

**Berdasarkan Tanda Radang dan Keropeng
Salep Ekstrak Daun Kersen Mempercepat Kesembuhan
Luka Insisi pada Mencit Hiperglikemia**

*(BASED ON SIGNS OF INFLAMMATION AND THE PRESENCE OF SCABS
LEAF EXTRACT OF MUNTINGIA CALABURA OINTMENT ACCELERATE
THE HEALING OF INCISIONS WOUND IN HYPERGLYCEMIC MICE)*

**Maria Natalia Nini Kewuta¹,
I Ketut Anom Dada², Anak Agung Gde Jayawardhita²**

¹Mahasiswa Sarjana Pendidikan Dokter Hewan,

²Laboratorium Ilmu Bedah Veteriner,

Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Udayana,

Jl. Sudirman, Sanglah, Denpasar, Bali, Indonesia, 80234

Telp/Fax: (0361) 223791

E-mail: nettykwt01@gmail.com

ABSTRAK

Hiperglikemia merupakan suatu kondisi ketika kadar glukosa darah meningkat melebihi batas normalnya. Keadaan ini menyebabkan proses kesembuhan luka pada penderita hiperglikemia menjadi lebih lama dibandingkan dengan keadaan normalnya. Tujuan dari penelitian ini untuk mengetahui kecepatan kesembuhan luka insisi pada mencit hiperglikemia menggunakan salep ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura L*) yang mengandung senyawa yang dapat mempercepat kesembuhan luka. Penelitian ini menggunakan 24 ekor mencit yang diinduksi dengan aloksan sehingga mencit mengalami hiperglikemia, lalu dilakukan insisi kulit pada punggungnya. Mencit-mencit tersebut kemudian diberikan empat perlakuan salep ekstrak daun kersen (0%, 30%, 40%, 50%) dan diamati kesembuhan lukanya (tanda radang dan keropeng) selama lima hari. Hasil pengamatan kemudian dianalisis dengan uji Kruskal Wallis menggunakan aplikasi SPSS dan apabila terdapat perbedaan maka dilanjutkan dengan menggunakan uji Mann Whitney. Hasil analisis data yang didapatkan diketahui bahwa kesembuhan luka insisi pada mencit hiperglikemia dilihat dari adanya tanda radang dan adanya keropeng dengan uji Kruskal Wallis menunjukkan adanya perbedaan yang nyata sehingga dapat dilanjutkan dengan uji Mann Whitney. Hasil uji Mann Whitney diketahui bahwa terdapat perbedaan yang nyata dari perlakuan kontrol (0%) dengan perlakuan 30% dan 40% baik dilihat dari adanya tanda radang maupun adanya keropeng. Hal ini menunjukkan bahwa salep ekstrak daun kersen konsentrasi 30-40% mempercepat kesembuhan luka.

Kata-kata kunci: Hiperglikemia; luka insisi; daun kersen; radang; keropeng

ABSTRACT

Hyperglycemia is a condition when blood glucose levels increase beyond normal limits. This situation causes the wound healing process in hyperglycemic patients to take longer than normal. The purpose of this study was to determine the speed of incision wound healing in hyperglycemic mice using *Muntingia calabura* leaf extract ointment which contains compounds that can accelerate wound healing. This study used 24 hyperglycemic mice induced by alloxan, then a skin incision was performed on their back. The mice were then given four treatments of *Muntingia calabura* leaf extract ointment

(0%, 30%, 40%, 50%) and observed the healing of their wounds (based on signs of inflammation and scab) for five days. The results of the observations were then analyzed using the Kruskal Wallis test using the SPSS, and if there any differences, the test will be continued using Mann Whitney test. Based on the data analysis, it shows a significant difference so that it can be continued with Mann Whitney test. In the Mann Whitney test, it is known that there is a significant difference from the control treatment (0%) to the treatment of 30% and 40%, both seen from the signs of inflammation and the presence of scabs. It is can be concluded that the concentration of 30-40% of the kersen leaf extract ointment has accelerated wound healing.

Keywords: Hyperglycemia; incision wounds; *Muntingia calabura* leaves; inflammation; scabs.

PENDAHULUAN

Perkembangan zaman yang memang semakin modern, namun masih banyak masyarakat yang mengandalkan pengobatan alami untuk mengatasi gangguan kesehatan atau penyakit yang dialaminya. Penanganan secara tradisional ini tidak hanya pada manusia tetapi juga dilakukan pada hewan. Penggunaan bahan alami untuk penanganan penyakit dipilih masyarakat sebagai alternatif yang paling ramah dan murah secara ekonomi serta bahan yang mudah didapat di sekitar lingkungan hidupnya. Salah satu bahan alami yang digunakan sebagai obat oleh masyarakat yaitu kersen atau *Muntingia calabura L* (Putri *et al.*, 2018).

Kersen merupakan salah satu tumbuhan yang umum ditemukan tumbuh di wilayah beriklim tropis seperti Indonesia. Bagian dari tumbuhan ini yang banyak digunakan sebagai obat tradisional adalah daunnya, tetapi pemanfaatan daun kersen sebagai obat oleh masyarakat masih kurang maksimal karena kurangnya pemahaman tentang manfaat dari kandungan senyawa aktif di dalam daun kersen yang dapat digunakan sebagai obat. Daun kersen mengandung beberapa senyawa aktif seperti flavonoid, saponin dan tanin (Handayani dan Sentat, 2016). Kelompok senyawa flavonoid yang terkandung di dalam daun kersen antara lain flavon, flavanon, flavan, flavonol dan biflavan (Manik *et al.*, 2014; Puspitasari dan Wulandari, 2017). Senyawa yang berfungsi sebagai antiinflamasi pada daun kersen umumnya adalah flavonoid golongan flavonol yaitu kaempferol dan kuercetin seperti yang terdapat dalam kandungan ekstrak daun babadaton dan daun jarak kepyar (Sukmawan dan Aryani, 2016; Mutia dan Oktarlina., 2017). Senyawa-senyawa flavonoid golongan flavonol tersebut dipercaya mampu mempercepat penyembuhan luka karena memiliki aktivitas antiinflamasi oleh sebab itu perlu dilakukan uji coba terhadap penyembuhan luka hiperglikemia.

Luka merupakan suatu bentuk kerusakan jaringan pada kulit yang disebabkan kontak dengan sumber panas, trauma benturan benda keras, luka akibat sayatan, dan luka akibat gigitan. Luka menyebabkan gangguan pada fungsi dan struktur anatomi tubuh (Purnama *et al.*, 2017). Menurut Fossum (1997) penyembuhan luka dapat dipercepat dengan cara mempertemukan kedua sisi luka, pemberian obat-obatan seperti salep antibiotik, atau dibalut dengan teknik tertentu seperti menggunakan hidrogel. Proses penyembuhan luka dapat terhambat atau melambat akibat beberapa faktor, salah satunya yaitu akibat adanya hiperglikemia. Hiperglikemia merupakan suatu kondisi kadar glukosa darah meningkat melebihi batas normalnya. Hiperglikemia adalah salah satu gejala awal dari gangguan metabolik yaitu diabetes mellitus. Kadar glukosa darah yang tinggi dalam darah menyebabkan penyembuhan luka yang lebih lama dibandingkan dengan keadaan normal. Hal ini karena luka pada kondisi ini termasuk dalam luka kronis akibat perpanjangan fase penyembuhan luka yaitu hemostatis, inflamasi, proliferasi, dan *remodeling* (Enoch dan Leaper, 2008).

Di dunia pada tahun 2017 penderita diabetes dinyatakan mencapai 425 juta jiwa dan Indonesia sebanyak 10,3 juta jiwa. Indonesia berada di peringkat ke enam dunia untuk prevalensi penderita diabetes (Han *et al.*, 2017). Menurut Riset Kesehatan Dasar (2013) prevalensi diabetes meningkat dari tahun 2007 sampai tahun 2016 sebanyak 6,7% menjadi 6,9%. Diabetes mellitus (DM) terdapat dua macam yaitu DM tipe 1 dan DM tipe 2. Diabetes mellitus tipe I terjadi karena autoimun yang menyebabkan kerusakan sel beta pankreas yang mengakibatkan defisiensi insulin absolut yang biasanya diketahui pada masa anak-anak (DiMeglio *et al.*, 2018). Diabetes mellitus tipe II terjadi karena penurunan sekresi insulin oleh sel beta pankreas yang ditandai dengan hiperglikemi, resistensi insulin dan defisiensi insulin relatif yang dapat disebabkan dari interaksi faktor risiko genetik, perilaku dan lingkungan yang sering ditemukan pada orang dewasa (Abdulfatai *et al.*, 2012).

Berdasarkan uraian yang telah disampaikan, maka peneliti bermaksud untuk melakukan penelitian tentang pengaruh pemberian salep ekstrak daun kersen terhadap kesembuhan luka insisi mencit (*Mus musculus*) hiperglikemia yang diinduksikan dengan aloksan. Hasil penelitian diharapkan akan memberi informasi ilmiah untuk menjadikan daun kersen sebagai salah satu alternatif pengobatan luka diabetes mellitus (hiperglikemia).

METODE PENELITIAN

Pada penelitian ini digunakan salep yang terbuat dari ekstrak daun kersen. Pembuatan ekstrak daun kersen dimulai dengan melakukan pengeringan daun kersen tanpa paparan matahari. Daun kersen yang telah kering kemudian diblender agar menjadi serbuk yang halus. Serbuk tersebut diekstraksi menggunakan etanol 96% kemudian disaring dengan menggunakan kertas saring, lalu hasil ekstraksi yang didapat dicampurkan dengan menggunakan vaseline dan dibuat konsentrasi yang berbeda yaitu 30%, 40%, dan 50%.

Hewan model yang dipakai pada penelitian ini yaitu 24 mencit. Mencit-mencit tersebut dibagi dan diberi empat perlakuan kemudian diletakkan ke dalam kandang. Pada masing-masing kandang terdiri atas enam ekor mencit. Setiap mencit yang terdapat dalam kandang diberikan pakan dan minum secara *ad libitum*. Mencit kemudian diadaptasi selama satu minggu. Setelah diadaptasi, dilakukan pemeriksaan kadar gula darah menggunakan *glucotest Autocheck 3 in 1*. Mencit selanjutnya diberikan injeksi aloksan dengan dosis 150 mg/kg berat badan secara intraperitoneal dan diadaptasi kembali selama tiga hari. Setelah dipastikan mencit mengalami hiperglikemia dengan menggunakan alat ukur kadar gula *glucotest*, mencit kemudian disiapkan untuk dilakukan insisi dengan kedalaman hingga ke subkutan. Sebelum dilakukan insisi, mencit diberikan ketamin 10% dengan dosis 50 mg/kg berat badan secara intramuskuler sebagai anestesi, setelah teranestesi punggung mencit dicukur agar bersih dan diberikan alkohol, kemudian diinsisi pada bagian punggung agar luka tidak mudah digapai oleh mencit.

Setelah dilukai, mencit pada keempat kandang diberikan perlakuan sesuai dengan konsentrasi salep ekstrak daun kersen yang telah dibuat. Pemberian salep ekstrak ini dilakukan selama lima hari secara topikal. Perlakuan 1 (T0) hanya diberi vaseline tanpa campuran ekstrak daun kersen, perlakuan 2 (T1) diberi salep ekstrak daun kersen dengan konsentrasi 30%, perlakuan 3 (T2) diberi salep ekstrak daun kersen dengan konsentrasi 40%, dan pada perlakuan yang ke-4 (T3) diberi salep ekstrak daun kersen dengan konsentrasi 50%. Selain itu dilakukan pula pengamatan secara makroskopis pada luka dengan melihat adanya tanda-tanda peradangan berupa rubor, calor, dolor dan tumor serta pembentukan keropeng dan dilanjutkan dengan pemberian skor, yang dilakukan tiap hari.

Berikut merupakan cara pemberian skor pada tanda radang dan keropeng pada hewan coba.

Tabel 1. Skoring tanda radang dan keropeng pada mencit hiperglikemia yang diinsisi

Tanda radang	Keropeng
0 = terdapat 4 tanda radang positif	0 = negatif
1 = terdapat 3 tanda radang positif	1 = positif
2 = terdapat 2 tanda radang positif	
3 = terdapat 1 tanda radang positif	

Analisis data dilakukan pada hasil pengamatan yang didapat dari penelitian secara statistika dengan uji non-parametrik Kruskal Wallis untuk mengetahui perbedaan yang signifikan antar perlakuan uji coba, jika pada uji Kruskal Wallis terdapat perbedaan maka dapat dilanjutkan dengan uji Mann Whitney.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil analisis data statistik dengan menggunakan uji Kruskal Wallis pada kesembuhan luka insisi mencit hiperglikemia dilihat dari adanya tanda radang disajikan pada Tabel 2.

Tabel 2. Kesembuhan luka insisi pada mencit hiperglikemia dilihat dari tanda radang dengan uji Kruskal Wallis

Perlakuan dengan salep ekstrak daun kersen konsenrasi (%)	Sig.
0%	
30%	
40%	0,027
50%	

Berdasarkan tabel analisis data kesembuhan luka insisi pada mencit hiperglikemia dilihat dari tanda radang didapat bahwa pemberian salep ekstrak daun kersen memiliki nilai signifikansi sebesar 0,027 ($P < 0,05$), hal ini menunjukkan terdapatnya perbedaan nyata dari keempat perlakuan, sehingga dapat uji lanjutan dengan analisis Mann Whitney.

Tabel 3. Kesembuhan luka insisi pada mencit hiperglikemia dilihat dari tanda radang dengan uji Mann Whitney

Perbandingan salep ekstrak daun kersen konsentrasi (%)	Sig.
0% dan 30%	0,014
0% dan 40%	0,030
0% dan 50%	0,092
30% dan 40%	0,575
30% dan 50%	0,093
40% dan 50%	0,241

Berdasarkan Tabel 3 menunjukkan adanya perbedaan yang nyata ($P < 0,05$) antara konsentrasi 0% dengan 30% begitu juga dengan konsentrasi 0% dengan 40%, namun tidak terdapat perbedaan yang nyata ($P > 0,05$) pada konsentrasi 0% dengan 50%, 30% dengan 40%, 30% dengan 50%, dan 40% dan 50%. Hasil analisis statistika dengan menggunakan uji Kruskal Wallis pada kesembuhan luka insisi mencit hiperglikemia dilihat dari kemunculan keropeng disajikan pada Tabel 3.

Tabel 4. Kesembuhan luka insisi pada mencit hiperglikemia dilihat dari kemunculan keropeng dengan uji Kruskal Wallis

Perlakuan dengan salep ekstrak daun kersen konsentrasi (%)	Sig.
0%	
30%	0,018
40%	
50%	

Dari Tabel 4, dilihat dari adanya keropeng didapat bahwa nilai signifikan sebesar 0,018 ($P < 0,05$) yang menunjukkan adanya perbedaan yang nyata, sehingga dapat dilanjutkan dengan menggunakan uji Mann Whitney.

Dari tabel analisis didapat bahwa kesembuhan luka pada mencit hiperglikemia dilihat dari adanya keropeng bahwa terdapat perbedaan yang nyata antara konsentrasi 0% dengan 30%, begitu juga pula pada konsentasi 0% dengan 40%, sedangkan pada konsentrasi 0% dengan 50%, 30% dengan 40%, 30% dengan 50%, dan 40% dengan 50% tidak terdapat perbedaan yang nyata ($P > 0,05$).

Tabel 5. Kesembuhan Luka Insisi pada Mencit Hiperglikemia dilihat dari adanya keropeng dengan Uji Mann Whitney

Perbandingan salep ekstrak daun kersen konsentrasi	Sig.
0% dan 30%	0,005
0% dan 40%	0,027
0% dan 50%	0,093
30% dan 40%	0,317
30% dan 50%	0,138
40% dan 50%	0,523

Analisis data dengan Kruskal Wallis, didapat perbedaan yang bermakna antar keempat perlakuan $P < 0,05$ sehingga dilanjutkan dengan uji Mann Whitney dan menunjukkan adanya perbedaan bermakna antara kontrol (0%) dengan salep ekstrak daun kersen konsentrasi 30% dan 40% dalam efek penyembuhan luka insisi pada mencit hiperglikemia. Pemberian salep ekstrak daun kersen dengan konsentrasi 30% dan 40% lebih efektif dalam mempercepat kesembuhan luka insisi pada mencit hiperglikemia, hal ini sejalan dengan penelitian dari Ariesti *et al.* (2014) yang membuktikan bahwa salep ekstrak daun kersen dengan konsentrasi 20% dan 40% mempunyai kandungan bahan yang dapat mempercepat penyembuhan luka sebanding dengan salep gentamicin 0,1%. Selain itu Ibad *et al.* (2013) pada penelitiannya membuktikan bahwa konsentrasi ekstrak daun kersen konsentrasi 50% memberikan pengaruh yang signifikan dalam menurunkan eritema pada proses inflamasi marmot dengan luka bakar derajat II dangkal, tetapi pada penelitian ini salep ekstrak daun kersen konsentrasi 50% memberikan efek yang lebih kecil dalam mempercepat kesembuhan dibandingkan dengan konsentrasi 30% dan 40%. Menurut Pamungkas, *et al.* (2016) pada daun kersen mengandung berbagai senyawa fenolik salah satunya adalah polifenol. Menurut penelitian Kurniawan *et al.* (2014) bahwa polifenol berpotensi dalam mengganggu penyerapan zat besi. Zat besi merupakan unsur penting dalam penyembuhan luka. Salep ekstrak daun kersen dengan konsentrasi 50% terlalu banyak terpapar polifenol yang terkandung dalam daun kersen, sehingga penyembuhan luka terhambat, selain itu perbedaan kondisi luka dan kandungan hiperglikemia mencit yang berbeda-beda juga dapat menjadi faktor lama atau cepat suatu luka menjadi sembuh.

Penyembuhan luka adalah suatu proses yang kompleks dengan melibatkan banyak sel yang terdiri dari beberapa fase di antaranya koagulasi, inflamasi, proliferasi, dan *remodeling*.

Menurut Guo dan DiPietro (2010) ada faktor-faktor yang dapat menghambat penyembuhan luka, antara lain lingkungan luka yang kering, nutrisi, kesehatan fisik, obat-obatan, defisiensi nutrisi (vitamin C, protein dan *zinc*), gangguan sirkulasi, stres, benda asing, infeksi, akumulasi cairan, anemia dan penyakit diabetes mellitus. Hiperglikemia memiliki hubungan erat dengan patogenesis penyakit diabetes melitus, yang meningkatkan asam lemak bebas serta resistensi insulin yang dapat menyebabkan kerusakan endotel (Hazad *et al.*, 2019).

Mencit pada penelitian ini adalah mencit penderita hiperglikemia setelah diinduksi dengan aloksan, sehingga mengalami gangguan metabolisme lemak dan protein. Gangguan metabolisme ini menyebabkan terjadinya perubahan pada proses kesembuhan luka serta mengakibatkan terbentuknya granulasi abnormal (McLennan *et al.*, 2006). Peningkatan kadar gula darah pada mencit akan memengaruhi lama proses penyembuhan luka. Peningkatan gula darah akan membentuk ikatan aldose dengan enzim glikosilasi yang abnormal. Ikatan ini mengakibatkan akumulasi sel membran pada permukaan yaitu *Advanced Glycation Endproduct* (AGEs). Pada pembuluh darah AGEs akan mengubah matriks protein (kolagen, fibronectin dan lamina) menjadi atherosclerosis dan menurunkan ikatan dari kolagen tipe IV yang ada pada dasar membran sehingga menyebabkan penurunan ikatan dari heparin sulfat dan proteoglikan serta mengganggu pembentukan matriks ekstraseluler (Goldin *et al.* 2006), terganggunya pembentukan matriks ekstrak seluler ini yang mengakibatkan lamanya proses kesembuhan luka.

Pada penelitian ini dapat dilihat bahwa kesembuhan luka dengan menggunakan ekstrak daun kersen konsentrasi 30% dan 40% dapat terjadi lebih cepat karena adanya kandungan flavonoid yaitu kuersetin yang memiliki aktivitas dalam menurunkan kadar glukosa dalam darah. Mekanisme kerja kuersetin dalam menurunkan kadar glukosa darah yakni menjaga sel β pankreas tetap bekerja secara normal (Nirwana., 2015). Kuersetin juga mampu untuk menghambat transport glukosa oleh *Glucose Transporter 2* atau GLUT2 (Kwon *et al.*, 2006). *Glucose Transporter 2* merupakan protein transporter glukosa yang terdapat pada membran usus yang mengangkut glukosa dari saluran cerna ke peredaran darah, apabila *Glucose Transporter 2* terhambat, maka glukosa dalam darah berkurang sehingga tidak terjadi peningkatan kadar gula darah (Susanto, 2013). Flavonoid dalam salep ekstrak daun kersen ini memicu kerja makrofag untuk memfagositosis sel-sel debris dan mikroorganisme yang ada

pada luka sehingga mempercepat proses inflamasi (Mutiara *et al.*, 2015). Flavonoid mampu meningkatkan vaskularisasi dan bersifat sebagai antibakteri dan antioksidan sehingga dapat membantu meningkatkan proses kesembuhan (Handayani dan Sentat., 2012). Menurut Pang *et al.* (2017) pemberian flavonoid dapat merangsang adanya aktivitas *vascular endothelial growth factor* (VEGF) dalam upaya penyembuhan luka. Selain itu juga kandungan saponin dalam daun kersen juga dapat menjadi pemicu terbentuknya VEGF serta meningkatkan jumlah makrofag yang bermigrasi ke daerah luka. Kandungan tanin dalam ekstrak daun kersen juga berpengaruh dalam mempercepat kesembuhan luka, karena kandungan tanin ini mempunyai peran dalam meningkatkan kolagen, epitel, dan pembuluh darah baru untuk penutupan luka (Palumpun *et al.*, 2017).

SIMPULAN

Dari hasil penelitian yang diperoleh, dapat disimpulkan bahwa pemberian salep ekstrak daun kersen (*M. calabura L*) 30-40% mempercepat proses kesembuhan luka insisi pada mencit hiperglikemia dilihat dari adanya tanda radang maupun adanya keropeng.

SARAN

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai pemberian ekstrak daun kersen dengan rentang waktu yang lebih lama dan rentang dosis yang lebih tinggi untuk mengetahui toksisitas dan peranan ekstrak daun kersen dalam proses kesembuhan luka.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Dekan dan para staf Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Udayana serta semua pihak yang telah membantu dalam penyelesaian penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdulfatai B, Olusegun A, Obateru, Lateefat. 2012. Type 2 Diabetes Mellitus: A Review of Current Trends. *Oman Medical Journal* 27(4): 269-273
- Ariesti ND, Sunnah I, Widiantara IGR. 2014. Uji Efektifitas Salep Ekstrak Daun Kersen (*Muntingia calabura L*) terhadap Lama Kesembuhan Luka Insisi Tikus Putih yang Terinfeksi Bakteri *Staphylococcus aureus*. *Jurnal Farmasi dan Obat Alam* 2(2): 16-23

- DiMeglio LA, Evans-Molina C, Oram RA. 2018. Type 1 diabetes. *Lancet* 391(10138): 2449-2462
- Enoch S, Leaper DJ. 2008. Basic Science of Wound Healing. *Surgery Journal* 26(2): 31-37
- Fossum TW. 1997. *Small Animal Surgery*. 1st ed. St. Louis, Missouri, Mosby Year Book Hlm. 35-38
- Goldin A, Beckman JA, Schmidt MA, Creager MA. 2006. Advance Glycation End Product: Sparking the Development of Diabetic Vascular Injury. *Circulation* 114(6): 597-605
- Guo S, DiPietro LA. 2010. Factors Affecting Wound Healing. *J Dent Res* 89(3): 219-229
- Han CN, Kirigia J, Mbanya JC, Ogurstova K, Guariguata L, Rathmann W, Roglic G, Forouhi N, Dajani R, Esteghamati A, Boyko E, Hambleton I, Montoya OL, Joshi S, Chan J, Shaw J, Samuel TA, Pavkow M, Reja A. 2017. *International Diabetes Federation Diabetes Atlas*. 8th Ed. Diabetes Research and Clinical Practice.
- Handayani F, Sentat T. 2016. Uji aktivitas ekstrak etanol daun kersen (*Muntingia calabura L.*) terhadap penyembuhan luka bakar pada kulit mencit putih jantan (*Mus musculus*). *Jurnal Ilmiah Manuntung* 1(2): 131-142.
- Hazad EM, Wibisono N, Damayanti DS. 2019. Efek Kombinasi Ekstrak Infusa Sambiloto, Salam, Kayu Manis, dan Temulawak terhadap Kadar Nitrit Oksida Jaringan Arteri Ekor Tikus Wistar Jantan Model Hiperglikemia. *Jurnal Bio Komplementer Medicine* 6(1): 70-78
- Ibad MR, Nasution TH, Andarini S. 2013. Pengaruh ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura*) terhadap derajat eritema pada proses inflamasi marmut (*Cavia porcellus*) dengan luka bakar derajat II dangkal. *Jurnal Ilmu Keperawatan* 1(2): 157-161.
- Kurniawan J, Edrizal, Destina E. 2014. Efektifitas Ekstrak Buah Delima (*Punica granatum*) secara Topikal dalam Proses Penyembuhan Luka Mukosa pada Tikus Putih (Galur Wistar). *Jurnal B-Dent* 1(2): 126-133
- Kwon YI, Apostolidis E, Shetty K. 2006. Inhibitory Potential of Herb, Fruit, and Fungal-enriched Cheese Against Key Enzymes Linked to Type 2 Diabetes and Hypertension. *Innovative Food Science and Emerging Technologies* 8(1): 46-54
- Manik DF, Triana H, Anshory H. 2014. Analisis korelasi antara kadar flavonoid dengan aktivitas antibakteri ekstrak etanol dan fraksi-fraksi daun kersen (*Muntingia calabura L.*) terhadap *Staphylococcus aureus*. *Khazanah: Jurnal Mahasiswa* 6(2): 1-12.
- McLennan S, Yue DK, Twigg SM. 2006. Molecular of Wound Healing in Diabetes. *Primary Intention* 14(1): 8-13.
- Mutia V, Oktarlina RZ. 2017. Efektivitas daun jarak kepyar (*Ricinus communis L*) sebagai anti-piretik. *Jurnal Majority* 7(1): 36-41.
- Mutiara G, Nurdiana, Utami YW. 2015. Efektifitas Hidrogel Binahong (*Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis) terhadap Penurunan Jumlah Makrofag pada Penyembuhan Luka Fase Proliferasi Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Galur Wistar Kondisi Hiperglikemia. *Majalah Kesehatan FK UB* 2(1): 29-40
- Nirwana AP, Astirin OP, Widiyani T. 2015. Skrining Fitokimia Ekstrak Etanol Daun Benalu Kersen (*Dendrophthoe pentandra L. Miq.*). *El-Vivo* 3(2): 9-15.
- Palumpun EF, Wiraguna AAGP, Pangkahila W. 2017. Pemberian ekstrak daun sirih (*Piper betle*) secara topikal meningkatkan ketebalan epidermis, jumlah fibroblast, dan jumlah kolagen dalam proses penyembuhan luka pada tikus jantan galur Wistar (*Rattus norvegicus*). *Jurnal e-Biomedik* 5(1): 1-7

- Pamungkas JD, Anam K, Kusri D. 2016. Penentuan Total Fenol dari Daun kersen Segar, Kering dan Rontok (*Muntingia calabura L*) serta Uji Aktivitas Antioksidan dengan Metode DPPH. *Jurnal Kimia Sains dan Aplikasi* 19(1): 15-20
- Pang Y, Yan Z, Huang L, Xu L, Wang K, Wang D, Guan L, Zhang Y, Yu F, Chen Z, Xie X. 2017. Effects and Mechanisms of Total Flavonoids from *Blumea balsamifera (L.) DC.* on Skin Wound in Rats. *International Journal of Molecular Sciences* 18(12): 2766
- Purnama H, Sriwidodo, Ratnawulan S. 2017. Review Sistematis: Proses Penyembuhan dan Perawatan Luka. *Farmaka Suplemen* 15(2): 251-258
- Puspitasari AD, Wulandari RL. 2017. Aktivitas antioksidan dan penetapan kadar flavonoid total ekstrak etil asetat daun kersen (*Muntingia calabura*). *Jurnal Pharmascience* 4(2): 167-175.
- Putri CA, Yuliet, Khaerati K. 2018. Efektivitas Ekstrak Daun Kersen (*Muntingia calabura L.*) terhadap Penurunan Kadar Kolesterol Total Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus L.*) yang Diinduksi Pakan Tinggi Lemak. *Biocelbes* 12(1): 65-72
- Riset Kesehatan Dasar 2013. *Badan penelitian dan Pengembangan Kesehatan*. Jakarta. *Kementrian Kesehatan RI* Hlm. 3-4
- Sukmawan YP, Aryani R. 2016. Uji aktivitas penyembuhan luka formula gel ekstrak etanol daun babadotan (*Ageratum conyzoides L*) terhadap tikus jantan wistar. *Jurnal Kesehatan Bakti Tunas Husada* 16(1): 88-93.
- Susanto T. 2013. *Diabetes, Deteksi, Pencegahan, Pengobatan*. Jakarta. Buku Pintar. Hlm. 57-61.