertama saat bergabung dalam Famasi Unsri yang memberikan ilmu berorganisasi.
15. Seseorang yang menemani hampir setengah perjalanan skripsi ini di buat, dia yang selalu mendengar seluruh keluhan saya dengan kesabarannya dan selalu memberikan kekuatan di titik terendah dalam hidup saya. Irawan S.

Semoga Allah SWT memberikan balasan yang berlipat ganda kepada semua pihak yang telah memberikan bantuan. Penulis sangat berharap kritik dan saran yang membangun dari pembaca untuk perbaikan selanjutnya. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi penulis dan seluruh pembaca.

Indralaya, 31 Juni 2022

Penulis,



Intan Sanjaya

NIM. 08061281823027

Study of Wound Healing of Ethanolic of Extract Kenikir's Leaves (*Cosmos caudatus Kunth.*) Spray Gel in White Males Rats Strain *Sprague Dawley*

**INTAN SANJAYA
08061281823027**

ABSTRACT

Kenikir leaves (*Cosmos caudatus Kunth.*) is a plant that contains many active compounds, such as flavonoids, saponins, and tannins that have anti-inflammatory, antioxidant, antibacterial potential and also accelerated the process of open wound healing. This study aims to determine the variations in the concentration of ethanolic extract of kenikir leaves that affect the characterization of spray gel preparations and affect the healing activity of open wounds. Variations in the concentration of extracts used in this study were 10%, 15%, 20%, and 25%. Spray gel preparation qualiy were analyzed which included organoleptic, homogeneity, viscosity, pH, adhesion, spraying patterns, pump delivery, washing ability and stability tests. Wound healing activity testing was carried out with 8 treatments, contained 4 rats for each group. It consisted of a positive control with Tekasol®, negative control, treatment group with concentration of 10%, 15%, 20%, 25%, 15% extract group and placebo. The activity test of the spray gel preparation on open wounds was carried out by presenting the gel preparation as much as one spray every 24 hours for 20 days. The test of the activity of the spray gel preparation against open wounds is carried out by observing the diameter of the wound on the 4th, 8th, 12th, 16th, 20th day and %recovery calculation. The data were analyzed using One Way ANOVA test to see the difference in the percentage of exhalation (%recovery) between groups. The results of the preparation characterization showed that all spray gel formulas fulfilled the requirements of the physical evaluation test of the spray gel. The results of the activity test showed that spray gels with extract concentrations of 25% gave the best %recovery was 100.00 ± 0.00 with the fastest healing time for 12 days. As for the preparation with an extract concentration of 10%, the preparation with the lowest %recovery was 97.613% for 21 days. Statistical analysis showed that the administration of spray gel preparations of ethanolic extract of kenikir leaves could accelerate the healing of open wounds, this was indicated by a significant difference ($p<0.05$) with negative control.

Keywords : *Cosmos caudatus Kunth*, open wound, spray gel, %recovery.

**Uji Aktivitas Penyembuhan Luka Terbuka Sediaan Spray Gel Ekstrak
Etanol Daun Kenikir (*Cosmos caudatus Kunth.*) pada Tikus Putih Jantan
Galur Sprague Dawley**

**INTAN SANJAYA
08061281823027**

ABSTRAK

Daun kenikir (*Cosmos caudatus Kunth.*) merupakan tanaman yang banyak mengandung senyawa aktif berupa flavonoid, saponin, dan tanin yang memiliki potensi antiinflamasi, antioksidan, antibakteri dan mempercepat penyembuhan luka terbuka. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui variasi konsentrasi ekstrak etanol daun kenikir dapat mempengaruhi karakteristik sediaan *spray gel* dan mempengaruhi aktivitas penyembuhan luka terbuka. Variasi konsentrasi ekstrak yang digunakan dalam penelitian ini yaitu 10%, 15%, 20% dan 25%. Uji kualitas sediaan yang dilakukan meliputi uji organoleptis, homogenitas, viskositas, pH, daya lekat, pola penyemprotan, *pump delivery*, daya tercuci dan uji stabilitas. Pengujian aktivitas penyembuhan luka dilakukan dengan 8 kelompok perlakuan yang masing-masing terdapat 4 tikus untuk setiap kelompok. Terdiri dari kontrol positif dengan Tekasol®, kontrol negatif, kelompok perlakuan sediaan dengan konsentrasi 10%, 15%, 20%, 25%, kelompok ekstrak 15%, dan kelompok *placebo*. Uji aktivitas sediaan *spray gel* terhadap luka terbuka dilakukan dengan pemberian sediaan *spray gel* sebanyak satu semprotan setiap 24 jam sekali selama 20 hari. Pengamatan diameter luka dilakukan pada hari ke-4, 8, 12, 16, 20 dan dilakukan perhitungan %recovery. Data dianalisis menggunakan uji *One Way ANOVA* untuk melihat perbedaan persentase penyembuhan (%recovery) antar kelompok. Hasil karakterisasi sediaan menunjukkan semua formula *spray gel* memenuhi persyaratan uji evaluasi fisik *spray gel*. Hasil pengujian aktivitas menunjukkan bahwa *spray gel* dengan konsentrasi ekstrak 25% memberikan nilai %recovery paling baik sebesar $100,00 \pm 0,00$ dengan waktu penyembuhan tercepat selama 12 hari. Sedangkan untuk sediaan dengan konsentrasi ekstrak 10% merupakan sediaan dengan %recovery terendah yaitu 97,613% dalam waktu 21 hari. Analisis statistik menunjukkan pemberian sediaan spray gel ekstrak etanol daun kenikir dapat mempercepat penyembuhan luka terbuka hal ini ditunjukkan dengan adanya perbedaan yang signifikan ($p<0,05$) dengan kontrol negatif.

**Kata kunci : *Cosmos caudatus Kunth*, luka terbuka, sediaan *spray gel*,
%recovery**

DAFTAR ISI

Halaman

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH HASIL PENELITIAN	ii
HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI.....	iii
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH.....	iv
HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS	v
HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTO	vi
KATA PENGANTAR	vii
ABSTRACT	x
ABSTRAK	xi
DAFTAR ISI.....	xii
DAFTAR GAMBAR	xvi
DAFTAR TABEL.....	xvii
DAFTAR LAMPIRAN	xviii
DAFTAR ISTILAH	xix
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	5
1.2. Rumusan Masalah.....	5
1.3. Tujuan Penelitian	5
1.4. Manfaat Penelitian	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	7
2.1. Tumbuhan Kenikir (<i>Cosmos caudatus Kunth.</i>)	7
2.1.1. Klasifikasi.....	7
2.1.2. Morfologi.....	8
2.1.3. Kandungan Kimia.....	8
2.1.3.1. Flavonoid.....	9
2.1.3.2. Saponin	10
2.1.3.3. Tanin.....	11
2.1.4. Manfaat.....	12
2.1.4.1. Manfaat Antioksidan	12
2.1.4.2. Manfaat Antiinflamasi	14
2.1.4.3. Manfaat Antibakteri.....	15
2.1.4.4. Manfaat Penyembuhan Luka	16
2.2. Ekstraksi.....	17
2.3. Anatomi Kulit	18
2.3.1. Epidermis.....	19
2.3.2. Dermis	20

2.3.3. Hipodermis (Subkutis)	20
2.4. Luka	21
2.4.1. Jenis-jenis Luka.....	21
2.4.2. Proses Penyembuhan Luka.....	24
2.4.2.1. Fase Hemostatis dan Inflamasi	24
2.4.2.2. Fase Proliferasi	26
2.4.2.3. Fase Remodeling	27
2.5. Gel.....	28
2.6. <i>Spray Gel</i>	29
2.6.1. Definisi	29
2.6.2. Karakteristik <i>Spray Gel</i>	29
2.6.3. Formulasi <i>Spray Gel</i>	30
2.7. Monografi Bahan	31
2.7.1. Carbopol 940 [®]	31
2.7.2. Trietanolamine (TEA)	33
2.7.3. Propilen Glikol	33
2.7.4. Propil Paraben	34
2.7.5. Metil Paraben	35
2.7.6. Dimetil Sulfoksida (DMSO)	35
2.8. Hewan Uji	36
2.9. Tekasol.....	37
BAB III MEDOLOGI PENELITIAN	39
3.1 Waktu dan tempat	39
3.2. Alat dan Bahan.....	39
3.2.1. Alat	39
3.2.1.Bahan.....	39
3.3. Prosedur Penelitian	40
3.3.1 Persiapan dan Pembuatan Sampel.....	40
3.3.2. Karakterisasi Ekstrak.....	41
3.3.2.1. Kadar Sari Larut Air dan Larut etanol.....	41
3.3.2.2. Penentuan Kadar Air	42
3.3.2.3. Penentuan Kadar Abu Total	42
3.3.2.4. Penentuan kadar Abu Tidak Larut Asam	42
3.3.2.5. Identifikasi Flavonoid dengan KLT	43
3.3.2.6. Uji Cemaran Mikroba	43
3.3.2.7. Cemaran Logam Berat.....	44
3.4. Formulasi Sediaan <i>Spray gel</i>	44
3.5. Pembuatan <i>Spray Gel</i>	45
3.6. Evaluasi Sediaan <i>Spray Gel</i>	46
3.6.1. Uji Organoleptis	46

3.6.2. Uji Homogenitas	46
3.6.3. Uji Viskositas.....	46
3.6.4. Uji Daya Lekat.....	46
3.6.5. Uji pH.....	47
3.6.6. Uji Daya Tercuci.....	47
3.6.7. Uji <i>Pump Delivery</i>	47
3.6.8. Uji Pola Penyemprotan	47
3.6.9. Uji Stabilitas.....	48
3.7. Persiapan Hewan Uji	48
3.8. Pemberian Perlakuan	48
3.8.1. Pengelompokan Hewan Uji	48
3.8.2. Pembuatan Luka Terbuka	49
3.9. Pengamatan Penyembuhan Luka Terbuka.....	50
3.10. Analisis Data.....	50
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	51
4.1. Identifikasi Tanaman	51
4.2. Hasil Persiapan Sampel dan Ekstraksi.....	51
4.3. Hasil Karakterisasi Ekstrak.....	54
4.3.1. Kadar Sari Larut Air dan Kadar Sari Larut Etanol.....	55
4.3.2. Penentuan Kadar Air	56
4.3.3. Penentuan Kadar Abu Total	56
4.3.4. Penentuan kadar Abu Tidak Larut Asam	57
4.3.5. Uji Cemaran Mikroba.....	57
4.3.6. Uji Cemaran Logam Berat	58
4.3.7. Identifikasi Flavonoid dengan KLT	59
4.4. Hasil Evaluasi Sediaan <i>Spray Gel</i>	60
4.4.1. Uji Organoleptis	60
4.4.2. Uji Homogenitas.....	60
4.4.3. Uji Viskositas	61
4.4.4. Uji Daya Lekat	63
4.4.5. Uji pH	64
4.4.6. Uji <i>Pump Delivery</i>	65
4.4.7. Uji Pola Penyemprotan.....	66
4.4.8. Uji Daya Tercuci	68
4.4.9. Uji Stabilitas	68
4.5. Pengamatan Penyembuhan Luka Terbuka.....	70
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	80
5.1. Kesimpulan	80
5.2. Saran	81
DAFTAR PUSTAKA	80

LAMPIRAN	91
DAFTAR RIWAYAT HIDUP.....	137

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1.	Kompisisi Daun Kenikir (<i>Cosmos caudatus Kunth.</i>).....
Tabel 2.	Formula <i>Spray Gel</i>
Tabel 3.	Pemberian Bahan Uji
Tabel 4.	Hasil Karakterisasi Ekstrak Etanol Daun Kenikir.....
Tabel 5.	Karakteristik organoleptik <i>spray gel</i>
Tabel 6.	Karakteristik homogenitas <i>spray gel</i>
Tabel 7.	Karakteristik viskositas sediaan <i>spray gel</i>
Tabel 8.	Karakteristik daya lekat
Tabel 9.	Karakteristik pH sediaan <i>spray gel</i>
Tabel 10.	Karakteristik <i>pump delivery</i> sediaan <i>spray gel</i>
Tabel 11.	Karakteristik pola penyemprotan sediaan <i>spray gel</i>
Tabel 12.	Karakteristik daya tercuci sediaan <i>spray gel</i>
Tabel 13.	Karakteristik sediaan setelah pengujian stabilitas.....
Tabel 14.	Hasil Rata-rata penyembuhan luka (% <i>Recovery</i>)

DAFTAR GAMBAR

Halaman

Gambar 1. Daun kenikir (<i>Cosmos caudatus Kunth.</i>)	8
Gambar 2. Struktur Flavonoid.....	10
Gambar 3. Struktur Kuersetin	10
Gambar 4. (a) Struktur Saponin Steroid (b) Saponin Triterpenoid	11
Gambar 5. Struktur Tanin	12
Gambar 6. Anatomi Kulit.....	19
Gambar 7. Struktur Carbopol 940 [®]	31
Gambar 8. Struktur Trietanolamine (TEA).....	33
Gambar 9. Struktur Propilen Glikol.....	33
Gambar 10. Struktur Metil Paraben	34
Gambar 11. Struktur Propil Paraben	35
Gambar 12. Struktur Dimetil Sulfoksida (DMSO)	35
Gambar 13. Krim Tekasol [®]	38
Gambar 14. (a) Hasil Maserasi (b) Hasil Evaporasi	54
Gambar 15. Hasil Identifikasi KLT Senyawa Flavonoid	59
Gambar 16. Grafik presentase penyembuhan luka terbuka	73

DAFTAR LAMPIRAN

Halaman

Lampiran 1.	Skema Kerja Umum	91
Lampiran 2.	Penyiapan Sampel dan Pembuatan ekstrak	92
Lampiran 3.	Pembuatan Luka	93
Lampiran 4.	Uji Aktivitas	94
Lampiran 5.	Perhitungan Dosis dan Formulasi.....	95
Lampiran 6.	Pembuatan Ekstrak Daun Kenikir	97
Lampiran 7.	Perhitungan Persentase Rendemen	98
Lampiran 8.	Karakterisasi Ekstrak	99
Lampiran 9.	Perhitungan ALT Ekstrak	102
Lampiran 10.	Hasil Uji Cemaran Logam	103
Lampiran 11.	Hasil Identifikasi Daun Kenikir.....	104
Lampiran 12.	Evaluasi Sediaan <i>Spray Gel</i>	105
Lampiran 13.	Surat Hewan Uji	107
Lampiran 14.	Surat Persetujuan Etik (<i>Ethical Approval</i>)	108
Lampiran 15.	Perhitungan Lama Penyembuhan Luka	109
Lampiran 16.	Diameter Luka Seluruh Kelompok Hewan Uji	110
Lampiran 17.	Gambar Pengamatan Luka.....	124
Lampiran 18.	Uji Normalitas Penyembuhan Luka Terbuka	126
Lampiran 19.	Hasil Analisa Statistik Penyembuhan Luka.....	127

DAFTAR ISTILAH

ANOVA	: <i>Analysis of Variance</i>
cm	: <i>Centimeter</i>
cps	: <i>Centipoise</i>
CV	: <i>Coefficient of Variation</i>
DMSO	: Dimetil Sulfoksida
gr	: Gram
Kg	: Kilogram
KLT	: Kromatografi Lapis Tipis
mm	: Milimol
mg	: Miligram
mL	: Mililiter
nm	: Nanometer
pH	: <i>Potential of Hydrogen</i>
ppm	: <i>Part per million</i>
<i>p-value</i>	: <i>Probability Value</i>
rpm	: Rotary per menit
TEA	: Trietanolamine

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Daun kenikir (*Cosmos caudatus Kunth.*) merupakan salah satu tanaman yang bisa dijadikan alternatif pengobatan yang efektif untuk penyembuhan luka. Daun kenikir (*Cosmos caudatus Kunth.*) memiliki banyak kandungan yang bermanfaat dan kaya akan antioksidan, karbohidrat, protein, mineral, vitamin, senyawa flavonoid, dan senyawa fenolik (Bunawan *et al*, 2014). Daun kenikir juga mengandung senyawa aktif berupa kuersetin, senyawa ini merupakan salah satu senyawa yang termasuk kedalam kelompok flavonoid yang bermanfaat sebagai antioksidan, antiinflamasi, sitoprotektif, neuroprotektif, vasoprotektif dan terdapat efek proliferasi. Studi sebelumnya juga ditemukan bahwa kuersetin meningkatkan aktivitas *myofibroblast* dan pertumbuhan sel epitel sehingga dapat mempercepat penyembuhan luka (Gopalakhrisnan *et al*, 2016).

Metabolit sekunder lain yang terkandung dalam daun kenikir yakni tanin, yang mengandung astrigen yang dapat menghentikan pendarahan pada luka. Senyawa metabolit sekunder berupa saponin juga terdapat pada daun kenikir. Kandungan saponin dapat mempercepat terjadinya proses *re-epitelisasi* jaringan epidermis dan terjadi proses infiltrasi sel-sel radang pada daerah yang terluka. Senyawa saponin dikenal dengan sebutan *grow factor* yang memiliki mekanisme merangsang terbentuknya sel-sel baru dengan pertumbuhan sel endotel pembuluh darah, otot polos pembuluh darah, dan fibroblast sehingga dapat memperbaiki dinding pembuluh darah yang terbuka (Novita Sari *et al*, 2019).

Luka merupakan keadaan dimana terjadi terputusnya atau kehilangan jaringan kulit yang menyatu, yang kemudian akan mengakibatkan terganggunya proses-proses normal pada kulit. Reaksi pada kulit yang akan muncul ketika terjadinya luka yaitu kehilangan fungsi organ, pendarahan dan pembekuan darah, kematian sel, kontaminasi bakteri, dan hilangnya respon stress simpatis. Luka terbuka adalah luka yang terjadi karena adanya robekan pada membran mukosa atau pada kulit yang disebabkan oleh trauma benda tumpul atau benda tajam, proses bedah dan luka tembak (Oktaviani *et al*, 2019).

Penyembuhan luka secara normal merupakan proses yang kompleks dan dinamis yang memerlukan koordinasi diantaranya pendarahan, koagulasi, respon inflamasi pada saat luka terbentuk, regenerasi migrasi, proliferasi jaringan ikat dan sel parenkim. Tahapan dalam proses penyembuhan luka melibatkan mediator inflamasi dan faktor pertumbuhan, interaksi sel-sel matriks ekstraseluler yang mengatur proliferasi, migrasi dan diferensiasi sel, peristiwa yang terlibat dengan epitelisasi, fibroplasia dan angiogenesis, kontraksi luka, dan perbaikan. Proses penyembuhan luka dibagi menjadi tiga fase yaitu koagulasi dan hemostasis, fase inflamasi, proliferasi, dan remodeling atau fase perubahan jaringan yang baru (Elnar *et al*, 2009).

Penelitian yang dilakukan oleh Laila Novitasari *dkk* (2019) tentang uji aktivitas penyembuhan luka sayat dari ekstrak etanol daun kenikir (*Cosmos caudatus Kunth.*) menyatakan bahwa pemberian ekstrak etanol daun kenikir memiliki rata-rata panjang penutupan luka yang baik, penelitian dilakukan dengan menggunakan 4 variasi konsentrasi ekstrak yaitu 10%, 15%, 20%, dan 25%.

Konsentrasi 15% merupakan konsentrasi dengan potensi efek penyembuhan luka terbaik dengan rerata waktu penutupan luka (%RD) yaitu 5,5 %.

Peningkatan efektivitas penyembuhan luka dengan menggunakan ekstrak etanol daun kenikir (*Cosmos caudatus Kunth.*) dapat dibuat kedalam bentuk sediaan *spray gel* (gel semprot). Sediaan *spray gel* memiliki keuntungan yaitu waktu kontak obat dengan luka relatif cukup lama, memiliki kesetabilan yang baik, lebih aman dengan tingkat kontaminasi rendah, penggunaan yang praktis, dan lebih sedikit berkontak dengan tangan (Shafira *et al*, 2015). Sediaan *spray gel* dapat meningkatkan penetrasi polimer pada luka sehingga zat aktif akan lebih efisien terserap. Formulasi sediaan *spray gel* membutuhkan beberapa bahan tambahan seperti humektan, gelling agent, dan pengawet (Suyudi, 2014).

Formulasi sediaan *spray gel* menggunakan formula yang didapat dari penelitian Sikumbang *dkk* (2020) tentang aktivitas sediaan *spray gel* ekstrak aloe vera terhadap penyembuhan luka akut pada tikus jantan, penelitian ini menunjukkan lama penyembuhan luka selama 14 hari dan formulasi ini menghasilkan sediaan yang stabil. Formulasi sediaan *spray gel* akan dibuat dengan menggunakan basis *gelling agent* berupa carbopol®940 sebanyak 1%. Penggunaan carbopol®940 sebagai basis *gelling agent* dipilih kerena carbopol®940 dapat menghasilkan jaringan gel kontinyu ketika berkontak dengan air sehingga zat aktif didalamnya dapat terlindungi (Hagerstrom *et al*, 2003). Carbopol memiliki sifat asam, sedangkan pH kulit 4,5-6,5 maka dari itu diperlukan trietanolamine (TEA) untuk menyesuaikanya dengan pH kulit, selain itu penggunaan TEA juga sangat penting untuk membantu dalam

mengembangkan carbopol, pada pH 6-8 carbopol akan membentuk gel dengan viskositas dan kekentalan yang meningkat (Taurina *et al*, 2018). *Plasticizer* digunakan propilenglikol sebanyak 5%, penggunaan propilen juga membantu dalam meningkatkan daya sebar sediaan dan mencegah kulit menjadi kering. Metil paraben dan propil paraben digunakan sebagai pengawet masing-masing sebanyak 0,2% dan 0,1%. Metil paraben dan propil paraben berperan sebagai pengawet yang bertujuan menghindari pertumbuhan mikroba. Penggunaan Dimetil sulfoksida (DMSO) sebanyak 7% digunakan sebagai *enhancer* dalam proses absorbs obat ke kulit (Sikumbang *et al*, 2020).

Berdasarkan latar belakang diatas, maka akan dilakukan penelitian uji aktivitas sediaan *spray gel* ekstrak etanol daun kenikir (*Cosmos caudatus Kunth.*) dengan menggunakan empat variasi konsentrasi ekstrak etanol daun kenikir (*Cosmos caudatus Kunth.*) sebesar 10%, 15%, 20% dan 25% terhadap penyembuhan luka terbuka tikus putih jantan galur *Sprague Dawley*. Penggunaan variasi konsentrasi ekstrak dalam *spray gel* ini bertujuan untuk membandingkan konsentrasi mana yang paling efektif dalam penyembuhan luka dan melihat apakah variasi konsentrasasi ekstrak dapat mempengaruhi karakteristik sediaan serta mempengaruhi kecepatan penyembuhan luka. Metode yang di pakai untuk menginduksi luka dengan menggunakan *Biopsy punch*.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang diatas, dirumuskan masalah sebagai berikut :

1. Bagaimana pengaruh variasi konsentrasi ekstrak terhadap karakteristik sediaan *Spray gel* ekstrak etanol daun kenikir (*Cosmos caudatus Kunth.*)?
2. Bagaimana pengaruh variasi konsentrasi ekstrak pada sediaan *spray gel* ekstrak etanol daun kenikir (*Cosmos caudatus Kunth.*) terhadap nilai %recovery penyembuhan luka terbuka tikus putih jantan galur *Sprague Dawley* ?
3. Bagaimana pengaruh variasi konsentrasi ekstrak pada sediaan *spray gel* ekstrak etanol daun kenikir (*Cosmos caudatus Kunth.*) terhadap efektivitas penyembuhan luka terbuka pada tikus putih jantan galur *Sprague Dawley* ?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui pengaruh variasi konsentrasi ekstrak terhadap karakteristik sediaan *spray gel* ekstrak etanol daun kenikir (*Cosmos caudatus Kunth.*).
2. Mengetahui pengaruh variasi konsentrasi ekstrak pada sediaan *spray gel* ekstrak etanol daun kenikir (*Cosmos caudatus Kunth.*) terhadap nilai %recovery penyembuhan luka terbuka tikus putih jantan galur *Sprague Dawley*.
3. Mengetahui pengaruh variasi konsentrasi ekstrak pada sediaan *spray gel* ekstrak etanol daun kenikir (*Cosmos caudatus Kunth.*) terhadap efektivitas penyembuhan luka terbuka pada tikus putih jantan galur *Sprague Dawley*.

1.4 Manfaat Penelitian

Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat menambah informasi dan bukti tentang pemanfaatan ekstrak etanol daun kenikir (*Cosmos caudatus Kunth.*) terhadap proses penyembuhan luka. Pengujian aktivitas sediaan *spray gel* ekstrak etanol daun kenikir (*Cosmos caudatus Kunth.*) juga bisa menjadi landasan pengembangan sediaan untuk terapi luka terbuka.

DAFTAR PUSTAKA

- Ajaykumar, T. et al, 2012, 'Anti-inflammatory activity of *Cosmos Caudatus*', International Journal of Universal Pharmacy and Bio Sciences, Vol. 1, No.2, Hh. 40–48.
- Alfaridz, Faizal dan Amalia, Riezki, 2018, *Review Jurnal : Klasifikasi dan Aktivitas Farmakologi Dari Senyawa Aktif Flavonoid*, Fakultas Farmasi Unpad, Sumedang, Jawa Barat.
- Amalia, L, Anggadireja, K, Sukrasno, Fidrian-ny, I, Ingriani, R, 2012 *Antihyperten-sive potency of wild Cosmos (Cosmos caudatus Kunth, Asteraceae) leaf extract*. J. Pharmacol. Toxicol. Vol.7, No. 8, Hh. 359-368
- Aminu, N.R, Alfon, P & Sri, H, 2019, 'Potensi kenikir (*Cosmos caudatus*) sebagai larvasida nyamuk *Aedes aegypti* instar IV', *Jurnal Biologi Tropis*, Vol. 20, No.1, Hh. 16-21, DOI 10.29303/jbt.v20i1.1489.
- Ansel, 1989, *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi, Terjemahan : Farida Ibrahim*, Edisi 4, Universitas Indonesia Press. Jakarta. Indonesia
- Ansori MR. 2015. *Talas (colocasia esculenta [L.] Schott) sebagai obat herbal untuk mempercepat penyembuhan luka*. Jurnal Agromedicine. Vol. 2, No. 2, Hh. 108-112.
- Asmi, R.P. 2013, 'Uji efek penyembuhan luka bakar gel ekstrak herba pegagan (*Centella asiatica L. urban*) dengan gelling agent carbopol 934 pada kulit punggung kelinci jantan', Skripsi, S.Farm., Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Surakarta, Surakarta, Indonesia.
- Barnett, S.A. 2002, *The story of rats: Their impact on us and our impact on them*, Crows Nest NSW, Allen & Unwin, Crows Nest, Australia.
- Barry, W., 1983, *Dermatological Formulations, Percutaneous Absorbtion*, Marcel Dekker Inc, New York. Vol. 73. No. 4. Hh. 300-304.
- Bunawan, H, Baharum, S, N, Bunawan S, N, Amin, N, M, Noor, N, M, 2014. *Cosmos caudatus kunth: a traditional medicinal herb*. J. Pharmacol. Vol. 8, No. 3, Hh. 420-426.
- Chairunnisa, S., Wartini, N.M. & Suhendra, L. 2019, Pengaruh suhu dan waktu maserasi terhadap karakterisasi ekstrak daun bidara (*Ziziphus mauritiana* L.) sebagai sumber saponin, *Jurnal Rekayasa dan Manajemen Agroindustri*, Vol. 7, No. 4, Hh. 551-560.
- Cheng, Shi-hui., et al., 2015. *Potential Medicinal Benefits of Cosmos caudatus (Ulam raja): A Scoping Review*. Journal of Research in Medical Sciences. Vol. 20, No.10, Hal. 1000-1006.
- Chu, David H. 2008. *Development and Structure of Skin in the Skin in Klaus Wolff et al (ed.), Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine* seventh edition. USA: The McGraw-Hill Companies, Inc. Pp. 57-72.
- Depkes RI, 2000. *Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat*. Direktorat Jendral Pengawasan Obat dan Makanan. Jakarta. Indonesia.
- Depkes RI, 2008, *Farmakope herbal Indonesia*, edisi ke-1, Departemen Kesehatan RI, Jakarta, Indonesia.
- Djajadisastra, J., Mun'im, A. & Dassy N.P. 2009, *Formulasi gel topikal dari ekstrak Nerii Folium dalam sediaan anti jerawat*, *Jurnal Farmasi Indonesia*, Vol. 4, No.4, Hh. 210 – 216.
- Elnar,T.V., Balley,T., Smrkolj, V. 2009. *The wound Healing Process: an Overview of the Cellular and Molecular Mechanisms*. The Journal of International Medical Research, Vol. 37, Hh 1528 – 154.
- Febrisiantosa, A., Bagus, P.P., Irma, I.A. & Yantyati, W. 2013, *Karakteristik fisik, kimia, mikrobiologi whey kefir dan aktivitasnya terhadap penghambatan angiotensin converting enzyme (ACE)*, *J Teknol dan Industri Pangan*, Vol. 24, No. 2, Hh. 147 – 153.
- Gad, S.C., 2008, *Pharmaceutical Handbook : Production and Processes*, John Wiley and Sons, US, Hh. 291-297.

- Gopalakrishnan, A, M Ram, S Lumawat, SK Tandan, D Kumar, 2016, *Quercetin accelerated cutaneous wound healing in rats by increasing levels VEGF and TGF- β 1*, Indian Journal of Experimental Biology, Vol.54, Hal 187-195.
- Guerre,P.,&Casali, F, 1999. *Dimethylsulfoxide (DMSO): Penggunaan eksperimental dan toksisitas*. Revue de Médecine Vétérinaire, Vol. 150, No.5, Hh. 391-412.
- Gunawan, Didik dan Mulyani, Sri. 2004. *Ilmu Obat Alami (Farmakognosi) Jilid I*. Penebar Swadaya. Jakarta. Indonesia. Hal 87-88.
- Gurtner, G.C., 2007, *Wound Healing: Normal and Abnormal*. In: Thorne C.H. (ed), *Grab and Smith's Plastic Surgery*, 6th ed., Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, pp. 15-22.
- Hagerstrom, H., Edsman, K. & Stromme, M. 2003, *Low frequency dielectrics spectroscopy as a tool for studying the compatibility between pharmaceutical gels and mucus tissue*, *J Pharm Sci*, 92: 1869 -1881.
- Han, Seung-Kyu. 2016. *Innovations and Advances in Wound Healing second edition*. USA: Springer -Verlag Berlin Heidelberg New York. Pp. 1-28.
- Harahap, R. 2018, 'Formulasi dan optimasi spray gel ekstrak etanol daun pepaya (*Carica papaya Linn.*) dengan basis kombinasi carbopol®940 dan gellan gum menggunakan desain faktorial', Skripsi, S. Farm., Jurusan Farmasi, Fakultas MIPA, Universitas Sriwijaya, Indralaya, Indonesia.
- Harborne, J. B., 1987, *Metode Fitokimia Penuntun Cara Modern Menganalisis Tumbuhan*, diterjemahkan oleh Padmawinata, K., dan Soediro, Penerbit ITB, Bandung.
- Hasanah, M. 2018, 'Formulasi dan optimasi sediaan spray-gel ekstrak etanol daun pepaya (*Carica papaya L.*) dengan kombinasi hidroksietilselulosa dan HPMC-60SH menggunakan metode desain faktorial', Skripsi, S. Farm., Jurusan Farmasi, Fakultas MIPA, Universitas Sriwijaya, Indralaya, Indonesia.
- Hidayat, Syamsul dan Rodame M. Napitupulu. 2015. *Kitab Tumbuhan Obat*. Penerbit Agriflo, Jakarta, Indonesia.
- Holland, Troy., Hassan Chaouk, Bruktawit Aswaf, Stephen Goodrich, Adrian Hunter, dan Vimla Francis, 2003. *Spray Hydrogel Wound Dressing*. United State Patent Application Publication. USA. No. 60/235. Hh 168.
- Husni, E, Netty, S, & Arlyn, P, 2018, 'Karakterisasi Simplisia dan Ekstrak Daun Pacar Kuku (*Lawsonia inermis Linn*) serta Penentuan Kadar Fenolat Total dan Uji Aktivitas Antioksidan', *Jurnal Sains Farmasi dan Klinis*, Vol. 5, No. 1, Hh. 12-16.
- Hyun PK, Kun HS, Hyeun WC and Sam SK, 2004, *Anti-inflammatory plant flavonoids and cellular action mechanisms*. J. of Pharmacological Sciences, 96, Hh. 229 – 245.
- Iramine D.K.I, Purwanto, Marwan T.M, 2020, Aktivitas Antbakteri dan uji Sifat Fisik Sediaan Gel Dekokta Sirih Hijau (*Piper betle L.*) Sebagai Alternatif pengobatan Mastitis Sapi, Majalah Farmasetika, 2(6), Hh. 202-210.
- Ismail TS, Gopalakrishnan S, Begum VH and Elango V, 1997, *Anti-inflammatory activity of Salacia oblonga Wall. and Azima tetracantha Lam*. J. of Ethnopharmacology, 56, Hh. 145-152.
- Iwan A Suryadi, dkk, 2013, *Penelitian Proses penyembuhan dan penanganan luka*, Bagian /SMF Ilmu Penyakit Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar. Bali. Indonesia.
- Kalangi, S.J.R. 2013, *Histofisiologi Kulit*, Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado, *Jurnal Biomedik (JBM)*, Vol. 5, No. 3, Hh. S12-20.
- Kamishitta, Takuzo., Takashi Miyazaki, Yoshihide Okuno, 1992. *Spray Gel Base and Spray Gel Preparation Using Thereof*. United State Patent Application Publication. America.
- Kaur, L. P., Guleri, T.K., 2013, *Topical Gel: A Recent Approach for Novel Drug Delivery*, Asian Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences, Vol. 3, No. 17, Hh. 1-5.
- Khoirani, N. 2013, 'Karakterisasi simplisia dan standarisasi ekstrak etanol herba kemangi

- (*Ocimum americanum* L.)', Skripsi, S.Farm., Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, UIN Syarif Hidayatullah, Jakarta, Indonesia.
- Loden, M., 2009, *Hydrating Substances, in Barel, A. O., Paye, M., and Maibach, H. I., Handbook of Cosmetics Science and Technology*, Third Edition, Informa Healthcare USA, New York, pp 107 – 116.
- Martin, A., Swarbrick, J. & Cammarata, A. 1993, *Farmasi fisik: Dasar-dasar farmasi fisik dalam ilmu farmasetik*, edisi ke-3, diterjemahkan dari Bahasa Inggris oleh Yoshita, UI Press, Jakarta, Indonesia.
- Maryunani, Anik, 2013, *Perawatan Luka (Modern Wound care) Terlengkap dan Terkini*. In Media, Jakarta. Indonesia.
- Mescher, A. L, 2010. *Junquiera's Basic Histology Text & Atlas 12th ed, Chapter 18. Skin*. The McGraw-Hill Companies, Inc, New York.
- M. M., Putra, I G.N.A., Dewantar; D. A., Swastini, 2014, *Pengaruh Lama Penyimpanan Terhadap Nilai pH Sediaan Cold Cream Kombinasi Ekstrak Kulit Buah Manggis (*Garcinia mangostana* L.) Herba Pegagan (*Centela asiatica*) dan Daun Gharu (*Gyrinops versteegii* (gilg) Domke)*. Jurnal Farmasi Universitas Udayana, Vol. 3, No. 4.
- Mosawih, Said., Manraj Singh, C., Zuraini, A., Zainul A, Z., Muhammad N, H, 2017. A Comprehensive Review on *Cosmos caudatus* (*Ulam Raja*) Pharmacology, Ethnopharmacology, and Phytochemistry, International Research Journal of Education and Sciences (IRJES), Vol. 1, No.1, ISSN 2550-2158.
- Mukhriani, 2014, *Ekstraksi, Pemisahan Senyawa, dan Identifikasi Senyawa Aktif*, Jurnal Kesehatan, Vol. 7, No. 2.
- Mumtihana, muryid, 2017, *Evaluasi Stabilitas Fisik Dan Profil Difusi Sediaan Gel (Minyak Zaitun)*, Fitofarmaka Indonesia, Vol. 4, No. 1, Hh 205-211.
- Myers, P. dan Armitage D. 2004. *Rattus norvegicus*, Animal Diversity Web http://animaldiversity.ummz.umich.edu/site/accounts/information/Rattus_norvegicus.html. Diakses pada tanggal 20 Agustus 2021.
- Mz, Siswarni., Yusrina Ika Putri., Rizka RInda P, 2017. *Ekstraksi Kuersetin dari Kulit Terong Belanda (*Solanum betaceum* Cav.) Menggunakan Pelarut Etanol dengan Metode Maserasi dan Sokletasi*, Jurnal Teknik Kimia USU, Vol. 6, No. 1.
- Niyogi, P.N.J., Raju, P.G., Reddi & Rao, B.G. 2012, *Formulation of antiinflamatory activity of *Solanum pubescens* wild extracts gel on albinowistar rats*, Int J of Pharm, Vol. 2, No. 3, Hh. 484 – 490.
- Novita sari, Laila.,M.Kenedi, Yuliani, Eti ernawati., 2019. 'Efektivitas Ekstrak Etanol Daun Kenikir Terhadap Penyembuhan Luka Sayat pada Mencit (*Mus muculus* L.)', Jurnal Tradis Biologi, Vol. 10, No. 2, hh 109-120.
- Novitasari, A.E. dan D.Z. Putri. 2016. *Isolasi dan identifikasi saponin pada ekstrak daun mahkota dewa dengan ekstraksi maserasi*. Jurnal Sains. Vol. 6, No. 12, hh. 10-14.
- Nurmalasari, N., Kartadarma, E., dan Gadri, A. 2017, 'Formulasi sediaan spray gel anti luka mengandung ekstrak daun pegagan (*Centella asiatica* L.) dan uji aktivitas anti luka terhadap tikus wistar', Prodi Farmasi, Fakultas MIPA, Universitas Islam Bandung, Bandung, Indonesia.
- Oktaviani, D.J., Shella,W.,Dian, A.M.,Agni,N.A.,Asep,M.I.,Ade, Z. 2019. *Riview : Bahan Alami Penyembuhan Luka*, Majalah Farmasetika, Vol. 4, Hal 45-56.
- Orsted, H.L., Keast, D., Lalande, L.F., Megie, M.F. 2011. *Basic Principles of Wound Healing*, Wound Care Canada, Vol. 9, No. 2, hh. 4-12.
- Panche, A.N., Diwan, A.D., Chandra, S.R., 2016. *Flavonoids: an overview*, Journal of Nutritional Science, Vol. 5, e 47, hal. 1-15.
- Pawar, N. & Chaundhary, H. 2015, *Non-pressurized topical spray of diclofenac diethylamine*, International Journal of Advances in Pharmaceutics, Vol. 4, No. 4, Hh.

2320 – 4923.

- Prabakti, Y. 2005, *Perbedaan Jumlah Fibroblast di Sekitar Luka Terbuka Insisi pada Tikus yang Diberi Infiltrasi Nyeri Levobupivakain dan yang Tidak Diberi Levobupivakain*, Universitas Diponogoro, Semarang, Indonesia.
- Prasetyono TO, 2009. *General concept of wound healing*. Medical Journal Indones, Vol. 18, No. 3, Hh. 208-216.
- Pusponegoro A.D. 2005. *Luka dalam Sjamsuhidajat R, De Jong W, Penyunting. Buku Ajar Ilmu Bedah Edisi ke-2*, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta. hal: 66-88.
- Rachmawati, N.F., Suranto. & Solichatun. 2006, *Pengaruh variasi metode pengeringan terhadap kadar saponin angka lempeng total (ALT), dan bakteri patogen ekstrak simplisia daun turi (Sesbania grandiflora (L.) Pers.)*, Biofarmasi, Vol. 4, No. 1, Hh. 4-9.
- Rafat, A., K. Philip and S. Muniandy, 2010. *Antioxidant potential and phenolic content of ethanplic extract of selected Malaysian plants*. Research Journal of Biotechnology, Vol. 5, No. 1, Hh. 16-19.
- Rasdi NH, Samah OA, Sule A, Ahmed QU. 2010. *Anti-microbial studies of Cosmos caudatus Kunth (Compositae)*. J Med Plants Res, Vol. 4. Hh. 669-73.
- Rompas, R.A., H.J. Edy, A. Yudistira. 2012. *Isolasi dan identifikasi flavonoid dalam daun lamun (Syringodium isoetifolium)*. Pharmacon Journal. Vol. 1 No. 2, Hh. 59-62.
- Rowe, R. C., Paul, J.S. & Marian, E.Q. 2009, *Handbook of pharmaceutical excipients*, 6th Edition, The Pharmaceutical Press, American, USA.
- Safita, G. Endah Rismawati, E,S. Livia, S, 2015. *Uji Aktivitas Antibakteri Daun Kenikir (Cosmos caudatus Kunth.) dan Daun Sintrong (Crassocephalum crepidioides (Benth.) S. Moore.) terhadap Bakteri Staphylococcus aureus dan Pseudomonas aeruginosa*, Prosiding Penelitian SPesIA Unisba, ISSN 2460-6472.
- Sahid, ayu prahartini nur., Etisa murwabani, 2016. *Pengaruh Bubuk Daun Kenikir (Cosmos caudatus Kunth.) Terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus Diabetes Diinduksi Streptozotocin*, Journal of Nutrition College, Vol. 5, No. 2, Hal 51-57.
- Sari, I.P. 2020, ‘*Uji toksisitas akut ekstrak etanol daun kenikir (Cosmos caudatus H.B.K) terhadap tikus putih jantan galur wistar dengan metode Fixed-Dose Procedure*’, Skripsi, S.Farm, Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Indralaya, Indonesia.
- Scales T.J., 1963. *Wound Healing and The Dressing*. British Journal of Industrial Medicine. Vol. 20, No. 2, Hh. 82-94.
- Schultz GS, 2007. *The Physiology of Wound Bed Preparation*. Dalam: Granick MS, Gamelli RL, penyunting. *Surgical Wound Healing and Management*. Switzerland: Informa Healthcare; hal. 1-16.
- Shafira, U., Gadri, A. & Lestari, F. 2015. *Formulasi sediaan spray gel serbuk getah tanaman jarak cina (Jatropha Multifida Linn.) dengan variasi jenis polimer pembentuk film dan jenis plasticizer*, Prosiding Penelitian SPesIA Unisba, Bandung, Indonesia.
- Sherwood, L., 2009. *Fisiologi Manusia dari Sel ke Sistem*. Edisi VI. EGC. Jakarta. Indonesia.
- Sidiq, Muhammad Aan, 2019. “*Uji Aktivitas Sediaan Spray gel Ekstrak Etanol Daun Pepaya (Carica papaya L.) Terhadap Luka Bakar pada Kulit Tikus Putih Jantan (Sprague dawley)*”, Skripsi, S. Farm., Jurusan Farmasi, Fakultas MIPA, Universitas Sriwijaya, Indralaya, Indonesia.
- Sikumbang, Isabella Meliawati., et al., 2020. *Wound Healing Activity of Aloe Vera Extract Spray on Acute Wound in Male Babl/c Mice*, Journal Pharmaciana, Vol. 10, No. 3, hh 315-324.
- Singer A.J.and Clark R.A.F. 1999. *Cutaneus Wound Healing*. New England Jurnal

- Medicine. Vol. 14, No. 3, Hh. 143-156.
- Sirois M. 2005, *Laboratory animal medicine : Principles and procedures*, United States of America: Mosby Inc, USA.
- Smith, J.B., dan Mangkoewidjojo, S., 1988, *Pemeliharaan Pembiakan dan Penggunaan Hewan Percobaan di Daerah Tropis*, Penerbit Universitas Indonesia, Jakarta. Indonesia.
- Supriningrum, R., Fatimah, N. & Purwanti, Y.E. 2019, *Karakterisasi spesifik dan non spesifik ekstrak etanol daun putat (Planchonia valida)*, Al Ulum Sains dan Teknologi, Vol. 5, No.1, Hh. 6-12.
- Suryani, Andi Eka, P.P., dan Putri, A. 2017. *Formulasi dan Uji Stabilitas Sediaan Gel Ekstrak Terpurifikasi Daun Paliasa (Kleinhowia hospital L.) Yang Berefek Antioksidan*. Pharmacon Jurnal Ilmiah Farmasi. 6 (3):157 – 169. ISSN : 2302 – 2493.
- Suyudi, S.D. 2014, 'Formulasi gel semprot menggunakan kombinasi karbopol 940 dan hidroksipropil metilselulosa (HPMC) sebagai pembentuk gel', Skripsi, S.Farm., Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, UIN Syarif Hidayatullah Jakarta, Jakarta, Indonesia.
- Syarif M. Wasitaatmadja. 2007. *Anatomi Kulit. Dalam: Adhi Djuanda, Mochtar Hamzah, Siti Aisah editor. Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin. Edisi 5*. Jakarta: Balai Penerbit FKUI. Hal. 3-5.
- Taurina, W, Mohamad, A & Lea, A, 2018, 'The gel formulation of the aqueous phase of snakehead fish (*Channa striata*) extract with various combinations of HPMC K4M and Carbopol 934', Pharmaciana Journal, Vol. 8, No. 1, Hh. 97-160, DOI 10.12928/pharmaciana.v8i1.8356
- Thakur, R., Jain N., Pathak R. & Sandhu S. S, 2011, *Practices in wound healing studies of Plants, Review Article Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, Vol. 10, Hh 1155.
- Tranggono, R.I. & Latifa F. 2007, *Buku pegangan ilmu pengetahuan kosmetik*, Penerbit Pustaka Utama, Jakarta, Indonesia.
- Van den Bergh M.H. 1994. *Cosmos caudatus Kunth. Di dalam: Siemonsma J.S, K. Piluek, editor. Plant Resources of South-East Asia*. PROSEA (8): Vegetables. Hh. 152-153. Bogor.
- Vhora, K., Pal, G., Gupta, V. K., Sing, S., Bansal, Y. 2011, *An insight on Centella asiatica Linn: a review on recent research*, Pharmacologyonline, Vol. 2, Hh. 440– 462.
- Voight, R., 1995, *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*, diterjemahkan oleh. Soendari Noerono, Gajah Mada University Press, Yogyakarta. Indonesia.
- Wahyuningtyas, S.E.P., I.D.G.M. Permana, dan A.A.I.S. Wiadnyani. 2017. *Pengaruh jenis pelarut terhadap kandungan senyawa kurkumin dan aktivitas antioksidan ekstrak kunyit (Curcuma domestica Val.)*. Jurnal ITEPA. Vol. 6, No. 2, Hh. 61-70.
- Widyaningrum, N., Fudholi, A., Sudarsono, Setyowati, E.P. 2015. *Aktivitas antibakteri formula optimum krim anti-acne fraksi etil asetat ekstrak daun teh hijau (Camellia sinensis)*. Prosiding seminar nasional peluang herbal sebagai alternatif medicine. Semarang. Hal.2-8.
- Yusuf, A.L., Nurawaliah, E., dan Harun, N., 2017, *Uji Efektivitas Gel Ekstrak Etanol Daun Kelor (Moringa oleifera L.) sebagai Antijamur Malassezia furfur*, Kartika: Jurnal Ilmiah Farmasi, Vol. 5, No. 2, Hh. 62-67.