

SKRINING FITOKIMIA DAN UJI AKTIVITAS EKSTRAK ETANOL RUMPUT LAUT MERAH (*Gracilaria verrucosa*) TERHADAP PENYEMBUHAN LUKA SAYAT PADA TIKUS PUTIH JANTAN GALUR WISTAR

Bilal Aprinaldi, Keni Idacahyati*, Tresna Lestari

Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinik Prodi S1 Farmasi Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Bakti Tunas
Husada Tasikmalaya, Jalan cilolohan No 36 Tasikmalaya Jawa Barat, Indonesia

Email: keniida@stikes-bth.ac.id

Received: 17 April 2020; Revised: 9 Mei 2020; Accepted: 17 April 2020; Available online: 1 Juni 2020

ABSTRACT

Wound is defined as the disruption of the anatomic and cellular continuity of tissue caused by chemical, thermal, physical, immunological and microbial, or injury to the tissue. Seaweed contains secondary metabolites such as flavonoids and saponins. Red seaweed contains albumin which can accelerate the process of wound healing. This study aims to determine the concentration of red seaweed ethanol extract which has an effect as a wound healing and to determine the length of wound healing from each concentration. A total of 25 rats were divided into 6 groups consisting of positive control given 10% povidone iodine ointment, negative control given vaseline albumin, Group 1 (Concentration 7.5% ethanol extract of red seaweed), group 2 (Concentration 15% ethanol extract of red seaweed, group 3 (Concentration 30% ethanol extract of red seaweed). Phytochemical screening on ethanol extracts of red seaweed showed the presence of secondary metabolites such as flavonoids, saponins, quinones, monoterpenes and sesquiterpenes. Albumin identification shows positive results. Changes in wound area or wound surface were observed by measuring the diameter of the wound from days 1 to 16, and the diameter of the wound was converted into percent using the Morton method. Data analysis using non-parametric tests. The analysis showed a significant difference ($p < 0.05$) between the positive and negative control groups, and there was no difference between positive controls with concentrations of 7.5%, 15%, 30% on the 4 day. The 30% concentration is the group that provides the fastest wound healing effect on the 12 day when compared to the 7.5% and 15% concentration groups. The results of this study indicate that ethanol extract of red seaweed has a healing effect on the wound.

Keywords: Seaweed, wounds, rat

ABSTRAK

Luka didefinisikan sebagai gangguan anatomi dan seluler jaringan yang disebabkan oleh cedera kimia, termal, fisik, imunologis dan mikroba pada jaringan. Rumput laut mengandung metabolit sekunder seperti flavonoid dan saponin. Rumput laut merah mengandung albumin yang mampu mempercepat proses penyembuhan luka. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui konsentrasi berapa ekstrak etanol rumput laut merah yang memberikan efek sebagai penyembuhan luka sayat dan untuk mengetahui jangka lamanya penyembuhan luka dari setiap konsentrasinya. Sebanyak 25 ekor tikus dibagi menjadi 5 kelompok yang terdiri dari kontrol positif yang diberikan salep povidone iodine 10%, kontrol negatif yang diberikan vaseline albumin, kelompok 1 (konsentrasi 7,5% ekstrak etanol rumput laut merah) kelompok 2 (konsentrasi 15% ekstrak etanol rumput laut merah), kelompok 3 (30% ekstrak etanol rumput laut merah). Skrining fitokimia pada ekstrak etanol rumput laut merah menunjukkan adanya metabolit sekunder seperti flavonoid, saponin, kuinon, monoterpen dan sesquiterpen. Identifikasi albumin menunjukkan hasil positif. Perubahan luas luka atau permukaan luka diamati dengan cara mengukur diameter luka dari hari ke-1 sampai ke-16, dan diameter luka diubah kedalam persen dengan menggunakan metode Morton. Analisis data menggunakan uji non parametrik. Hasil analisis menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$) antara kelompok kontrol positif dan kontrol negatif, dan tidak ada perbedaan antara kontrol positif dengan konsentrasi 7,5%, 15%, 30% pada hari ke-4. Konsentrasi 30% merupakan kelompok yang memberikan efek penyembuhan luka sayat tercepat pada hari ke-12 jika dibandingkan dengan kelompok konsentrasi 7,5% dan 15%. Pada hari ke-16 terjadi penutupan luka 100% pada semua kelompok. Hasil penelitian ini mengindikasikan bahwa ekstrak etanol rumput laut merah memiliki efek penyembuhan terhadap luka sayat.

Kata kunci: Rumput laut, luka, tikus

PENDAHULUAN

Luka adalah rusaknya kesatuan/komponen jaringan, dimana secara spesifik terdapat substansi jaringan yang rusak atau hilang. Setiap luka akut maupun kronik selalu melibatkan kulit dalam berbagai hal, apakah itu melalui insisi pembedahan, cangkok kulit, maupun trauma (Maryunani, 2013). Penyebab luka yang terjadi dapat diakibatkan berbagai macam hal seperti luka akibat gigitan hewan, luka akibat terjatuh, luka akibat terbakar atau luka lainnya (Lumbantoruan & Nazbudin 2015).

Luka merupakan masalah yang serius dalam kesehatan dunia, khususnya di negara berkembang (Fitria, 2013). World Health Organization (WHO) melaporkan pada tahun 2004, angka kejadian luka diseluruh dunia rata-rata 110/100.000 orang tiap tahunnya dan diperkirakan 310.000 orang meninggal akibat luka seperti luka bakar, luka yang terinfeksi, dll. Pada tahun 2015, sekitar 486.000 kejadian luka yang terjadi di Amerika Serikat, 40.000 diantaranya membutuhkan perawatan di rumah sakit dan 300.000 yang perlu dirawat di pusat-pusat perawatan luka (ABA, 2016).

Di Indonesia belum ada angka pasti mengenai luka, tetapi dengan bertambahnya jumlah penduduk serta industri, angka luka tersebut semakin meningkat (Hasibuan, dkk. 2010). Di RSUD Dr. Soetomo yang memiliki ruang pusat perawatan luka, seperti jumlah kejadian luka bakar yang dirawat di RSUD Dr. Soetomo Surabaya sejak tahun 2007-2011 sebanyak 665 terjadi (Hidayat, dkk. 2011).

Selain menggunakan zat kimia, penyembuhan luka juga dapat menggunakan bahan alam salah satunya adalah rumput laut. Rumput laut memiliki kandungan senyawa bioaktif seperti flavonoid, saponin, tanin, albumin, yang bermanfaat sebagai antibakteri (Pangestu, dkk. 2017), antiobesitas (Rahma, 2014), penurun kolesterol (Disera, 2013), antiinflamasi (Andi, 2015), imunostimulan (Cut, 2016), antioksidan (Defran, dkk., 2015). Berdasarkan Pernyataan diatas, maka dilakukan penelitian tentang uji aktivitas penyembuhan luka sayat terhadap tikus putih jantan galur wistar.

METODE PENELITIAN

Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah gelas laboratorium, labu ukur, oven listrik, timbangan analitik, pisau cukur, gunting, batang pengaduk, penangas air (*waterbath*), cawan porselin, pot plastik, corong pisah, cawan krussibel, sudip, spatula, bejana maserasi, mortir, *rotary evaporator*.

Bahan

Bahan yang dilakukan dalam penelitian ini adalah Rumput laut yang berasal dari pantai Karapyak Pangandaran, *aluminium foil*, kertas saring, aquadest, larutan *povidone iodine* 10%, etanol 70%, *vaseline album*, aquadest, bahan-bahan pereaksi Mayer p.a, *Dragendroff* 3 p.a, *Lieberman- Bouchard* p.a, gelatin, amonia, eter, vanilin-asam sulfat, FeCl_3 5% p.a, HCl pekat dan H_2SO_4 , CH_3COOH anhidrat.

Pembuatan Ekstrak Etanol Rumput Laut

Sebanyak 500g serbuk simplisia dimasukan kedalam bejana maserasi dan ditambahkan pelarut etanol 70% sampai terendam. Dilakukan penggantian pelarut 1x24 jam dan setiap 8 jam sesekali diaduk. Hasil dari maserasi dilakukan evaporasi dengan alat evaporator sehingga menghasilkan ekstrak kental. Selanjutnya ekstrak dilakukan skrinig fitokimia untuk mengetahui senyawa metabolit sekunder.

Pembuatan Konsentrasi Ekstrak Kental Rumput Laut

Pembuatan konsentrasi dari ekstrak kental rumput laut merah dibuat dalam sediaan salep dengan penambahan basis salep yaitu Vaseline album. Konsentrasi ekstrak dibagi dalam tiga variasi yaitu 7,5%, 15%, dan 30%.

Pengelompokan Hewan Uji

Sebanyak 25 ekor tikus putih jantan galur wistra dibagi kedalam 5 kelompok uji sebanyak 5 ekor :

- Kontrol Positif, kelompok uji yang diberikan salep *povidone iodine* 10%.
- Kontrol Negatif, kelompok uji yang diberikan vaseline albumin.
- Konsentrasi 7,5%, diberikan ekstrak etanol rumput laut sebanyak 0,075g dalam 1g Vaseline album.
- Konsentrasi 15% ,diberikan ekstrak etanol rumput laut sebanyak 0,15g dalam 1g Vaseline album.
- Konsentrasi 30%, diberikan ekstrak etanol rumput laut sebanyak 0,3g dalam 1g Vaseline album.

Penelitian ini telah dilakukan uji kelayakan etik oleh Komisi etik penelitian Universitas Padjajaran dengan No 565/UN.6/KEP/EC/2019

Uji Aktivitas Penyembuhan Luka

Tikus dianestesi dengan menggunakan kloroform. Selanjutnya bagian punggung hewan uji dicukur bulunya dengan diameter 3 cm serta dibersihkan dengan alkohol sebelum dilakukan perlakuan. Perlukaan dilakukan pada punggung tikus dengan membuat sayatan sepanjang 1cm secara vertikal dan horizontal. Salep konsentrasi ekstrak etanol rumput laut merah, kontrol positif dan kontrol negatif dioleskan pada bagian luka setiap 1 kali sehari. Dilakukan pengamatan sampai hari ke-16 dengan mengukur diameter lukanya. Pengamatan dilakukan dengan persentase penyembuhan luka dengan cara mengukur rata-rata diameter luka yang diukur pada arah vertikal dan horizontal. Persentase penyembuhan luka dihitung dengan rumus Morton (1978) :

$$\frac{d1^2 - d2^2}{d1^2} \times 100\% \dots \dots \dots (2)$$

Analisis Data

Data yang diperoleh berupa persentase penyembuhan luka dari diameter yang dipersenkan. Data dianalisis dengan menggunakan program SPSS dimana dilakukan uji data statistik terlebih dulu. Jika data normal dilakukan uji ANOVA untuk mengetahui adanya perbedaan antar perlakuan tiap kelompok, dan dilanjutkan uji LSD (*Least Significant Difference*) untuk mengetahui ada tidaknya antar perlakuan yang bermakna/signifikan tiap kelompok. Jika data tidak normal maka dilakukan uji non parametrik (Priyatno, 2012).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil penafisan fitokimia bahwa serbuk dan ekstrak rumput laut merah mengandung senyawa metabolit sekunder seperti flavonoid, saponin, kuinon, monoterpenoid, seskuiterpenoid. Hasil identifikasi uji albumin menunjukkan hasil positif.

Tabel 1. Hasil Penafisan Fitokimia Simplisia dan Uji Albumin dari Ekstrak Etanol Rumput Laut Merah

Metabolit Sekunder	Reagen	Hasil	
		Simplisia	Ekstrak
Flavonoid	HCl Pekat, Logam Mg	+	+
Saponin	HCl pekat	+	+
Kuinon	NaOH 1N	+	+
Steroid	Pereaksi Lieberman-Buchard	-	-
Tanin dan polifenol	Lar. Gelatin 1%, FeCl ₃	-	-
Alkaloid	Peraksi Mayer, Wagner, Dragendorff	-	-
Monoterpenoid	Lar. Vanilin 10%	+	+
Seskuiterpenoid	Asam Sulfat pekat	+	+
Albumin	Pemanasan	+	+

Keterangan : (+) Positif = Terdapat senyawa metabolit sekunder.

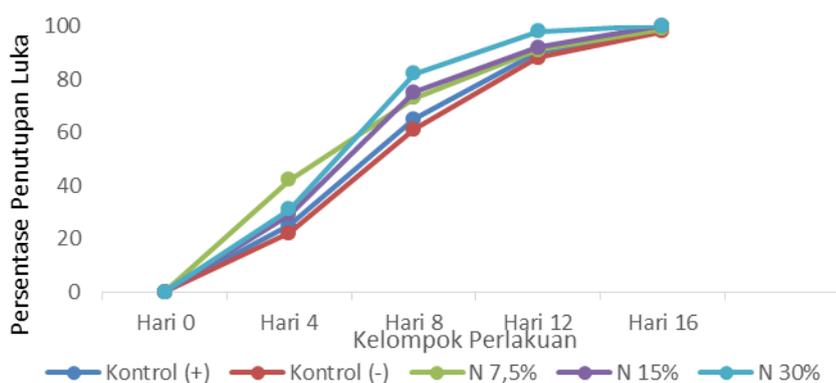
(-) Negatif = Tidak terdapat senyawa metabolit sekunder.

Senyawa flavonoid merupakan antimikroba yang mampu membentuk kompleks dengan protein ekstraseluler terlarut serta dinding sel mikroba flavonoid bersifat antiinflamasi sehingga dapat mengurangi peradangan serta membantu mengurangi rasa sakit, bila terjadi perdarahan atau pembengkakan pada luka. Saponin merupakan senyawa glikosida kompleks, yaitu senyawa hasil kondensasi suatu gula dengan suatu senyawa hidroksil organik yang apabila dihidrolisis akan menghasilkan gula (glikon) dan non gula (aglikon) serta basa. Timbulnya basa inilah yang menjadikan mudahnya indikasi adanya saponin ketika dilakukan uji skrinng fitokimia (Simoes, dkk. 2009 ; Saleem, dkk., 2010).

Metabolit sekunder lain yang terkandung dalam rumput laut merah yaitu seskuiterpen dan moniterpen berfungsi sebagai antibakteri. Mekanisme aksi dari senyawa tersebut dalam menghambat pertumbuhan bakteri, belum banyak dilaporkan, beberapa penelitian menyebutkan bahwa lipofilitas senyawa tersebut menyebabkan terpenoid bekerja dengan cara mengganggu fungsi membran sel bakteri (Simoes, dkk. 2009 ; Saleem, dkk., 2010).

Selain uji skrining fitokimia, dilakukan uji identifikasi albumin. Dari rumput laut merah ini terkandung senyawa albumin dimana saat pada proses pemanasan yaitu munculnya gumpalan warna putih pada ekstrak etanol. Albumin mempengaruhi tingkat dan kualitas penyembuhan luka, berperan dalam proses pengembangan jaringan granulasi dan proses pembentukan kolagen. Kolagen membantu agregasi trombosit oleh karena kemampuannya untuk mengikat fibronektin. Interaksi kolagen dan trombosit merupakan tahap pertama terjadinya proses penyembuhan yaitu proses hemostasis. Pada saat ini serabut-serabut kolagen menutup bersama, menyebabkan kolagen *cross-linking* (tarikan kuat pada kulit) dan akhirnya mengurangi ketebalan *scar* (Prasetyo, dkk. 2010). Penyembuhan luka secara fisiologis terbagi kedalam tiga fase yaitu fase inflamasi, proliferasi, dan remodeling. Penyembuhan luka berawal dari fase inflamasi yang terjadi pada semua kelompok perlakuan. Fase berikutnya adalah fase proliferasi (regenerasi) yang berlangsung dari hari ke 3 atau 4 sampai hari ke 20 setelah perlakuan (Wijaya, 2012).

Dapat dilihat pada Gambar 1 yaitu persentase penutupan luka dari setiap rata-rata kelompok. Kelompok tikus dengan konsentrasi 30% proses penutupan luka lebih cepat terjadi dibanding dengan kelompok yang lain. Persentase penutupan luka dengan konsentrasi 30% mencapai 100% dengan rata-rata 99,6% tiap 5 tikus. Penutupan luka pada hari ke 16 setelah dilakukan perlakuan dengan salep *povidone iodine* 10%, akan tetapi berbeda pada kelompok kontrol negatif yang hanya dioleskan vaseline albumin sebanyak 1 gram pada hari ke-14 hanya tikus nomor 3 yang sudah terlihat sembuh, dan 4 tikus lainnya baru menunjukkan penutupan luka. Pada konsentrasi 7,5% dengan diberikan salep ekstrak etanol rumput laut sebanyak 0,075 gram pada hari ke-15 tikus nomor 1,4,5 sudah terlihat sembuh atau menutup luka, sedangkan tikus nomor 2 dan 3 belum sembuh. Pada konsentrasi 15% yang diberi salep ekstrak etanol rumput laut sebanyak 0,15 gram pada hari ke-13 hanya tikus nomor 3 dan 4 yang sudah terlihat sembuh, dan tikus nomor 1,2, dan 5 baru menunjukkan penutupan luka pada hari ke-14. Pada konsentrasi 30% dengan pemberian salep ekstrak etanol rumput laut merah sebanyak 0,3 gram pada hari ke-12, tikus nomor 1,2, dan 3 yang sudah terlihat sembuh, dan tikus nomor 5 terlihat sembuh pada hari ke 13 dan tikus nomor 4 terlihat sembuh atau menunjukkan penutupan luka pada hari ke 15.



Gambar 1 Persentase Penutupan Luka Tiap Kelompok

Berdasarkan pengamatan, rata-rata persentase penutupan luka setiap kelompok dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2 Rata-rata persentase penutupan luka insisi

Kelompok Perlakuan	% Rata-rata Penutupan Luka Insisi
Kontrol Positif	56,9 %
Kontrol Negatif	55,8 %
Konsentrasi 7,5%	65 %
Konsentrasi 15%	72,2 %
Konsentrasi 30%	75,2%

Rata-rata persentase penutupan luka dari hari ke-1 sampai hari ke-16, kelompok kontrol negatif merupakan kelompok yang paling rendah, hal ini dikarenakan kelompok kontrol negatif tidak diberikan zat aktif yang dapat mempercepat penyembuhan luka. Pada kelompok kontrol negatif mengalami penyembuhan secara alami, dimana penyembuhan akan terjadi sesuai proses fisiologis tubuh. Daya tahan tubuh berpengaruh terhadap proses penyembuhan luka. Berbeda pada kelompok konsentrasi 30% merupakan kelompok paling tinggi dalam persentase penutupan luka. Pada konsentrasi 7,5% dan 15% dan kontrol positif, terlihat bahwa variasi konsentrasi salep ekstrak etanol rumput laut merah memberikan perbedaan yang signifikan, dan konsentrasi 30% merupakan persentase kenaikan yang paling signifikan dibandingkan dengan kelompok uji lain. Hasil analisis statistik menunjukkan perbedaan yang bermakna antara tiap kelompok (0,011) $p < 0,05$. Pada hari ke-4 tidak adanya perbedaan antara kontrol positif dengan kelompok konsentrasi, $p > 0,05$. Pada hari ke-8 menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna antara tiap kelompok (0,048) $p < 0,05$. Berdasarkan uji mann-whitney hasilnya ada perbedaan antara kontrol positif dengan kelompok konsentrasi 15% dan 30%. Kemudian pada hari ke-12 dan ke-16 menunjukkan tidak ada perbedaan yang bermakna antara tiap kelompok (0,992 dan 0,871) $p > 0,05$, karena pada hari tersebut luka sudah mengalami penutupan secara total atau sudah mengalami fase remodeling (Mona, 2016).

Berdasarkan hasil persentase penutupan luka dan analisis statistik bahwa ekstrak etanol rumput laut merah dapat berkhasiat sebagai penyembuhan luka sayat. Karena luka pada tikus kelompok perlakuan yang diberikan ekstrak dapat memberikan efek, dan hari yang ditargetkan sesuai yaitu menutup pada hari ke-12 dan sembuh total pada hari ke-16. Berdasarkan penelitian sebelumnya tentang penyembuhan luka, itu disebabkan karena adanya metabolit sekunder yaitu flavonoid, saponin. Sehingga rumput laut merah memiliki aktivitas penutup luka, karena pada rumput laut mengandung flavonoid, saponin (Asa R, 2014 ; Elly & Rizki, 2017). Berdasarkan hasil persentase penutupan luka dan analisis statistik bahwa ekstrak etanol rumput laut merah dapat berkhasiat sebagai penyembuhan luka sayat. Karena luka pada tikus kelompok perlakuan yang diberikan ekstrak dapat memberikan efek, dan hari yang ditargetkan sesuai yaitu menutup pada hari ke-12 dan sembuh total pada hari ke-16. Penyembuhan luka disebabkan karena adanya metabolit sekunder yaitu flavonoid, saponin yang terdapat pada ekstrak etanol rumput laut merah. Flavonoid (Asa R, 2014 ; Elly W & Rizky R, 2017). Dalam proses penyembuhan luka, saponin berperan dalam memperbaiki sel-sel endotel yang rusak (angiogenesis) pada luka sehingga suplai oksigen dan nutrisi menjadi lebih optimal. Selain itu, saponin juga berfungsi sebagai antibakteri sehingga dapat mengurangi resiko luka terkontaminasi oleh bakteri dan dapat bertindak sebagai antioksidan yang mampu meminimalisir kadar radikal bebas pada luka sehingga proses proliferasi dan kontraksi luka semakin cepat berlangsung. Akhirnya penutupan luka berlangsung lebih cepat (Ananto, 2015 ; Zain, 2013). Flavanoid dapat memblok jalur siklooksigenase dan lipooksigenase dari metabolisme asam arakidonat, ini menyebabkan sintesis mediator peradangan seperti prostaglandin, tromboksan terhambat sehingga dapat menurunkan inflamasi (Ruswanti, dkk., 2014).

2. KESIMPULAN

Ekstrak etanol rumput laut merah dari jenis *Gracillaria verrucosa*, pada variasi konsentrasi 30% dapat mempercepat penyembuhan luka pada tikus putih jantan galur wistar dengan persentase penyembuhan luka 75,2% dengan jangka waktu tercepat penyembuhan luka pada hari ke-12.

DAFTAR PUSTAKA

1. ABA (America Burn Association). 2016. *Burn incidence and treatment in the United States*. National Burn Repository of the American Burn Association. www.ameriburn.org/resources_factsheet.php diakses november 2018.
2. Ananto. 2015. *Proses Penyembuhan Luka*. Diakses 18 November 2018. Dari <http://syehaceh.com/2008/05/13/proses-penyembuhan-luka>.
3. Andi Irwansyah. 2015. *Luka*. Dalam *Buku Ajar Ilmu Bedah Edisi ke 3*. Jakarta: EGC, pp: 95-110.
4. Asa Rairistiti. 2014. *Uji Aktivitas Ekstrak Etanol Biji Pinang (Arecha cathecu L) Terhadap Penyembuhan Luka Sayat Pada Tikus (Rattus norvegicus) Jantan Galuh Wistar*. Universitas Tanjung Pura : Pontianak.
5. Cut SA, Eva Ayuzar. 2016. *Efektifitas bubuk rumput laut merah (gracilaria sp) sebagai imunostimulan terhadap infeksi streptococcus iniae on catfish*. Aceh : Universitas Malikussaleh. Hal 81-87.
6. Defran MP, Kiki M, Reza AK. 2015. *Identifikasi Senyawa Antioksidan dalam Rumput Laut Sargassum Duplicatum J.G Agardh. Dari Pantai Ujung Genteng*. Bandung : Fakultas MIPA Unisba.
7. Disera, Carol Zaida. 2013. *Uji efektivitas serat pangan rumput laut lokal coklat (laminaria s.p) sebagai penurun kadar kolesterol total pada mencit putih (Mus Musculus)*. Karya Tulis Ilmiah.
8. Elly Wardani, Rizky Rahmania. 2017. *Uji Aktivitas Ekstrak Etanol dan Ekstrak Etil Asetat Daun Sirih Merah Terhadap Penyembuhan Luka Terbuka Pada Tikus*. Fakultas Farmasi : Universitas Muhammadiyah.
9. Fitria M. 2013. *Pengaruh papain getah pepaya terhadap pembentukan jaringan granulasi pada penyembuhan luka bakar tikus percobaan*. Padang: Fakultas Kedokteran Universitas Andalas.
10. Hidayat TSN, Noer MS, Saputro ID. 2011. *Five years retrospective study of burns in dr soetomo general hospital surabaya*. Folia Medica Indonesia, 50(2): 123-130.
11. Lumbantoruan NP dan Nazmudin TRE. 2015. *BTCLS dan Disaster Management*. Tangerang: Medhatama Restyan ; hal 105- 115.
12. Maryunani A. 2013. *Perawatan Luka Moderen (Moderent Woundcare) Terkini dan Terlengkap, Jateng* : IN MEDIA ; hal 85. Mona Stahle. 2016. *Transition from infamation to prolifiration : A critical step during wound healing*. Cross Mark. 73:3861–3885
13. Pangestu IE, Sumardianto, Amalia U. 2017. *Skrining senyawa fitokimia rumput laut sargassum sp. Dan aktivitasnya sebagai antibakteri terhadap staphylococcus aureus dan e.colii*. IJFST. 12 (2) : 98-102
14. Prasetyo B. 2009. *Efektivitas Getah Jarak Cina (Jatropha multifida L.) Terhadap Penyembuhan Luka Perdarahan Kapiler pada Marmut, Skripsi*. Semarang : Universitas Islam Sultan Agung.
15. Priyatno D. 2012. *Belajar Praktis Analisis Parametrik dan Non Parametrik dengan SPSS*. Yogyakarta : Gava Media. 64-73 Rahma. 2014. *Media Gizi Masyarakat Indonesia. Rumput laut sebagai bahan makanan kaya serat untuk obesitas padaremaja*. Vol. 4. No. 1, April 2014, hlm. 1-8.
16. Ruswanti EO, Cholil, Bayu IS. 2014. *Evektifitas Ekstrak Ekstrak Etanol Daun Pepaya (Carica papaya) 100% Terhadap Waktu Penyembuhan Luka*. Jurnal Kedokteran Gigi, II (2) : 162-166.
17. Saleem, M., Nazir, M., Ali, M.S., Hussain, H., Lee, Y. S., Riaz, N., and Jabbar, A., 2010. *Antimicrobial Natural Products: An Update on Future Antibiotic Drug Candidates*. Natural Product Report 27, 238-254.
18. Simoes, M., Bennet, R.N., and Rosa, E.A.S., 2009. *Understanding Antimicrobial Activities of Phytochemicals Againts Multidrug Resistant Bacteria and Biofilms*. Natural Product Reports. 26, 746-757.
19. Zain BPK. 2013. *Perbandingan Efektifitas Pemberian Getah Jarak Cina (Jatropacurcas Linn) Dengan Povidone Iodine 10% Secara Topikal Terhadap Penyembuhan Luka Insisi Pada Punggung Tikus Putih Jantan*.

20. Wijaya, A. 2012. *Pengaruh Pemberian Berbagai Coconut Oil Secara Topikal Terhadap Penyembuhan Luka Bakar Kimiawi pada Kulit Tikus Putih (Rattus norvegicus) Terinduksi Asam Sulfat*. Pendidikan Dokter FKIK.
21. Zain BPK. 2013. *Perbandingan Efektifitas Pemberian Getah Jarak Cina (Jatropacurcas Linn) Dengan Povidone Iodine 10% Secara Topikal Terhadap Penyembuhan Luka Insisi Pada Punggung Tikus Putih Jantan*