

**Salep Ekstrak Daun Kersen Meningkatkan
Kepadatan Kolagen dan Mempercepat Penyembuhan
Luka Sayat pada Kulit Mencit Hiperglikemia**

*(MUNTINGIA CALABURA'S LEAVES EXTRACT OINTMENT
INCREASED COLLAGEN DENSITY AND ENHANCED HEALING
OF SKIN INCISION WOUND IN HYPERGLYCEMIC MICE)*

**Irene Cristina Boru Sembiring¹,
Anak Agung Gde Jayawardhita², Anak Agung Ayu Mirah Adi³**

¹Mahasiswa Sarjana Pendidikan Dokter Hewan,
²Laboratorium Ilmu Bedah Veteriner;
³Laboratorium Patologi Veteriner
Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Udayana,
Jl. Sudirman, Sanglah, Denpasar, Bali, Indonesia 8034
Telp/Fax. (0361) 223791, (0361) 701808.
e-mail: sembiringirene74@gmail.com

ABSTRAK

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh salep ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura* L.) terhadap kesembuhan luka sayat pada kulit mencit hiperglikemia dilihat dari kepadatan kolagen. Penelitian ini menggunakan 24 ekor mencit (*Mus musculus*) jantan hiperglikemia yang diinduksi aloksan (150 mg/kg BB) secara intraperitoneal. Luka sayat kulit dibuat pada bagian punggung menggunakan skalpel dengan panjang \pm 15 mm dan kedalaman mencapai subkutan. Secara acak hewan coba dibagi menjadi empat perlakuan dan setiap perlakuan terdiri atas enam ulangan, yaitu kontrol diberikan *placebo* dan perlakuan pemberian salep ekstrak daun kersen dengan konsentrasi 30%, 40%, dan 50%. Proses kesembuhan luka diamati secara histopatologi dengan parameter kepadatan kolagen. Berdasarkan hasil, terjadi peningkatan kepadatan kolagen pada setiap perlakuan. Rerata kepadatan kolagen pada perlakuan 0% (P₀) 0,60; pada perlakuan 30% (P₁) 0,73; pada perlakuan 40% (P₂) 1,46; pada perlakuan 50% (P₃) adalah 2,20. Hasil penelitian melalui uji Kruskal Wallis menunjukkan bahwa salep ekstrak daun kersen berpengaruh sangat nyata terhadap kesembuhan luka insisi mencit hiperglikemia yang dilihat dari kepadatan kolagen. Disimpulkan bahwa pemberian salep ekstrak daun kersen 50% paling efektif dalam mempercepat penyembuhan luka insisi mencit hiperlikemia dilihat dari kepadatan kolagen.

Kata-kata kunci: hiperglikemia; kolagen; kersen (*Muntingia calabura* L); luka insisi

ABSTRACT

This study aims to determine the effect of *Muntingia calabura's* leaves extract ointment on the healing of cuts in the skin of hyperglycemic mice in terms of collagen density. This study used 24 male mice (*Mus musculus*) with alloxan induced hyperglycemia (150 mg/kg body weight) intraperitoneal. Skin incisions are made on the back using a scalpel

with a length of ± 15 mm and a depth reaching the subcutaneous. The experimental animals were randomly divided into four treatments and each treatment consisted of six replications, namely the control was given a placebo, and the treatment of cherry leaf extract ointment with a concentration of 30%, 40%, and 50%. The process of wound healing was observed histopathological with collagen density parameters. Based on the results, there was an increase in collagen density in each treatment. The mean collagen density in treatment (T) 0% (T0) 0.60; at treatment 30% (T1) 0.73; at treatment 40% (T2) 1.46; at 50% treatment (T3) was 2.20. The results of the study through the Kruskal Wallis test stated that the cherry leaf extract ointment had a very significant effect on the healing of the incision wound of hyperglycemic mice as seen from the density of collagen. We conclude that the administration of 50% cherry leaf extract ointment is the most effective in accelerating the healing of the hyperlycemic mice incision wounds in terms of collagen density.

Keywords: hyperglycaemia; collagen; *Muntingia calabura* L. leaf; incisions wound

PENDAHULUAN

Hiperglikemia merupakan suatu kondisi kadar glukosa darah melebihi batas normal. Hiperglikemia memiliki hubungan erat dengan patomekanisme penyakit *diabetes melitus* (DM), peningkatan asam lemak bebas serta resistansi insulin yang dapat menyebabkan kerusakan endotel (Hazad *et al.*, 2019). Komplikasi pada penderita DM terjadi apabila mengalami hiperglikemi dalam jangka waktu lama. Salah satu keluhan yang terjadi pada pasien DM ialah timbul luka yang sulit disembuhkan yang disebut dengan ulkus diabetik. Hal ini disebabkan karena kadar glukosa darah yang tinggi di dalam darah, sehingga mengalami penyembuhan luka (inflamasi, proliferasi, dan *remodeling*) yang lebih lama dibandingkan dengan keadaan normal (Enoch dan Leaper, 2008). Keadaan hiperglikemia dan DM dapat mengakibatkan kerusakan sistemik yang luas pada tubuh. *Diabetes Mellitus* biasa disebut dengan *the silent killer* karena penyakit ini dapat mengenai semua organ tubuh dan menimbulkan berbagai macam keluhan. Penyakit ikutan yang ditimbulkan antara lain gangguan penglihatan mata, katarak, penyakit jantung, sakit ginjal, impotensi seksual, luka sulit sembuh dan membusuk/gangren, infeksi paru-paru, gangguan pembuluh darah, dan *stroke*.

Oleh karena itu perlu adanya alternatif dalam perawatan luka diabetes yang dapat dilakukan dengan tanaman obat (Leung, 2007). Kersen (*Muntingia calabura* L.) merupakan salah satu tumbuhan yang memiliki banyak kegunaan mulai dari kulit batang, buah hingga daun. Pemanfaatan daun kersen sebagai obat tradisional di antaranya untuk obat asam urat, obat batuk dan luka bakar. Daun kersen secara khusus memiliki kandungan tanin, flavonoid,

saponin, serta senyawa polifenol yang dipercaya memiliki kemampuan sebagai antibakteri, antioksidan, dan antiinflamasi (Isnarianti *et al.*, 2013).

Dalam laporan penelitian Handayani dan Sentat (2016) dikemukakan bahwa salep ekstrak etanol daun kersen dosis 10,4 mg memiliki efek paling efektif dalam pengobatan luka bakar dengan persentase kesembuhan 93,3%. Pemberian ekstrak daun kersen 50% pada luka bakar dangkal derajat II pada marmut menunjukkan bahwa ekstrak daun kersen memiliki kemampuan yang baik dalam menurunkan eritema. Hal ini karena pada ekstrak daun kersen terdapat senyawa flavonoid yang menghambat jalur lipooksigenase dan siklooksigenase pada metabolisme asam arakhidonat sehingga mempercepat respons inflamasi khususnya eritema (Ibad *et al.*, 2009).

Berdasarkan uraian tersebut, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian tentang pengaruh pemberian salep ekstrak daun kersen terhadap kesembuhan luka insisi mencit hiperglikemia dilihat dari kepadatan kolagennya. Hasil penelitian diharapkan akan memberi informasi ilmiah untuk menjadikan daun kersen sebagai salah satu alternatif pengobatan luka pada penderita *diabetes mellitus*.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini diawali dengan pembuatan ekstrak daun kersen. Daun kersen dikeringanginkan sampai kering secara merata. Daun yang sudah kering di-*blender* hingga berbentuk bubuk, kemudian bubuk daun diayak untuk mendapatkan bubuk yang lebih halus. Bubuk daun kersen yang sudah halus dimaserasi dengan menggunakan etanol 96% selama 24 jam. Ekstrak yang diperoleh dipisahkan menggunakan *rotary evaporator* sampai diperoleh ekstrak kental berwarna hijau kehitaman. Proses ini dilakukan di Lab Analitik Universitas Udayana. Pembuatan salep ekstrak daun kersen menggunakan basis *vaselin album* dilakukan di Lab Farmasi Veteriner, FKH Universitas Udayana. Sediaan salep ekstrak daun kersen dibuat homogen dengan masing-masing konsentrasi 30%, 40% dan 50% yang dibuat sebanyak 10 g. Sebanyak 24 ekor mencit jantan sehat diaklimatisasi selama satu minggu sebelum dimulai percobaan. Dilakukan pemeriksaan kadar gula darah mencit, setelah itu diberikan injeksi aloksan secara intraperitoneal guna memicu hiperglikemia dengan dosis 150 mg/kg BB (Nugroho dan Puwaningsih, 2004) dan diadaptasi kembali selama tiga hari, setelah itu dilakukan pemeriksaan kadar gula darah kembali untuk memastikan mencit mengalami hiperglikemia. Adapun batasan hiperglikemia untuk

penelitian ini adalah 200-400 mg/dL. Mencit hiperglikemia dipersiapkan untuk dilakukan insisi pada bagian punggung. Mencit dibius umum dengan cara diberi anestesi umum menggunakan ketamin (Ketamin 10% Inj.[®], Alfasan, Woerden, The Netherlands) dengan dosis 50 mg/kg BB. Insisi dilakukan menggunakan skalpel dengan panjang \pm 15 mm dan kedalaman \pm 2 mm hingga mencapai subkutan. Setelah dibuat luka insisi, setiap perlakuan mencit diberikan salep ekstrak daun kersen dua kali sehari pada pukul 10.00 pagi dan 16.00 sore selama lima hari secara topikal. Perlakuan P0 sebagai kontrol diberikan salep *placebo* tanpa ekstrak daun kersen. Perlakuan P1, P2 dan P3 masing-masing diberikan salep ekstrak daun kersen dengan konsentrasi 30%, 40% dan 50%.

Pada hari keenam dilakukan biopsi pengambilan sampel kulit mencit. Seluruh hewan coba diberikan anestesi ketamine, dilanjutkan dengan biopsi kulit menggunakan skalpel yang telah disterilkan. Sampel kulit dimasukkan kedalam pot yang telah berisi larutan formalin 10%, dan kemudian diberikan kode sampel 0%, 30%, 40% dan 50%. Sampel kulit diproses untuk pembuatan preparat histopatologi dengan pewarnaan HE menggunakan metode Kiernan (1990). Hasil biopsi dibuat menjadi preparat histologi untuk dilakukan pemeriksaan secara mikroskopis. Preparat histologi dibuat di Laboratorium Patologi, Balai Besar Veteriner Denpasar. Preparat histopatologi diamati di bawah mikroskop cahaya dengan lima lapang pandang untuk melihat kepadatan kolagen. Kepadatan kolagen diberi skoring 0 bila pertumbuhan kolagen sangat rendah (<25%); skor 1 bila pertumbuhan kolagen rendah (25%); skor 2 bila pertumbuhan kolagen sedang (50%); dan skor 3 bila pertumbuhan kolagen padat (75-100%). Data perubahan histopatologi kepadatan kolagen kulit mencit (*Mus musculus*) yang diperoleh dianalisis menggunakan uji Kruskal-Wallis, untuk mengetahui perbedaan antar perlakuan, apabila terdapat perbedaan nyata ($P < 0,05$) maka dilanjutkan dengan uji beda nyata terkecil menurut Mann Whitney. Proses analisis data menggunakan perangkat lunak SPSS versi 22.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil pengamatan kepadatan kolagen dari keempat perlakuan dalam lima lapang pandang yaitu pemberian salep ekstrak daun kersen konsentrasi 0%, 30%, 40% dan 50% disajikan pada Tabel 1.

Tabel 1. Rerata skoring kepadatan kolagen luka insisi mencit hiperglikemia

Perlakuan	n	Rerata	Simpangan baku
P ₀	6	0,6000	0,25298
P ₁	6	0,7333	0,20656
P ₂	6	1,4667	0,39328
P ₃	6	2,2000	0,35777

Keterangan: n= jumlah sampel; P₀; P₁; P₂; P₃= pemberian salep ekstrak daun kersen secara berurutan konsentrasi 0%, 30%, 40% dan 50%

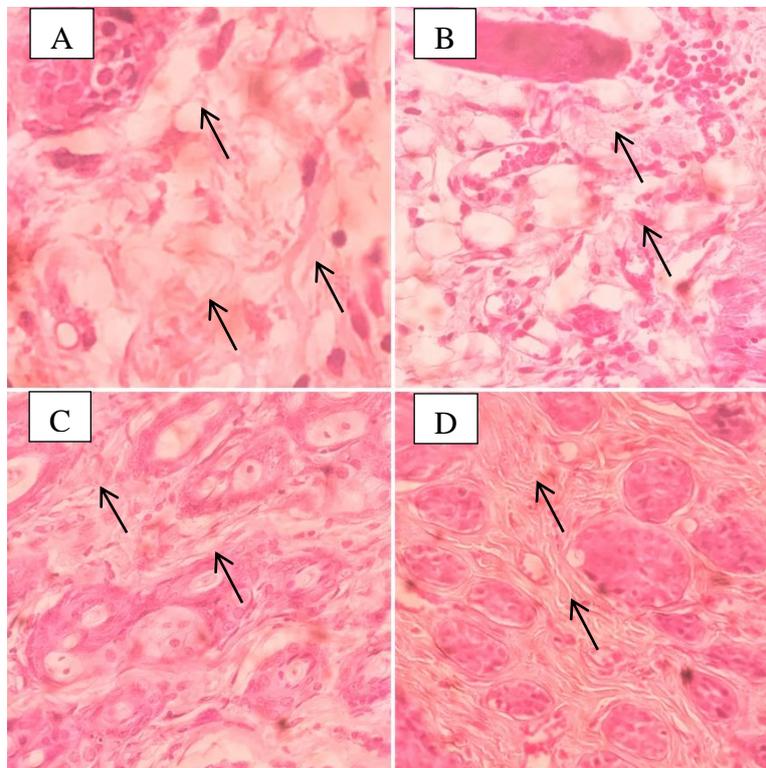
Tabel 1 merupakan hasil rerata penskoran kepadatan kolagen pada histologi kulit mencit hiperglikemia yang diberikan salep ekstrak daun kersen, melalui data skor kepadatan kolagen di peroleh rerata kepadatan kolagen setiap perlakuan. Rerata dari kepadatan kolagen pada perlakuan 0% (T₀) adalah 0,60±0,25. Rerata kepadatan kolagen pada perlakuan 30% (T₁) adalah 0,73±0,20, pada perlakuan 40% (T₂) adalah 1,46±0,39, dan rerata kepadatan kolagen pada perlakuan 50% (T₃) adalah 2,20±0,35. Dari data tersebut diketahui adanya perbedaan kepadatan kolagen dari empat perlakuan, yaitu peningkatan kepadatan kolagen dari perlakuan T₀ hingga T₃.

Hasil data skor dianalisis menggunakan uji Kruskal Wallis. Adapun hasil analisis data menggunakan uji *Kruskall Wallis* menunjukkan $P = 0,001$ ($P < 0,01$) yang artinya terdapat perbedaan yang sangat nyata antar perlakuan T₀ hingga perlakuan T₃, sehingga analisis data dilanjutkan dengan menggunakan uji *Mann Whitney* untuk melihat perbedaan yang sangat nyata dari setiap perlakuan. Hasil analisis menggunakan uji *Mann Whitney* menunjukkan perlakuan 0% (T₀) tidak berbeda nyata $P = 0,056$ ($P > 0,05$) dengan perlakuan 30% (T₁) namun berbeda nyata $P = 0,30$ ($P < 0,05$) dengan perlakuan 40% (T₂), serta berbeda sangat nyata $P = 0,002$ ($P < 0,01$) dengan perlakuan 50% (T₃). Hasil analisis data melalui uji *Mann Whitney* menghasilkan bahwa perlakuan 30% (T₁) berbeda nyata $P = 0,138$ ($P < 0,05$) dengan perlakuan 40% (T₂) dan berbeda sangat nyata $P = 0,001$ ($P < 0,01$) dengan perlakuan 50% (T₃). Serta perlakuan 40% (T₂) berbeda nyata $P = 0,018$ ($P < 0,05$) dengan perlakuan 50% (T₃).

Salah satu keluhan yang terjadi pada pasien DM ialah timbul luka yang sulit disembuhkan yang disebut dengan ulkus diabetik. Hal ini karena dalam keadaan hiperglikemia terjadi peningkatan kadar glukosa darah yang dapat mengikat oksigen sehingga masa hipoksia berlangsung lebih lama yang menyebabkan kurangnya asupan oksigen,

keadaan ini dapat menyebabkan kematian sel karena oksigen dibutuhkan oleh sel untuk metabolisme.

Keadaan hipoksia juga berhubungan dengan peningkatan produksi *reactive oxygen species* (ROS) oleh mitokondria (Zainuri dan Wanandi, 2012). Peran ROS dalam penyembuhan luka adalah untuk mengontrol pertumbuhan bakteri, sehingga tidak dapat menyebabkan infeksi. Meningkatnya level ROS dalam jangka waktu lama dapat menyebabkan stres oksidatif meningkat, akibatnya penundaan penyembuhan luka. Dalam perpanjangan masa hipoksia tersebut dapat juga menyebabkan menurunnya jumlah *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) yang berfungsi untuk menginduksi pembelahan sel pada proses angiogenesis saat penyembuhan luka (Frisca *et al.*, 2009).



Gambar 1. Gambaran histopatologi (HE, Perbesaran 400x) kepadatan kolagen mencit (*Mus musculus*) hiperglikemia. Gambar A menunjukkan kepadatan kolagen yang sangat tipis pada perlakuan 0% (T_0). Gambar B menunjukkan kepadatan kolagen sedikit lebih padat pada perlakuan 30% (T_1). Gambar C merupakan histopatologi kulit mencit dengan perlakuan 40% (T_2) menunjukkan kepadatan kolagen yang mulai padat. Gambar D merupakan histopatologi kulit mencit dengan perlakuan 50% menunjukkan kepadatan kolagen yang sangat padat.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian salep ekstrak daun kersen dapat memengaruhi kepadatan kolagen pada kesembuhan luka insisi kulit mencit hiperglikemia, terbukti dengan adanya perbedaan kepadatan kolagen setelah lima hari perlakuan. Tampilan mikroskopis jaringan histopatologi kulit yang telah diberikan perlakuan disajikan pada Gambar 1, menunjukkan bahwa perlakuan 0% atau kontrol terdapat pertumbuhan kolagen yang sangat tipis, hal ini karena jaringan hanya diberikan perlakuan vaselin murni dan masih dalam kondisi inflamasi sehingga kolagen belum banyak terlihat. Gambaran mikroskopis pada perlakuan yang diberikan salep ekstrak daun kersen 30%, 40%, 50% (Gambar 1) kolagen terisi penuh pada jaringan dengan kepadatan yang berbeda. Kepadatan kolagen yang terbentuk pada histopatologi kulit mencit hiperglikemia tidak terlepas dari kandungan senyawa yang dimiliki daun kersen.

Daun kersen mengandung flavonoid, tanin, saponin, polifenol. Daun kersen mempunyai potensi dalam menurunkan kadar glukosa darah pada mencit putih jantan, karena kandungan metabolit sekundernya yaitu flavonoid, saponin dan fenolik. Flavonoid mampu meregenerasi sel beta pankreas dan mampu merangsang sekresi insulin (Dheer dan Bhatnagar, 2010). Flavonoid dapat digolongkan kedalam beberapa golongan yaitu flavonol, katekin, dan isoflason. Senyawa flavonol diduga memiliki aktivitas menurunkan kadar glukosa dalam darah adalah kuersetin. Kuersetin juga dapat mengurangi resistensi insulin pada model hewan diabetes dengan cara meningkatkan kadar hormon adiponektin yang dihasilkan oleh jaringan adiposa (Kobori *et al.*, 2011). Kuersetin juga mampu menghambat transport glukosa oleh *Glucose Transporter 2/ GLUT-2* (Kwon *et al.*, 2016). *Glucose Transporter 2* adalah suatu protein transporter glukosa yang terdapat pada membran usus. GLUT-2 pada membran sel β pankreas bertanggung jawab untuk transport glukosa yang akan menstimulasi untuk sekresi insulin (Othsubo *et al.*, 2005). Flavonoid juga bekerja dengan merusak permeabilitas dinding sel bakteri, mikrosom dan lisosom sebagai hasil dari interaksi antara flavonoid dan DNA bakteri, melepaskan energi transduksi terhadap membran sitoplasma bakteri serta menghambat motilitas bakteri. Flavonoid juga mampu melancarkan peredaran darah ke seluruh tubuh, mencegah terjadinya penyumbatan pembuluh darah, mengandung antiinflamasi dan membantu mengurangi rasa nyeri jika terjadi pendarahan atau pembengkakan (Wardani, 2020). Flavonoid memiliki fungsi dalam proses vasodilatasi pembuluh darah dan pembentukan pembuluh darah baru untuk mempercepat proses penyembuhan luka (Murti, 2017). Flavonoid juga bekerja mengaktifkan sel-T,

berdiferensiasi, dan berproliferasi menjadi sel T *helper* 1/TH1, TH2, dan TH3. Sel TH3 akan menghasilkan *Transforming Growth Factor*- β (TGF- β) yang dapat memacu proliferasi fibroblas (Dashputre dan Naikwade, 2010).

Metabolit sekunder selanjutnya yaitu saponin. Saponin adalah suatu glikosida alamiah yang terikat dengan steroid atau triterpen. Saponin memiliki aktivitas hipoglikemik dan antikanker. Aktivitas hipoglikemik saponin akan menurunkan kadar lipid dalam tubuh sehingga insulin dapat berfungsi normal sebab peningkatan lipid di dalam tubuh menyebabkan kerja insulin terhambat sehingga terjadi diabetes (Febrina dan Sari, 2019). Saponin juga bekerja dengan cara merangsang pembentukan sel-sel baru, sehingga menyebabkan penggandaan dan pertumbuhan sel endotel pembuluh darah, sel otot polos pembuluh darah dan fibroblas, sehingga menimbulkan pertumbuhan seluler yang akhirnya memperbaiki dinding pembuluh darah yang rusak. Saponin berguna sebagai pemacu pertumbuhan kolagen yang berperan dalam penyembuhan luka. Saponin dapat memacu sintesis fibronektin oleh fibroblas, sehingga kolagen yang terbentuk dapat lebih cepat (Rachmanita *et al.*, 2019). Saponin dapat meningkatkan kemampuan reseptor TGF- β yang terdapat pada fibroblas untuk berikatan dengan TGF- β yang merupakan faktor pertumbuhan yang diperlukan fibroblas dalam mensintesis kolagen (Rupina *et al.*, 2016).

Tanin adalah salah satu senyawa aktif metabolit sekunder yang mempunyai beberapa khasiat seperti sebagai astringen, antidiare, antibakteri dan antioksidan. Tanin merupakan senyawa turunan polifenol yang dapat merusak komponen protein bakteri. Mekanisme antibakteri tanin antara lain menghambat enzim ekstraseluler bakteri, mengambil alih substrat yang dibutuhkan untuk pertumbuhan bakteri, atau bekerja langsung pada metabolisme dengan cara menghambat fosforilasi oksidasi.

Kolagen merupakan komponen utama dalam proses penyembuhan luka setelah epitel (Pramono *et al.*, 2016). Kolagen berasal dari sel-sel fibroblas, oleh karena itu percepatan pertumbuhan kolagen disebabkan oleh pertumbuhan jumlah sel fibroblas yang relatif lebih banyak. Sintesis kolagen yang progresif akan menyebabkan pembentukan jaringan ikat (*connective tissue*) menjadi lebih cepat dan optimal (Nanda *et al.*, 2017).

Konsentrasi bahan aktif juga merupakan faktor penting dalam penyembuhan luka. Ada pun salep yang digunakan pada penelitian ini adalah salep berbasis hidrokarbon. Salep dengan basis hidrokarbon, mudah terabsorpsi dan tercuci air ketika diaplikasikan pada kulit, di samping memiliki kemampuan menyebar dengan lebih baik dibandingkan dengan sediaan

dengan basis larut air (Ali *et al.*, 2015). Semakin tinggi konsentrasi vaselin maka semakin kental bentuk sediaan salep yang dihasilkan dan memiliki daya sebar yang lebih rendah. Sehingga semakin tinggi konsentrasi ekstrak daun kersen pada salep maka semakin banyak zat aktif yang terkandung dan semakin cair bentuk sediaan salep sehingga daya sebar semakin meningkat, sehingga gambaran histopatologi kolagen pada (Gambar 1D) terlihat lebih penuh. Hal ini juga sesuai dengan penelitian yang dilaporkan Handayani dan Sentat (2016).

SIMPULAN

Pemberian salep ekstrak daun kersen konsentrasi 30-50% dapat meningkatkan kepadatan kolagen pada luka insisi mencit hiperglikemia dan salep konsentrasi 50% paling efektif meningkatkan kepadatan kolagen.

SARAN

Perlu dilakukan penelitian selanjutnya dengan meneliti mekanisme kerja dan toksisitas salep ekstrak daun kersen serta dapat juga meneliti efek ekstrak daun kersen untuk jenis luka yang lain.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terimakasih kepada Laboratorium Ilmu Bedah Veteriner dan Laboratorium Patologi Veteriner, Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Udayana, serta semua pihak yang telah membantu dalam penyelesaian penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Ali WN, Yamlean VYP, Kojong SN. 2015. Pengaruh Perbedaan Tipe Basis Terhadap Sifat Fisik Sediaan Salep Ekstrak Etanol Daun Tapak Kuda (*Ipomoea pes-caprae* (L.) Sweet). *Pharmacon* 4(3): 110-116.
- Dashputre NL, Naikwade NS. 2010. Preliminary Immunomodulator Activity of Aqueous and Ethanoli leaves extract of *Oimum basilum* Linn in Mice. *International J Pharm Tech Res* 2: 1342-1349.
- Dheer R, Bhatnagar P. 2010. A Study of the Antidiabetic Activity of *Barleria prionitis* Linn. *Indian Journal of Pharmacology* 42(5): 70-73.
- Enoch S, Leaper DJ. 2008. Basic science of wound healing. *Surgery (Oxford)* 26(2): 31-37.

- Febrina M, Sari SF. 2019. Pengaruh Pemberian Infusa Daun Kersen (*Muntingia calabura* L.) Terhadap Kadar Glukosa Darah Mencit Putih (*Mus musculus*) yang Diberi Beban Glukosa. *Jurnal Penelitian Farmasi Indonesia* 8(2): 60-66.
- Frisca F, Sardjono CT, Sandra F. 2009. Angiogenesis: patofisiologi dan aplikasi klinis. *Maranatha Journal of Medicine and Health* 8(2): 174-188.
- 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 Ibnu Sina* 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. 2009. Pengaruh Ekstrak Daun Kersen (*Muntingia calabura* L.) Terhadap Derajat Eritema pada Proses Inflamasi Marmut (*Cavia porcellus*) dengan Luka Bakar Derajat II Dangkal. *Jurnal Ilmu Keperawatan* 1(2): 157-161.
- Isnarianti R, Ivan A, Wahyudi, Rini M, Puspita, 2013. *Muntingia calabura* L. Leaves Extract Inhibits Glucosyltransferase Activity of *Streptococcus mutans*. *J Dent Indonesia* 20(3): 59-63.
- Kiernan JA. 1990. *Histology and Histochemical Methods: teory and practice*. 2nd Ed. Oxford. Pergamon Press.
- Kobori M, Masumoto S, Akimoto Y, Oike H. 2011. Chronic Dietary Intake of Quercetin Alleviates Hepatic Fat Accumulation Associated with Consumption of a Western-Style Diet in C57/BL6J Mice. *Molecular Nutrition and Food Research* 55(4): 530-540.
- Kwon O, Eck P, Chen S, Corpe CP, Lee J, Kruhlak M, Levine M. 2006. Inhibition of The Intestinal Glucose Transporter GLUT2 by Flavonoids. *The Federation of American Societies for Experimental Biology Journal* 21(2): 366-77.
- Leung PC. 2007. Diabetic Foot Ulcers, A Comprehensive Review. *The Surgeon* 5: 219-231.
- Murti DA. 2017. Efektifitas Salep Getah Jarak Pagar (*Jatropha curcas* L) pada Fase Epitelisasi Penyembuhan Luka Sayat Kulit Mencit (*Mus musculus*) dengan Pewarnaan Masson Trichrome. *Jurnal Ilmiah Mahasiswa Veteriner* 1(3): 465-472.
- Nanda Y, Salim MN, Iskandar CD. 2017. Histopatologi Kulit Mencit (*Mus Musculus*) Fase Remodeling Pada Penyembuhan Lukoa Sayat Dengan Salep Getah Jarak Pagar (*Jatropha Curcas Linn*). *Jurnal Ilmiah Mahasiswa Veteriner* 1(4): 780-787.
- Nugroho B.A., Puwaningsih E. Pengaruh diet ekstrak rumput laut (*Eucheuma sp.*) terhadap kadar glukosa darah tikus putih (*Rattus norvegicus*) hiperglikemik. *Media Medika Indonesia* 39(3): 154-60.
- Pramono WB, Leksana E, Satoto HH. 2016. Pengaruh Pemberian Ropivakain Infiltrasi Terhadap Tampilan Kolagen Di Sekitar Luka Insisi pada Tikus Wistar. *Jurnal Anestesiologi Indonesia* 8(1): 1-10.
- Rachmanita RT, Primarizky H, Fikri F, Setiawan B, Agustono B, Saputro AL. 2019. Efektivitas Ekstrak Daun Afrika (*Vernonia amygdalina*) Secara Topikal Terhadap Kepadatan Kolagen dalam Penyembuhan Luka Insisi pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*). *Jurnal Medik Veteriner* 2(1): 36-41.

- Rupina W, Trianto HF, Fitrianingrum I. 2016. Efek Salep Ekstrak Etanol 70% Daun Karamunting Terhadap Reepitelisasi Luka Insisi Kulit Tikus Wistar. *eJournal Kedokteran Indonesia* 4(1): 26-30.
- Wardani IGA AK. 2020. Efektivitas Pemberian Gel Ekstrak Etanol Bunga Kecombrang (*Etilingera elatior*) Terhadap Penyembuhan Luka Bakar Derajat IIA pada Mencit Putih (*Mus musculus* L.). *Jurnal Ilmiah Medicamento* 6(2): 72-78.
- Zainuri M, Wanandi SI. 2012. Aktifitas Spesifik *Manganese Superoxide Dismutase* (MnSOD) dan Katalase Pada Hati Tikus Yang Diinduksi Hipoksia Sistemik: Hubungannya Dengan Kerusakan Oksidatif. *Media Litbang Kesehatan* 22(2): 87-92.