

PENGARUH PEMBERIAN SALEP EKSTRAK DAUN SIRIH MERAH (*Piper crocatum*) TERHADAP PENYEMBUHAN LUKA BAKAR PADA MENCIT (*Mus musculus*)

*(The Effect of Administration of Red Belt Leaf Extract Ointment (*Piper crocatum*)
on Healing Burns in Mice (*Mus musculus*))*

**Nabila Kayla^{1*}, Afreni Hamidah¹, Rifda Zaiza Fadhilah¹, Tantri Ayu Pandiangan¹, Debora
Chalista Napitupulu¹, Danial Mursyd¹**

¹Program Studi Pendidikan Biologi, Fakultas Keguruan dan Ilmu Pendidikan, Universitas Jambi
Jl. Jambi – Muaro Bulian No.KM. 15, Mendalo Darat, Kec. Jambi Luar Kota, Kabupaten Muaro Jambi, Jambi

Penulis Korespondensi: nabilakayla46@gmail.com

Abstract

Burns are wounds that occur in skin tissue caused by heat or exposure to radiation, radioactivity, electricity, touch or contact with chemicals. Indonesia itself has many types of medicinal plants, one of which is red betel leaf, betel leaf contains saponins, flavonoids, tannins and essential oils. The saponin, flavonoid and tannin content can help the wound healing process because it functions as an antioxidant and antimicrobial which can be used as an antiseptic on wounds. This research is an experimental study, to test the effect of administering red betel leaf extract ointment on the speed of healing of burn wounds in mice. There were two test groups, namely the treatment group which was given red betel leaf extract ointment with a concentration of 30% and the control group was given bioplacenton ointment. Data from the results of this study were analyzed using descriptive data analysis. As for the results of research conducted over eight days, it was found that there was an effect of administering red betel leaf extract ointment on the speed of wound healing. The anti-inflammatory and antibacterial properties of red betel leaf are thought to be due to the presence of compounds containing Secondary metabolite compounds found in red betel are essential oils, saponins, tannins and flavonoids. Apart from flavonoids, tannins also have anti-inflammatory activity. The compounds contained in red betel leaves are thought to be able to help in the healing process of burn wounds.

Keywords: *Burns, Mouse, Ointment, Red Betel Leaf Extrac.*

Abstrak

Luka bakar adalah luka yang terjadi di jaringan kulit yang disebabkan oleh panas atau terkena radiasi, radioaktivitas, listrik, sentuhan atau kontak dengan bahan kimia. Indonesia memiliki berbagai jenis tanaman obat, salah satunya yaitu daun sirih merah yang mengandung mengandung saponin, flavonoid, tanin dan minyak atsiri. Kandungan saponin, flavonoid serta tanin dapat membantu proses penyembuhan luka karena berfungsi sebagai antioksidan dan antimikroba yang dapat digunakan sebagai antiseptik pada luka. Penelitian ini menguji pengaruh dari pemberian salep ekstrak daun sirih merah terhadap kecepatan penyembuhan luka bakar pada hewan mamalia mencit. Pada peneilitian ini, terdapat dua kelompok pengujian yaitu kelompok perlakuan yang diberi salep ekstrak daun sirih merah dengan konsentrasi 30% dan kelompok kontrol diberi dengan salep bioplacenton. Data dari hasil penelitian ini dianalisis dengan menggunakan analisis data deskriptif, adapun hasil penelitian yang dilakukan selama delapan hari didapatkan bahwa adanya pengaruh pemberian salep ekstrak daun sirih merah terhadap kecepatan penyembuhan luka. Sifat antiinflamasi dan antibakteri dari daun sirih merah diduga karena adanya kandungan senyawa-senyawa metabolit sekunder yang terdapat dalam sirih merah yaitu minyak atsiri, saponin, tanin dan flavonoid. Selain flavonoid, tanin juga mempunyai aktivitas antiinflamasi. senyawa-senyawa yang terkandung dalam daun sirih merah inilah yang diduga mampu untuk membantu dalam proses penyembuhan luka bakar.

Kata kunci: *Ekstrak Daun Sirih Merah, Luka Bakar, Mencit, Salep.*

PENDAHULUAN

Luka bakar adalah cedera yang disebabkan oleh panas, radiasi, bahan kimia, atau gesekan. Menurut data yang didapatkan dari WHO 2018 oleh Rahmawati dkk., (2020) menyatakan bahwa diperkirakan ada 265 ribu kasus kematian di seluruh dunia yang terjadi akibat luka bakar. Secara keseluruhan, 79.303 (42,6%) kasus luka bakar disebabkan oleh api dan sebesar 63.247 (34%) kasus luka bakar disebabkan oleh cairan panas (Rahmawati *et al.*, 2020). Menurut Akbar dan Agustina (2023) lebih dari 30.000 kasus baru terjadi setiap hari. Luasnya luka bakar atau tingkat keparahan luka bakar dapat mempengaruhi metabolisme dan fungsi setiap sel pada bagian tubuh yang terpapar oleh luka bakar. Sistem tubuh yang paling utama akan terganggu adalah sistem peredaran darah, sehingga lebih lanjut dapat mengganggu fungsi organ (Rahayuningsih., 2012).

Menurut Kusumawardhani, dkk (2015) luka bakar adalah luka yang terjadi di jaringan kulit yang disebabkan oleh panas baik itu cairan panas (air mendidih), benda panas dan nyala api atau terkena radiasi, radioaktivitas, listrik, sentuhan atau kontak dengan bahan kimia. Jenis luka bakar dibagi menjadi tiga kategori, yaitu luka bakar ringan, sedang, dan berat, tergantung pada kedalaman dan luas luka (Fithriyah *et al.*, 2013). Menurut kedalaman lukanya, luka bakar derajat 1 (*superficial burns*) hanya terbatas pada jaringan epidermis dan biasanya disebabkan oleh radiasi ultraviolet dari matahari (*sunburn*). Sedangkan, luka bakar derajat 2 (*partial thickness burns*) terjadi di jaringan epidermis sampai ke dermis (Pan, 2015). Pada luka bakar derajat 3 (*full thickness burns*) terjadi kondisi destruksi total epidermis serta dermis dan lapisan yang lebih dalam, appendices kulit seperti folikel rambut, kelenjar keringat, kelenjar sebacea rusak, tidak ada pelepasan, kulit berwarna abu-abu atau coklat, kering, tidak timbul rasa nyeri karena serabut-serabut sarafnya hancur (Zwierello *et al.*, 2023).

Luka bakar merupakan masalah kesehatan yang cukup serius jika tidak ditangani dengan baik. Sebagian besar pasien yang dirawat karena luka bakar membutuhkan waktu penyembuhan yang lama dan mengeluarkan biaya yang cukup besar baik untuk perawatan, pengobatan maupun pemulihan fungsi tubuh, baik dari segi rekonstruksi

maupun estetika (Rahmawati *et al.*, 2020). Oleh karena itu, luka bakar harus segera ditangani agar terjadi proses penyembuhan luka lebih cepat dan tidak terjadi komplikasi.

Secara biologis, proses penyembuhan luka terjadi di dalam tubuh secara alami melalui proses yang dapat dibagi ke dalam 4 fase utama yaitu koagulasi, inflamasi, proliferasi dan remodeling (Kusumawardhani *et al.* 2015). Fase proliferasi menghasilkan fibroblast, fibroblast adalah komponen utama dalam proses perbaikan dan berperan dalam produksi struktur protein yang digunakan selama rekonstruksi jaringan (Sumbayak., 2015). Secara khusus fibroblas menghasilkan sejumlah kolagen yang banyak. Pada fase maturasi serabut kolagen menyebar dengan saling terikat dan menyatu serta berangsur-angsur membangun pemulihan jaringan (Karimah *et al.*, 2020). Fibroblas biasanya akan tampak pada sekeliling luka. Proliferasi dan migrasi fibroblas memegang peranan penting dalam pembentukan jaringan granulasi dan penutupan luka (Sumbayak., 2015).

Salah satu cara penanganan pada penderita luka bakar yaitu mengobati luka dengan menggunakan sediaan topikal (Ulviani *et al.*, 2016). Pemberian sediaan topikal diharapkan dapat mengurangi dan mencegah infeksi pada luka. Bentuk sediaan topikal yang dapat dengan mudah digunakan untuk pengobatan pada luka bakar salah satunya adalah sediaan salep (Putri & Devi., 2023). Salep merupakan sediaan yang memiliki daya sebar yang baik diantara sediaan topikal lainnya sehingga lebih mudah untuk dioleskan pada luka (Kusumawardhani *et al.*, 2015). Selain itu, sediaan salep memiliki komponen penyusun yang sebagian besarnya adalah 50% hidrokarbon, hal ini memberikan efek dalam menghidrasi kulit sehingga dapat meningkatkan absorpsi bahan obat pada sediaan salep ke dalam luka dan dapat membantu mempercepat penyembuhan luka (Hartesi, *et al.*, 2020).

Hasil penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Kusumawardhani *et al* (2015) menunjukkan bahwa sediaan topikal salep ekstrak daun sirih hijau (*Piper betle*) sebesar 15 % berpengaruh terhadap peningkatan jumlah fibroblas pada luka bakar derajat IIA pada tikus Putih (*Rattus norvegicus*)

Galur Wistar. Sedangkan pada penelitian yang dilakukan oleh Ulviani *et al* (2016) menunjukkan bahwa pemberian gel ekstrak daun sirih merah (*Piper crocatum*) memiliki pengaruh terhadap penyembuhan luka bakar pada kelinci (*Oryctolagus cuniculus domesticus*) dengan konsentrasi ekstrak daun sirih merah 3% yang memiliki efek penyembuhan yang paling cepat.

Tanaman daun sirih merah adalah salah satu tanaman obat yang banyak tumbuh subur di Indonesia, tanaman ini memiliki nama ilmiah *Piper crocatum*. Daun sirih merah telah lama dikenal mempunyai khasiat obat untuk menyembuhkan berbagai penyakit, salah satunya yaitu untuk mengobati luka (Karimah *et al.*, 2020). Meskipun demikian, penelitian terkini lebih banyak berfokus pada *Piper betle* dibandingkan *Piper crocatum*, meskipun keduanya berasal dari genus yang sama dan memiliki kandungan senyawa bioaktif yang serupa. Menurut Kusumawardhani *et al* (2015) kandungan saponin, flavonoid serta tanin pada *Piper betle*, dapat membantu proses penyembuhan luka karena berfungsi sebagai antioksidan, antiinflamasi, analgesik, fungisidal, dan bakterisidal yang berpotensi memperpendek proses inflamasi. Senyawa flavonoid membantu mengatur fungsi sel dengan cara merangsang produksi *vascular endothelial growth factor* (VEGF), yang mendukung pembentukan pembuluh darah baru (Rinaldy *et al.*, 2019). Sementara itu, senyawa tannin membantu menangkal radikal bebas dan meningkatkan oksigenasi, meningkatkan pembentukan pembuluh darah dan fibroblast, deposisi kolagen, pembentukan jaringan granulasi, epitelisasi, dan meningkatkan kontraksi luka melalui sifat astringens (Kastika & Rahayu., 2018).

Potensi kandungan senyawa bioaktif yang serupa antara *Piper betle* dan *Piper crocatum*, menjadikan *Piper crocatum* menarik untuk diteliti lebih lanjut. Dengan demikian, penting untuk mengkaji potensi ekstrak *Piper crocatum* sebagai obat untuk luka bakar. Berdasarkan hal tersebut, penelitian ini mengkaji tentang pengaruh pemberian salep ekstrak daun sirih merah (*Piper crocatum*) terhadap luka bakar pada mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi logam panas. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan data ilmiah terkait efektivitas *Piper crocatum* dalam penyembuhan luka bakar dan potensinya.

BAHAN DAN METODE

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimen dengan kelompok eksperimen atau perlakuan dan kelompok kontrol. Sampel dipilih dengan cara *simple random sampling* berjumlah 4 ekor mencit jantan dengan umur 2-3 bulan dan kemudian dibagi menjadi 2 kelompok, yaitu kelompok 1 kontrol diberikan salep bioplacenton dan kelompok 2 diberi salep ekstrak daun sirih merah dengan konsentrasi 30%. Masing-masing kelompok berjumlah 2 ekor mencit. Pengamatan dilakukan selama 8 hari dimulai dari tanggal 8-15 November 2023.

Kelayakan Etik

Penelitian ini melibatkan penggunaan mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi luka bakar menggunakan logam panas. Seluruh prosedur yang dilakukan telah mematuhi pedoman etika penelitian hewan laboratorium. Perlakuan terhadap mencit dilakukan dengan mempertimbangkan kesejahteraan hewan untuk meminimalkan rasa sakit dan stres selama penelitian, serta telah disetujui oleh Komite Etik Penelitian Universitas Jambi.

Ekstraksi Daun Sirih Merah

Pembuatan ekstrak daun sirih merah dilakukan dengan cara ekstraksi dengan metode maserasi dengan menggunakan etanol 70%. Daun sirih merah dicuci bersih kemudian dipotong-potong dan dikeringkan menggunakan oven dengan suhu 180°C selama 30 menit. Lalu dihaluskan dengan menggunakan blender, selanjutnya serbuk daun sirih merah tersebut dimasukan kedalam wadah maserasi dan ditambahkan dengan etanol 70% dengan perbandingan 1 : 2 hingga serbuk terbenam. Diaduk dan didiamkan selama 7 x 24 jam lalu disaring untuk mendapatkan ekstrak daun sirih merah.

Pembuatan Salep Ekstrak Daun Sirih Merah

Ekstrak daun sirih dicampurkan vaseline dengan menggunakan rumus (Kusumawardhani *et al.*, 2015):

$$L = \frac{A}{B} \times 100\% \quad (1)$$

Keterangan:

L : Konsentrasi daun sirih (%)

A : Ekstrak daun sirih (mg)

B : Vaseline (mg)

Pada penelitian ini menggunakan konsentrasi salep sebesar 30% sehingga pembuatan konsentrasi ekstrak daun sirih dilakukan dengan menambahkan vaseline sebanyak 50 mg dan 15 mg ekstrak daun sirih merah. Berikut formulasi yang digunakan pada penelitian ini:

$$L = \frac{15 \text{ mg}}{50 \text{ mg}} \times 100\% \quad (2)$$

Proses pembuatan salep ekstrak daun sirih merah ini menggunakan metode simplisia, langkah pertama yaitu daun sirih merah dipetik lalu dibersihkan dan dikeringkan dengan cara dilap-lap dengan menggunakan tisu kemudian dipotong-potong dan dimasukan didalam oven selama 30 menit dengan suhu 180°C, hal ini bertujuan untuk menghilangkan kadar air yang ada pada daun sirih merah, menghilangkan zat pengganggu dan mengoptimalkan konsentrasi ekstrak senyawa aktif (Fannani & Nugroho, 2014). Daun yang telah kering kemudian diblender hingga diperoleh serbuk simplisia kering. Serbuk simplisia tersebut kemudian diekstraksi dengan metode maserasi menggunakan pelarut etanol 70% selama 7 hari dan disaring untuk memisahkan ekstrak dengan filtrat. Penelitian ini menggunakan cairan penyari yaitu etanol 70% yang mana cairan ini cukup efektif dalam menghasilkan jumlah bahan aktif yang optimal dan juga mudah menembus masuk ke dalam sel serta bersifat umum yang mampu menarik semua jenis zat aktif, baik bersifat polar, semi polar dan non polar juga kadar toksisitasnya rendah (Ulviani *et al.*, 2016).

Pembuatan Luka Bakar

Induksi luka bakar pada kulit punggung mencit menggunakan logam yang dipanaskan menggunakan api lilin yang kemudian ditempelkan pada kulit punggung mencit. Langkah pertama dicukur rambut pada punggung mencit dengan panjang 15 mm. kemudian disiapkan logam dan lilin lalu logam dipanaskan dengan cara diletakkan diatas lilin selama 3-5 menit, lalu didinginkan selama beberapa detik logam yang telah dipanaskan

dan letakkan logam pada punggung mencit selama 2 menit.

Pengamatan luka dilakukan secara visual, dimana kulit yang melepuh atau mengalami luka bakar terdapat kerusakan pada jaringan epidermis dan sedikit dermis dengan ciri-ciri: kulit mengalami pelepasan, kulit kering, dan dasar luka berwarna merah pucat.

ANALISIS DATA

Analisis data yang digunakan pada penelitian ini yaitu menggunakan analisis deskriptif. Analisis deskriptif menurut Budiastuti & Bandur (2018) digunakan untuk mengetahui status variable dengan mendiskripsikan data kuantitatif menggunakan teknik persentase. Dalam penelitian, analisis data deskriptif membantu peneliti untuk memahami karakteristik dasar dari data yang dikumpulkan sehingga dapat memberikan landasan yang kuat untuk analisis lebih lanjut.

HASIL

Luka bakar yang dihasilkan dari perlakuan dapat dikategorikan sebagai luka bakar derajat II dangkal atau (*superficial partial-thickness*), dengan ciri-ciri yaitu luka yang dihasilkan berwarna merah serta terdapat lepuhan, sangat sensitif terhadap tekanan dimana hal ini ditandai dengan perilaku mencit yang menjadi agresif ketika pemberian salep pada luka dan luka sedikit berair (Fithriyah *et al.*, 2013).

Table 1. Diameter luka bakar pada hari pertama dan setelah diberi perlakuan selama 8 hari

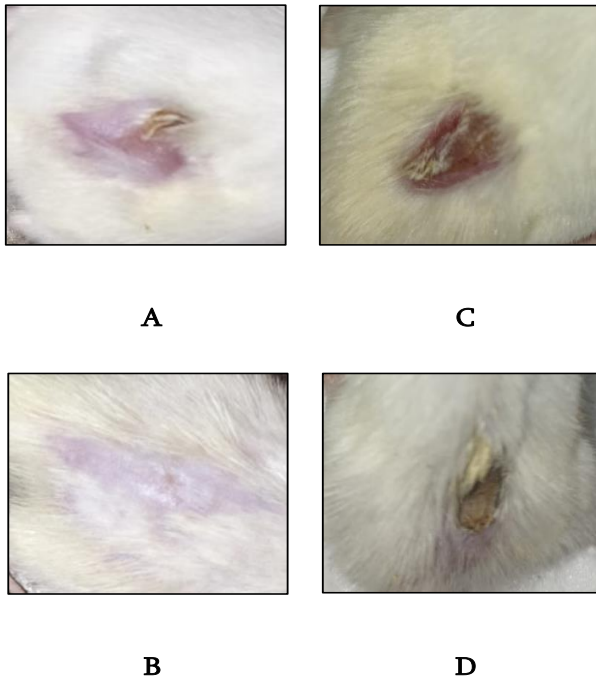
Hari ke-	Diameter Luka (mm)		Keterangan
	Perlakuan	Kontrol	
1	11 mm	13 mm	Kondisi luka masih baru dan basah
8	0 mm	5 mm	Luka pada kelompok perlakuan sudah mengering, pada kontrol masih sedikit basah

Catatan: luka yang terbentuk termasuk kedalam kategori luka bakar derajat dua dangkal (*superficial partial- thickness*) dihasilkan melalui mekanisme luka bakar termal.

Luka bakar pada kelompok mencit yang diberikan perlakuan salep ekstrak daun sirih merah selama 8 hari menunjukkan kondisi perubahan dimana luka sudah kering secara sempurna dan jaringan kulit yang terbakar sudah terkelupas dan mulai tampak terbentuk jaringan baru. Sedangkan

untuk luka bakar pada kelompok mencit yang menjadi kontrol dengan diberikan salep bioplacenton menunjukkan perubahan dimana sudah mulai tampak adanya pembentukan jaringan baru dikulit namun kondisi luka belum kering secara sempurna jika dibandingkan dengan luka bakar yang diberikan salep ekstrak daun sirih merah (Gambar 1). Berikut ini data hasil penelitian disajikan pada tabel 1.

Gambar 1. Kondisi luka bakar pada hari pertama dan



setelah diberikan perlakuan selama 8 hari

Keterangan: (A) Keadaan luka pada mencit yang diberi salep ekstrak daun sirih merah 30% (hari pertama), (B) Keadaan luka pada mencit yang diberi salep ekstrak daun sirih merah 30% (hari kedelapan), (C) Keadaan luka pada mencit yang diberi salep bioplacenton (hari pertama), (D) Keadaan luka pada mencit yang diberi salep bioplacenton (hari kedelapan).

PEMBAHASAN

Penelitian ini menggunakan ekstrak daun sirih merah (*Piper crocatum*) yang digabungkan dengan Vaseline gel agar menjadi sediaan berbentuk salep. Sediaan yang dibuat dalam penelitian ini yaitu sediaan salep. Salep dipilih karena memiliki kandungan air yang tinggi dan memiliki daya sebar yang baik dibandingkan dengan sediaan topikal

lainnya (Putri & Devi., 2023). Vaseline digunakan sebagai bahan pembentuk salep. Vaseline adalah bahan dasar yang sering digunakan dalam membuat salep karena memiliki keunggulan yaitu tidak beracun dan menimbulkan iritasi pada kulit dan dapat melembabkan dan menjaga kelembapan kulit (Galomat., 2021). Hal ini dikarenakan Vaseline menggunakan petroleum jelly sebagai bahan utamanya (Galomat., 2021).

Proses penyembuhan luka bakar melewati 3 fase pergantian jaringan pada luka. Proses pertama yaitu fase inflamasi, dimana fase ini berlangsung sejak terjadinya luka sampai hari kelima, pada fase ini pembuluh darah yang terputus pada luka yang menyebabkan pendarahan pada saat ini, tubuh akan berusaha menghentikannya dengan cara vasokonstriksi, pengerutan ujung pembuluh darah yang terputus (Primadina *et al.*, 2019). Selanjutnya fase proliferasi, fase ini berlangsung sampai minggu ketiga. Pada fase proliferasi luka dipenuhi dengan sel radang, fibroplasia dan kolagen, membentuk jaringan berwarna kemerahan dengan permukaan yang berbenjol halus yang disebut granulasi (Rismana, 2010). Namun berdasarkan hasil pengamatan yang didapatkan, luka mulai membentuk jaringan kemerahan pada hari ke 3-5, hal ini menandakan bahwa luka sedang memasuki fase proliferasi.

Pada penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Tumigolung *et al* (2019) menunjukkan bahwa luka bakar pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar (*Rattus norvegicus*) dapat sembuh dalam jangka waktu 7 hari dengan diberikan salep ekstrak daun soyogik (*Sauria Bracteosa* DC) dengan kandungan sebesar 20%, 25% dan 30% yang memiliki kandungan flavonoid, saponin dan tannin, dimana kandungan tersebut sama seperti dengan kandungan yang terdapat pada daun sirih merah (Tumigolung *et al.*, 2019). Proses penyembuhan luka diakhiri melalui fase penyudahan, pada fase ini terjadi penyerapan kembali jaringan yang berlebih dan perupaan kembali jaringan yang terbentuk, fase ini dapat berlangsung selama berbulan-bulan dan radang pada luka pun telah meredah (Ulviani *et al.*, 2016).

Berdasarkan Ulviani *et al* (2016) mengatakan bahwa persentase penyembuhan luka bakar akan semakin meningkat pesat seiring dengan bertambahnya konsentrasi ekstrak daun sirih

merah. Kandungan senyawa-senyawa metabolit sekunder yang terdapat dalam sirih merah yaitu minyak atsiri, saponin, tanin dan flavonoid memberikan sifat antiinflamasi dan antibakteri pada daun sirih merah diduga menjadi alasan mengapa penggunaan salep ekstrak daun sirih merah dapat mempercepat proses penyembuhan luka (Singh *et al.*, 2023). Kandungan-kandungan yang ada pada daun sirih merah tadi dapat meningkatkan proses angiogenesis yang dapat mempercepat proses penyembuhan luka dan juga berpotensi menstimulasi sejumlah fibroblas yang berperan penting dalam perbaikan jaringan inilah yang diduga mampu untuk membantu dalam proses penyembuhan luka bakar (Devi *et al.*, 2021).

KESIMPULAN

Melalui pengamatan yang telah dilakukan didapatkan hasil bahwa adanya pengaruh pemberian salep kandungan ekstrak daun sirih merah 30%. Setelah 8 hari pengamatan, kondisi luka bakar pada mencit yang diberikan salep ekstrak daun sirih merah 30% terlihat mengering, sedangkan untuk kondisi luka bakar pada mencit yang diberikan salep bioplacenton terlihat masih belum kering secara sempurna dibandingkan dengan mencit yang diberikan salep ekstrak daun sirih merah 30%.

SARAN

Adapun saran yang dapat diberikan untuk penelitian selanjutnya yaitu perlunya diadakan penelitian lebih lanjut untuk memvalidasi hasil yang lebih didapatkan. Serta perlu lebih dipersiapkan lagi kondisi dari laboratorium yang digunakan untuk penelitian.

DAFTAR PUSTAKA

Akbar, M. Agung., & F. Agustina. (2023). 'Gambaran Perilaku Masyarakat terhadap Penanganan Luka Bakar di Rumah'. *KESKOM: Jurnal Kesehatan Komunitas*. 9 (1), 21-26.

Devi, P.I.D.C., I.G.A.A.K. Wardani., & N.M.D.S Suena. (2021). Potensi Tanaman Herbal terhadap Peningkatan Jumlah Fibroblas dalam Penyembuhan Luka Bakar. *Usadha: Jurnal Integrasi Obat Tradisional*. 1 (1), 17-22.

Fannani, M.Z., & T. Nugroho. (2014). 'Pengaruh Salep Ekstrak Etanol Daun Sirih (*Piper Betle*) Terhadap Penyembuhan Luka Iris Pada Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*)'. *JKKI*. 6 (1), 19-26.

Fithriyah, N., S. Arifin., & E. Santi. (2013). 'Lumatan Daun Sirih Merah (*Piper Crocatum*) Terhadap Lama Penyembuhan Luka Bakar Derajat Ii Pada Kulit Kelinci (*Cavia Cobaya*)'. *Dunia Keperawatan: Jurnal Keperawatan Dan Kesehatan*. 1 (1), 24-31.

Galomat, D. E., E. De Queljoe., & O. S Datu. (2021). Pengaruh Pemberian Salep Ekstrak Daun Pegagan (*Centella asiatica*) (L.) Urb. Terhadap Penyembuhan Luka Sayat Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*). *PHARMACON*, 10(4), 1205-1214.

Harish, V., N. Tiwari, O. M. Fisher, Z. Li, dan P. K. M. Maitz. (2019). "First Aid Improves Clinical Outcomes in Burn Injuries: Evidence from a Cohort Study of 4918 Patients." *Burns*. 45 (2), 433-39.

Hartesi, B., D. Sagita., & H. R. Qalbi. (2020). Perbandingan Basis Salep Hidrokarbon dan Absorpsi Terhadap Aktivitas Antibakteri Ekstrak Kasar Bromelin Dari Bonggol Nanas. *Jurnal Farmasi Galenika*. 6 (2), 269-279.

Karimah, N., N. Khafidhoh., & T. S. Hardjanti. (2020). *Daun Sirih Merah Ampuh Menyembuhkan Luka Perineum Pada Ibu Nifas*. Semarang: Politeknik Kesehatan Kemenkes Semarang.

Kastika, S. M., & R. Rahayu. (2018). 'Pengaruh Formula Obat Herbal Untuk Penyembuhan Luka Bakar'. *Bioprospek*. 13 (1), 26-33.

Kusumawardhani, A. D., U. Kalsum., I. S. Rini. (2015). 'Pengaruh Sediaan Salep Ekstrak Daun Sirih (*Piper betle* Linn.) terhadap Jumlah Fibroblas Luka Bakar Derajat IIA pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Galur Wistar'. *Majalah Kesehatan FKUB*. 2(1), 16-28.

Pan, S.C. (2015). Burn blister fluids in the neovascularization stage of burn wound healing: A comparison between superficial and deep partial-thickness burn wounds.

- Burns Trauma*, 1(1):27-31. DOI: [10.4103/2321-3868.113332](https://doi.org/10.4103/2321-3868.113332)
- Primadina, N., A. Basori., & D. S. Perdanakusuma. (2019). Proses Penyembuhan Luka Ditinjau Dari Aspek Mekanisme Seluler Dan Molekuler. *Qanun Medika*. 3 (1), 31-43.
- Putri, I. P., & S. Devi. (2023). Pengaruh Perbedaan Kombinasi Basis Hidrokarbon Terhadap Karakteristik Fisik Sediaan Salep Ekstrak Etanolik Daun Binahong (*Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis). *Journal of Clinical Pharmacy and Pharmaceutical Science*. 2 (2), 123-131.
- Rahayuningsih., T. (2012). Penatalaksanaan Luka Bakar (Cobustio). *Profesi: Media Publikasi Penelitian*. 8 (9), 1–13.
- Rahmawati, M., & I. Nurhidayah. (2020). ‘Efektifitas Penggunaan Madu Dalam Proses Penyembuhan Pada Luka Bakar Derajat II: Literatur Review’. *Idea Nursing Journal*. 11 (3), 6-11.
- Rinaldy, I. A., M. Andrie., W. Taurina. (2019). ‘Uji Efek Penyembuhan Luka Krim Kombinasi Ekstrak Daun Sirih Hijau (*Piper Betle* L.) Dan Minyak Cengkeh (*Syzygium Aromaticum* L.) Konsentrasi 5% Pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar Metode Dressing Non-Debridement’. *Jurnal Mahasiswa Farmasi Fakultas Kedokteran UNTAN*. 4 (1), 1-14.
- Rismana, E. (2010). *Pengembangan Formulasi Sediaan Topikal Wound Healing Menggunakan Bahan Aktif Kitosan dan Ekstrak Pegagan*. Pusat Teknologi Farmasi Dan Medika – Deputi Bidang TAB – BPPT, Jakarta.
- Singh, T., P. Singh, V. K. Pandey, R. Singh, & A. H. Dar. (2023). A literature review on bioactive properties of betel leaf (*Piper betel* L.) and its applications in food industry. *Food Chemistry Advances*. 3.
- Sumbayak, E.M. (2015). Fibroblas: Struktur dan Peranannya dalam Penyembuhan Luka. *Jurnal Kedokteran MEDITEK*. 21 (57), 19-25.
- Tumigolung, D. P. U., M. R. J. Runtuwene., & D.S. Wewengkang. (2019). Efektifitas Penyembuhan Luka Bakar Salep Ekstrak Etanol Daun Soyogik (*Saurauia Bracteosa* Dc) Pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar (*Rattus norvegicus*). *PHARMACON*. 8 (2), 372-379.
- Ulviani, F., Yusriadi., & K. Khaerati. (2016). ‘Pengaruh Gel Ekstrak Daun Sirih Merah (*Piper Crocatum* Ruiz & Pav) Terhadap Penyembuhan Luka Bakar Pada Kelinci (*Oryctolagus cuniculus*)’. *GALENKA Journal of Pharmacy*. 2 (2), 103-110.
- Wardani, E., & R. A. Rachmania, (2017). ‘Uji Aktivitas Ekstrak Etanol Dan Ekstrak Etil Asetat Daun Sirih Merah (*Piper Cf. Fragile*. Benth) Terhadap Penyembuhan Luka Terbuka Pada Tikus’. *Media Farmasi*. 14 (1), 43-60.
- Zwierello, W., K. Piorun, M. Skorka-Majewics, A. Maruszevska, J. Antoniewski, I. Gutowska. 2023. Burns: Classification, Pathophysiology and Treatment: A Review. *Int. J. Mol. Sci*, 24(4): 2-17. DOI: [10.3390/ijms24043749](https://doi.org/10.3390/ijms24043749)