



UJI EFEKTIVITAS SEDIAAN GEL FRAKSI ETIL ASETAT DAUN JAMBU BIJI (*Psidium guajava* Linn) TERHADAP PENYEMBUHAN LUKA TERBUKA PADA MENCIT (*Mus musculus*)*

Lydia Septa Desiyana, Muhammad Ali Husni, Seila Zhafira*

Jurusan Farmasi, Fakultas MIPA, Universitas Syiah Kuala
Darussalam – Banda Aceh, 23111
*E-mail: seilazhafira@gmail.com

Abstract. *Guava leaf has various benefits, one of them is accelerating the healing process of a wound. This study aims to formulate the ethyl acetate fraction into a gel form and test the effectiveness of gel formulation toward open wounds in 16 male mice (*Mus musculus*) which made excision 1 cm circular full thickness wound on the back of mice parallel with *Os. vetebra*. The ethyl acetate fraction of guava leaf has been made into concentrations of 5% and 7% with base gel used as negative control and Bioplacenton as positive control. The evaluation towards ethyl acetate fraction gels showed the gels have green-yellow color, guava odor, homogenous, relevant pH to the skin 6,31-6,51, and spread over 2,8-3 cm (stiff gel). The gels were applied onto the wounds twice a day for about 21 days. The observation was conducted every day towards the scab formation day, scab chipped day, and wound healing day. The data were analyzed statistically using one way ANOVA then continued with Tukey test. The average day for scab formation, scab chipped, and wound healing process, successively are in the negative control i.e. 6,50 ; 13,50 ; 20,25, then positive control of 3,75 ; 11,00 ; 17,25, for gel with 5% concentration, 3,75 ; 9,75 ; 16,50, and gel with 7% concentration, 4,50 ; 12,00 ; 18,25. The statistical result showed that the ethyl acetate fraction could accelerate the scab formation ($p < 0,05$) and the open-wound healing ($p < 0,05$) in mice than the control negative ($p < 0,05$), but not in the scab exfoliation ($p > 0,05$). Gel concentration 5% accelerated faster in forming the scab, flaking off the scab, and healing the wound compared with the gel concentration of 7%.*

Keywords: *Guava leaves, *Psidium guajava*, wound healing, gel of ethyl acetate fraction, mice*

I. PENDAHULUAN

Jambu biji merupakan salah satu tumbuhan tropis yang secara empiris digunakan oleh masyarakat sebagai obat. Tumbuhan ini termasuk dalam familia *Myrtaceae* [1]. Beragam penelitian terkini telah membuktikan bahwa jambu biji memiliki beragam khasiat kesehatan seperti antidiare, meningkatkan kadar trombosit darah, menurunkan kadar kolesterol total, menurunkan gula darah, antibakteri, dan anti kanker [2]. Keseluruhan bagian dari tumbuhan jambu biji memiliki efek farmakologis yang dapat berguna bagi kesehatan. Hanya saja kandungan zat aktif dan khasiatnya berbeda-beda. Pada bagian daun, terdapat empat jenis flavonoid yang berkhasiat sebagai antibakteri dan juga kandungan zat aktif lainnya yang

memiliki aktivitas farmakologis seperti antiinflamasi, analgesik, dan antioksidan [3].

Daun jambu biji diyakini memiliki efek astringen, penyembuhan luka, anti alergi, memperbaiki kulit yang rusak [4], dan memiliki aktivitas antimikroba terhadap bakteri yang umumnya menyebabkan infeksi pada luka bedah dan jaringan lunak lainnya seperti *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus spp*, *Escherichia coli*, *Salmonella typhi*, *Proteus mirabilis*, dan *Shigella dysenteria* [4]. Secara klinikal dan histologi, luka pada tikus yang diberikan ekstrak daun jambu biji sembuh lebih cepat dibandingkan kelompok yang diberikan kortikosteroid. Sehingga dapat digunakan sebagai fitoterapi yang bisa berkontribusi dalam pemulihan jaringan [5].

Hasil skrining fitokimia, daun jambu biji mengandung metabolit sekunder yaitu tanin 9-12% [6], polifenolat, flavonoid (kuersentin), monoterpenoid, siskuitergen, alkaloid, kuinon, dan saponin [7], triterpenoid, dan minyak atsiri [8]. Senyawa saponin, flavonoid, dan tannin dapat bekerja sebagai antimikroba dan membantu pertumbuhan sel baru pada luka. Metode preparasi yang sering digunakan oleh masyarakat untuk mengolah daun jambu biji sebagai obat luka adalah ditumbuk dan dekoksi [4]. Dekoksi yaitu pemanasan dalam air pada suhu 90°C selama 30 menit [9]. Sehingga perlu adanya suatu sediaan topikal untuk mempermudah dalam mengaplikasi daun jambu biji sebagai obat luka. Salah satu jenis sediaan topikal adalah gel. Gel memiliki kemampuan penyebaran dan pelepasan obat yang baik, tidak ada penghambatan fungsi rambut secara fisiologis, memiliki efek dingin [10], penampilan sediaan yang jernih, mudah dicuci dengan air [11], stabil dan dapat menyerap dengan cepat menjadikan gel sesuai sebagai pembawa dalam obat luka.

Penelitian yang telah dilakukan oleh Aponno dkk, (2012) membuktikan sediaan gel ekstrak etanol daun jambu biji 5% efektif mempunyai aktivitas penyembuhan terhadap luka yang terinfeksi bakteri *Staphylococcus aureus* pada kelinci. Fraksi etil asetat (semi polar) daun jambu biji terbukti memiliki aktivitas terbaik untuk penyembuhan luka dibandingkan fraksi air, fraksi n-heksana [4], dan fraksi etanol [13]. Dengan demikian, fraksi etil asetat daun jambu biji yang diolah dalam sediaan gel diasumsikan dapat menjadi agen yang baik dalam mempercepat penyembuhan luka sehingga menarik untuk dilakukan penelitian mengenai uji efektivitas sediaan gel fraksi etil asetat daun jambu biji (*Psidium guajava* Linn) terhadap penyembuhan luka terbuka pada mencit (*Mus musculus*).

II. METODOLOGI PENELITIAN

Penelitian yang dilakukan berupa penelitian eksperimental. Penelitian ini dilaksanakan di Laboratorium Fitokimia, Farmasetika, dan Farmakologi Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Syiah Kuala, pada bulan Januari-Juni 2015. Bahan yang digunakan pada penelitian ini yaitu daun jambu biji (*Psidium guajava* Linn) yang telah dideterminasi oleh Lembaga Ilmu Pengetahuan Indonesia (LIPI), etil asetat, Na-CMC, propilenglikol, gliserin, aquades, etanol 96%, gel neomisin sulfat (Bioplacenton), stik pH universal, lidokain, larutan FeCl₃ 10%, n-heksana, HCl 2N, HCl 0,5N, larutan pereaksi (LP) Meyer, LP Bouchardart, LP Dragendorf. Alat-alat yang digunakan pada penelitian ini yaitu timbangan analitik, ayakan nomor 60, batang pengaduk, *blender*, cawan petri, kandang hewan, erlenmeyer, gelas piala, gelas ukur, tabung

reaksi, rak tabung, kertas saring, *aluminium foil*, oven, wadah gel, kapas, mortir, alu, kaca objek, gunting, pisau cukur, penggaris, kamera, kertas label, sarung tangan, masker, spidol, kain serbet, kaca ukuran 20 x 20cm, beban 1 g, dan mikroskop *Olympus CX21*.

Penyiapan Simplisia

Tumbuhan jambu biji dideterminasi di Herbarium Bogoriense, Lembaga Ilmu Pengetahuan Indonesia, Pusat Penelitian Biologi, Bogor. Simplisia yang digunakan adalah daun jambu biji (*Psidium guajava*) varietas merah berasal dari Gampong Lam Ara, Kecamatan Bandar Raya, Kotamadya Banda Aceh, Provinsi Aceh, Indonesia. Metode pengambilan simplisia menggunakan teknik sampel acak terkontrol (*random purposive sampling*). Daun yang diambil adalah daun utuh yang berwarna hijau sedang, tidak kecoklatan dan tidak kekuningan dengan ukuran yang seragam. Sebanyak 5 kg daun dicuci dengan air hingga bersih, dilakukan penirisan, dirajang, dan dikering anginkan hingga rapuh. Daun kering ditimbang kembali dan dihaluskan dengan *blender*. Selanjutnya serbuk hasil *blender* diayak menggunakan ayakan nomor 60. Serbuk halus hasil ayakan dikumpulkan dan ditimbang [14].

Pengujian Makroskopis dan Mikroskopis

Pengujian makroskopis dilakukan untuk menentukan ciri khas simplisia dengan pengamatan organoleptik daun jambu biji (*Psidium guajava* Linn.) secara langsung lalu dibandingkan dengan literatur secara umum. Pengujian mikroskopis mencakup pengamatan terhadap fragmen pengenalan dan bagian simplisia secara umum melalui pengamatan dibawah mikroskop.

Ekstraksi dan Fraksinasi

Ekstraksi dilakukan secara maserasi menggunakan pelarut etanol. Ekstrak cair kemudian dipekatkan menggunakan *rotary evaporator* hingga diperoleh ekstrak kental. Ekstrak kental kemudian dilarutkan dalam 100 mL aquades dan dilakukan fraksinasi cair-cair secara bertingkat. Larutan ekstrak difraksinasi menggunakan n-heksan dengan perbandingan 1:1. Dilakukan beberapa kali hingga n-heksan berwarna bening, diambil fraksi air. Fraksi air kemudian difraksinasi menggunakan etil asetat dengan perbandingan 1:1, dilakukan beberapa kali hingga etil asetat berwarna bening, diambil fraksi etil asetat. Fraksi etil asetat kemudian dipekatkan menggunakan *rotary evaporator* hingga diperoleh ekstrak kental fraksi etil asetat. Ekstrak kental fraksi etil asetat kemudian diuji penapisan fitokimia dan kadar air.

Pembuatan Gel

Pada penelitian ini digunakan hidrogel dengan basis Na-CMC, propilen glikol, dan gliserin. Semua bahan yang akan digunakan disiapkan. Bahan ditimbang sesuai dengan formula yang ada seperti yang tertera pada Tabel 1.

Tabel 1. Formulasi gel

Bahan	Basis gel	Jumlah (g)	
		Gel Konsentrasi 5%	Gel Konsentrasi 7%
Ekstrak	-	1,5	2,1
Na-CMC	1,5	1,5	1,5
Gliserin	3	3	3
Propilen glikol	1,5	1,5	1,5
Aquades	Ad 30	Ad 30	Ad 30

Akuades yang telah dipanaskan dimasukkan ke dalam mortir dan ditaburkan Na-CMC secara merata, ditunggu hingga mengembang, kemudian diaduk secara kontinyu selama ± 15 menit hingga homogen dan terbentuk mucilago. Pada mortir lainnya, ekstrak (untuk konsentrasi 5%) dilarutkan dengan sebagian air bersuhu 50°C . Ditambahkan mucilago Na-CMC yang telah terbentuk dan diaduk homogen. Lalu ditambahkan gliserin, propilenglikol dan akuades ad 30 ml sambil diaduk secara kontinyu selama kurang lebih 15 menit hingga terbentuk gel (Maswadeh, 2006). Prosedur yang sama juga dilakukan terhadap ekstrak untuk konsentrasi 7%. Khusus untuk gel basis (sebagai kontrol negatif), prosedur pembuatannya sama seperti diatas kecuali tidak adanya penambahan ekstrak.

Penyiapan Hewan Uji dan Pembuatan Luka

Hewan uji yang digunakan dalam penelitian ini adalah 16 ekor mencit (*Mus musculus*) jantan yang memiliki berat badan 25-35 g. Seluruh mencit dibagi menjadi empat kelompok berdasarkan Rancangan Acak Lengkap (RAL). Seluruh mencit diberi tanda sesuai kelompok dan nomor urut perulangan. Selanjutnya seluruh mencit diaklimatisasi selama 7 hari di kandang yang terpisah dan diberi pakan standar yaitu pellet dan minum secara *ad libitum*. Seluruh mencit dicukur rambutnya menggunakan pisau cukur didaerah punggung hingga licin dan dibiarkan selama 1 jam. Kemudian hewan uji diberikan anestesi lokal EMLA 5% topikal pada membran kulit. Pada bagian yang dicukur bulunya dibersihkan menggunakan alkohol 70%. Selanjutnya dibuat luka eksisi sirkular stadium III sejajar dengan *Os. Vetebra* hingga bagian subkutan (kedalaman 0,25 mm) dengan diameter 1 cm pada bagian punggung mencit.

Masing-masing mencit yang telah dibuat luka lalu diberi perlakuan sesuai dengan Rancangan acak

lengkap. Gel diberikan dengan cara mengoleskan secara merata pada daerah luka 2 kali sehari yaitu pada pagi dan sore hari.

Dilakukan pengamatan pada luka dimulai sejak terbentuknya luka yang dihitung sebagai hari ke-1 hingga hari ke-21 atau sampai menunjukkan adanya tanda-tanda kesembuhan. Pengamatan diamati dengan cara mengukur diameter luka menggunakan jangka sorong dalam skala mm. Selain itu, dilakukan pengamatan terhadap hari terbentuk, terlepasnya keropeng, dan luka sembuh. Data yang diperoleh diuji normalitas menggunakan uji Shapiro Wilk dan homogenitasnya menggunakan uji Lavene. Data yang berdistribusi normal dan homogen dianalisis secara statistik dengan tes parametrik yaitu analisis varian (ANOVA) satu arah menggunakan program SPSS V.16. Jika ANOVA bermakna ($p < 0,05$), maka dilanjutkan dengan uji Tuckey untuk menilai kelompok perlakuan yang paling berpengaruh terhadap pembentukan keropeng, pengelupasan keropeng, dan penyembuhan luka.

III. HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil determinasi tumbuhan yang telah dilakukan oleh Herbarium Bogorinse, Lembaga Ilmu Pengetahuan Indonesia (LIPI) menerangkan bahwa tumbuhan yang diperoleh dari Gampong Lam Ara, Kecamatan Banda Raya, Banda Aceh yang digunakan pada penelitian ini merupakan spesies jambu biji *Psidium guajava* Linn dengan famili Myrtaceae. Hal ini sesuai dengan klasifikasi tumbuhan jambu biji berdasarkan Tjitrosoepmo (2007) [15]. Makroskopik daun jambu biji yang digunakan dalam penelitian ini berukuran panjang ± 13 cm dan lebar $\pm 5,5$ cm berwarna hijau tua, bertulang menyirip, dan berbentuk bundar telur agak menjorong. Beberapa daun ada yang berbintik kecoklatan. Hal ini sesuai dengan keadaan makroskopis daun jambu biji [9]. Berdasarkan fragmen pengenalan daun jambu biji yaitu permukaan atas agak licin, bertulang menyirip, pinggir daun rata agak menggulung ke atas, daun tunggal dan bertangkai pendek [14].

Daun jambu biji yang diperoleh seberat 5 kg dicuci dengan air mengalir, dipotong kecil kemudian dikering anginkan selama ± 2 bulan hingga daun kering dan rapuh. Daun kering berwarna coklat tua diperoleh seberat 2,2 Kg. Sehingga diperoleh nilai susut pengeringan yaitu sebesar 44%. Daun kering lalu dihaluskan dan diayak menggunakan ayakan mesh 60 sehingga diperoleh simplisia halus sebanyak 1,5 Kg berwarna coklat muda kehijauan dan berbau khas daun jambu biji. Hasil pengujian mikroskopis simplisia menggunakan mikroskop *Olympus CX21* dengan pembesaran 10 x 10 menunjukkan bahwa simplisia yang digunakan dalam penelitian ini sesuai dengan karakteristik berdasarkan Depkes RI. (1977) [6] yaitu pada epidermis atas tidak ditemukannya stomata sedangkan epidermis bawah terdapat stomata

tipe anomositik. Selain itu juga terdapat banyak rambut penutup yang berbentuk lonjong panjang. Kristal kalsium oksalat berbentuk roset (bulat) besar dan berbentuk prisma dengan warna keabuan. Ekstraksi secara maserasi 1,5 kg simplisia kering daun jambu biji menggunakan 4 L etanol selama 5 hari menghasilkan maserat sebanyak 1,45 L. Remaserasi menggunakan 3 L etanol selama 3 hari menghasilkan maserat sebanyak 900 mL. Jumlah maserat yang diperoleh sebesar 2,35 L. Evaporasi 2,35 L maserat pada suhu 40°C dan kecepatan 180 rpm menghasilkan 144,92 g ekstrak kental etanol dengan rendemen sebesar 9,66% terhadap simplisia. Fraksinasi cair-cair 100 g ekstrak kental etanol secara bertingkat menggunakan n-heksan kemudian etil asetat menghasilkan 2 L fraksi etil asetat berwarna hijau kekuningan. Evaporasi 2 L fraksi etil asetat pada suhu 40°C dan kecepatan 180 rpm menghasilkan 5,6 g fraksi kental etil asetat berwarna hijau tua dengan rendemen sebesar 5,67% terhadap ekstrak etanol.

Kadar air merupakan banyaknya air yang terkandung dalam bahan yang dinyatakan dalam satuan persen. Kadar air yang tinggi dapat memudahkan pertumbuhan bakteri dan jamur untuk berkembang biak, sehingga akan terjadi perubahan pada ekstrak dan menurunkan mutu ekstrak. Kadar air fraksi kental etil asetat daun jambu biji secara metode gravimetri sebesar 8,1%. Hasil tersebut memenuhi persyaratan kadar air dalam ekstrak daun jambu biji yang ditetapkan oleh Menkes yaitu tidak lebih dari 10% [14]. Penapisan fitokimia terhadap ekstrak etanol daun jambu biji (Tabel 2) ditemukan positif mengandung flavonoid, tanin, dan saponin, serta tidak mengandung alkaloid. Hal tersebut sesuai dengan pengujian yang dilakukan oleh Fernandes yaitu pada ekstrak etanol dari daun jambu biji ditemukan adanya flavonoid, tanin, dan saponin [5]. Penapisan fitokimia fraksi etil asetat daun jambu biji (Tabel 2) positif mengandung flavonoid dan tanin, dan tidak mengandung alkaloid dan saponin. Hal ini diperkirakan karena senyawa saponin telah ditarik oleh fraksi air yang merupakan pelarut saat proses fraksinasi sehingga tidak ditemukan adanya saponin pada fraksi etil asetat.

Tabel 2. Hasil pengujian penapisan fitokimia

Jenis Senyawa	Pereaksi	Hasil Pengamatan			
		Ekstrak Etanol	Fraksi Etil Asetat		
Alkaloid	Meyer	oranye	-	oranye	-
	Bouchardart	oranye	-	oranye	-
	Dragendorff	oranye	-	oranye	-
Flavonoid	HCl + Mg	merah jingga	+	merah jingga	+
Tanin	FeCl ₃	biru tua	+	biru tua	+
Saponin	H ₂ O panas	ada busa	+	tidak ada busa	-

Ket.: + : Positif (terdapat senyawa)
- : Negatif (tidak terdapat senyawa)

Senyawa aktif yang terkandung didalam fraksi etil asetat daun jambu biji yang memberikan efek penyembuhan luka diperkirakan adalah golongan senyawa flavonoid dan tanin. Flavonoid utama yang terkandung pada jambu biji adalah kuersetin [16], dimana kadar kuersetin pada daun lebih banyak daripada buahnya [17]. Pada penelitian ini digunakan gel dengan basis Na-CMC, propilen glikol, dan gliserin. Na-CMC dipilih sebagai basis dalam sediaan obat luka karena dapat menyerap eksudat, keringat, dan air pada transdermal. Gel Na-CMC termasuk dalam kategori hidrogel yang dapat mengikat air sehingga diharapkan dapat memberikan suasana lembap pada luka [10]. Propilen glikol digunakan sebagai humektan dan juga untuk mencegah penguapan. Gliserin digunakan sebagai emolien dan humektan dimana keduanya juga memiliki manfaat sebagai agen antiinflamasi [11], sehingga sangat sesuai untuk dijadikan basis dalam obat luka. Selain itu, gliserin juga digunakan untuk menstabilkan propilen glikol [18] dan mencegah pengeringan gel [11]. Gel dimasukkan dalam tube untuk menghindari penguapan air dan memperkecil kemungkinan kontaminasi mikroba. Pada penelitian ini dilakukan evaluasi terhadap gel pada hari ke-1 setelah proses pembuatan (Tabel 3) dan hari ke-21 setelah proses pembuatan (Tabel 4).

Tabel 3. Evaluasi sediaan gel hari ke-1

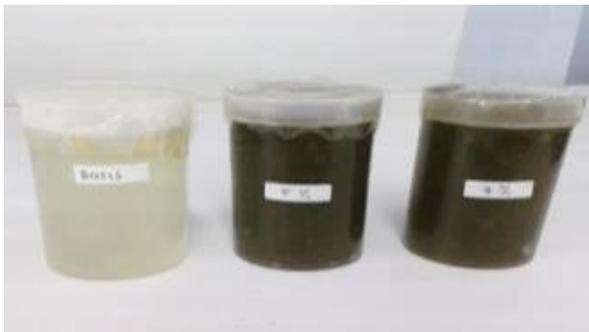
Gel	Jenis evaluasi			
	Organoleptis	Daya sebar	pH	Homogenitas
Kontrol negatif	Bening, tidak berbau, berbentuk semi padat	3,1	6,77	Homogen
Gel 5%	Hijau tua kekuningan, berbau khas daun jambu biji, berbentuk semi padat	3	6,51	Homogen
Gel 7%	Hijau tua kekuningan, berbau khas daun jambu biji, berbentuk semi padat	2,8	6,31	Homogen

Hasil evaluasi organoleptik, basis gel berwarna bening, tidak berbau, berbentuk semi padat. Gel 5% berwarna hijau tua kekuningan, berbau khas daun jambu biji, berbentuk semi padat (gel kental). Sedangkan gel 7% berwarna hijau tua kekuningan yang agak sedikit lebih gelap dibandingkan gel 5%, berbau khas daun jambu biji, berbentuk semi padat (gel kental). Evaluasi pada minggu ketiga terhadap organoleptik seluruh gel tidak mengalami perubahan yang berarti dimana ciri organoleptik seluruh sediaan gel sama dengan saat evaluasi pada hari ke-1. Homogenitas sediaan gel sangat penting karena berpengaruh pada dosis obat yang dilepaskan ke kulit

[19]. Gel dikatakan homogen jika warna merata dan tidak terdapat partikel-partikel besar yang teramati secara visual [11]. Hasil evaluasi homogenitas gel pada hari ke-1 (Tabel 2) dan hari ke-21 (Tabel 3) setelah pembuatan gel menunjukkan bahwa seluruh gel bersifat homogen sehingga dosis obat yang dilepaskan dapat merata dan terdispersi dengan baik. Sediaan gel dapat homogen dikarenakan seluruh bahan yang digunakan pada pembuatan gel pada penelitian ini memiliki sifat kelarutan yang sama yaitu dapat larut dalam air. Sifat kelarutan suatu zat sangat penting untuk diketahui karena menentukan apakah campuran bersifat homogen atau tidak [19].

Tabel 4. Evaluasi sediaan hari ke-21

Gel	Jenis evaluasi			
	Organoleptis	Daya sebar	pH	Homogenitas
Kontrol negatif	Bening, tidak berbau, berbentuk semi padat	4,4	6,70	Homogen
Gel 5%	Hijau tua kekuningan, berbau khas daun jambu biji, berbentuk semi padat	4	6,20	Homogen
Gel 7%	Hijau tua kekuningan, berbau khas daun jambu biji, berbentuk semi padat	3,5	6	Homogen



Gambar 1. Sediaan gel kontrol negatif, gel 5%, dan gel 7%

pH penting untuk mengetahui tingkat keasaman dari sediaan yang dibuat supaya sediaan tidak mengiritasi kulit dan tidak menyebabkan kulit kering. Nilai pH kulit normal adalah 4,5-6,5 [20]. Pertumbuhan bakteri patogen terhadap manusia dapat dihambat dengan pH kulit yang rendah. pH yang cenderung asam juga dapat membantu penyembuhan luka [21]. Hasil evaluasi pH sediaan pada hari ke-1 (Tabel.3) gel 5% dan 7% memiliki nilai pH yang sesuai untuk kulit yaitu antara 6,51 dan 6,31. Sedangkan gel kontrol negatif (basis gel) memiliki nilai pH lebih tinggi yaitu 6,77 sehingga tidak memenuhi syarat pH topikal

untuk kulit. Pada hari ke-21 (Tabel 4), pH seluruh gel menurun (menjadi lebih asam). Gel kontrol negatif menurun dari 6,77 menjadi 6,70. Gel 5% dari 6,51 menjadi 6,20. Gel 7% dari 6,31 menjadi 6. Meskipun menurun, penurunan pH tersebut tidak terlalu besar dan masih dalam rentang aman terhadap kulit.

Hasil evaluasi sediaan gel fraksi etil asetat daun jambu biji 1 hari setelah formulasi (Tabel 3) menunjukkan bahwa daya sebar untuk seluruh gel kontrol negatif, gel 5%, dan gel 7% adalah 2,8-3,1 cm sehingga tergolong ke dalam kelompok gel semi kaku yang merupakan gel pelindung sehingga sangat baik untuk digunakan pada luka yang lembap [22]. Daya sebar yang lebih rendah pada gel 7% dibandingkan gel 5% diakibatkan karena jumlah ekstrak (konsentrasi) pada gel 7% lebih banyak sehingga mengurangi jumlah air yang harus ditambahkan. Oleh karena itu gel 7% menjadi lebih kental (daya sebar rendah) dibandingkan gel 5%. Sedangkan hasil evaluasi sediaan gel fraksi etil asetat daun jambu biji 21 hari setelah formulasi (Tabel 4) menunjukkan bahwa daya sebar untuk seluruh gel meliputi kontrol negatif (4,4 cm), gel 5% (4 cm), dan gel 7% (3,5 cm) mengalami peningkatan dan gel menjadi lebih encer (penurunan viskositas gel). Menurut Garg *et al* (2002), terdapat hubungan antara daya sebar dan viskositas dimana semakin besar nilai daya sebar maka semakin kecil nilai viskositas.

Pengujian efektivitas sediaan gel fraksi etil asetat daun jambu biji (*Psidium guajava* Linn) terhadap penyembuhan luka terbuka pada mencit (*Mus musculus*) melewati beberapa tahap penyembuhan luka yang dapat diamati. Normalnya, penyembuhan luka dapat berlangsung alami tanpa bantuan. Namun, perawatan terhadap luka akan dapat membantu dalam mempercepat penyembuhan luka sehingga kerugian-kerugian yang ditimbulkan karena adanya luka seperti mengurangi mobilitas akan cepat teratasi. Selain itu juga dapat menghindari luka menjadi kronis. Pada penyembuhan luka, terdapat tiga fase yang dialami yaitu fase inflamasi, fase proliferasi, dan fase remodelling. Fase-fase ini berlangsung kompleks, dinamis, dan saling tumpang tindih [23]. Durasi tiap fase serta waktu penyembuhan yang sempurna bergantung pada faktor besaran ukuran luka, tempat terjadinya luka, kondisi fisiologis umum, dan adanya bantuan ataupun intervensi dari luar yang ditujukan dalam rangka penyembuhan [24]. Pada penelitian ini, besaran luka, tempat terjadinya luka, kondisi kandang, jenis pakan, jenis kelamin mencit dan lingkungan juga dibuat seragam untuk semua kelompok perlakuan. Kemudian mencit juga dipisahkan per ekor. Hal tersebut dilakukan untuk menghindari pengaruh dari faktor-faktor tersebut pada saat pengamatan penyembuhan luka. Luka yang dibuat pada seluruh kelompok adalah luka terbuka dimana terdapat kehilangan jaringan yang bermakna (eksisi). Jaringan yang hilang hingga bagian subkutan

(full thickness) sehingga proses penyembuhannya melewati mekanisme penyembuhan sekunder [25]. Proses penyembuhan tersebut berbeda dengan proses penyembuhan primer dimana pada penyembuhan sekunder, luka akan terisi oleh jaringan granulasi lalu ditutup oleh jaringan epitel. Cara ini biasanya memakan waktu cukup lama dan meninggalkan parut yang kurang baik. Luka akan menutup diiringi dengan kontriksi yang tidak terlalu dominan. Pengamatan uji efektivitas gel fraksi etil asetat daun jambu biji terhadap penyembuhan luka terbuka pada mencit meliputi hari terbentuknya keropeng, terlepasnya keropeng, dan luka sembuh yang diamati dari penutupan luka secara keseluruhan oleh jaringan epitel.

Hasil pengamatan hari terbentuknya keropeng pada luka terbuka pada mencit yang mendapat perlakuan pemberian gel Bioplacenton (Kontrol positif), basis gel (kontrol negatif), gel konsentrasi 5% (Gel 5%), dan gel konsentrasi 7% (gel 7%) dengan perawatan luka setiap hari hingga hari ke-21 ditunjukkan pada Tabel 5. Berdasarkan hasil uji normalitas *Shapiro-Wilk*, diketahui data yang diperoleh dari hasil penelitian ini terdistribusi secara normal ($p > 0,05$) dengan nilai signifikansi yaitu $p = 0,056$. Selanjutnya berdasarkan hasil uji homogenitas varian *Lavene Test* diketahui varian data yang diperoleh dari hasil penelitian ini homogen dengan nilai $p = 0,214$ ($p > 0,05$).

Tabel 5 Pengamatan terbentuknya keropeng pada luka

Perlakuan	Terbentuknya keropeng (hari ke-)				Σ	Rata-rata terbentuk keropeng (hari ke-)	SD
	I	II	III	IV			
Kontrol positif	4	4	3	4	15	3,75	0,500
Kontrol negatif	6	7	7	6	26	6,50	0,577
Gel 5%	4	5	3	3	15	3,75	0,957
Gel 7%	5	4	5	4	18	4,50	0,577

Keterangan :

Kontrol positif : Kelompok yang diberi gel Bioplacenton.

Kontrol negatif: Kelompok yang diberi basis gel

Gel 5% : Kelompok yang diberi gel daun jambu biji konsentrasi 5%

Gel 7% : Kelompok yang diberi gel daun jambu biji konsentrasi 7%

I-IV : Nomor pengulangan

Analisis data dilanjutkan dengan menggunakan uji analisis varian ANOVA. Berdasarkan hasil uji tersebut pada taraf kepercayaan 95% diperoleh nilai F_{hitung} (14,727) lebih besar daripada F_{tabel} (3,49) dan nilai $p = 1,8 \times 10^{-6}$ ($p < 0,05$). Hal tersebut menunjukkan adanya perbedaan efektivitas pada kelompok perlakuan kontrol positif, kontrol negatif, gel 5%, dan gel 7% terhadap rata-rata hari pembentukan keropeng pada luka. Berdasarkan analisis lanjutan menggunakan uji Tuckey (Tabel 6) terhadap hari terbentuknya keropeng pada luka, diperoleh hasil yang menunjukkan bahwa kelompok perlakuan gel 5% dan gel 7% berbeda nyata dengan kelompok perlakuan kontrol negatif namun tidak berbeda nyata

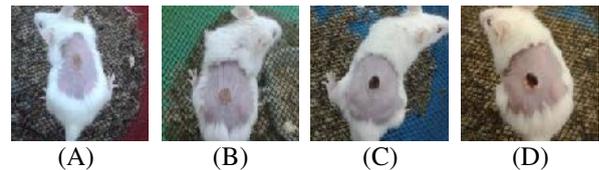
dengan kelompok kontrol positif. Sedangkan kelompok gel 5% tidak berbeda nyata terhadap kelompok gel 7%.

Tabel 6 Hasil analisis uji lanjutan Tuckey hari terbentuknya keropeng pada luka

Kelompok	Rata-rata terbentuk keropeng (hari ke-)
	$\alpha = 0,05$
Kontrol positif	3,75 \pm 0,50 ^a
Kontrol negatif	6,50 \pm 0,57 ^b
Gel 5%	3,75 \pm 0,95 ^a
Gel 7%	4,50 \pm 0,57 ^a

Keterangan: *Superscript* huruf yang berbeda menunjukkan kelompok perlakuan yang berbeda nyata menurut uji Tuckey dengan $\alpha = 0,05$.

Kelompok gel 5% dan 7% lebih cepat terjadi pembentukan keropeng dibandingkan kelompok kontrol negatif. Hal ini telah membuktikan bahwa gel fraksi etil asetat daun jambu biji konsentrasi 5% dan 7% dapat mempercepat fase inflamasi. Pada fase inflamasi, jaringan yang rusak melepaskan histamin dan sel mast, yang menyebabkan vasodilatasi. Vasodilatasi yang terjadi mengakibatkan peningkatan aliran darah dan penyumbatan lokal sehingga menyebabkan timbulnya warna kemerahan pada luka. Suplai darah tambahan membawa makrofag dan neutrofil. Keropeng terbentuk sebagai suatu mekanisme pelindung. Fase inflamasi disebut fase lamban karena pembentukan kolagen masih sedikit dan luka hanya dipertautkan oleh fibrin yang amat lemah. Kemudian dimulai fase proliferasi di bawah keropeng [26]. Dengan demikian, semakin cepat terbentuknya keropeng maka semakin cepat proses-proses tersebut terjadi sehingga mempercepat penyembuhan luka terbuka.



Gambar.2 Terbentuknya keropeng pada pengamatan hari ke-7: kontrol positif (A), kontrol negatif (B), gel 5% (C), dan gel 7% (D).

Gel 5% dan 7% berdasarkan hasil uji fitokimia mengandung flavonoid dan tanin yang dapat berfungsi sebagai antiseptik sehingga dapat membantu membunuh bakteri yang masuk ke dalam luka dan membantu luka melewati fase inflamasi lebih cepat. Antiseptik merupakan senyawa kimia yang dapat membunuh mikroorganisme seperti bakteri dan jamur sehingga berperan penting dalam melindungi luka dari pertumbuhan bakteri pada fase inflamasi. Selain itu tanin juga dapat menghentikan eksudat dan pendarahan ringan sehingga luka cepat mengering dan membentuk keropeng [27].

Gel 5% lebih cepat dalam terbentuknya keropeng dibandingkan gel 7%. Hal tersebut dipengaruhi oleh

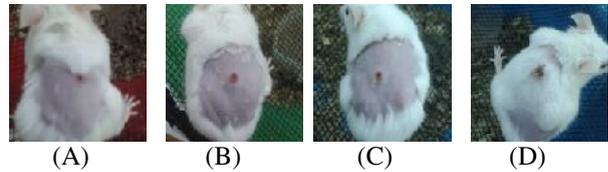
pembawa (basis) pada gel tersebut. Berdasarkan hasil evaluasi gel, pada gel 7% daya sebar yang sebenarnya sangat rendah dibandingkan gel 5% sehingga mempengaruhi pelepasan zat aktif. Daya sebar yang baik akan menjamin pelepasan zat aktif dengan baik [10]. Daya sebar yang kurang baik menyulitkan dalam pengolesan dan memperkecil luas kontak gel terhadap permukaan kulit sehingga absorpsi zat aktif ke dalam kulit menjadi minim. Dengan demikian, meskipun gel 7% memiliki konsentrasi zat aktif yang lebih tinggi dibandingkan gel 5%, namun pelepasan zat aktifnya kurang baik sehingga aktivitas dalam penyembuhan luka oleh gel 7% menjadi tidak maksimal. Hasil pengamatan hari terbentuknya keropeng pada luka ditunjukkan pada Tabel 5. Berdasarkan hasil uji normalitas *Shapiro-Wilk*, diketahui data yang diperoleh dari hasil penelitian ini terdistribusi secara normal ($p > 0,05$) dengan nilai signifikansi yaitu $p = 0,180$. Selanjutnya berdasarkan hasil uji homogenitas varian *Lavene Test* diketahui varian data yang diperoleh dari hasil penelitian ini homogen dengan nilai $p = 0,210$ ($p > 0,05$). Analisis data dilanjutkan dengan menggunakan uji analisis varian ANOVA. Berdasarkan hasil uji tersebut pada taraf kepercayaan 95% diperoleh nilai F_{hitung} (2,166) lebih kecil daripada F_{tabel} (3,49) dan nilai $p = 0,145$ ($p > 0,05$). Hal tersebut menunjukkan tidak adanya perbedaan efektivitas pada kelompok perlakuan kontrol positif, kontrol negatif, gel 5%, dan gel 7% terhadap rata-rata hari terlepasnya keropeng pada luka sehingga tidak diperlukan uji lanjutan tuckey.

Tabel 7 Pengamatan terlepasnya keropeng pada luka

Perla- kuan	Terlepas keropeng (hari ke-)				Σ	Rata-rata terlepas keropeng (hari ke-)	SD
	I	II	III	IV			
Kontrol positif	12	12	9	11	44	11,00	1,414
Kontrol negatif	15	12	12	15	54	13,50	1,732
Gel 5%	9	12	9	9	39	9,75	1,500
Gel 7%	11	13	16	8	48	12,00	3,367

Proses lepasnya keropeng ini bersamaan dengan proses mengeringnya luka. Jaringan dibawah keropeng yang sudah kering dan tepi luka yang mulai tertarik ke tengah menyebabkan terlepasnya keropeng. Hal tersebut menandakan fase proliferasi telah berjalan dengan baik dimana sudah terjadi pertumbuhan jaringan baru pada luka. Fase proliferasi berlangsung setelah fase inflamasi berakhir meskipun kadang tumpang tindih. Fase proliferasi diawali dengan terbentuknya fibroblas yang berperan untuk kontriksi luka. Luka kemudian dipenuhi sel radang yang kemudian menarik sel fibroblas yang menghasilkan kolagen. Kolagen tersebut kemudian membentuk jaringan granulasi [26]. Seiring dengan waktu, rongga berisi jaringan granulasi dan keropeng terlepas. Granulasi merupakan salah satu tanda kemajuan penyembuhan luka yang terlihat pada fase proliferasi. Jaringan granulasi sebenarnya tumbuh

dibawah keropeng dan regenerasi epitel terjadi dibawah keropeng. Sehingga, semakin cepat pertumbuhan jaringan pada fase proliferasi tersebut maka semakin cepat terjadinya pelepasan keropeng.



Gambar.3 Terlepasnya keropeng pada pengamatan hari ke-13: kontrol positif (A), kontrol negatif (B), gel 5% (C), dan gel 7% (D).

Pada gel 5% dan 7% terdapat tanin yang dapat berfungsi sebagai astringen yang menyebabkan penciutan dan kontriksi luka sehingga luka lebih cepat tertutup dan keropeng lebih cepat terlepas. Hal tersebut dapat diamati dari hari pelepasan keropeng (Tabel 5) dimana gel 5% dan 7% lebih cepat terjadi pelepasan keropeng dibandingkan kontrol negatif yang tidak memiliki zat aktif (hanya basis).

Kelompok perlakuan yang paling cepat terlepasnya keropeng diantara semua kelompok adalah kelompok gel 5% (Tabel 5). Namun demikian berdasarkan hasil analisis data, tidak terdapat perbedaan efektivitas pada semua kelompok terhadap rata-rata hari terlepasnya keropeng. Hal tersebut dikarenakan terdapat faktor luar yang tidak dapat dikontrol yang mengganggu proses terlepasnya keropeng seperti pergerakan mencit yang dapat menyebabkan keropeng terlepas lebih cepat dan basis gel yang mengeras dan menyatu dengan keropeng sehingga menyebabkan keropeng sulit terlepas. Keropeng yang terlepas lebih cepat dari waktu yang seharusnya dapat menyebabkan terganggunya proses penyembuhan. Sedangkan keropeng yang terlepas lebih lama dari waktu yang seharusnya dapat menyebabkan terbentuknya bekas luka yang berwarna gelap pada kulit.

Sediaan gel pada penelitian ini merupakan hidrogel yang berbahan dasar air sehingga gel yang telah dioleskan pada luka yang telah membentuk keropeng dapat mengering dan menyatu dengan keropeng sehingga menyulitkan keropeng untuk terlepas. Hal tersebut terjadi pada luka yang dioleskan gel 7% dikarenakan daya sebar yang rendah dan persentase air lebih sedikit dibandingkan gel 5%, kontrol negatif, dan kontrol positif sehingga gel lebih cepat mengering dan mempengaruhi proses pelepasan keropeng.

Hasil pengujian klinis efektivitas sediaan gel fraksi etil asetat daun jambu biji terhadap rata-rata hari penyembuhan luka terbuka pada mencit dengan perawatan luka setiap hari hingga hari ke-21 ditunjukkan pada Tabel 8.

Tabel 8. Pengamatan hari penyembuhan luka terbuka pada mencit (hari ke-1 hingga ke-21)

Perlakuan	Penyembuhan luka (hari ke-)				Σ	Rata-rata penyembuhan luka (hari ke-)	SD
	I	II	III	IV			
Kontrol positif	17	18	17	17	70	17,25	0,500
Kontrol negatif	20	21	20	20	81	20,25	0,500
Gel 5%	16	17	17	16	66	16,50	0,577
Gel 7%	18	18	19	18	73	18,25	0,500

Data tersebut dianalisis melalui uji normalitas menggunakan uji *Shapiro-Wilk* dan uji homogenitas varian menggunakan *Lavene Test*. Berdasarkan hasil uji normalitas *Shapiro-Wilk*, diketahui data yang diperoleh dari hasil penelitian ini terdistribusi secara normal ($p > 0,05$) dengan nilai signifikansi yaitu $p = 0,107$. Selanjutnya berdasarkan hasil uji homogenitas varian *Lavene Test* diketahui varian data yang diperoleh dari hasil penelitian ini homogen dengan nilai $p = 0,802$ ($p > 0,05$). Analisis data dilanjutkan dengan menggunakan uji analisis varian ANOVA. Berdasarkan hasil uji tersebut pada taraf kepercayaan 95% diperoleh nilai F_{hitung} (39,000) lebih besar daripada F_{tabel} (3,49) dan nilai $p = 0,00025$ ($p < 0,05$). Hal tersebut menunjukkan adanya perbedaan efektivitas pada kelompok perlakuan kontrol positif, kontrol negatif, gel 5%, dan gel 7% terhadap rata-rata hari penyembuhan luka terbuka pada mencit.

Tabel 9 Hasil analisis uji lanjutan Tuckey efektivitas sediaan gel fraksi etil asetat daun jambu biji terhadap lama hari penyembuhan luka

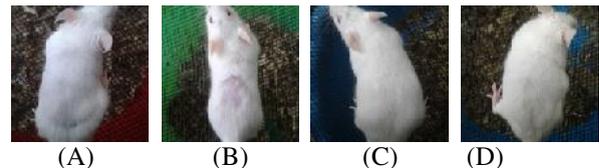
Kelompok	Rata-rata Penyembuhan Luka (hari ke-)
	$\alpha = 0,05$
Kontrol positif	17,25 ± 0,50 ^{ac}
Kontrol negatif	20,25 ± 0,50 ^b
Gel 5%	16,50 ± 0,58 ^a
Gel 7%	18,25 ± 0,50 ^c

Keterangan : *Superscript* huruf yang berbeda menunjukkan kelompok perlakuan yang berbeda nyata menurut uji Tuckey dengan $\alpha = 0,05$.

Berdasarkan analisis lanjutan menggunakan uji Tuckey (Tabel 8), diperoleh hasil yang menunjukkan bahwa kelompok perlakuan gel 5% berbeda nyata dengan kelompok perlakuan control negative dan 7%, namun tidak berbeda nyata dengan kelompok control positif. Kelompok perlakuan 7% berbeda nyata dengan kelompok perlakuan control negative dan gel 5%, namun tidak berbeda nyata dengan kelompok control positif. Kelompok perlakuan control negative berbeda nyata dengan kelompok perlakuan control positif, gel 5%, dan gel 7%.

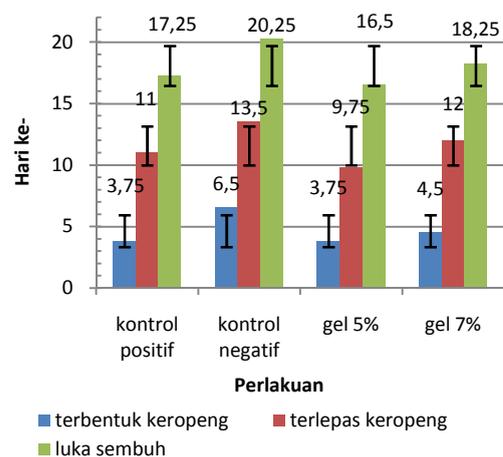
Luka sembuh ditandai dengan diameter luka = 0 mm (penutupan luka secara keseluruhan) dimana proses re-epitelisasi telah berjalan sempurna. Re-epitelisasi

terjadi pada fase proliferasi. Jaringan epitel yang sehat pada tepi luka memperbanyak diri dan membentuk jembatan epitel yang melewati jaringan hidup (jaringan granulasi) dan tidak permeabel terhadap bakteri [26]. Luka yang telah tertutup seluruhnya oleh jaringan epitel disebut luka sembuh. Fase proliferasi tersebut kemudian menuju fase maturasi dimana serabut kolagen terus terbentuk dan disusun kembali untuk meningkatkan kekuatan jaringan parut hingga seperti jaringan asalnya. Pada penelitian ini fase maturasi tidak diamati karena dapat berlangsung hingga berbulan-bulan.



Gambar. 4 Luka sembuh pada pengamatan hari ke-21: kontrol positif (A), kontrol negatif (B), gel 5% (C), dan gel 7% (D).

Berdasarkan hasil analisis data yang diperoleh pada penelitian ini, terdapat perbedaan efektivitas pada sediaan gel fraksi etil asetat daun jambu biji (*Psidium guajava* Linn) dengan gel kontrol negatif, kontrol positif, gel 5%, dan gel 7% terhadap rata-rata hari terbentuknya keropeng dan luka sembuh, namun tidak terdapat perbedaan efektivitas terhadap rata-rata hari terkelupasnya keropeng. Sediaan gel 5% adalah yang paling efektif dalam mempercepat terbentuknya keropeng, terlepasnya keropeng, dan penyembuhan luka (Gambar.5).



Gambar 5 Diagram batang uji efektivitas penyembuhan luka pada mencit setelah perlakuan.

Terdapat hubungan antara waktu terbentuk keropeng dan terlepasnya keropeng terhadap lamanya luka sembuh. Semakin cepat hari terbentuk dan terkelupasnya keropeng, maka semakin cepat luka untuk sembuh. Hal tersebut dapat diamati dimana

kelompok gel 5% yang memiliki waktu terbentuk dan terkelupas keropeng paling cepat juga memiliki waktu sembuh yang lebih cepat dibandingkan kelompok perlakuan lainnya. Menurut Fernandes [5], ekstrak yang dapat menstimulasi pertumbuhan fibroblas dapat dianggap memiliki khasiat untuk mempercepat penyembuhan luka. Dalam hal ini pertumbuhan fibroblas diamati melalui pembentukan keropeng. Dengan demikian, gel fraksi etil asetat daun jambu biji konsentrasi 5% efektif mempercepat penyembuhan luka. Fraksi etil asetat daun jambu biji yang terkandung di dalam gel 5% dan 7% berdasarkan penapisan fitokimia terbukti mengandung flavonoid dan tanin yang bersifat sebagai antiseptik yang berperan penting dalam melindungi luka dari pertumbuhan bakteri pada fase inflamasi dan dapat membantu mempercepat penyembuhan luka. Fraksi etil asetat daun jambu biji memiliki kemampuan proteksi *antiulcer* yang lebih signifikan dibandingkan ekstrak etanol daun jambu biji. Kemampuan proteksi antiulcer tersebut dikarenakan terdapatnya flavonoid (kuersetin). Selain itu, pada gel fraksi etil asetat daun jambu biji terdapat tanin yang berfungsi sebagai astringen yang dapat menyebabkan penciutan pori-pori kulit, memperkeras kulit, menghentikan eksudat, dan pendarahan ringan, sehingga mampu menutupi luka dan mencegah pendarahan yang biasa timbul pada luka. Tanin juga memiliki efek antibakteri melalui perusakan pada dinding sel, membran sel, kebocoran membran sel, inaktivasi enzim, dan inaktivasi fungsi materi genetik dari sel bakteri [27].

Berdasarkan analisis data terhadap luka sembuh, tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara kelompok gel 5% dan 7% terhadap kelompok kontrol positif. Kelompok kontrol positif menggunakan gel Bioplacenton yang mengandung antibiotik Neomisin sulfat yang merupakan antibiotik golongan aminoglikosida yang berspektrum luas dan bersifat bakterisidal cepat. Golongan aminoglikosida bekerja dengan cara menghambat sintesis protein dan menyebabkan salah baca dalam penerjemahan mRNA yang mengakibatkan terganggunya sintesis protein dari bakteri [28]. Dengan demikian dapat melindungi luka dari pertumbuhan bakteri. Selain itu, gel Bioplacenton juga mengandung ekstrak placenta yang dapat membantu memperbaiki jaringan.

Sedangkan pada kelompok kontrol negatif (basis gel), yang mengandung Na-CMC, gliserin, dan propilen glikol tidak memiliki daya antiseptik maupun antibiotik namun masih memiliki pengaruh dalam mempercepat penyembuhan luka karena dapat melembabkan luka. Gel yang bersifat hidrogel (berbahan dasar air) akan memberi rasa sejuk dan dingin pada luka, yang akan meningkatkan rasa nyaman. Gel sangat baik menciptakan dan mempertahankan lingkungan penyembuhan luka yang lembab dan digunakan pada jenis luka dengan

drainase yang sedikit. Menurut Pemila [29], luka yang lembab dapat meningkatkan epitelisasi sebesar 30-50% dan pembentukan kolagen sebesar 50% sehingga luka lebih cepat untuk sembuh.

KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, dapat diambil kesimpulan bahwa karakteristik sediaan gel yang dihasilkan memiliki warna hijau tua kekuningan, berbau daun jambu biji, homogen, memiliki pH yang sesuai untuk kulit yaitu 6,31-6,51 dan memiliki daya sebar 2,8-3 cm (gel semi kaku). Sediaan gel fraksi etil asetat daun jambu biji konsentrasi 5% dan 7% efektif mempercepat pembentukan keropeng ($p < 0,05$) dan penyembuhan luka ($p < 0,05$) dibandingkan kontrol negatif. Namun tidak efektif dalam mempercepat pelepasan keropeng ($p > 0,05$). Sediaan gel fraksi etil asetat daun jambu biji konsentrasi 5% lebih efektif dalam mempercepat pembentukan keropeng, pelepasan keropeng, dan penyembuhan luka terbuka pada mencit dibandingkan konsentrasi 7%. Berdasarkan hasil penelitian, adapun beberapa hal yang dapat disarankan adalah perlu dilakukan penelitian dengan menggunakan rentang konsentrasi $< 7\%$ untuk melihat konsentrasi yang lebih efektif dan efisien dalam menyembuhkan luka. Dan juga diperlukan dilakukan penelitian lanjutan untuk melihat efek penyembuhan luka secara histopatologi.

REFERENSI

1. Wibisono, W. G. 2011. *Tanaman Obat Keluarga Berkhasiat*. Vivo publisher, Jawa Tengah.
2. Trubus. 2013. *100 Plus Herbal Indonesia*. Vol.11. Trubus, Depok. Issn 0216-7638
3. Mittal, P., Vikas Gupta, Gurpreet Kaur, Ashish K. Garg, dan Amarjeet Singh. 2010. Phytochemistry and Pharmacological Activities of *Psidium guajava*: A Review. *Intl. J.Pharm. Sci.Res.* Vol 1 (9). Issn: 0975-8232
4. Kumar, A. 2012. Importance for Life '*Psidium guajava*', a review article. *Intl. J. R. Pharm. Biomed. Sci.* 3(1) Issn 2229-3701.
5. Fernandes, K P S., Sandra Kalil Bussadori, Marcia Martins Marques, Nisa Sumie, Yamashita Wadt, Erna Bach, Manoela Domingues Martins. 2010. Healing and cytotoxic effects of *Psidium guajava* (Myrtaceae) leaf extracts. *Braz J Oral Sci.* 9(4):449-454.
6. Depkes RI. 1977. *Materia Medika Indonesia*. Jilid I. Departemen Kesehatan RI, Jakarta.
7. Kurniawati, A. 2006. Formulasi gel antioksidan ekstrak daun jambu biji (*Psidium guajava* L) dengan menggunakan Aquapec HV-505. *Skripsi*. Universitas Padjadjaran, Bandung.

8. Joseph, B. 2012. Review on nutritional, medicinal, and pharmacological properties of guava (*Psidium guajava* Linn.). a review article. *International journal of pharma and sciences*. Vol 2 (1). Issn 0975-6299.
9. BPOM RI. 2011. *Acuan Sediaan Herbal*. Direktorat OAI, Jakarta.
10. Voight, R. 1984. *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*. Diterjemahkan oleh Noerono, S. Edisi V. UGM Press, Yogyakarta.
11. Allen, LV. 2002. *The Art, Science, aand Technology of Pharmaceutical Compounding*. American Pharmaceutical Association, Washington DC.
12. Aponno, J. V., Paulina V. Y. Yamlean, dan Hamidah S. Supriati. 2014. Uji Efektivitas Sediaan Gel Ekstrak Etanol Daun Jambu Biji (*Psidium guajava* Linn.) Terhadap Penyembuhan Luka Yang Terinfeksi Bakteri *Staphylococcus aureus* pada Kelinci (*Orytolagus cuniculus*). *Pharmacon*. 3 (3). Issn 2302-2493.
13. Jayakumari, S., J. Anbu, V. Ravichandiran, A. Anjana, G.M. Siva Kumar, M. Singh. 2012. Antiulcerogenic and Free Radical Scavenging Activity of Flavonoid Fraction of *Psidium guajava* Linn Leaves. *Intl. J. Pharm. and pharmaceutical sci*. Vol 4 (1). Issn 0975-1491.
14. Menteri Kesehatan. 2009. *Farmakope Herbal Indonesia*. Edisi pertama. Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 261/MENKES/SK/IV/2009.
15. Tjitrosoepmo, G. 2007. *Taksonomi Tumbuhan (Spermatophyta)*. Gadjah Mada University Press, Yogyakarta.
16. BPOM RI. 2006. *Monografi Ekstrak Tumbuhan Obat Indonesia*. Volume 1. BPOM RI, Jakarta.
17. Trubus. 2012. *Herbal Indonesia Berkhasiat*. Vol.10. Trubus, Depok. Issn 0216-7638.
18. Rowe, R.C., Paul J Sheskey, dan Marian E Quinn. 2003. *Handbook of Pharmaceutical Excipient*. 4th ed. Pharmaceutical Press, Washington, DC.
19. Niazi, S. 2004. *Handbook of Pharmaceutical Manufacturing Formulations: Semisolid Products*. Volume 4. CRC Press, LLC.
20. Tranggono, R.I., dan F. Latifah. 2007. *Buku Pegangan Ilmu Pengetahuan Kosmetik*. PT. Gramedia, Jakarta.
21. Schneider, L. A., A.Korber, S. Grabbe, J. Dissemond. 2007 Influence of pH on wound-healing: a new perspective for wound-therapy. *Arch Dermatol Res*. A review. 298:413-420. Springer.
22. Garg, A., D. Anggarwal, S. Garg., A. K. Sigla. 2002. Spreading of semisolid Formulation: An Update. *Pharmaceutical Technology*. September: 84-102.
23. Fitzpatrick TB, dan Freedberg IM. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 7th ed. United Sttes of America, Mc Graw Hill Medical.
24. Morison, MJ. 2003. *Manajemen Luka (a colour guide to the nursering management of wound)*. Alih bahasa oleh Tyasmono A.F. EGC, Jakarta.
25. Morton, P. G., Dorrie Fontaine, Carolyn M. Hudak, dan Barbara M. Gallo. 2011. *Keperawatan Kritis: Pendekatan Asuhan Holistik*. Terjemahan dari Critical care nursing: a holistic approach, oleh Nike Budhi Subekti, Editor edisi bahasa indonesia, Fruriolina Ariani. Edisi 8. EGC, Jakarta.
26. Kneale, J. dan Peter Davis. 2011. *KeperawatanOrtopedikdan trauma*. Jakarta, EGC.
27. Robinson, T. 1995. *Kandungan Organik Tumbuhan Tinggi*. Edisi VI. ITB, Bandung.
28. FKUI. 2001. *Farmakologi dan Terapi*. Edisi 4. Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran UI, Jakarta.
29. Pemila, R. 2007. *Perawatan luka: Moist wound healing*. Kti. Program magister keperawatan UI, Jakarta.