

Uji Efektivitas Penyembuhan Luka Film *Forming* Gel Gentamisin pada Model Tikus Diabetes

Tuti Handayani Zainal^{1*}, Michrun Nisa², Nurul Hikma¹, Astrid¹, Andi Ardiansyah Arifin¹

¹Program Studi Sarjana Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Almarisah Madani

²Program Studi Diploma Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Almarisah Madani

Sitasi: Zainal, T. H., Nisa, M., Hikma, N., Astrid, & Arifin, A. A. (2024). Uji Efektivitas Penyembuhan Luka Film *Forming* Gel Gentamisin pada Model Tikus Diabetes. *Jurnal Mandala Pharmacon Indonesia*, 10(2), 681–687.
<https://doi.org/10.35311/jmpi.v10i2.646>

Submitted: 28 September 2024

Accepted: 20 Desember 2024

Published: 21 Desember 2024

*Penulis Korespondensi:

Tuti Handayani Zainal

Email:

tutihandayanizainal@gmail.com



Jurnal Mandala Pharmacon Indonesia is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

ABSTRAK

Gentamisin paling banyak digunakan sebagai terapi infeksi pada ulkus diabetikum yaitu kelainan neurologi dan penyakit pembuluh darah arteri perifer yang merusak jaringan kulit terdalam dan menyebabkan infeksi, ulserasi, dan kerusakan kulit. Film *Forming* gel gentamisin memiliki keunggulan memiliki efek terapeutik, secara estetis lebih menarik bagi pasien, karakteristik yang tidak lengket, lebih oklusif dan dapat dirancang untuk menyediakan pelepasan obat yang berkelanjutan sehingga frekuensi penggunaan seminimal mungkin. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui kandungan kadar gentamisin yang terjerap dalam polimer dan efektifitas penyembuhan luka diabetikum pada model tikus. Tikus dibuat diabetes dengan induksi aloksan kemudian dibuat luka pada bagian punggung. Hewan uji dibagi dalam tujuh kelompok dan mendapatkan perlakuan basis film forming gel, salep gentamisin, film forming gel gentamisin dengan variasi polimer PVP dan PVA F1 (4: 10), F2 (3:11) dan F3 (2:12). Pengukuran kadar film forming gel menggunakan spektrofotometer UV-Vis dan efektifitas penyembuhan luka dilakukan dengan mengukur panjang luka dan lama penyembuhan. Hasil menunjukkan bahwa kandungan kadar film *forming* gel gentamisin pada F1 1,19 µg/mL, F2 1,80 µg/mL dan F3 1,44 µg/mL, efektifitas penyembuhan luka pada F1 sembuh pada hari H-5, F2 H-6, F3 H-7 dan salep gentamisin H-10. Kesimpulan bahwa formula yang paling efektif terhadap luka diabetikus adalah F3 dengan konsentrasi PVP 2% dan PVA 12%.

Kata Kunci : Gentamisin, Film Forming Gel, Luka Diabetikum

ABSTRACT

Gentamicin is most widely used as an infectious therapy in diabetic ulcers, which are neurologic disorders and peripheral arterial vascular diseases that damage the deepest skin tissues and cause infections, ulceration, and skin damage. Film Forming gel gentamicin has the advantages of having a therapeutic effect, being aesthetically more attractive to patients, non-sticky characteristics, more occlusive and can be designed to provide continuous release of the drug so that the frequency of use is minimal. The purpose of this study was to determine the content of gentamicin levels absorbed in the polymer and the effectiveness of diabetic wound healing in a rat model. Rats were made diabetic by alloxan induction and then wounds were made on the back. The test animals were divided into five groups and received basic treatment of film forming gel, gentamicin ointment, gentamicin film forming gel with variations of PVP and PVA polymers F1 (4:10), F2 (3:11) and F3 (2:12). Measurement of the levels of gel-forming film using a UV-Vis spectrophotometer and the effectiveness of wound healing was carried out by measuring the length of the wound and the duration of healing. The results showed that the content of the film forming gel gentamicin content in F1 was 1.19 µg/mL, F2 1.80 µg/mL and F3 1.44 µg/mL, the effectiveness of wound healing in F1 healed on day D-5, F2 D-6, F3 D-7 and gentamicin ointment D-10. The conclusion is that the most effective formula for diabetic wounds is F3 with a concentration of PVP 2% and PVA 12%.

Keywords : Gentamycin, Film-Forming Gel, Diabetic Wound

PENDAHULUAN

Indonesia menduduki peringkat ke-7 di antara sepuluh negara dengan jumlah pasien DM tertinggi (Resti & Cahyati, 2022). Sekitar 15% penderita diabetes di Indonesia mengalami ulkus diabetik, hal ini menyebabkan 23,5% dari seluruh

penderita mengalami amputasi (Candra *et al.*, 2019). 14,3 persen meninggal dalam satu tahun dan 37% meninggal dalam tiga tahun setelah amputasi (Sari *et al.*, 2022). Ulkus diabetikum adalah penyakit pembuluh darah arteri perifer dan kelainan neurologi yang menyebabkan infeksi, ulserasi, dan

kerusakan jaringan kulit terdalam. Ulkus diabetik memiliki tanda-tanda luka terbuka pada permukaan kulit atau selaput lendir kematian jaringan yang luas disertai dengan invasi bakteri (Sari *et al.*, 2022).

Berdasarkan penelitian sebelumnya, gentamisin paling banyak digunakan sebagai terapi infeksi pada ulkus diabetikum (Emilia, 2019). Gentamisin, adalah antibiotik dengan spektrum luas, dapat membunuh baik bakteri gram negatif maupun gram positif (Vaustina, 2019). Terapi topikal adalah pilihan pengobatan infeksi yang menarik karena kelebihanannya, termasuk penargetan obat ke lokasi infeksi dan pengurangan risiko efek samping sistemik (Vij N N & Saudagar, 2014).

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan Helena Vaustina, dengan menguji luka insisi pada tikus putih dan salep gentamisin sebagai pembandingan dalam penelitian tersebut, menemukan bahwa penyembuhan luka menggunakan salep gentamisin membutuhkan 12 hari (Vaustina, 2019). Hasil penelitian Josef Satrida Yustino Maan yang juga menggunakan salep gentamisin menemukan bahwa penyembuhan luka sayat kulit mencit (*Mus musculus*) membutuhkan hingga 7 hari (Maan *et al.*, 2020). Penelitian Rosi Jasmadi menunjukkan bahwa pengujian luka bakar derajat II yang menggunakan gentamisin salep membutuhkan waktu penyembuhan rata-rata 21 hari.

Salah satu kebaruaran pemberian obat topikal (transdermal) adalah Film *Forming* Gel dengan membentuk film dalam pembawanya yang jika diaplikasikan pada permukaan kulit dapat membentuk lapisan tipis, film transparan pada penguapan pelarut dengan mencampurkannya dengan polimer (Albhar, 2017) (Khasraghi *et al.*, 2019). Komponen transdermal *film forming system* adalah polimer, *penetration enhancer* dan *plastizer* (Jay *et al.*, 2017).

Dengan membentuk film tipis di tempatnya, sistem penghantaran obat topikal ini mampu mengatasi keterbatasan sediaan konvensional. Ini memungkinkan obat tetap berada pada kulit lebih lama dan meningkatkan penetrasi obat ke dalam

kulit. Film *Forming* gel memiliki keunggulan memiliki efek terapeutik, secara estetis lebih menarik bagi pasien, karakteristik yang tidak lengket, lebih oklusif dan dapat dirancang untuk menyediakan pelepasan obat yang berkelanjutan sehingga frekuensi penggunaan seminimal mungkin (Gangurde *et al.*, 2016).

Berdasarkan uraian di atas maka, peneliti bertujuan untuk menguji efektifitas sediaan film forming gel pada tikus Wistar Jantan (*Rattus norvegicus*) dan kandungan kadar dalam Film *Forming* Gel gentamisin. Penggunaan tikus putih galur wistar karena jinak dan paling banyak digunakan. Tikus Jantan memiliki metabolisme lebih stabil dibanding tikus betina (Ulfa *et al.*, 2022).

METODE PENELITIAN

Alat

Alat gelas (pyrex®), cawan porselin, climatic chamber (Mettler), homogenizer (WiseStir®), mortir dan stamper, pH meter (Ezodo), spektrofotometer UV-Vis, timbangan analitik (Fujitsu), vial, viscometer (Brookfield), mikropipet, kuvet, spuit injeksi, wadah sediaan, *waterbath*.

Bahan

Gentamisin sulfat BPFI diperoleh dari BPOM, gentamisin sulfat grade pharma, aloksan, ninhidrin *for analysis*, dapar fosfat pH 7,4, etanol 96%, handscoen, etilklorida spray, NaCl 0,9%, PVA, PVP, propilenglikol, hewan uji tikus Wistar Jantan (*Rattus norvegicus*), strip glucometer.

Rancangan Formula

PVA dilarutkan dalam air sambil dipanaskan (90°C), di atas alat stirer pada kecepatan 3000 rpm selama 5 menit hingga mengembang. Ditambahkan PVP dan etanol 96%, distirer hingga terbentuk massa gel. Setelah basis dingin, ditambahkan propilenglikol, kemudian ditambahkan gentamisin sulfat yang telah dilarutkan dengan aquadest. Distirer dengan kecepatan 3000 rpm hingga terbentuk massa gel. Dimasukkan ke dalam wadah dan dievaluasi. (Rowe *et al.*, 2009).

Tabel 1. Rancangan Formula Film *Forming* Gel Gentamisin

No.	Bahan	Fungsi	Konsentrasi (%)		
			F1	F2	F3
1	Gentamisin	Zat aktif	0,1	0,1	0,1
2	PVP	Polimer	4	3	2
3	PVA	Polimer	10	11	12
4	Propilenglikol	Plastizer	3	3	3
5	Etanol 96%	Pelarut	5	5	5
6	Aquadest	Pelarut	Ad 100	Ad 100	Ad 100

Preparasi Larutan Standar

Timbang 42,37 mg standar gentamisin sulfat (setara 25 mg gentamisin) kedalam labu ukur 25 mL, larutkan dan encerkan dengan larutan dapar fosfat hingga tanda batas (standar 1: 1000 µg/mL).

Penentuan Panjang Gelombang Maksimum

Pengukuran panjang gelombang menggunakan konsentrasi 30 µg/mL dengan mengambil sebanyak 0,3 mL larutan stok (1000 µg/mL) dimasukkan dalam labu takar 10 mL, ditambahkan 5,00 mL reagen ninhidrin lalu dicukupkan dengan dapar fosfat hingga tanda batas.

Labu takar dibungkus dengan aluminium foil dan diamkan selama 15 menit sebagai *operating time* (OT). Labu takar dipanaskan selama 15 menit dalam *waterbath* suhu 95°C kemudian didinginkan dalam air es selama 10 menit. Panjang gelombang gentamisin sulfat diukur menggunakan spektrofotometer UV-Vis 400-800 nm.

Pembuatan Kurva Baku Gentamisin

Larutan gentamisin sulfat dan ninhidrin diukur dengan membuat lima seri konsentrasi 10 g/mL, 20 g/mL, 40 g/mL, 80 g/mL, dan 160 g/mL. Masing-masing seri diambil sebanyak 5,00 mL dan dimasukkan ke dalam labu takar 10,00 mL. Setelah itu, reagen ninhidrin ditambahkan hingga batas tanda 10,00 mL. Larutan ini didiamkan selama 15 menit sebagai *operating time* (OT). Labu takar dipanaskan hingga terjadi perubahan warna ke ungu. Selanjutnya, absorbansi setiap seri konsentrasi dihitung dengan spektrofotometer UV-Vis.

Uji Kandungan Kadar

Preparasi sediaan

Setiap formula film *forming gel* gentamisin sebanyak 1 gram dilarutkan dalam 15 mL buffer fosfat kemudian disaring menggunakan kertas saring, diambil 2 mL filtrat dimasukkan dalam labu ukur 5 mL dicukupkan dengan bufer fosfat hingga garis batas. Kemudian diambil 2 mL dari larutan tersebut lalu ditambahkan larutan ninhidrin sebanyak 10 tetes. Lalu didiamkan selama 15 menit sebagai *operating time* dalam ruang terlindung dari cahaya. Selanjutnya dipanaskan diatas *waterbath* selama 15 menit suhu 98°C hingga terjadi perubahan warna menjadi ungu. Semua formula kemudian dibaca absorbansinya menggunakan spektrofotometer UV-Vis. (Khasraghi et al., 2019) (Nair et al., 2022) (Nisfiliyah & Sukmawati, 2021).

Preparasi hewan uji

Sediaan bubuk aloksan dilarutkan dengan NaCl. Tikus diberi dosis Aloksan 150 mg/kgBB

intraperitoneal. Hewan coba (tikus) harus diberi dosis 30 mg sekaligus dengan konsentrasi 15 mg/mL jika beratnya 200 g. Glukosa darah diukur dengan glukometer. Diabetes dinyatakan pada tikus dengan kadar glukosa darah lebih dari 200 mg/dL (Candra et al., 2019)

Pembuatan luka diabetes

Tikus diabetes pertama-tama dicukur rambutnya di punggung bagian atas. Tikus dianestesi dengan spray etilklorida kemudian dibuat luka menggunakan pisau steril dengan kedalaman 0,3 cm atau sampai dermis, yang ditandai dengan keluarnya darah. Setiap kelompok tikus diberi pengobatan, yaitu basis film forming gel (yang berfungsi sebagai control negatif), salep gentamisin (yang berfungsi sebagai control positif), dan film forming gel gentamisin F1, F2, dan F3. Film forming gel diberikan pada tikus dengan *cotton bud* dua kali sehari. Tampilan morfologis luka, panjang luka, dan lama penyembuhan luka adalah parameter yang diamati dalam penelitian (Candra et al., 2019).

Persentase penyembuhan luka

Persentase penyembuhan luka dihitung dengan rumus:

Panjang luka = luka awal (cm) – luka akhir (cm) / luka awal (cm) x 100%] (Candra et al., 2019).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Film Forming gel gentamisin telah dilakukan evaluasi fisik sebelum dan sesudah penyimpanan dipercepat. Sehingga dilanjutkan dengan uji kadar dan efektifitas. Penelitian ini telah mendapat rekomendasi dari kode etik Penelitian Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Makassar. 432/EC.1.1.B/XI/KEPK/2024.

Hasil Uji Kadar Film Forming Gel

Pengujian kadar dilakukan menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang yang diperoleh yaitu 518 nm diperoleh $y = 0,0067x + 0,0738$ dengan linieritas $R^2 = 0,9915$. Berdasarkan persamaan regresi tersebut, dilakukan perhitungan kadar sediaan F1, F2 dan F3. Rata-rata kandungan kadar yang diperoleh F1 1,19 µg/mL, F2 1,80 µg/mL dan F3 1,44 µg/mL. Rata-rata persentase kadar obat dalam formula F1 119%, F2 180% dan F3 144%. Gentamisin sulfat mengandung tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 135,0% gentamisin dari jumlah yang tertera pada etiket (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2023). Berdasarkan pengujian kadar, F1 memenuhi persyaratan kadar yang tertera dalam Farmakope Indonesia.

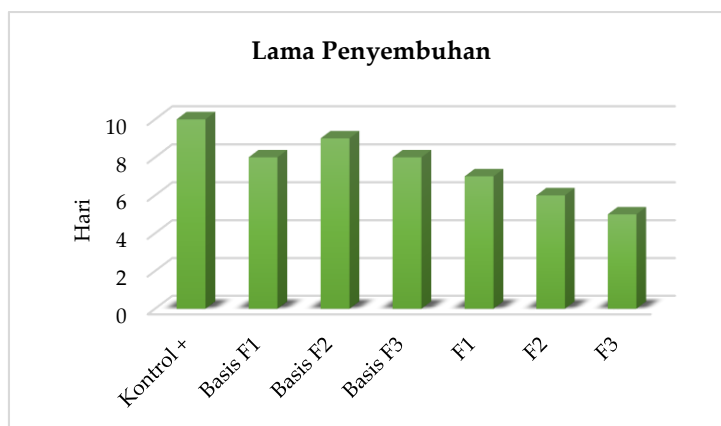


Gambar 1. Formula Sediaan Film Forming Gel Gentamisin

Tabel 2. Hasil Uji Kandungan Kadar

No.	Replikasi	Kandungan Kadar ($\mu\text{g/mL}$)			% Kadar		
		F1	F2	F3	F1	F2	F3
1	R1	1,04	1,66	1,62	104	166	162
2	R2	1,25	1,89	1,26	125	189	126
3	R3	1,29	1,86	1,46	129	186	146
4	Rata-Rata	1.19	1,80	1,44	119	180	144

Hasil Uji Efektifitas Pada Hewan Uji Tikus



Gambar 2. Lama Penyembuhan Luka

Tabel 3. Panjang Luka

No.	Keterangan	Panjang Luka									
		1 Hari	2 Hari	3 Hari	4 Hari	5 Hari	6 Hari	7 Hari	8 Hari	9 Hari	10 Hari
1	Kontrol +	2	2	1,8	1,7	1,6	1,5	1	0,9	0,5	Sembuh
2	Basis F1	2	2	1,5	1,2	1	1	1			Sembuh
3	Basis F2	2	1,8	1,5	1,1	0,6	0,5	0,4	0,3		Sembuh
4	Basis F3	2	2	1,5	0,9	0,5	0,3	0,3			Sembuh
5	F1	2	1,8	1,5	0,8	0,8	0,8				Sembuh
6	F2	2	2	1,5	1,5	1					Sembuh
7	F3	2	1,8	1,4	1,1						Sembuh

Tabel 4. % Penyembuhan Luka

No.	Keterangan	% Penyembuhan									
		1 Hari	2 Hari	3 Hari	4 Hari	5 Hari	6 Hari	7 Hari	8 Hari	9 Hari	10 Hari
1	Kontrol +	0	0	10	20	20	25	50	75	75	100
2	Basis F1	0	0	25	40	50	50	50	100	100	100
3	Basis F2	0	10	25	45	70	75	80	85	100	100
4	Basis F3	0	0	25	55	75	85	85	100	100	100
5	F1	0	10	25	60	60	60	100	100	100	100
6	F2	0	0	25	30	50	100	100	100	100	100
7	F3	0	10	30	40	100	100	100	100	100	100



Gambar 3. Morfologi Luka

Keterangan: Sembuh

Gentamisin merupakan antibiotika turunan aminoglikosida yang efektif pada basil gram negatif aerobik. Aminoglikosida (termasuk gentamisin)

menghambat sintesis protein secara ireversibel yang mana terjadi difusi aktif melalui pori kanal pada membran luar bakteri kemudian masuk ke dalam

sitoplasma melalui transport aktif. Didalam sel, aminoglikosida berikatan dengan reseptor subunit 30S protein ribosol bakteri sehingga sintesis protein dapat dihambat (Palawe *et al.*, 2021)

Luka diabetes adalah infeksi dan desktruksi yang terjadi pada orang yang menderita diabetes. Proses penyembuhan luka penderita diabetes sedikit berbeda dari orang normal. Diabetes memiliki sejumlah faktor fisiologis yang berkontribusi pada keterlambatan penyembuhan luka.

Kenaikan kadar gula darah, penurunan sintesis kolagen dan fibronektin, dan berkurangnya kadar insulin, kemampuan makrofag dan hormon pertumbuhan, menyebabkan gangguan aliran darah dan oksigenasi. Dalam kasus diabetes, tujuan penyembuhan luka adalah untuk mempercepat proses penutupan luka dengan meningkatkan faktor pertumbuhan sehingga tubuh dapat berfungsi normal (Candra *et al.*, 2019). Pembentukan keropeng, penutupan luka, dan pertumbuhan kulit baru dan bulu di sekitar luka menunjukkan bahwa luka hewan uji telah sembuh. Parameter penyembuhan luka dapat diukur dengan mengukur panjang luka setiap hari, melihat morfologi luka, dan lama penutupan luka. Ini dilakukan untuk membandingkan kemampuan penyembuhan dari setiap kelompok perlakuan. Hasil pengamatan visualisasi morfologis luka dapat dilihat pada gambar 5.

Panjang luka diukur untuk semua kelompok perlakuan pada hari ke-1 hingga hari ke-10 mengalami perbaikan luka sampai kesembuhan. Hari ke-0 adalah hari pembuatan luka sekaligus pemberian sediaan pertama kali. Hari ke-1 semua luka pada kelompok perlakuan masih terbuka dan belum terlihat adanya perubahan walaupun telah diolesi sediaan satu kali di H-0. Hari ke-2, luka sudah mulai agak mengering tetapi luka masih terbuka. Hari ke-3 hingga ke-5 progres penutupan luka sangat signifikan oleh semua kelompok formula.

Tikus yang diolesi F3 dinyatakan sembuh pada H-5, kemudian tikus yang sudah diolesi F2 pada hari ke-6, F1 pada hari ke-7. Untuk basis F1 dan F3 menyembuhkan pada hari ke-8 dan F2 pada hari ke-9. Kontrol positif yang digunakan adalah salep gentamisin dan efektif menyembuhkan pada hari ke-10. Basis memberikan perbaikan karena kemampuannya untuk menghidrasi luka (*wound dressing*) melalui lapisan film. Konsentrasi PVA adalah komponen utama yang memengaruhi kualitas pembentukan film. Sifat hidrofilik PVA memungkinkan membran PVA mengembang dalam air karena gugus -OH berinteraksi dengan molekul air melalui ikatan hidrogen (Aprilianti *et al.*, 2020).

PVA dapat mengikat cairan sehingga lebih banyak cairan yang terabsorpsi oleh partikelnya (Ardini & Rahayu, 2019). Konsentrasi PVA pada F2 dan F3 lebih tinggi dibanding F1 menyebabkan variasi perbaikan luka. Selain itu, faktor fisiologis dan kadar glukosa darah hewan uji ikut berperan pada penyembuhan luka.

Pengujian ini menggunakan ninhidrin sebagai reagen. Gentamisin merupakan antibiotik golongan aminoglikosida, pemanasan gugus amin pada gentamisin pada suhu 90-95°C mempercepat reaksi dengan ninhidrin karena banyaknya polipeptida terdenaturasi (Rahayu *et al.*, 2020). Reaktan ninhidrin, juga dikenal sebagai triketodrenden hidrat, memiliki kemampuan untuk bereaksi dengan semua asam amino pada pH 4-8 dan menghasilkan warna ungu. Berdasarkan hasil uji efektifitas penyembuhan luka paling cepat pada F3 (PVP: PVA 2:12) dibanding F1, F2, dan kontrol positif gentamisin salep dengan kandungan kadar 1,45 µg/mL.

DAFTAR PUSTAKA

- Albhar, S. N. (2017). International Journal of Pharma Sciences and Research. *World Journal of Pharmaceutical Research*, 652–662. <https://doi.org/10.20959/wjpr201711-9526>
- Aprilianti, N., Hajrah, H., & Sastyarina, Y. (2020). Optimasi Polivinilalkohol (PVA) Sebagai Basis Sediaan Gel Antijerawat. *Proceeding of Mulawarman Pharmaceuticals Conferences*, 11, 17–21. <https://doi.org/10.25026/mpc.v11i1.387>
- Ardini, D., & Rahayu, P. (2019). Studi Variasi Gelling Agent PVA (Propil Vinil Alkohol) pada Formulasi Masker Peel-Off Ekstrak Lidah Buaya (Aloe vera) sebagai Anti Jerawat. *Jurnal Kesehatan*, 10(2), 245. <https://doi.org/10.26630/jk.v10i2.1422>
- Candra, S., Susilawati, E., & Adnyana, I. K. (2019). Pengaruh Gel Ekstrak Daun Kerehau (*Callicarpa longifolia* Lam.) Terhadap Penyembuhan Luka Pada Model Tikus Diabetes. *Kartika : Jurnal Ilmiah Farmasi*, 6(2), 70. <https://doi.org/10.26874/kjif.v6i2.154>
- Emilia. (2019). Effectiveness of Giving Gentamicyn Skin on Wound Healing in. *Journal Of Nursing and Public Health*, 7(1), 17–24.
- Gangurde, P. K., Choursiya, K. A., Shaikh, S., Kandalkas, S., Jadhav, K., & Bachhav, R. (2016). Film Forming Gels: A review. *INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES*, 7(4), 2085–2091. <https://doi.org/10.25258/ijcpr.v8i03.9212>
- Jay, B., Patel, A., Sinha, P., Suthar, B., & Narkhede, S.

- (2017). Formulation and Evaluation of Film Forming Gel of Bifonazole For Local Drug Delivery. *Pharma Science Monitor*, 8(3), 173–189. <https://doi.org/10.2139/ssrn.3705424>
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2023). *Farmakope Indonesia Edisi VI*.
- Khasraghi, A. H., Vartanian, L., & Thomas, L. M. (2019). Preparation and evaluation of lornoxicam film-forming gel. In *Drug Invention Today* | (Vol. 11). <https://www.researchgate.net/publication/337286182>
- Maan, J. S. Y., Sasputra, I. N., & Wungow, H. P. L. (2020). Perbandingan Efektivitas Pemberian Ekstrak Rimpang Kunyit(Curcuma Domestica Val) Dan Salep Gentamisin Terhadap Penyembuhan Luka Sayat Kulit Mencit (Mus Musculus). *Cendana Medical Journal*, 19(1), 147–155.
- Nair, S. S., Rajan, S. V, Nair and, S. S., & Sabari, S. (2022). Preparation And Evaluation Of Ketoprofen Film Forming Gel. In *Certified Journal | Sreya et al. European Journal of Pharmaceutical and Medical Research* (Vol. 9). <https://www.researchgate.net/publication/363614060>
- Nisfiliyah, A., & Sukmawati, A. (2021). Validasi Metode Penetapan Kadar Gentamisin Sulfat Dalam Sediaan Salep Dengan Spektrofotometri Visible. *Prosiding University Research Colloquium*, 318–328.
- Palawe, C. Y., Kairupan, C. F., & Lintong, P. M. (2021). Efek Hepatoprotektif Tanaman Obat. *Medical Scope Journal*, 3(1), 61. <https://doi.org/10.35790/msj.v3i1.33542>
- Rahayu, W. S., Utami, P. I., & Haryadin, F. (2020). Analisis Asam Amino Dengan Metode Kckt Dan Agen Penderivat Ninhidrin. *SEMNAS LPPM Universitas Muhammadiyah Purwokerto*, 154–157. <https://semnaslppm.ump.ac.id/index.php/semnaslppm/article/view/137/132>
- Resti, H. Y., & Cahyati, W. H. (2022). Kejadian Diabetes Melitus Pada Usia Produktif Di Puskesmas Kecamatan Pasar Rebo. *Higeia Journal Of Public Health Research And Development*, 6(3), 350–361. <http://journal.unnes.ac.id/sju/index.php/higeia>
- Rowe, C. R., Sheskey, P., & Quinn, M. (2009). Handbook of Pharmaceutical Excipients Sixth Edition. *Pharmaceutical Press*.
- Sari, R., Apridamayanti, P., & Pratiwi, L. (2022). Efektivitas SNEDDS Kombinasi Fraksi Etil Asetat Daun Cengkodok (Melasthoma malabathricum)-Antibiotik terhadap Bakteri Hasil Isolat dari Pasien Ulkus Diabetik. In *Pharmaceutical Journal of Indonesia* (Vol. 7, Issue 2). <https://doi.org/10.21776/ub.pji.2022.007.02.5>
- Ulfa, A. M., Primadimanti, A., & Alim, F. N. (2022). Uji Efektivitas Formulasi Salep Ekstrak Kulit Jeruk Nipis (Citrus aurantifolia) Sebagai Penyembuhan Luka Diabetes Tipe I Pada Tikus Jantan. *Jurnal Farmasi Malahayati*, 4(2), 126–137. <https://doi.org/10.33024/jfm.v4i2.5246>
- Vaustina, H. (2019). Perbandingan efektifitas ekstrak pegagan (Centella asiatica (L.) urban) dengan salep gentamisin terhadap penyembuhan luka insisi tikus putih Sparague dawley Sprague dawley. *Cendana Medical Journal*, 18(3), 472–478.
- Vij N N, & Saudagar, R. B. (2014). Formulation, Development And Evaluation Of Film-Forming Gel For Prolonged Dermal Delivery Of Terbinafine Hydrochloride. *International Journal of Pharma Sciences and Research*, 5(09), 537.