

**EFEKTIVITAS FORMULASI KRIM EKSTRAK KULIT JERUK NIPIS
(*Citrus aurantifolia*- *pericappium*) SEBAGAI PENGobatan LUKA
SAYAT STADIUM II PADA TIKUS PUTIH (*Rattus novergicus*)
GALUR WISTAR**

Ade Maria Ulfa¹, Selvi Marcellia¹, Entin Rositasari¹

ABSTRACT

Lime peel is a plant used as traditional medicine, ingredients such as flavonoids, alkaloids, saponins in lime peel have antibacterial effectiveness which helps wound healing. The research objective is to determine whether the preparation of lime peel extract cream (citrus aurantifolia) has effectiveness as a wound healer. The method used is by extracting the simplicia of lime peel and made in a cream preparation formulation and applied to male Wistar strain rats that have been given excision wounds, for 11 days with an observation interval of 2 days. Rats were divided into 6 groups 1 with betadine, group 2 with M/A formulations with extracts, group 3 with M/A formulations without extracts, group 4 with A/M formulations with extracts, group 5 with A/M formulations without extracts and groups 6 without treatment (negative control). Wound healing in the formulation with extracts is known to decrease the initial wound diameter 10 mm to 0 mm on the 7th day slower than betadine ie the reduction in the initial wound diameter of 10 mm occurs on the 5th day but better than the formulation without extract where the wound diameter decreases the initial 10 mm to 0 mm only occurred on the 9th day and the negative control decreased from the initial wound diameter of 10 mm to 0 mm on the 11th day. And in the homogeneity test of a good cream is the M/A formulation cream. Based on the research, it is known that the extract of lime peel has an effective wound healing on the 7th day observation.

Keywords: Lime peel, skin, wound healing cream

ABSTRAK

Kulit jeruk nipis merupakan tanaman yang digunakan sebagai obat tradisional, kandungan seperti flavonoid, alkaloid, saponin dalam kulit jeruk nipis memiliki efektivitas antibakteri yang membantu penyembuhan luka. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui apakah sediaan krim ekstrak kulit jeruk nipis (*Citrus aurantifolia*) memiliki efektifitas sebagai penyembuh luka. Metode yang digunakan yaitu dengan mengekstrak simplisia kulit jeruk nipis dan dibuat dalam formulasi sediaan krim dan diaplikasikan pada tikus galur wistar jantan yang telah diberikan luka eksisi, selama 11 hari dengan interval pengamatan 2 hari. Tikus dibagi menjadi 6, kelompok 1 dengan betadine, kelompok 2 dengan formulasi M/A dengan ekstrak, kelompok 3 dengan formulasi M/A tanpa ekstrak, kelompok 4 dengan formulasi A/M dengan ekstrak, kelompok 5 dengan formulasi A/M tanpa ekstrak dan kelompok 6 tanpa perlakuan (kontrol negatif). Penyembuhan luka pada formulasi dengan ekstrak diketahui terjadi penurunan diameter luka awal 10 mm menjadi 0 mm pada hari ke-7 lebih lambat dari betadine yaitu penurunan diameter luka awal 10 mm terjadi pada hari ke-5 namun lebih baik dari formulasi tanpa ekstrak dimana penurunan diameter luka awal 10 mm menjadi 0 mm baru terjadi pada hari ke-9 dan kontrol negatif mengalami penurunan diameter luka awal 10 mm menjadi 0 mm pada hari ke-11. Dan pada uji homogenitas krim yang baik adalah krim formulasi M/A.

Berdasarkan penelitian diketahui ekstrak kulit jeruk nipis memiliki efektifitas sebagai penyembuh luka pada pengamatan hari ke-7.

Kata kunci: Kulit jeruk nipis, Kulit, Krim Penyembuh Luka

PENDAHULUAN

Indonesia adalah negara yang memiliki kekayaan alam yang melimpah. Hampir semua jenis tumbuhan dapat tumbuh di Indonesia. Sebagian besar tumbuhan tersebut sudah dimanfaatkan untuk mengobati berbagai penyakit oleh nenek moyang kita, dimana tumbuhan ini dikenal sebagai obat herbal. Salah satu tumbuhan herbal yang banyak digunakan oleh masyarakat Indonesia untuk pengobatan tradisional adalah jeruk nipis (*Citrus aurantifolia*) (Saleh, 2017).

Jeruk nipis (*Citrus aurantifolia*) adalah salah satu tanaman yang banyak digunakan oleh masyarakat sebagai bumbu masakan dan obat-obatan (Razak, 2013). Dalam bidang medis, jeruk nipis dimanfaatkan sebagai penambah nafsu makan, diare, antipireutik, antiinflamasi, diare dan antibakteri (Berlian, 2016).

Pada jeruk nipis, khususnya di bagian kulit buah, terdapat kandungan minyak atsiri, flavonoid, alkaloid, saponin yang dapat digunakan sebagai penyembuh luka (Pratiwi *et al*, 2013). Beberapa pustaka menyebutkan bahwa kulit

jeruk nipis, bermanfaat sebagai antibakteri (Dalimartha, 2000; Mursito, 2002; Cvetnic dan Knezevic, 2004). Diduga yang merupakan senyawa antibakteri adalah limonena, linalool, dan mirsen yang bekerja dengan cara menghancurkan membran sel bakteri (Raharjo, 2010).

Berdasarkan penelitian Jaulin (2018) pada batang pepaya positif mengandung flavonoid, alkaloid dan saponin yang diduga memiliki efektifitas sebagai antibakteri dan penyembuh luka pada tikus galur wistar dengan diameter luka akhir sebesar 0 mm pada hari ke-7.

Menurut Sloane, 2012 pada penelitian formulasi dan uji efektifitas krim ekstrak kulit buah jeruk nipis pada konsentrasi 10% dapat menyembuhkan luka bakar sebesar 96% pada mencit putih.

Luka sayat stadium II adalah luka yang terjadi karena teriris oleh benda yang tajam, Ciri-cirinya yaitu luka terbuka, nyeri, panjang luka lebih besar daripada dalamnya luka (Berman, 2009).

Penelitian ini menggunakan tikus galuh wistar jantan, tikus wistar banyak digunakan dalam penelitian dan jina, tikus jantan

digunakan karena memiliki metabolisme yang lebih stabil dibandingkan tikus betina (Jaulin, 2018).

Berdasarkan latar belakang di atas peneliti tertarik untuk melakukan penelitian mengenai efektivitas sediaan krim A/M dan krim M/A ekstrak kulit jeruk nipis (*Citrus aurantifolia*) sebagai penyembuh luka sayat stadium II.

Adapun hasil dari penelitian ini diharapkan dengan krim ekstrak kulit jeruk nipis (*Citrus aurantifolia*) dapat memberikan hasil berupa penyembuhan luka sayat yang lebih cepat, serta dengan adanya pemanfaatan limbah hasil pertanian berupa kulit jeruk nipis sebagai obat luka, hal ini dapat menjadi alternatif pengobatan di masyarakat.

Krim dipilih karena sediaan ini mempunyai keuntungan diantaranya mudah dioleskan pada kulit, mudah dicuci setelah dioleskan, krim dapat digunakan pada kulit dengan luka yang basah, dan terdistribusi merata.

METODE PENELITIAN

Alat dan Bahan yang digunakan

Alat yang akan digunakan pada penelitian ini adalah Pisau, timbangan, bejana maserasi, mortir dan stamper, *cotton buds*, kandang tikus, *handskoon*, masker, *chamber*, oven, cawan petri, batang

pengaduk, erlenmeyer 200 ml, gelas kimia 1000 ml.

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian adalah kulit jeruk nipis (*Citrus aurantifolia*), etanol 96%, nipagin, alkohol, asam stearat, aquadest, triaethanolamin, povidon iodine, adeps lanae, cera alba, propilenglikol, gliserin.

Prosedur Penelitian

Pembuatan ekstrak etanol kulit jeruk nipis

Ekstrak simplisia kulit jeruk nipis sebanyak 500 gram serbuk dimaserasi dengan 4,5 liter pelarut etanol 96%. Maserasi dilakukan selama 3 hari dengan merendam 500 gram serbuk simplisia dengan 1,5 liter etanol 96% sampai terendam, lalu beaker dilapisi dengan alumunium foil. Setelah perendaman selama 3 hari, kemudian disaring menggunakan kertas saring. Digabungkan filtrate yang didapat dan dipekatkan dengan vakum evaporator sampai diperoleh ekstrak kental selanjutnya dilakukan pengovenan sampai diperoleh ekstrak dalam bentuk pasta (Sarinastiti, 2018).

Skrining Fitokimia

1. Pemeriksaan Flavonoid

Ekstrak sampel sebanyak 2 mL dimasukkan ke dalam tabung reaksi, lalu ditambahkan

beberapa miligram serbuk Mg dan 1 mL larutan HCl pekat. Perubahan warna larutan menjadi warna merah jingga sampai merah ungu menunjukkan adanya flavonoid.

2. Pemeriksaan Saponin

Ekstrak sampel sebanyak 2 ml dimasukkan ke dalam tabung reaksi, lalu ditambahkan 10 mL air panas, setelah itu didinginkan dan dikocok secara kuat selama 10 menit sehingga terbentuk buih dan tidak hilang selama 10 menit 1-10 cm yang menunjukkan adanya saponin.

3. Pemeriksaan Alkaloid

Ekstrak sampel ditambah HCl 2N dan larutan dibagi dalam tiga tabung. Tabung 1 ditambah 2-3

tetes reagensia dragendorff, tabung 2 ditambah 2-3 tetes reagensia mayer dan tabung 3 ditambah 2-3 tetes reagensia wagner. Terbentuknya endapan jingga pada tabung 1, endapan putih kekuning-kuningan pada tabung 2, dan endapan berwarna coklat pada tabung 3 menunjukkan adanya alkaloid.

Pembuatan basis krim

Tabel 1. Formulasi krim Ekstrak Kulit Jeruk Nipis

Formulasi	Tipe M/A (g)	Tipe A/M (g)
Ekstrak	1	1
TEA	0,15	-
Nipagin	0,01	0,01
Asam Stearat	0,5	0,5
propilenglikol	1,6	1,6
Adeps Lanae	3	3
Cera Alba	-	3
Gliserin	0,5	0,5
Aquadest	15 ml	10 ml

Basis krim dibuat dengan cara: Semua bahan yang diperlukan ditimbang, kemudian fase minyak dipindahkan dalam cawan penguap, dipanaskan diatas waterbath dengan suhu 70°C sampai lebur. Fase air di panaskan di atas waterbath pada suhu 70°C sampai lebur. Fase minyak dipindahkan kedalam lumpang dan ditambahkan fase air (pencampuran dilakukan pada suhu 60–70°C), digerus sampai dingin dan terbentuk masa krim yang homogeny

Evaluasi krim meliputi pemeriksaan : organoleptis, homogenitas, pH, daya tercuci krim, daya sebar.

Penyiapan hewan uji

Tikus putih berjenis kelamin jantan yang memiliki berat badan rata-rata antara 200-350 gram dikelompokkan menjadi 6 kelompok yang masing-masing kelompok terdiri dari 4 ekor. Selanjutnya hewan uji diaklimatisasi selama satu minggu dan dilakukan penimbangan berat badan tikus

sekali setiap hari sebelum pengujian.

Perlakuan pada tikus

Sebelum dilakukan penyayatan, tikus terlebih dahulu dianestesi menggunakan eter. Tandai bagian punggung tikus yang akan dibuat luka. Cukur bulu tikus pada bagian yang akan disayat dan dibuat luka. Kemudian bagian yang akan dibuat luka tersebut dibersihkan dengan kapas yang mengandung alkohol 70%. Buat luka dengan menyayat kulit tikus menggunakan pisau bedah bisturi yang sudah steril (bilas dengan alkohol 70%) sampai sobek jaringan otot (yadaf, et al., 2012). Buat luka dengan panjang 10 mm dengan kedalaman 2 mm. Luka yang dibuat pada masing-masing tikus ditandai dengan spidol dan diukur menggunakan jangka sorong.

Perlakuan dilakukan selang hari pada jam yang sama, dioleskan krim sebanyak 0,5 gram. Pengukuran panjang luka sayat menggunakan pengaris dilakukan 2 hari sekali. Parameter yang dipakai dalam penentuan kesembuhan luka adalah penurunan luas luka, panjang dan diameter luka.

Pada setiap kelompok diberikan perlakuan sebagai berikut:

1. Kelompok 1 : luka sayat diberi krim betadin, sebanyak 0,5 g (2x sehari).
2. Kelompok 2 : luka sayat ditutup krim formulasi M/A dengan ekstrak kulit jeruk nipis, sebanyak 0,5 g (2x sehari).
3. Kelompok 3: luka sayat ditutup krim formulasi M/A tanpa ekstrak kulit jeruk nipis, sebanyak 0,5 g (2x sehari).
4. Kelompok 4 : luka sayat ditutup krim formulasi A/M dengan ekstrak kulit jeruk nipis, sebanyak 0,5 g (2x sehari).
5. Kelompok 5 : luka sayat ditutup krim formulasi A/M tanpa ekstrak kulit jeruk nipis, sebanyak 0,5 g (2x sehari).
6. Kelompok 6 : luka sayat tidak diobati

Analisis Data

Data yang didapat kemudian di analisis statistik dengan menggunakan uji *One Way ANOVA*. *One Way ANOVA* (Uji F) bertujuan untuk mengetahui perbedaan penurunan diameter luka pada hari ke-1 dan hari ke-11 setelah pemberian ekstrak pada masing-masing kelompok uji.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Skrining Fitokimia Ekstrak kulit jeruk nipis

Tabel 2. Hasil skrining fitokimia ekstrak etanol kulit jeruk nipis

Kandungan senyawa	Hasil	Keterangan	Gambar
Alkaloid	Positif	Terbentuk endapan putih	
Flavonoid	Positif	Terbentuk endapan kuning dibagian tengah tabung	
Saponin	Positif	Terbentuk busa setinggi 1-5 cm	

Hasil skrining fitokimia menunjukkan ekstrak kulit jeruk nipis positif mengandung senyawa alkaloid dengan ditandai terbentuk endapan putih, positif flavonoid

dengan ditandai terbentuk endapan kuning dibagian tengah tabung dan saponin ditandai dengan terbentuk busa setinggi 1-5 cm.

Uji Formulasi Krim

Tabel 3. Hasil Uji Stabilitas Krim Ekstrak Kulit Jeruk Nipis.

Formulasi tipe krim	Organoleptik			pH	Daya Sebar (cm)	Uji Daya Tercuci Krim	Uji Homogenitas Krim
	Pemerian						
	Tekstur	Warna	Bau				
M/A ekstrak	Masa Lunak	Kehijauan	Khas Jeruk	6,05	6	Mudah dicuci	Homogen
M/A tanpa ekstrak	Masa Lunak	Putih Susu	Khas Basis	6,09	5,9	Mudah dicuci	Homogen
A/M ekstrak	Masa Lunak	Kehijauan	Khas Jeruk	6,50	3	Sukar dicuci	Tidak Homogen
A/M tanpa ekstrak	Masa Lunak	Kehijauan	Khas Basis	6,53	4	Sukar dicuci	Tidak Homogen

Berdasarkan hasil uji stabilitas krim ekstrak kulit jeruk nipis didapatkan hasil formulasi krim M/A memenuhi persyaratan dengan hasil tekstur krim lunak, warna kehijauan dan putih susu, bau khas jeruk dan basis, pH 6,05 dan 6,09, krim mudah di cuci dan

homogen. Sedangkan untuk formulasi A/M krim susah dicuci dan tidak homogen.

Uji Aktifitas Ekstrak Etanol Kulit Jeruk Nipis Terhadap Luka Sayat Stadium II

Pengujian dilakukan dengan membagi tikus putih jantan menjadi 6 kelompok perlakuan yang kemudian diadaptasikan dengan lingkungan laboratorium selama 1 minggu dengan menimbang bobot tikus setiap 2 hari sekali. Hal ini

dilakukan agar tikus menyesuaikan diri dengan lingkungan tempat pengujian, menjaga bobot tikus sesuai dengan klasifikasi untuk penelitian dan mengetahui kesehatan tikus.

Hasil Penimbangan Bobot Tikus

Tabel 5. Bobot Rata-Rata tikus dan simpangan baku (RSD) Kelompok Tikus

Kelompok Uji	Bobot (g)	RSD(%)	Persyaratan (F.I Edisi IV)	Ada/Tidak Penyimpangan
Kontrol positif	288,24	4,10	<6%	Tidak Ada
Kontrol negatif	307,70	2,65	<6%	Tidak Ada
M/A ekstrak	302,04	4,26	<6%	Tidak Ada
M/A tanpa ekstrak	297,50	3,94	<6%	Tidak Ada
A/M ekstrak	301,10	4,28	<6%	Tidak Ada
A/M tanpa ekstrak	299,12	3,96	<6%	Tidak Ada

Bobot tikus memenuhi syarat keseragaman Farmakope Indonesia Edisi IV dengan simpangan baku relatif (RSD) < 6% yaitu Betadine 4,10%, M/A Dengan Ekstrak 4,26%, M/A Tanpa Ekstrak 3,94%, A/M Dengan Ekstrak 4,28%, A/M Tanpa Ekstrak 3,96%, dan Kontrol Negatif 2,65%.

Seluruh tikus putih jantan yang telah diadaptasi, dilakukan pencukuran bulu pada daerah punggung bagian belakang dengan menggunakan gunting dan alat pencukur bulu. Pencukuran ini dilakukan sehari sebelum mencit dilukai agar mengetahui apa ada kulit yang teriritasi pada saat pencukuran. Pengujian dilakukan secara bersamaan terhadap 6

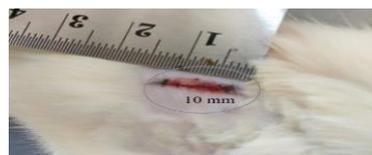
kelompok perlakuan yaitu kelompok C+ (kontrol positif) dioleskan krim betadin povidon iodine, F1 (formulasi krim M/A dengan ekstrak), F2 (formulasi krim M/A tanpa ekstrak), F3 (formulasi krim A/M dengan ekstrak), F4 (formulasi krim A/M tanpa ekstrak) dan C- (kontrol negatif) tanpa perlakuan.

Adeps lanae digunakan karena umum digunakan sebagai basis dalam sediaan krim yang bersifat hidrokarbon (dasar krim berlemak) sehingga tidak mudah hilang jika terkena air dan akan memperpanjang kontak bahan obat dengan kulit. Basis hidrokarbon yang bertindak sebagai pembalut penutup yang akan menghambat penguapan air pada lapisan kulit

(emollient) dan bersifat melunakkan lapisan kulit.

Semua tikus yang telah dicukur bulunya maka dibuat luka sayat dipunggung tikus dengan menggunakan pisau bedah (bisturi) dengan panjang 1 mm dan dalam 2 mm. tikus yang telah dilukai dioleskan krim satu hari 2x setiap pagi dan sore sesuai dengan kelompok kontrolnya masing-masing sebanyak 0,5 g dan

dilakukan pengamatan penyembuhan luka sayat dengan cara mengukur luas kesembuhan luka dengan menggunakan penggaris dan dianalisis menggunakan data ANOVA.



Gambar 1. Luka sayat

Hasil Analisis data ANOVA

Tabel 4. Analisis data ANOVA diameter luka pada tikus hari ke-1 hingga ke-11

Sampel	N	Variabel Diameter Luka						Sig.(2-tailed)
		D-1	D-3	D-5	D-7	D-9	D-11	
Betadine	4	10,00±,00	8,75±,50	0,00±,00	0,00±,00	0,00±,00	0,00±,00	0,000
M/A ekstrak	4	10,00±,00	8,25±,50	6,75±,50	0,00±,00	0,00±,00	0,00±,00	0,000
M/A tanpa ekstrak	4	10,00±,00	9,75±,50	8,75±,50	6,75±,50	0,00±,00	0,00±,00	0,000
A/M ekstrak	4	10,00±,00	8,50±,57	6,50±,57	0,00±,00	0,00±,00	0,00±,00	0,000
A/M tanpa ekstrak	4	10,00±,00	9,50±,57	8,50±,57	7,50±,57	0,00±,00	0,00±,00	0,000
Kontrol negatif	4	10,00±,00	10,00±,00	9,50±,57	7,50±,57	7,50±,57	0,00±,00	0,000

Berdasarkan data pengujian SPSS diketahui pada pengukuran diameter luka pada tikus setiap pengukuran hari ke-1 hingga ke-11 dengan pemberian formulasi diperoleh hasil analisis ANOVA didapatkan hasil nilai $p=0,00$. Hasil nilai $p \leq 0,05$ maka ekstrak kulit jeruk nipis mempengaruhi penyembuhan luka sayat pada tikus putih.

Uji Komparansi Ganda (LSD) menunjukkan kelompok perlakuan

apabila dibandingkan antara satu sama lain mempunyai perbedaan yang bermakna. Nilai $p<0,001$ disebut bermakna, hal ini menjelaskan bahwa terdapat perbedaan bermakna ($P<0,05$) pada rata-rata proses kesembuhan lukasayat masing-masing kelompok

perlakuan yaitu pada kelompok krim ekstrak M/A dan krim ekstrak A/M dibandingkan dengan krim yang tidak mengandung ekstrak dan kontrol

negatif. Pada kelompok perlakuan kontrol negatif jika dibandingkan dengan formulasi krim M/A dan A/M tidak memiliki perbedaan yang signifikan karena nilai $p < 0,001$. Berdasarkan nilai probabilitas tersebut dapat diartikan bahwa pada formulasi krim M/A dan A/M yang tidak mengandung ekstrak tidak memiliki fungsi sebagai penyembuh luka sayat pada tikus putih karena proses penyembuhan lukanya lama.

KESIMPULAN

Dari hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa:

1. Ekstrak kulit jeruk nipis (*Citrus aurantifolia*) memiliki efektifitas sebagai penyembuh luka sayat pada tikus galur wistar dengan diameter luka akhir formulasi M/A dan A/M ekstrak pada hari ke-7, formulasi M/A dan A/M tanpa ekstrak hari ke-9, sedangkan untuk povidon iodine hasil penyembuhan luka jauh lebih cepat yaitu diameter luka sebesar 0 mm pada hari ke-5 dan untuk kontrol negatif mengalami kesembuhan pada hari ke-11.
2. Formulasi krim yang baik dan memenuhi syarat adalah krim formulasi M/A.

DAFTAR PUSTAKA

- Ancheta, M., Acero, L., 2016. Wound Healing Property of Carica Papaya Stem in Albino Rats, *International Journal of Bioscience, Biochemistry and Bioinformatics* Vol, 6 (2): 68-74.
- Berlian, Z., Fatiqin, A., Agustina, E., 2016. Penggunaan Perasan Jeruk Nipis (*Citrus aurantifolia*) Dalam Menghambat Bakteri Escherichia Coli Pada Bahan Pangan. *Jurnal Bioilmi Vol.2 No. 1*.
- Baroroh, dwi. 'Konsep Luka Pdf'. Psik fikes UMM. 2011. Hal:2
- Cetin Hayriye, 2011, *Evaluation of Antimicrobial Phenolic Compounds Against FoodBorne Pathogen*, University of Kentucky.
- Corwin, Elizabeth J. Buku Saku Patofisiologi. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran. 2009.
- Cushnie Tim, dkk, 2005, *Antimicrobial Activity of Flavonoids*. School of pharmacy, The Robert Gordon University. UK.
- Departemen Kesehatan RI. 1979. Farmakope Indonesia edisi III. Jakarta.
- Departemen Kesehatan Ri. 1995. Farmakope Indonesia edisi IV. Jakarta.
- Departemen Kesehatan RI. 2000. Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat. Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan Direktorat

- Pengawasan Obat Tradisional. Jakarta.
- Ditjen POM. 1995. Farmakope Indonesia, Edisi IV. Direktorat Pengawasan Obat dan Makanan. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta.
- Graham-brown robin dan Tony burns. Lecture Notes Dermatologi edisi kedelapan. Jakarta: Erlangga. 2005.
- Harborne, J.B. 1987. Metode Fitokimia, Penuntun Cara Modern Menganalisis Tumbuhan, diterjemahkan oleh Kosasih Padmawinata. Bandung: Penerbit ITB.
- Hegerman, Ann E, 2002, *Tanin Chemistry* (online), diakses pada tanggal 23 Mei 2012.(<http://www.biochemistry.com/chemistry/department/textbook/php>).
- Hidayah. N., Hisan. K. A., Solikin. A., Irawati. 2016. Uji Eektivitas Ekstrak Sargassum Muticum Sebagai Alternatif Obat Bisui Akibat Aktifitas *Staphylococcus aureus*. *Journal Of Creativity Students*. Universitas Negri Semarang.
- Hindun. S. I., Rusdiana. T., Abdasah. M. 2017. Potensi limbah kulit jeruk nipis (*citrus auranfolia*) sebagai inhibitor tirosinase. *Jurnal Vol 4 No 2*. Universitas Padjadjaran Bandung.
- Hutapea, Albert M. Keajaiban-Keajaiban Dalam Tubuh Manusia. Jakarta: PT Gramedia Pustaka Utama. 2006.
- Infoagribisnis, 2019. Gambar Tanaman pohon jeruk Nipis. <Http://infoagribisnis.com/pepaya> diakses pada 26 mei 2019.
- Jaulin, A., Winahyu, A.D., Primadiamanti, A. 2018. Uji Efektifitas Sediaan Salep Batang Pepaya (*carica papaya L.*) Sebagai Penyembuh Luka. *Jurnal Farmasi Malahayati Vol. 1 No. 2*.
- Kusantati, Herni, dkk. *Tata Kecantikan Kulit Untuk SMK Jilid 1*. Jakarta: Direktorat Pembinaan Sekolah Menengah Kejuruan. 2008.
- Pearce, Evelyn C. *Anatomi Dan Fisiologi Untuk Paramedis*. Jakarta: PT Gramedia Pustaka Utama. 2009.
- Pratiwi, Donna, Irma Suswati, dan Mariyam Abdullah. 2013. Efek Anti Bakteri Ekstrak Kulit Jeruk Nipis (*Citrus Aurantifolia L.*) Terhadap *Salmonella Typhi* Secara In Vitro. *VOLUME 9 NO 2 DESEMBER 2013* Ramadhinta, Talitha Maghfira, M. Yanuar.
- Raharjo, S.S., Maryani., Kusrini. 2010. Penggunaan Salep Minyak Atsiri Kulit Buah Jeruk Nipis (*citrus aurantifolia L.*) Sebagai Antibakteri Infeksi Kulit Oleh *Staphylococcus Aureus* Pada Tikus Putih. *Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret. Jurnal Vol.3 No.1*
- Rahayu S., Tjitraresmi A. 2016. Review artikel : Tanaman pepaya (*Carica papaya L.*) dan manfaatnya dalam

- pengobatan. *Farma Vol. 14 No. 1 2016*.
- Razak, A., Djamal A. 2013. Uji Daya Hambat Air Perasan Buah Jeruk Nipis (*Citrus aurantifolia*) Terhadap Pertumbuhan Bakteri *Staphylococcus Aureus* Secara In Vitro. *Jurnal Andalas*.
- Rezkiyana, M. 2014 Uji efek Penyembuhan Luka sayat ekstrak etanol daun kecombrang (*etlingera elatior*) dalam bentuk sediaan gel terhadap kelinci (*oryctolagus cuniculus*). Universitas kesehatan Makasar.
- Robinson, T. 1991. Kandungan Senyawa Organik Tumbuhan Tinggi. Diterjemahkan oleh Prof. Dr. Kosasih Padmawinata. Penerbit :ITB. Bandung.
- Robinson, T., 1991, Kandungan Organik Tumbuhan Tingkat Tinggi, ITB Bandung : 132-6.
- Rohman, A., 2007. Kimia Farmasi Analisis. Pustaka Pelajar. Yogyakarta.
- Sherwood, L.. 2001. Fisiologi Manusia : dari sel ke sistem. EGC. Jakarta.
- Sjamsuhidajat, R., Wim, D.J. 1997. Buku Ajaran Ilmu Bedah. Edisi Revisi. EGC. Jakarta.
- Sloane, Ethel. Anatomi Dan Fisiologi Untuk Pemula. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC. 2004.
- Sutawijaya, B.G. 2009. Gawat Darurat Panduan Kesehatan Wajib di Rumah Anda. Aulia publishing. Yogyakarta.
- Syamsuni, H.A.. 2007. Ilmu Resep. EGC. Jakarta.
- Wibaldus., Jayuska. A., Ardiningsih. P. 2016. Bioaktivitas Minyak Atsirih Kulit Buah Jeruk Nipis (*Citrus aurantifolia*) terhadap rayap tanah vol. 5 No 1. Hal 44-51 Universitas Tanjung Pura.
- Willis OSA., Flint J. 2006 Dasar Genetika Perilaku Emosional pada Tikus. UIUC Hum Genect.