

**Uji Efektivitas *Patch* Ekstrak Daun Sirih Hijau (*Piper betle* L.) pada Penyembuhan Luka Sayat Punggung Kelinci (*Oryctolagus cuniculus*)**

**Effectiveness Test of *Patch* Green Betel Leaf Extract (*Piper betle* L.) on Healing of Rabbit (*Oryctolagus cuniculus*) Back Wounds**

**Dewi Nurul Aini, Dwi Ningsih\*, Ganet Eko Pramukantoro**

Program Studi S1 Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Setia Budi, Surakarta, Indonesia

\*Email Korespondensi: [dwiningsih@setiabudi.ac.id](mailto:dwiningsih@setiabudi.ac.id)

**Abstrak**

Daun sirih hijau (*Piper betle* L.) memiliki potensi sebagai penyembuh luka sayat. Tujuan penelitian ini adalah untuk memformulasikan ekstrak daun sirih hijau dalam bentuk *patch* dengan mutu fisik dan stabilitas yang baik, mengetahui ekstrak daun sirih hijau memiliki efek penyembuhan luka sayat, mengetahui konsentrasi ekstrak daun sirih hijau yang efektif dalam menyembuhkan luka sayat. Pengembangan dalam bentuk *patch* karena memiliki kelebihan yaitu efek terapi lama, praktis, dan nyaman digunakan. Formula *patch* menggunakan konsentrasi ekstrak yaitu 2%, 6%, dan 10%. *Patch* diuji mutu fisiknya, pemeriksaan stabilitas, dan penetapan kadar zat aktif. Pengamatan efektivitas penyembuhan luka dilakukan setiap hari sebelum pemberian perlakuan meliputi panjang luka, waktu penyembuhan, eritema, edema, tingkat kekeringan, keropeng, dan nanah. Data pengamatan penyembuhan luka dianalisis menggunakan SPSS *Kruskall-Wallis* dan *Mann Whitney*. Hasil menunjukkan ekstrak daun sirih hijau dapat diformulasikan ke dalam bentuk sediaan *patch* dengan mutu fisik dan stabilitas yang baik. Ekstrak daun sirih hijau dengan konsentrasi 2%, 6%, dan 10% memberikan efek penyembuhan luka sayat. Konsentrasi ekstrak yang efektif sebagai penyembuh luka sayat yaitu 6%.

**Kata Kunci:** daun sirih hijau, ekstrak, *patch*, penyembuhan luka sayat

**Abstract**

Betel leaf (*Piper betle* L.) has potential as wound healing. The purpose of this research is formulate green betel leaf extract into *patch* with good stability and physical quality, knowing green betel leaf extract has healing effect, determine the concentration green betel leaf extract which is effective in healing cut wounds. Development in *patch* form due to the advantages, namely therapeutic effect, practical, and comfortable. The *patch* formula using extract concentrations 2%, 6%, and 10%. *Patches*

are tested for physical quality, stability checks, and determination of active substance content. Observations effectiveness of wound healing were carried out every day before giving treatment including wound length, healing time, erythema, edema, degree of dryness, scab, and pus. Data wound healing were analyzed with Kruskal-Wallis and Mann Whitney. The results showed that green betel leaf extract could be formulated into a *patch* with good physical quality and stability. Green betel leaf extract 2%, 6%, and 10% has wound healing effect. The concentration of extract that effective as wound healer is 6%.

**Keywords:** green betel leaf, extract, *patch*, wound healing

---

**Received:** 26 July 2023

**Accepted:** 30 October 2023

---

**DOI:** <https://doi.org/10.25026/jsk.v5i5.1942>



Copyright (c) 2023, Jurnal Sains dan Kesehatan (J. Sains Kes.).  
Published by Faculty of Pharmacy, University of Mulawarman, Samarinda, Indonesia.  
This is an Open Access article under the CC-BY-NC License.

#### How to Cite:

Aini, D. N., Ningsih, D., Pramukantoro, G. E., 2023. Uji Efektivitas *Patch* Ekstrak Daun Sirih Hijau (*Piper betle* L.) pada Penyembuhan Luka Sayat Punggung Kelinci (*Oryctolagus cuniculus*). *J. Sains Kes.*, 5(5). 837-849. **DOI:** <https://doi.org/10.25026/jsk.v5i5.1942>

## 1 Pendahuluan

Pada kehidupan sehari-hari, manusia dihadapkan banyak bahaya yang berisiko menyebabkan terjadinya luka. Luka merupakan kondisi rusaknya sebagian jaringan tubuh, sehingga struktur kulit memisah [1]. Hasil data Riskesdas 2018, pada tahun 2013 ke 2018 di Indonesia terjadi peningkatan prevalensi luka dari 8,2% ke 9,2% [2]. Prevalensi luka di Indonesia cukup tinggi seiring dengan adanya kecelakaan lalu lintas yang meningkat [3]. Luka sayat merupakan salah satu luka yang sering terjadi dalam kehidupan sehari-hari. Luka sayat merupakan rusaknya atau hilangnya jaringan tubuh karena benda tajam, dimana dapat menimbulkan pendarahan, serta menyebabkan terjadinya peradangan. Adanya luka tersebut dapat mengganggu aktivitas penderitanya [4]. Oleh karena itu, penyembuhan luka perlu diperhatikan.

Penyembuhan luka merupakan proses kompleks dengan tahapan yaitu peradangan, proliferasi, dan pematangan [5]. Penyembuhan luka yang tidak tepat dapat menyebabkan berkembangnya luka hingga timbulnya infeksi dan memperpanjang waktu penyembuhan luka tersebut [6]. Penyembuhan luka saat ini yaitu menggunakan obat-obatan kimia yaitu povidone iodine, tetapi penggunaan obat tersebut dapat menimbulkan efek samping yaitu ioderma atau alergi [7]. Oleh karena itu, diperlukan adanya obat alternatif yang lebih efektif dan dengan efek samping minimum dalam menyembuhkan luka.

Salah satu bahan alam yang berpotensi sebagai bahan penyembuh luka adalah daun sirih hijau (*Piper betle* L.). Hal tersebut karena adanya kandungan senyawa tanin, saponin, dan flavonoid dalam daun sirih hijau. Senyawa yang berperan antara lain betal-phenol dan chavicol [25]. Senyawa tanin berperan sebagai astringen, saponin mempercepat laju epitelisasi dan

membantu pembentukan kolagen yang berperan sebagai agen penyembuhan, sedangkan flavonoid berperan dalam penyembuhan luka dengan menghentikan pendarahan melalui mekanisme antiinflamasi [8].

Kajian literatur pada beberapa penelitian sebelumnya, ekstrak daun sirih hijau (*Piper betle* L.) dalam konsentrasi 2% sampai 10% efektif dalam proses penyembuhan luka, terutama mempengaruhi proses peradangan dan proliferasi [9]. Pada penelitian sebelumnya sudah banyak dilakukan penelitian terhadap ekstrak daun sirih sebagai penyembuh luka, tetapi masih jarang adanya penelitian pengembangan ke dalam bentuk sediaan. Penelitian sebelumnya menyatakan ekstrak daun sirih hijau dengan konsentrasi 7% pada spray terbukti dapat menyembuhkan luka pada mencit, serta memiliki aktivitas sebanding dengan oxoferin [28]. Akan tetapi, sediaan tersebut masih memiliki kekurangan yaitu kurang praktis dan dapat menimbulkan sensasi perih atau terbakar saat pengaplikasian. Penggunaan ekstrak secara langsung untuk menyembuhkan luka kurang memberikan kenyamanan serta kurang praktis dalam penggunaannya. Salah satu sediaan yang dapat memberikan kenyamanan dan praktis digunakan yaitu sediaan *patch*.

*Patch* merupakan formulasi sistem penghantaran obat dengan perekat dimana mengandung bahan obat yang melepaskan bahan aktif dalam jumlah konstan melalui kulit [8]. *Patch* memiliki keuntungan meningkatkan kenyamanan dan kepatuhan pasien [10]. Selain itu, pemilihan sediaan *patch* karena sediaan ini dapat mengontrol penghantaran obat dan meminimalkan efek samping overdosis serta memperoleh konsentrasi yang tepat untuk memberikan efek terapeutik pada daerah yang sakit [27]. Berdasarkan latar belakang tersebut, perlu dilakukan pengembangan formulasi sediaan farmasi khususnya dalam bentuk *patch* dan uji efektivitas *patch* dengan variasi konsentrasi ekstrak terhadap penyembuhan luka sayat pada kelinci (*Oryctolagus cuniculus*). Adanya penelitian ini diharapkan dapat menciptakan sediaan *patch* yang lebih praktis dan efektif dengan efek samping minimum sebagai penyembuh luka sayat, serta dapat mengatasi masalah luka di Indonesia.

## 2 Metode Penelitian

### 2.1 Alat dan Bahan

Peralatan yang digunakan antara lain oven, blender, gelas ukur (Pyrex), gelas beker (Pyrex), botol maserasi, timbangan analitik (Ohaus), *rotary evaporator* (DLAB RE 100-PRO), cawan porselen, penangas, stamper dan mortir, gunting, cawan petri, batang pengaduk, pH meter (Hanna HI 2211), tabung reaksi, rak tabung reaksi, penggaris, kaca arloji, corong kaca, spidol, jangka sorong, pisau bedah, *moisture analyzer* (Ohaus), ayakan, *filtering flask*, *water bath*, cawan kurs, ember, loyang, kaki tiga, korek api, dan bunsen.

Bahan yang digunakan yaitu daun sirih hijau (*Piper betle* L.) yang berasal dari Kabupaten Karanganyar, Jawa Tengah, aquadest, *Hidroxy Propyl Methyl Cellulose* (HPMC), *Polyvinylpyrrolidone* (PVP), *Polyethylene Glycol* (PEG) 400, etanol 70%, etanol 96%, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> pekat, serbuk Mg, HCl pekat, HCl 2N, NaCl, FeCl<sub>3</sub>, kloroform, ammonia, reagen dragendorff, mayer, dan wagner.

### 2.2 Pembuatan Ekstrak

Daun sirih hijau dikeringkan menggunakan oven suhu 40°C. Simplisia daun sirih hijau yang didapatkan kemudian diserbuk dan diayak dengan ayakan 60 mesh. Serbuk yang didapatkan kemudian digunakan untuk membuat ekstrak. Pembuatan ekstrak daun sirih hijau dilakukan dengan metode maserasi dengan perbandingan serbuk dan pelarut yaitu 1:5. Sebanyak 600 g serbuk simplisia daun sirih hijau dilarutkan dengan etanol 70%. Dilakukan pengadukan dan dibiarkan selama 72 jam atau 3 hari. Filtrat yang didapatkan disaring, kemudian diuapkan menggunakan *rotary evaporator* pada suhu 40°C hingga didapatkan ekstrak kental.

### 2.3 Identifikasi Kandungan Kimia

#### 2.3.1 Uji Flavonoid

Sebanyak 0,1 g ekstrak daun sirih hijau dimasukkan ke dalam tabung reaksi, kemudian ditambahkan 0,5 mg serbuk magnesium dan 3 tetes HCl pekat. Hasil positif flavonoid ditandai dengan warna coklat atau jingga [21].

### 2.3.2 Uji Saponin

Sebanyak 0,1 g ekstrak dimasukkan ke dalam tabung reaksi, kemudian ditambahkan 10 ml air panas atau hangat dan dikocok selama 30 menit. Didiamkan sebentar, lalu dilihat buih yang dihasilkan dan diukur buih yang terbentuk. Dibiarkan selama 5 menit, jika busa tidak hilang, ditambahkan HCl 2N. Hasil positif saponin ditunjukkan dengan adanya buih konstan [21].

### 2.3.3 Uji Tanin

Sebanyak 0,1 g ekstrak dimasukkan ke dalam tabung reaksi, kemudian ditambahkan 10 ml air hangat dan 5 tetes NaCl serta 3 tetes FeCl<sub>3</sub>. Hasil positif tanin ditunjukkan dengan warna hijau kehitaman menunjukkan tanin katekol dan biru kehitaman menunjukkan tanin pirogalol [21].

### 2.3.4 Uji Alkaloid

Sebanyak 0,1 g ekstrak dimasukkan ke dalam tabung reaksi, ditambahkan 2 ml kloroform dan 2 ml amoniak, dikocok,

kemudian ditambahkan HCl 2N. Larutan yang dihasilkan dibagi menjadi 3 bagian dalam tabung reaksi, dengan reagen dragendorff, mayer dan wagner. Reagen tersebut ditambahkan ke dalam masing-masing tabung reaksi Endapan pereaksi Dragendorff yang berwarna merah atau jingga menunjukkan senyawa alkaloid positif, untuk pereaksi Mayer, endapan putih menunjukkan senyawa alkaloid positif, dan untuk pereaksi Wagner, endapan berwarna coklat menunjukkan hasil positif [21].

### 2.3.5 Uji Triterpenoid/steroid

Sebanyak 0,1 g ekstrak dimasukkan ke dalam tabung reaksi kemudian ditambahkan asam asetat 10 tetes dengan 2 mL H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> pekat. Adanya triterpenoid ditunjukkan dengan perubahan warna menjadi merah jingga, sedangkan warna hijau biru menunjukkan positif steroid [21].

## 2.4 Pembuatan Patch

Patch dibuat dengan bahan formula seperti terlihat pada Tabel 1.

Tabel 1 Formula patch ekstrak daun sirih hijau

Bahan	Fungsi	Formula Patch			
		F1	F2	F3	K(-)
Ekstrak daun sirih hijau	Zat aktif	(2%)	(6%)	(10%)	-
HPMC	Polimer	600 mg	600 mg	600 mg	600 mg
PVP	Polimer	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg
PEG 400	Plasticizer	1 mL	1 mL	1 mL	1 mL
Aquadest	Pelarut	4 mL	4 mL	4 mL	4 mL
Etanol 96% ad	Pelarut	ad 20 mL	ad 20 mL	ad 20 mL	ad 20 mL

HPMC dilarutkan dalam 3 ml aquadest, setelah larut ditambahkan PVP yang telah dilarutkan dalam 1 mL aquadest sambil diaduk. Ekstrak daun sirih hijau didispersikan dalam mortir menggunakan etanol 96% secukupnya. Ekstrak yang sudah didispersikan kemudian ditambahkan ke dalam campuran polimer, diaduk hingga homogen. Setelah diperoleh campuran yang homogen, kemudian ditambahkan PEG 400, serta ditambahkan etanol 96% hingga 20 mL, lalu dilakukan pengadukan hingga homogen. Campuran tersebut kemudian dipindahkan ke cawan petri dengan diameter 15 cm dan kemudian diuapkan hingga kering pada suhu kamar selama 24 jam. Patch dilepas dari cetakan kemudian diletakkan

pada *aluminium foil*, lalu dipotong dengan ukuran 3×1,5 cm, dan disimpan dalam wadah tertutup.

## 2.5 Pengujian Mutu Fisik Patch

### 2.5.1 Organoleptis

Pengujian organoleptis dilakukan dengan mengamati bentuk, warna, dan bau pada sediaan menggunakan panca indera [17].

### 2.5.2 Keseragaman Bobot

Pengujian keseragaman bobot dilakukan dengan ditimbang masing-masing patch dari setiap formula, kemudian dilakukan penentuan berat rata-ratanya, standar deviasi, dan % CV.

Bobot *patch* dikatakan seragam jika nilai CV  $\leq$  5% [17].

### 2.5.3 Ketahanan Lipat

Pengujian ketahanan lipatan dilakukan dengan *patch* berkali-kali dilipat pada posisi yang sama hingga *patch* tersebut patah. Jumlah pelipatan dianggap sebagai nilai ketahanan terhadap pelipatan. Nilai ketahanan lipatan yang baik yaitu  $> 200$  [17].

### 2.5.4 pH

Pengujian pH dilakukan dengan *patch* ditempatkan ke dalam cawan porselen yang berisi 5 ml aquadest dengan pH 6,5 dan dibiarkan mengembang selama 2 jam pada suhu ruangan, kemudian dilakukan penentuan nilai pH menggunakan pH meter. Nilai pH yang baik untuk sediaan topikal yaitu 4-8 [17].

### 2.5.5 Ketebalan

Pengujian ketebalan dilakukan dengan mengukur ketebalan *patch* pada setiap formula menggunakan alat jangka sorong [17]. Syarat ketebalan yang baik yaitu  $< 1$  mm [16].

## 2.6 Pemeriksaan Stabilitas

Pemeriksaan stabilitas pada setiap formula *patch* dilakukan dengan menyimpan sediaan pada suhu tinggi yaitu 40°C selama 28 hari. Pengamatan dilakukan setiap 7 hari meliputi organoleptis, pH, ketebalan, dan ketahanan lipatan.

## 2.7 Pembuatan Luka Sayat dan Perlakuan Hewan Uji

Kelinci diaklimatisasi selama 7 hari dan diberikan minum serta makan secara ad libitum. Satu hari sebelum dilakukan pemberian luka sayat, bulu kelinci pada punggungnya dicukur sampai licin. Area yang sudah dicukur dibersihkan menggunakan alkohol 70%, kemudian kelinci diistirahatkan selama 1 hari. Keesokan harinya, dilakukan penyayatan menggunakan pisau bedah. Luka dibuat dengan panjang luka 2 cm dan kedalaman  $\pm 0,2$  cm. Masing-masing luka diberikan perlakuan yaitu luka I (povidone iodine plester sebagai kontrol positif), luka II (*patch* tanpa ekstrak sebagai kontrol negatif), luka III (*patch* formula 1), luka IV (*patch* formula 2), dan luka V (*patch* formula 3).

## 2.8 Uji Efektivitas Patch

Uji efektivitas dilakukan dengan *patch* yang telah dibuat diaplikasikan ke luka punggung kelinci sebanyak 1 kali sehari setiap pagi sampai luka sembuh. Uji efektivitas *patch* dilakukan sampai luka sembuh. Pengamatan penyembuhan luka sayat dilakukan secara visual setiap hari sebelum pengaplikasian *patch*. Pengamatan yang dilakukan meliputi eritema, edema, waktu penyembuhan luka, panjang luka, dan data kualitatif lainnya seperti nanah pada luka serta keropeng dan tingkat kekeringan. Persentase penyembuhan luka sayat dihitung dengan rumus pada Persamaan 1 [11].

$$\% \text{ Penyembuhan Luka} = \frac{\text{area penyembuhan}}{\text{area luka awal}} \times 100\% \quad (\text{Persamaan 1})$$

Penilaian eritema dan edema didasarkan pada skor nilai eritema dan edema pada Tabel 2 [12].

Tabel 2 Skor penilaian eritema dan edema

Kriteria	Skor	Keterangan
Kemerahan (eritema)	0	Tidak ada kemerahan
	+1	Sedikit kemerahan (hampir tidak terlihat, merah muda terang)
	+2	Kemerahan terlihat jelas (merah pucat)
	+3	Kemerahan sedang sampai kuat (merah terang)
	+4	Kemerahan parah (terdapat luka, merah gelap)
Pembengkakan (edema)	0	Tidak ada pembengkakan
	+1	Pembengkakan sangat ringan (hampir tidak terlihat)
	+2	Pembengkakan ringan (ketebalan $< 1$ mm)
	+3	Pembengkakan sedang (ketebalan $\pm 1$ mm)
	+4	Pembengkakan parah (ketebalan $> 1$ mm)

## 2.9 Analisis Data

Data stabilitas *patch* dengan 5 replikasi dianalisis dengan SPSS uji Wilcoxon, digunakan uji Wilcoxon karena data yang didapat tidak

berdistribusi normal, sehingga pengujian dilanjutkan uji non parametrik yaitu Wilcoxon. Uji Wilcoxon dipilih karena pengujian ini bertujuan untuk melihat membandingkan 2 kelompok data yaitu sebelum dan sesudah uji stabilitas. Data uji efektivitas dengan 5 replikasi yang diperoleh dianalisis dengan Kruskal Wallis karena data tidak berdistribusi normal. Uji Kruskal Wallis dipilih unruk melihat perbedaan variabel dependen antara 2 atau lebih variabel independen. Post hoc test yaitu uji Mann Whitney U Test dengan tujuan untuk melihat perbedaan yang signifikan antar kategori.

### 3 Hasil dan Pembahasan

Determinasi tanaman sirih hijau dilakukan di Laboratorium Morfologi dan Sistematika Tumbuhan, Fakultas Farmasi, Universitas Setia Budi. Berdasarkan surat keterangan 32/DET/UPT-LAB/29.01.2023 didapatkan hasil determinasi didapatkan hasil sampel yang digunakan yaitu *Piper betle* L.

#### 3.1 Pembuatan Ekstrak Daun Sirih Hijau

Simplisia hasil pengeringan kemudian diserbuk dan diayak lalu digunakan untuk membuat ekstrak. Hasil pengukuran susut pengeringan serbuk daun sirih hijau yaitu memiliki rata-rata  $8,03 \pm 0,05\%$ . Hasil tersebut sudah sesuai dengan literatur dan memenuhi syarat dimana susut pengeringan yang baik yaitu  $< 10\%$  [13]. Ekstrak daun sirih hijau yang didapatkan berwarna cokelat kehitaman, berbentuk cairan kental dan pekat, serta memiliki bau khas simplisia daun sirih hijau. Berdasarkan hasil pengujian kadar air didapatkan rata-rata persentase kadar air ekstrak daun sirih hijau yaitu  $7,503 \pm 0,06$ . Hasil kadar air tersebut  $< 10\%$  yang berarti ekstrak daun sirih hijau memenuhi syarat kadar air yang baik. Kadar air yang baik menurut literatur yaitu  $< 10\%$  [13]. Hasil perhitungan rendemen daun sirih hijau pada penelitian ini yaitu sebesar  $9,9703\%$ . Rendemen ekstrak menunjukkan nilai ekstrak yang didapatkan [14]. Hasil rendemen ekstrak daun sirih hijau sudah sesuai dengan literatur yaitu tidak kurang dari  $5\%$  [13].

#### 3.2 Kandungan Metabolit Sekunder Ekstrak Daun Sirih Hijau

Ekstrak daun sirih hijau kemudian diidentifikasi kandungannya menggunakan uji

kualitatif metode tabung. Uji tabung merupakan salah satu metode yang mudah dilakukan, tidak memerlukan keahlian khusus, serta bahan yang digunakan relatif sedikit. Hasil dari pengujian pada penelitian ini yaitu ekstrak daun sirih hijau memiliki kandungan flavonoid, saponin, tanin, alkaloid, dan triterpenoid

#### 3.3 Pembuatan Patch Ekstrak Daun Sirih Hijau

Ekstrak yang telah didapatkan kemudian diformulasikan ke dalam bentuk sediaan *patch* terlihat pada Gambar 1. Pembuatan *patch* ekstrak daun sirih hijau dilakukan dengan metode penguapan pelarut (*solvent evaporation casting*). *Patch* yang dibuat pada penelitian ini merupakan *patch* tipe matriks dimana polimer berikatan langsung dengan bahan aktif. Kelebihan dari *patch* tipe matriks yaitu tidak mudah terjadi kebocoran membran serta dapat membentuk suatu sediaan *patch* yang nyaman [15].



Gambar 1 Sediaan *patch* ekstrak daun sirih hijau

#### 3.4 Pengujian Mutu Fisik dan Stabilitas

Hasil organoleptis *patch* yaitu warna sediaan kontrol negatif putih bening, formula 1 kuning pucat, formula 2 kuning keemasan, dan formula 3 kuning kecokelatan. Berdasarkan hasil tersebut dapat disimpulkan bahwa semakin banyak penambahan ekstrak pada formula akan membuat *patch* memiliki warna yang lebih pekat. Bentuk sediaan *patch* pada kontrol negatif, formula 1, 2, dan 3 memiliki tekstur lembut dan elastis. Adanya kombinasi polimer PVP dan HPMC menghasilkan *patch* yang elastis dan fleksibel. PVP bersifat hidrofilik sehingga dapat meningkatkan elastisitas *patch*, selain itu penggunaan HPMC dapat menghasilkan matriks *patch* yang kuat dan fleksibel [16]. Penggunaan PEG 400 memiliki

keuntungan yaitu menghasilkan patch yang elastis dan kuat [24]. Sediaan patch ekstrak daun sirih hijau memiliki bau khas pada formula 1, 2, dan 3, dimana pada formula 1 bau khas lemah, formula 2 bau khas agak kuat, formula 3 bau khas kuat, sedangkan kontrol negatif tidak berbau.

Hasil pengujian keseragaman bobot yaitu rata-rata±standar deviasi kontrol negatif 1,824±0,0301, formula 1 yaitu 2,016 ± 0,0403, formula 2 yaitu 2,286 ± 0,0500, dan formula 3 yaitu 2,598 ± 0,0462. Nilai standar deviasi pada semua kelompok formula yaitu ≤ 0,05, dimana nilai tersebut telah baik dan memenuhi syarat standar deviasi yang baik.. Parameter lain dari pengujian keseragaman bobot selain nilai standar deviasi yaitu % CV. Berdasarkan pengujian yang dilakukan didapatkan semua

formula patch memiliki nilai % CV ≤ 5, sehingga dapat dikatakan semua formula patch seragam dan memiliki keseragaman bobot yang baik. [17].

Pengujian statistik dilakukan pada data hari ke-0 dan ke-28. Hasil uji Wilcoxon didapatkan terdapat perbedaan yang signifikan nilai ketahanan lipat pada semua kelompok sebelum dan sesudah pemeriksaan stabilitas (Tabel 3). Hal tersebut karena pada saat penyimpanan (suhu 40°C) patch yang awalnya sedikit basah menjadi agak kering seiring lamanya penyimpanan.. Jumlah ketahanan lipat yang memenuhi standar yaitu > 200 [17]. Adanya peningkatan ketahanan lipat patch ekstrak daun sirih hijau mengindikasikan bahwa patch memiliki konsistensi yang baik dan stabil selama penyimpanan.

Tabel 3 Hasil pengujian ketahanan lipat patch ekstrak daun sirih hijau

Kelompok	Replikasi	Hari ke				
		0	7	14	21	28
Kontrol negatif	R1	250	330	400	403	413
	R2	251	333	402	406	415
	R3	249	329	398	400	410
	R4	252	340	409	409	425
	R5	254	341	410	421	429
	Rata-rata	251,20 <sup>a</sup>	334,60	403,80	407,80	418,40 <sup>a</sup>
	SD	1,72	5,00	4,83	7,25	7,31
Formula 1	R1	325	430	479	482	488
	R2	322	412	473	475	477
	R3	311	410	469	468	469
	R4	340	428	482	490	492
	R5	331	433	480	480	487
	Rata-rata	325,80 <sup>a</sup>	422,60	476,60	479,00	482,60 <sup>a</sup>
	SD	9,62	9,62	4,84	7,32	8,40
Formula 2	R1	354	490	502	512	518
	R2	360	500	508	524	526
	R3	351	488	500	502	510
	R4	371	502	512	530	531
	R5	356	491	503	519	522
	Rata-rata	358,40 <sup>a</sup>	494,20	505,00	517,40	521,40 <sup>a</sup>
	SD	6,95	5,67	4,38	9,71	7,14
Formula 3	R1	465	500	510	526	529
	R2	476	502	512	530	530
	R3	450	492	508	513	522
	R4	464	497	509	520	525
	R5	477	510	520	531	537
	Rata-rata	466,40 <sup>a</sup>	500,20	511,80	524,00	528,60 <sup>a</sup>
	SD	9,81	5,95	4,31	6,72	5,08

Keterangan:

<sup>a</sup> terdapat perbedaan yang signifikan berdasarkan Wilcoxon Test ( $p < 0,05$ )

<sup>b</sup> tidak terdapat perbedaan yang signifikan berdasarkan Wilcoxon Test ( $p > 0,05$ )

Tabel 4 Hasil pengujian pH patch ekstrak daun sirih hijau

Kelompok	Replikasi	Hari ke				
		0	7	14	21	28
Kontrol negatif	R1	7,91	7,81	7,61	7,49	7,41
	R2	7,94	7,88	7,73	7,52	7,44
	R3	7,90	7,79	7,61	7,49	7,40
	R4	7,93	7,82	7,69	7,51	7,42
	R5	7,94	7,82	7,72	7,51	7,42
	Rata-rata	7,92 <sup>a</sup>	7,82	7,67	7,50	7,42 <sup>a</sup>
	SD	0,02	0,03	0,05	0,01	0,01
Formula 1	R1	7,88	7,81	7,48	7,22	7,08
	R2	7,81	7,69	7,35	7,11	7,01
	R3	7,85	7,81	7,41	7,22	7,06
	R4	7,83	7,72	7,38	7,22	7,02
	R5	7,84	7,75	7,41	7,12	7,02
	Rata-rata	7,84 <sup>a</sup>	7,76	7,41	7,14	7,04 <sup>a</sup>
	SD	0,02	0,05	0,05	0,05	0,03
Formula 2	R1	7,61	7,42	7,19	7,08	6,64
	R2	7,59	7,39	7,10	7,01	6,59
	R3	7,64	7,51	7,22	7,10	6,72
	R4	7,61	7,42	7,22	7,10	6,72
	R5	7,59	7,41	7,12	7,01	6,61
	Rata-rata	7,61 <sup>a</sup>	7,43	7,17	7,06	6,66 <sup>a</sup>
	SD	0,02	0,04	0,05	0,04	0,05
Formula 3	R1	7,42	7,22	7,08	6,61	6,43
	R2	7,44	7,25	7,12	6,69	6,46
	R3	7,40	7,14	7,01	6,58	6,41
	R4	7,41	7,22	7,01	6,61	6,42
	R5	7,46	7,31	7,12	6,72	6,46
	Rata-rata	7,43 <sup>a</sup>	7,23	7,07	6,64	6,44 <sup>a</sup>
	SD	0,02	0,05	0,05	0,05	0,02

Keterangan: <sup>a</sup> terdapat perbedaan yang signifikan berdasarkan Wilcoxon Test (p<0,05)

<sup>b</sup> tidak terdapat perbedaan yang signifikan berdasarkan Wilcoxon Test (p>0,05)

Tabel 5 Hasil pengujian ketebalan patch ekstrak daun sirih hijau

Kelompok	Replikasi	Nilai ketebalan (mm) Hari ke				
		0	7	14	21	28
Kontrol negatif	R1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
	R2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
	R3	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
	R4	0,15	0,15	0,15	0,1	0,1
	R5	0,15	0,15	0,15	0,15	0,1
	Rata-rata	0,12 <sup>b</sup>	0,12	0,12	0,11	0,10 <sup>b</sup>
	SD	0,02	0,02	0,02	0,02	0,00
Formula 1	R1	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15
	R2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
	R3	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
	R4	0,15	0,15	0,15	0,15	0,1
	R5	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15
	Rata-rata	0,13 <sup>b</sup>	0,13	0,13	0,13	0,12 <sup>b</sup>
	SD	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Formula 2	R1	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
	R2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
	R3	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
	R4	0,25	0,25	0,25	0,2	0,2
	R5	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
	Rata-rata	0,21 <sup>b</sup>	0,21	0,21	0,20	0,20 <sup>b</sup>
	SD	0,02	0,02	0,02	0,00	0,00
Formula 3	R1	0,25	0,25	0,25	0,2	0,2
	R2	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
	R3	0,25	0,25	0,25	0,2	0,2
	R4	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
	R5	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
	Rata-rata	0,25 <sup>b</sup>	0,25	0,25	0,23	0,23 <sup>b</sup>
	SD	0,00	0,00	0,00	0,02	0,02

Keterangan: <sup>a</sup> terdapat perbedaan yang signifikan berdasarkan Wilcoxon Test (p<0,05)

<sup>b</sup> tidak terdapat perbedaan yang signifikan berdasarkan Wilcoxon Test (p>0,05)

Nilai pH mengalami penurunan seiring dengan penambahan ekstrak. Hal tersebut karena ekstrak memiliki pH asam, sehingga semakin banyak penambahan ekstrak akan membuat nilai pH turun dan semakin asam. Penurunan nilai pH tersebut disebabkan karena adanya senyawa flavonoid dalam ekstrak. Sebagian besar flavonoid bersifat asam karena adanya gugus hidroksil fenolik. Keasaman berhubungan dengan jumlah dan posisi gugus hidroksil fenolik [18]. Sediaan patch tidak boleh memiliki pH yang terlalu asam ataupun basa. Sediaan dengan pH yang terlalu asam dapat mengiritasi kulit, sedangkan pH yang terlalu basa dapat membuat kulit bersisik. Nilai pH yang didapatkan sudah memenuhi syarat dimana menurut literatur rentang pH yang aman untuk sediaan topikal yaitu 4-8 [17]. Hasil uji Wilcoxon (Tabel 4) didapatkan terdapat perbedaan yang signifikan pada hasil sebelum dan sesudah pemeriksaan stabilitas dimana pH mengalami penurunan. Penurunan pH tersebut disebabkan karena pengaruh suhu selama penyimpanan. Perubahan pH disebabkan oleh faktor penyimpanan yang hanya mengontrol suhu tanpa kelembaban [19].

Hasil ketebalan patch bertambah seiring dengan penambahan ekstrak (Tabel 5). Ketebalan patch berbanding lurus dengan bobot patch, oleh karena itu adanya peningkatan bobot sediaan membuat ketebalan patch juga

meningkat [16]. Pada penyimpanan suhu 40°C patch tidak mengalami perubahan ketebalan yang signifikan. Hasil ketebalan patch yaitu pada rentang 0,10–0,25. Hasil tersebut memenuhi persyaratan pada literatur yaitu ketebalan patch yang baik tidak boleh lebih dari 1 mm, jika patch terlalu tebal maka akan menyulitkan pelepasan obat dari patch. Ketebalan berperan dalam sifat fisik patch. Patch yang tipis lebih mudah diterima, sedangkan patch yang tebal akan membuat zat aktif sulit dilepaskan [17].

### 3.5 Pengujian Efektivitas Patch Ekstrak Daun Sirih Hijau

Hasil panjang luka sayat kemudian dilakukan perhitungan persentase penyembuhan (Tabel 6). Berdasarkan hasil analisis uji normalitas didapatkan data tidak berdistribusi normal. Pengujian dilanjutkan menggunakan uji non parametrik Kruskal-Wallis. Hasil uji Kruskal-Wallis didapatkan terdapat perbedaan yang signifikan pada semua kelompok perlakuan di hari ke- 2; 4; 6; 8; dan 10. Hasil analisis uji Mann Whitney U Test pada hari ke-10 didapatkan formula 1 berbeda signifikan dengan kontrol positif dan tidak berbeda signifikan dengan kontrol negatif, sedangkan formula 2 dan 3 berbeda signifikan dengan kontrol negatif dan tidak berbeda signifikan dengan kontrol positif.

Tabel 6 Rata-rata persentase penyembuhan luka sayat

Hari ke-	Rata-rata ± SD persentase penyembuhan luka				
	Kontrol + (%)	Kontrol - (%)	Formula 1 (%)	Formula 2 (%)	Formula 3 (%)
0	0 ± 0,00	0 ± 0,00	0 ± 0,00	0 ± 0,00	0 ± 0,00
1	6 ± 0,02	1 ± 0,02	4 ± 0,04	5 ± 0,03	8 ± 0,02
2	11 ± 0,04*	5 ± 0,03**	8 ± 0,02	8 ± 0,02	12 ± 0,02*
3	22 ± 0,02	9 ± 0,02	15 ± 0,03	18 ± 0,06	25 ± 0,03
4	31 ± 0,07*	16 ± 0,02**	22 ± 0,05	26 ± 0,09*	31 ± 0,04*
5	42 ± 0,06	19 ± 0,04	28 ± 0,04	38 ± 0,07	44 ± 0,07
6	54 ± 0,08*	23 ± 0,02**	35 ± 0,04*,**	44 ± 0,10*	57 ± 0,13*
7	69 ± 0,08	36 ± 0,04	47 ± 0,04	58 ± 0,10	71 ± 0,07
8	79 ± 0,07*	52 ± 0,02**	56 ± 0,08**	66 ± 0,12*	82 ± 0,07*
9	94 ± 0,06	64 ± 0,07	72 ± 0,10	83 ± 0,09	96 ± 0,05
10	100 ± 0,00*	73 ± 0,08**	81 ± 0,10**	98 ± 0,04*	100 ± 0,00*
11	100 ± 0,00	90 ± 0,08	97 ± 0,06	100 ± 0,00	100 ± 0,00
12	100 ± 0,00	100 ± 0,00	100 ± 0,00	100 ± 0,00	100 ± 0,00

Keterangan:

\*Berbeda signifikan dengan kontrol negatif (p<0,05) berdasarkan Mann-Whitney

\*\* Berbeda signifikan dengan kontrol positif (p<0,05) berdasarkan Mann-Whitney

Tabel 7 Waktu penyembuhan luka sayat

Kelinci	Waktu penyembuhan luka (hari)				
	Kontrol +	Kontrol -	Formula 1	Formula 2	Formula 3
1	10	12	11	10	10
2	9	11	11	10	9
3	10	12	11	10	9
4	10	12	12	11	10
5	9	11	10	9	9
Rata-rata ± SD	9,6 ± 0,49*	11,6 ± 0,49**	11,0 ± 0,63**	10,0 ± 0,63*	9,4 ± 0,49*

Keterangan:

\*Berbeda signifikan dengan kontrol negatif (p<0,05) berdasarkan *Mann-Whitney*

\*\* Berbeda signifikan dengan kontrol positif (p<0,05) berdasarkan *Mann-Whitney*

Tabel 8 Hasil pengamatan eritema (kemerahan)

Hari ke-	Rata-rata ± SD skor hasil pengamatan eritema				
	Kontrol +	Kontrol -	Formula 1	Formula 2	Formula 3
0	4 ± 0,00	4 ± 0,00	4 ± 0,00	4 ± 0,00	4 ± 0,00
1	3,4 ± 0,49	4 ± 0,02	4 ± 0,00	3,8 ± 0,40	3,4 ± 0,49
2	2,2 ± 0,40	3 ± 0,00	2,6 ± 0,49	2,4 ± 0,49	2,2 ± 0,40
3	1,6 ± 0,80	2,4 ± 0,49	2,2 ± 0,40	1,6 ± 0,49	1,4 ± 0,49
4	1,2 ± 0,40	1,8 ± 0,40	1,6 ± 0,49	1,4 ± 0,49	1,4 ± 0,49
5	1,2 ± 0,40	1,6 ± 0,49	1,6 ± 0,49	1,2 ± 0,40	1,2 ± 0,40
6	0,6 ± 0,49	1,2 ± 0,40	1 ± 0,00	0,8 ± 0,40	0,6 ± 0,49
7	0,2 ± 0,40	1,2 ± 0,40	0,8 ± 0,40	0,6 ± 0,49	0,4 ± 0,49
8	0 ± 0,00*	1 ± 0,00**	0,6 ± 0,49	0,2 ± 0,40*	0 ± 0,00*
9	0 ± 0,00	0,2 ± 0,40	0,2 ± 0,40	0 ± 0,00	0 ± 0,00
10	0 ± 0,00	0 ± 0,00	0 ± 0,00	0 ± 0,00	0 ± 0,00

Keterangan:

\*Berbeda signifikan dengan kontrol negatif (p<0,05) berdasarkan *Mann-Whitney*

\*\* Berbeda signifikan dengan kontrol positif (p<0,05) berdasarkan *Mann-Whitney*

Tabel 9 Hasil pengamatan edema (bengkak)

Hari ke-	Rata-rata ± SD skor hasil pengamatan edema				
	Kontrol +	Kontrol -	Formula 1	Formula 2	Formula 3
0	0 ± 0,00	0 ± 0,00	0 ± 0,00	0 ± 0,00	0 ± 0,00
1	0 ± 0,00	0 ± 0,00	0 ± 0,00	0 ± 0,00	0 ± 0,00
2	0 ± 0,00	0 ± 0,00	0 ± 0,00	0 ± 0,00	0 ± 0,00
3	4 ± 0,00	1,6 ± 1,96	0,8 ± 1,60	2,4 ± 1,96	4 ± 0,00
4	4 ± 0,00	4 ± 0,00	4 ± 0,00	4 ± 0,00	4 ± 0,00
5	3 ± 0,00	3,4 ± 0,49	3,4 ± 0,49	3,2 ± 0,40	3 ± 0,00
6	2 ± 0,00	2,6 ± 0,49	2,4 ± 0,49	2,4 ± 0,49	2 ± 0,00
7	1,2 ± 0,40	2 ± 0,00	1,8 ± 0,40	1,4 ± 0,49	1 ± 0,00
8	0,4 ± 0,49*	1,2 ± 0,40**	1 ± 0,00	0,4 ± 0,49*	0,2 ± 0,40*
9	0 ± 0,00	0,6 ± 0,49	0,2 ± 0,40	0 ± 0,00	0 ± 0,00
10	0 ± 0,00	0 ± 0,00	0 ± 0,00	0 ± 0,00	0 ± 0,00

Keterangan:

\*Berbeda signifikan dengan kontrol negatif (p<0,05) berdasarkan *Mann-Whitney*

\*\* Berbeda signifikan dengan kontrol positif (p<0,05) berdasarkan *Mann-Whitney*

*Patch* memiliki beberapa kelebihan antara lain memberikan efek pengobatan yang bertahan lama hanya dengan satu kali pemakaian, meningkatkan kenyamanan, dan meningkatkan kepatuhan pasien [10]. Hasil uji *Kruskall-Wallis* didapatkan terdapat perbedaan signifikan waktu penyembuhan luka antar kelompok (Tabel 7). Hasil pengujian *Mann-Whitney U Test* didapatkan Formula 1 memiliki waktu penyembuhan yang tidak berbeda

signifikan dengan kontrol negatif, sedangkan formula 2 dan 3 berbeda signifikan dengan kontrol negatif dengan nilai signifikansi 0,013 dan 0,007.

Analisis *Kruskall-Wallis* dilakukan pada hari ke 0, 2, 4, 6, 8, dan 10. Hasil pengujian *Kruskall-Wallis* didapatkan pada hari ke 0 dan 10 tidak terdapat perbedaan yang signifikan skor eritema (Tabel 8). Pada hari ke 0 semua kelompok memiliki nilai skor yang sama karena

belum diberi kelompok perlakuan, sedangkan pada hari ke 10 semua kelompok mendapat skor eritema 0 karena eritema sudah hilang. Pada hari ke 8 terdapat perbedaan yang signifikan pada skor eritema antar kelompok perlakuan. Adanya perbedaan yang signifikan pada hari ke 8, maka pengujian dilanjutkan dengan *post hoc test Mann Whitney U Test*. Hasil analisis *Mann Whitney U Test* didapatkan formula 2 dan 3 berbeda signifikan dengan kontrol negatif dan tidak berbeda signifikan dengan kontrol positif.

Pengujian *Kruskall-Wallis* didapatkan nilai signifikansi  $> 0,005$  pada hari ke 0, 2, 4, 6, dan 10. Nilai signifikansi  $> 0,05$  berarti pada hari-hari tersebut tidak terdapat perbedaan yang signifikan (Tabel 9). Pada hari ke 8 didapatkan nilai signifikansi  $< 0,05$  yang berarti pada hari ke 8 terdapat perbedaan yang signifikan kondisi edema pada kelompok perlakuan. Hasil analisis *Mann Whitney U Test* didapatkan formula 2 dan 3 berbeda signifikan dengan kontrol negatif dan tidak berbeda signifikan dengan kontrol positif. Eritema dan edema yang terjadi pada luka merupakan tanda terjadinya proses penyembuhan luka fase inflamasi [12]. Tubuh merespons dengan menyempitkan pembuluh darah untuk menghentikan pendarahan jika terluka. Kondisi ini diikuti dengan pelepasan mediator inflamasi yang menyebabkan vasodilatasi arteriol dan vena untuk mengairi area inflamasi. Akibat dari reaksi tersebut, area yang meradang menjadi padat, sehingga jaringan menjadi merah dan panas. Pada saat yang sama, permeabilitas kapiler meningkat, sehingga menyebabkan perpindahan cairan ke dalam jaringan, pembengkakan, serta nyeri [22].

Hasil pengamatan nanah didapatkan pada semua kelinci dengan semua kelompok perlakuan tidak bernanah. Hal tersebut berarti tidak terjadi infeksi pada luka. Berdasarkan pengamatan didapatkan hasil pada hari ke- 2, 3, dan 4 luka menjadi lembab dan luka mulai menyempit, tetapi belum terbentuk keropeng. Pada hari ke-5 luka sudah mengering dan mulai terbentuk keropeng pada kelompok kontrol positif, formula 2, dan formula 3. Keropeng sudah hilang dan mulai tumbuh bulu yaitu kelompok kontrol positif, formula 3, dan formula 2 pada hari ke-9. Luka kering yang diikuti dengan terbentuknya keropeng menandakan tumbuhnya sel-sel baru pada kulit

sehingga mempercepat proses pengangkatan keropeng dan penutupan tepi luka. Keropeng akan terlepas saat jaringan di bawahnya mengering dan tepi luka mulai tertarik ke arah tengah [23].

Berdasarkan hasil tersebut, maka dapat disimpulkan formula 2 dengan konsentrasi ekstrak yaitu 6% merupakan formula yang efektif dalam menyembuhkan luka karena merupakan konsentrasi terkecil yang berbeda signifikan dengan kontrol negatif dan tidak berbeda signifikan dengan kontrol positif. Dipilih konsentrasi terkecil karena dengan adanya konsentrasi terkecil, maka efek samping yang mungkin terjadi lebih minimum. Pada penelitian lain juga dijelaskan bahwa pemberian ekstrak daun sirih hijau secara topikal terbukti dapat menyembuhkan luka pada tikus galur wistar jantan [26]. Penyembuhan luka pada patch ekstrak daun sirih hijau dapat terjadi karena adanya kandungan flavonoid, saponin, dan tanin yang berperan dalam proses penyembuhan luka. Senyawa yang berperan antara lain betalphenol dan chavicol [25]. Mekanisme flavonoid dalam penyembuhan luka yaitu menghambat pembentukan prostaglandin dan leukotrien pada fase inflamasi proses penyembuhan [8]. Flavonoid juga memiliki mekanisme kerja yaitu menurunkan lipid peroksidasi. Hal tersebut menyebabkan terjadinya peningkatan viabilitas serat kolagen. Flavonoid memiliki efek sebagai anti inflamasi, antioksidan, dan juga antimikroba [6].

Saponin memiliki mekanisme yaitu mempercepat laju epitelisasi dan mendukung pembentukan kolagen, yang berperan sebagai agen penyembuhan luka. Saponin bekerja selama fase proliferasi dengan meningkatkan proliferasi monosit, sehingga sekresi faktor pertumbuhan, jumlah fibroblas dan jumlah kolagen meningkat, sehingga mempercepat prosesnya [8]. Saponin dapat meningkatkan fibronektin, sehingga terbentuk gumpalan fibrin dan menjadi dasar re-epitelisasi jaringan. Kehadiran saponin diperkirakan mempercepat penyembuhan dengan meminimalkan kontaminasi bakteri, sehingga memungkinkan epitel menjalani mitosis dan berkembang biak dengan baik [23].

Tanin berperan sebagai astringen yang dapat menyimpan protein pada permukaan sel

dengan permeabilitas rendah. Hal ini membuat pori-pori kulit menjadi lebih kecil dan dapat menghentikan kebocoran dan pendarahan, sehingga mempercepat penyembuhan luka [8]. Tannin berperan sebagai astringent yang mampu mengecilkan pori-pori kulit. Tanin juga dapat mencegah eksudat dan pendarahan ringan sehingga menutup luka dan mencegah pendarahan yang sering terjadi pada luka [23].

#### 4 Kesimpulan

Berdasarkan data penelitian yang didapat, maka dapat disimpulkan bahwa ekstrak daun sirih hijau (*Piper betle* L.) dapat diformulasikan ke dalam bentuk sediaan patch dengan mutu fisik dan stabilitas yang baik. Ekstrak daun sirih hijau (*Piper betle* L.) dengan konsentrasi 2%, 6%, dan 10% memiliki efek penyembuhan luka sayat. Konsentrasi ekstrak daun sirih hijau (*Piper betle* L.) yang efektif pada formula patch sebagai penyembuh luka sayat yaitu 6%.

#### 5 Pernyataan

##### 5.1 Penyandang Dana

Penelitian ini tidak mendapatkan pendanaan dari sumber manapun.

##### 5.2 Kontribusi Penulis

Semua penulis berkontribusi dalam penulisan artikel ini.

##### 5.3 Etik

64/I/HREC/2023 diterbitkan oleh Komisi Etik Penelitian Kesehatan RSUD Dr. Moewardi.

##### 5.4 Konflik Kepentingan

Tidak ada konflik kepentingan dalam penelitian ini.

#### 6 Daftar Pustaka

- [1] Buulolo, A. J., dan Syamsul, D, 2016. Formulasi Sediaan Gel Sari Lidah Buaya (*Aloe Vera* L.) sebagai Obat Luka. *Jurnal Dunia Farmasi*, 1, (1), 1-6.
- [2] Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2019. *Laporan Nasional Riskesdas 2018*. Lembaga Penerbit Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan (LPB). Jakarta
- [3] Mahyudin, F., Edward, M., Basuki, M. H., Basrewan, Y., dan Rahman, A, 2020. Modern and Classic Wound Dressing Comparison In Wound Healing, Comfort And Cost. *Jurnal Ners*, 15, (1), 31-36.
- [4] Nurihardiyanti, N., Werawati, A., Kasumawati, F., dan Ahaditama, R, 2020. Uji Farmakologi Plester Patch Tanaman Toxic *Jatropha Curcas* L. untuk Penyembuhan Luka Sayat Dari Berbagai Literatur. In *prosiding senantias: Seminar Nasional Hasil Penelitian dan Pengabdian kepada Masyarakat*. 1, (1), 1373-1380.
- [5] Mohanty, C., dan Sahoo, S. K, 2017. Curcumin And Its Topical Formulations For Wound Healing Applications. *Drug Discovery Today*, 22, (10), 1582-1592.
- [6] Suharto, I. P. S., Ramayanti, E. D., Mei Yunalia, E., dan Ulfa, N, 2021. Betel Leaf Extract's Effect (*Piper batle* Linn) On The Healing Process Of Incision Wounds In Rats (*Rattus norvegicus*). *Jurnal Pendidikan Keperawatan Indonesia (JPKI)*, 7, (2), 123-128.
- [7] Rahmawati, I. 2014. Perbedaan Efek Perawatan Luka Menggunakan Gerusan Daun Petai Cina (*Leucaena glauca* Benth) dan Povidone Iodine 10% Dalam Mempercepat Penyembuhan Luka Bersih pada Marmot (*Cavia porcellus*). *Jurnal Wiyata*, 1, (2), 227-234.
- [8] Safaruddin, Arum, M., Wahyuningsih, S., dan Amin, R, 2022. Uji Efektivitas Patch Transdermal Ekstrak Etanol Kulit Batang Kayu Jawa (*Lannea coromandelica* (Houtt.) Merr) terhadap Luka Sayat Pada Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*). *Jurnal Multidisiplin Madani (MUDIMA)*, 2, (2), 1001-1018.
- [9] Darmawan, A., Yusuf, S., Tahir, T., dan Syahriyani, S. 2021. Betel leaf extract efficacy on wound healing: a systematic review. *STRADA Jurnal Ilmiah Kesehatan*, 10(1): 526-536.
- [10] Andriani, R., Jubir, I., Aspadiah, V., dan Fristiohady, A, 2021. Review Jurnal: Pemanfaatan Etosom Sebagai Bentuk Sediaan Patch. *Farmasains: Jurnal Ilmiah Ilmu Kefarmasian*, 8, (1), 45-57.
- [11] Rahman, N., Rahman, H., Haris, M., dan Mahmood, R, 2017. Wound Healing Potentials of Thevetia Peruviana: Antioxidants and Inflammatory Markers Criteria. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, 7, (4), 519-525.
- [12] Tamuntuan, D. N., de Queljoe, E., dan Datu, O. S, 2021. Uji Efektivitas Penyembuhan Luka Sediaan Salep Ekstrak Rumpun Macan (*Lantana camara* L) terhadap Luka Sayat Pada Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*). *PHARMACON*, 10, (3), 1040-1049.
- [13] Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2017. *Farmakope Herbal Indonesia Edisi II*. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta.

- [14] Syamsul, E. S., Anugerah, O., dan Supriningrum, R, 2020. Penetapan Rendemen Ekstrak Daun Jambu Mawar (*Syzygium jambos* L. Alston) berdasarkan Variasi Konsentrasi Etanol Dengan Metode Maserasi. *Jurnal Riset Kefarmasian Indonesia*, 2, (3), 147-157.
- [15] Adikusumo, I., Ameliana, L., dan Nurrahmanto, D, 2015. Optimasi Polimer Hidroksipropil Metilselulosa K-4m Dan Carbopol 940 Pada Sediaan Patch Dispersi Padat Meloksikam. *Pustaka Kesehatan*, 3, (3), 436-442.
- [16] Fauziyanti, N., Najihudin, A., dan Hindun, S, 2022. Pengaruh Kombinasi Polimer Pvp: Ec Dan Hpmc: Ec Terhadap Sediaan Transdermal Pada Karakteristik Patch Yang Baik. *Pharmaceutical Journal of Indonesia*, 7, (2), 147-152.
- [17] Wardani, V.K., dan Saryanti, D, 2021. Formulasi Transdermal Patch Ekstrak Etanol Biji Pepaya (*Carica papaya* L.) dengan Basis Hydroxypropil Metilcellulose (HPMC). *Smart Medical Journal*, 4, (1), 38-44.
- [18] Nabavi, S.M., dan Silva, A.S, 2022. *Antioxidants Effects in Health the Bright and the Dark Side*. Academic Press. Amerika Serikat.
- [19] Ermawati, D. E., dan Prilantri, H. U, 2019. Pengaruh Kombinasi Polimer Hidroksipropilmetilcelulosa dan Natrium Karboksimetilselulosa terhadap Sifat Fisik Sediaan Matrix-Based Patch Ibuprofen. *J. Pharm Sci C*, 2, (1), 109-119.
- [20] Punnell L.C., dan Lunter, D.J. 2021. Film-Forming Systems for Dermal Drug Delivery. *Pharmaceutics*, 13, (7), 932.
- [21] Rasydy, L.O.A., Supriyanta, J., dan Novita, D. 2019. Formulasi Ekstrak Etanol 96% Daun Sirih Hijau (*Piper betle* L.) dalam Bedak Tabur Anti Jerawat dan Uji Aktivitas Antiacne terhadap *Staphylococcus aureus*. *Jurnal Farmagazine*, 6(2), 18-26.
- [22] Wilantari, P. D., Santika, A. A. G. J., Buana, K. D. M., Samirana, P. O., Sudimartini, L. M., dan Semadi, W. J, 2019. Aktivitas Penyembuhan Luka Insisi Dari Salep Daun Binahong (*Anredera scandens* (L.) Moq.). *Jurnal Farmasi Udayana*, 8, (2), 78-84.
- [23] Megawati, S., Ummah, U. C., dan Setiawan, A. A, 2020. Formulasi Dan Uji Efektivitas Penyembuhan Luka Sayat Salep Ekstrak Metanol Bunga Ginje (*Thevetia peruviana*) terhadap Kelinci Jantan New Zealand White. *Jurnal Farmasi Udayana*, 180-186.
- [24] Rifqiani, A. 2019. Pengaruh Penggunaan PEG 400 Dan Gliserol Sebagai Plasticizer Terhadap Sifat Fisik Sediaan Patch Ekstrak Etanol Herba Pegagan (*Centella asiatica* (L) Urban). *Jurnal Mahasiswa Farmasi Fakultas Kedokteran UNTAN*, 4(1), 1-10.
- [25] Lien LT, Tho NT, Ha DM, Hang PL, Nghia PT, Thang ND. 2015. Influence of Phytochemicals In Piper Betle Linn Leaf Extract On Wound Healing. *Burns Trauma*. 3(23).
- [26] Palumpun, E. F., Wiraguna, A. A., dan Pangkahila, W. 2017. Pemberian Ekstrak Daun Sirih (*Piper Betle*) Secara Topikal Meningkatkan Ketebalan Epidermis, Jumlah Fibroblas, Dan Jumlah Kolagen Dalam Proses Penyembuhan Luka Pada Tikus Jantan Galur Wistar (*Rattus norvegicus*). *eBiomedik*, 5(1): 1-7.
- [27] Nitiariksa, N., dan Sukmawati. 2021. Pengembangan Dan Evaluasi Formula Sediaan Patch Ekstrak Daun Binahong (*Anredera cordifolia* (Tenore) Steenis). *Journal of Pharmacopolium*, 4(2), 81-90.
- [28] Sikumbang, I. M., Nurani, L. H., Yuliani, S., dan Edityaningrum, C. A. 2022. The Effect Of Betel Leaf Extract Spray On Histopathology Of Wound Healing. *Jurnal Farmasi Sains dan Praktis*, 8(2), 162-169.