

UJI KEEFEKTIFAN SEDIAAN SALEP EKSTRAK DAUN *Crescentia cujete* TERHADAP LUKA SAYAT TIKUS (*Rattus norvegicus*)

A Previanda, D R Indriyanti, P Widiyaningrum, N Subekti

Jurusan Biologi, FMIPA, Universitas Negeri Semarang
Jl. Raya Sekaran, Gunungpati, Semarang 50229.

*Email: previ.arditama@students.unnes.ac.id

Abstrak

Daun *Crescentia cujete* merupakan tanaman yang berpotensi membantu proses penyembuhan luka. Ekstrak daun *C.cujete* mengandung saponin, flavonoid, alkaloid, tannin, dan steroid. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis pengaruh pemberian ekstrak daun *C.cujete* dengan sediaan salep terhadap keefektifan proses penyembuhan luka sayat insisi (*Rattus norvegicus*) Wistar. Penelitian ini menggunakan Rancangan Acak Lengkap (RAL) dengan post test, sebanyak 25 (*R.norvegicus*) wistar disayat dan dikelompokkan menjadi 5 kelompok perlakuan yaitu K- (pure Vaseline), K+ (povidon iodine), KP1 (salep ekstrak daun *C.cujete* 3%), KP2 (salep ekstrak daun *C.cujete* 6%), dan KP3 (salep ekstrak daun *C.cujete* 9%). Pengamatan proses penyembuhan luka dilakukan menggunakan penilaian skala REEDA serta dilakukan pengukuran panjang luka, pengamatan dan pengukuran dilakukan selama 13 hari. Hasil penelitian menunjukkan bahwa sediaan salep daun *C.cujete* efektif membantu proses penyembuhan luka sayat (*R.norvegicus*) wistar. Dosis salep yang paling efektif terdapat pada konsentrasi 6%. Hasil penelitian ini dapat dijadikan informasi penting mengenai potensi ekstrak daun *C.cujete* dalam membantu mempercepat penyembuhan luka sayat.

Kata kunci: *Crescentia cujete*, insisi, luka, penyembuhan, salep.

Abstract

Crescentia cujete leaf is a plant that helps the wound healing process. *C.cujete* leaf extract contains saponins, flavonoids, alkaloids, tannins, and steroids. This study aims to analyze the effect of giving *C.cujete* leaf extract with ointment preparations on the effectiveness of the healing process of the Wistar incision (*Rattus norvegicus*). This study used a completely randomized design (CRD) with a post-test of 25 (*R.norvegicus*) Wistar slashed and collapsed into 5 treatment groups, namely K- (pure Vaseline), K+ (povidone-iodine), KP1 (3% *C.cujete* leaf extract ointment), KP2 (*C.cujete* leaf extract ointment 6%), and KP3 (*C.cujete* leaf extract ointment 9%). The wound healing process was carried out using the REEDA scale assessment and measuring the length of the wound, observations and measurements were carried out for 13 days. The results showed that the *C.cujete* leaf ointment was effective in helping the healing process of Wistar (*R. norvegicus*) wound. The most effective dosage of the ointment lies in the concentration of 6%. The results of this study can be used as important information about the potential of *C.cujete* leaf extract in helping accelerate the healing of wound.

Keywords: *Crescentia cujete*, incision, wound, healing, ointment.

1. PENDAHULUAN

Aktivitas sehari-hari dapat berpotensi menimbulkan resiko, terutama ketika berhubungan dengan benda tajam, salah satu resiko yang sering terjadi adalah terjadi luka karena goresan benda tajam. Goresan benda tajam menyebabkan terjadinya luka sayat. Selain itu luka sayat juga dapat terjadi karena disengaja seperti pada proses operasi. Luka sayat perlu dilakukan perawatan untuk mencegah kondisi luka semakin memburuk. Pengobatan yang umum digunakan menggunakan obat kimia povidon iodine sebagai antiseptik, povidon iodine berperan sebagai antiseptik mencegah kontaminasi luka, namun penggunaan povidon iodine 10% justru dapat menyebabkan iritasi serta menghambat dalam penyembuhan luka sayat (Putri, 2015 & Katzung, 2014). Penyembuhan luka sayat proses yang kompleks untuk memperbaiki kerusakan jaringan pada kulit, proses penyembuhan luka secara fisiologis terjadi dalam beberapa fase yaitu fase hemostasis, fase inflamasi, fase proliferasi, fase remodeling (Rodrigues, 2019).

Crescentia cujete merupakan salah satu jenis tanaman yang mudah ditemukan di daerah beriklim tropis. Tanaman *C.cujete* sering digunakan sebagai obat tradisional diantaranya sebagai obat luka, sakit perut, asma, masuk angin, serta diabetes (Atmodjo, 2019). Kandungan senyawa metabolit *C.cujete* berupa saponin, flavonoid, alkaloid, tannin, dan steroid (Hasanah, 2018). Penelitian Kusuma, (2014) melakukan pengujian ekstrak daun *C.cujete* dalam mempercepat penghentian pendarahan pada luka. Sostales, (2016) juga melakukan pengujian terhadap aktifitas anti inflamasi ekstrak daun *C.cujete* pada luka, dari penelitian sebelumnya maka dilakukan uji lanjut pada penelitian ini untuk mengetahui keefektifan penggunaan ekstrak daun *C.cujete* pada sediaan salep untuk membantu mempercepat proses penyembuhan luka sayat pada *R.norvegicus* wistar.

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis pengaruh pemberian ekstrak daun *C.cujete* dengan sediaan salep terhadap keefektifan proses penyembuhan luka sayat insisi *Rattus norvegicus* Wistar. Pengamatan dilakukan secara makroskopis terhadap fase penyembuhan luka dengan penilaian keparahan trauma luka, diantaranya untuk menilai kondisi inflamasi, serta mengetahui proses penyembuhan jaringan luka menggunakan skala REEDA (Devandra, 2015). Hasil dari penelitian ini dapat dijadikan informasi penting mengenai potensi ekstrak daun *C.cujete* untuk membantu mempercepat penyembuhan luka sayat.

2. METODE

Penelitian ini merupakan uji eksperimental dilakukan di laboratorium menggunakan Rancangan Acak Lengkap (RAL) dengan 5 kelompok perlakuan yaitu kontrol negatif dengan Vaseline, kontrol positif dengan salep povidon iodine, perlakuan 1 dengan salep ekstrak *C.cujete* 3%, perlakuan 2 dengan salep ekstrak *C.cujete* 6%, dan perlakuan 3 dengan salep ekstrak *C.cujete* 9%. Hasil data penilaian skala REEDA dianalisis deskriptif untuk mengetahui perkembangan proses penyembuhan luka, sedangkan data panjang luka dilakukan analisis kuantitatif untuk mengetahui efektivitas dosis sediaan salep *C.cujete*.

2.1 Metode Pembuatan Sediaan Salep

Daun *Crescentia cujete* diambil langsung dari Kawasan FMIPA Universitas Negeri Semarang, dengan memilih daun yang hijau dan sehat dengan panjang 10-15cm, daun dicuci bersih dan diblender hingga menjadi simplisia. Simplisia daun *C.cujete* dimaserasi menggunakan etanol 96% selama 3 hari, hari pertama dilarutkan dengan perbandingan serbuk dan etanol 1:3, pada hari kedua dan ketiga menggunakan perbandingan 1:2 sambil sesekali diaduk. Setelah 3 hari perendaman, disaring dengan kertas saring dan diuapkan dengan rotary evaporator pada suhu 60°C, hasil berupa ekstrak kental daun *C.cujete*. Ekstrak tersebut dicampurkan dengan pure Vaseline agar menjadi sediaan salep ekstrak daun *C.cujete* dengan variasi konsentrasi ekstrak daun (*C.cujete*) 3%, 6%, dan 9%, pada konsentrasi salep *C.cujete* 3% menggunakan ekstrak *C.cujete* sebanyak 0,3 gr ditambah dengan 9,7 gr pure Vaseline, pada salep *C.cujete* 6% menggunakan ekstrak *C.cujete* sebanyak 0,6 gr ditambah dengan 9,4 gr pure Vaseline, dan pada salep 9% menggunakan ekstrak *C.cujete* sebanyak 0,9 gr ditambah dengan 9,1 gr pure vaseline.

2.2 Metode Pembuatan Luka Sayat

Pembuatan luka sayat. *R.norvegicus* wistar diawali dengan anestesi pada bagian paha menggunakan ketamine kemudian dilakukan pencukuran rambut pada bagian punggung, Area punggung setelah dicukur diolesi menggunakan alcohol swab, kemudian dibuat insisi menggunakan scalpel steril. Insisi dilakukan dengan sudut kemiringan scalpel 30-40 derajat dengan kulit, insisi dilakukan dengan menarik scalpel ke arah ekor, luka insisi dibuat sepanjang 1,5cm dengan kedalam 0,2cm atau sampai pada bagian subkutan. Setelah tersayat darah diusap dengan tissue kering steril secara perlahan, luka yang sudah tidak mengeluarkan darah diberikan terapi pengobatan dengan sediaan topikal salep sesuai dengan masing-masing kelompok perlakuan, pemberian dilanjutkan selama 13 hari (Divadi, 2015) & (Qomariah, 2014).

2.3 Metode Pengamatan Proses Penyembuhan Luka Sayat

Proses penyembuhan luka sayat dengan mengamati kondisi luka secara makroskopis menggunakan penilaian skala REEDA untuk mengetahui fase proses penyembuhan luka sayat, Penilaian skala REEDA meliputi *redness* (kemerahan), *edema* (pembengkakan), *ecchymosis* (perdarahan bawah dibawah kulit), *discharge* (pengeluaran cairan dari luka), *approximation* (pendekatan antar tepi luka), masing-masing kategori ini mempunyai nilai 0-3, sehingga total

skoring menghasilkan nilai tertinggi 15 yang artinya penyembuhan luka buruk, serta nilai paling rendah 0 yang artinya penyembuhan paling baik (Alvarenga dkk, 2015), selain itu juga dilakukan pengukuran panjang luka sayat menggunakan jangka sorong. Pengamatan dilakukan tiap 2 hari selama 13 hari, apabila nilai skoring REEDA telah bernilai 0 maka pengukuran panjang luka juga bernilai 0.

4. HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil pengamatan proses penyembuhan luka

Pengamatan proses penyembuhan luka dilakukan menggunakan skala REEDA. Hasil pengamatan pada tabel 1 berikut:

Tabel 2. Nilai rerata Skoring REEDA Terhadap Luka Sayat *R.norvegicus*

Kelompok	Perlakuan	Rata-Rata Skoring REEDA (hari ke)							
		1	3	5	7	9	11	13	
K-	Vaseline	11,2	7,2	7,6	6,8	7	6,2	4,2	
K+	Povidon iodine	10,6	6,6	6,8	4,6	2,2	1,5	0	
KP 1	Salep <i>C.cujete</i> 3%	10,2	8,2	6,6	6,4	6	4,6	3,4	
KP 2	Salep <i>C.cujete</i> 6%	10,4	8,6	6,2	4,2	1,4	0,4	0	
KP 3	Salep <i>C.cujete</i> 9%	10,2	8,8	7,8	2,8	0,8	0	0	

Hasil pengamatan pada hari pertama menunjukkan terjadinya proses awal penyembuhan luka dengan kondisi luka tampak indikator perdarahan bawah kulit ditandai dengan warna merah ditepi luka (*ecchymosis*), perdarahan (purulent), bagian luka masih terbuka, serta tampak inflamasi yang ditandai oleh kemerahan dan edema. Fase inflamasi bertujuan mencegah infeksi pada luka (Sjamsuhidajat, 2010). Proses inflamasi akan langsung terjadi setelah adanya luka untuk menghentikan perdarahan dan makrofag akan keluar untuk memfagositosis patogen yang masuk kedalam luka, fase ini dapat berlangsung hingga hari ke 3-4 (Nugraha dkk, 2016). Hasil pengamatan pada hari ketiga menunjukkan kondisi luka mulai tampak pengurangan nilai skoring REEDA terutama indikator inflamasi, dari data pengamatan didapatkan bahwa nilai pengamatan skoring REEDA paling rendah terdapat pada penggunaan povidon iodine dibanding perlakuan yang lainnya hal tersebut terjadi karena K+ (povidon iodine) merupakan obat jenis antiseptic yang menghambat dan membunuh mikroba sehingga mengurangi inflamasi pada luka.

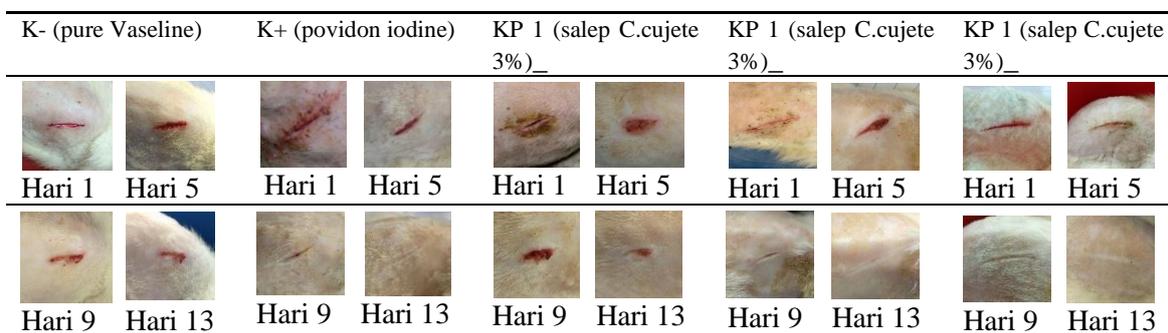
Penurunan rerata skoring REEDA terjadi pada hari kelima dibandingkan hari ke-3, pada sediaan *C.cujete* 6% memiliki selisih nilai 1,8 pada *C.cujete* 3% memiliki selisih 1,6 dan terakhir pada *C.cujete* 9% memiliki selisih nilai 1. Pengurangan skoring REEDA terdapat pada indikator approximation, pada fase ini tampak terjadi fase proliferasi untuk pembentukan jaringan granulasi yang terlihat dari penumpukan jaringan pada permukaan luka seperti pada Gambar 4.1. Suplai nutrisi dan oksigen untuk jaringan granulasi diperoleh dari pembuluh darah baru (angiogenesis), proses angiogenesis terjadi pada akhir inflamasi dan terus berlangsung hingga proses proliferasi (Kalangi, 2013 & Nugraha dkk, 2016). Proses angiogenesis menghasilkan penumpukan pembuluh darah baru sehingga pada setiap perlakuan tampak adanya kemerahan di sekitar area luka. Salah satu senyawa metabolit daun *C.cujete* yang diduga membantu dalam proses angiogenesis yaitu tannin, tannin dapat membantu menstimulasi *Vascular endothelial growth factor A* (VEGFA) yang merupakan mediator utama proses angiogenesis (Li dkk, 2011). Bersamaan dengan proses angiogenesis akan terjadi pembentukan jaringan granulasi yang terdiri oleh kapiler baru, kolagen dan fibroblast. Komponen sel utama yang berperan dalam pembentukan jaringan granulasi adalah fibroblast, jumlah fibroblast dipengaruhi oleh *Transforming growth factor-β* TGF-β (Gallar dkk, 2011). Kandungan saponin ekstrak daun *C.cujete* diduga dapat memicu *Transforming Growth Factor-β* (TGF-β), saponin akan meningkatkan kemampuan reseptor TGF-β untuk berikatan dengan TGF-β yang lain sehingga semakin banyak TGF-β yang teraktivasi, hal tersebut menyebabkan semakin banyaknya jumlah fibroblast yang masuk kedalam luka, fibroblast akan berproliferasi untuk menghasilkan kolagen yang akan mempercepat penyembuhan luka (Kim,

2011). Pada hari kelima perlakuan salep *C.cujete* 6% dan salep *C.cujete* 9% menunjukkan mulai terbentuk jaringan granulasi yang mengisi bagian luka.

Jaringan granulasi pada hari ketujuh untuk perlakuan salep *C.cujete* 6% dan 9% semakin terlihat jelas mengisi bagian luka, selain itu dari hasil pengamatan skoring REEDA didapatkan nilai dibawah 5, penurunan nilai skoring REDDA secara signifikan tampak pada indikator *redness*, *edema*, dan *ecchymosis*. Hal tersebut menunjukkan bahwa telah berakhirnya fase inflamasi sehingga ciri-ciri peradangan pada luka telah berkurang serta mengindikasikan bahwa mulai berkurangnya proses angiogenesis. Kondisi tersebut membuktikan bahwa penggunaan ekstrak *C.cujete* 6%, dan ekstrak *C.cujete* 9% dapat membantu mempercepat fase inflamasi, dibandingkan penggunaan kontrol negatif pure vaseline yang masih terlihat tanda inflamasi. Percepatan fase inflamasi diduga disebabkan karena senyawa metabolit flavonoid ekstrak daun *C.cujete*. Flavonoid berperan dalam mengurangi peradangan dengan mekanisme penghambatan migrasi sel neutrophil (Hamid, 2010). Sejalan dengan Sostales, (2016) sediaan krim ekstrak *C.cujete* pada konsentrasi 2,5% berperan sebagai anti-inflamasi dengan pengamatan terhadap jumlah neutrophil dan ekspresi *siklooksigenase* dua.

Penggunaan ekstrak *C.cujete* 6% dan ekstrak *C.cujete* 9% di hari kesembilan menunjukkan kondisi luka yang semakin tertutup serta sudah tidak terlihat adanya jaringan parut, seperti pada Gambar 4.1. Hal tersebut menunjukkan bahwa telah terjadi penurunan jaringan granulasi dan proses penyembuhan luka mencapai fase akhir proliferasi, luka akan mengalami kontraksi dari tepian luka menuju kearah tengah yang dipicu oleh sel miofibroblas, sel tersebut terdiri dari aktin dan myosin sehingga merekatkan luka (Maryuni, 2015). Penggunaan povidon iodine 10% menunjukkan bahwa masih terdapat sisa jaringan granulasi pada luka, hal tersebut disebabkan karena povidon iodine memiliki sifat toksik pada fibroblast dan leukosit yang menghambat migrasi neutrophil sehingga mengakibatkan penyembuhan luka lebih lambat terutama pada fase proliferasi (Danarti, 2014).

Ketiga perlakuan povidon iodine, salep *C.cujete* 6%, dan salep *C.cujete* 9% pada hari ke sebelas menunjukkan nilai skoring REDDA telah berkurang, sehingga menunjukkan kondisi luka yang semakin membaik, indikator pengamatan yang tersisa hanya *approximation*, sehingga proses penyembuhan luka sudah hampir menutup sempurna, untuk selanjutnya akan memasuki fase remodeling atau maturase dari jaringan luka. Pada hari ketiga belas kondisi luka sudah menutup sempurna, namun masih tampak perbedaan warna kulit dibandingkan dengan warna kulit disekitarnya proses ini memasuki fase remodeling yang dapat berlangsung hingga hari ke 21 (Nugraha *dkk*, 2016) . Hasil pada kontrol negatif pure Vaseline pada hari kesebelas dan tigabelas menunjukkan nilai skoring REDDA masih bernilai lebih dari 5 yang berarti penyembuhan luka kurang baik, hal tersebut menunjukkan bahwa pure Vaseline tidak mempengaruhi penyembuhan luka, namun tetap terjadi penyembuhan luka yang terlihat dari penurunan nilai rerata skoring REDDA hal tersebut diduga disebabkan karena *self healing* dari hewan tersebut (Putriantina, 2019).



Gambar 4.1 Perkembangan penyembuhan luka sayat *R.norvegicus* tiap perlakuan

4.2 Pengukuran Panjang Penyembuhan Luka

Pengukuran panjang luka sayat diperoleh data sebagai berikut :

Tabel 3. Hasil Rerata Uji LSD Panjang Penyembuhan Luka Sayat *R.norvegicus* Selama 13 hari.

Kelompok	Perlakuan	Rerata±Std.Deviasi
K-	Vaseline	11,25±1,67 ^b
K+	Povidon iodine	7,49±0,95 ^a
K1	<i>C.cujete</i> 3%	9,36±1,71 ^b
K2	<i>C.cujete</i> 6%	6,61±0,50 ^{ac}
K3	<i>C.cujete</i> 9%	5,90±0,51 ^c

Hasil rata-rata panjang luka menunjukkan bahwa rerata panjang luka terendah ada pada sediaan salep 9% dengan nilai 5,90 mm selanjutnya pada sediaan salep 6% dengan nilai 6,61 mm, dan yang terakhir pada penggunaan povidon iodine dengan nilai 7,49 mm. Rerata ketiga nilai perlakuan tersebut menunjukkan bahwa ketiga sediaan tersebut membantu proses penyembuhan luka, dibandingkan dengan kontrol negatif pure Vaseline serta sediaan *C.cujete* 3%.

Pada sediaan pure Vaseline menunjukkan nilai 11,25 mm yang berarti bahwa penggunaan pure Vaseline tidak mempengaruhi dalam proses penyembuhan luka. Sejalan dengan Senja (2017) diperoleh bahwa pengobatan luka sayat dengan pure vaseline tidak memberikan efek penyembuhan yang berarti, karena hanya bersifat menutupi bagian luar luka agar tidak terkontaminasi mikroorganisme serta menjaga kelembapan kulit, selain itu pure vaseline tidak memiliki kandungan metabolit yang membantu proses penyembuhan luka.

Nilai rerata panjang luka sediaan salep ekstrak *C.cujete* 3% bernilai 9,38cm yang berarti bahwa salpe ekstrak *C.cujete* dosis 3% kurang efektif membantu proses penyembuhan luka dibandingkan dengan salep *C.cujete* dosis 6%, salep *C.cujete* dosis 9%, dan povidon iodine. Pada dosis sediaan *C.cujete* 3% menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna ketika dibandingkan dengan penggunaan pure Vaseline hal tersebut terjadi karena pada konsentrasi 3% kandungan senyawa metabolit belum mampu membantu proses penyembuhan luka.

Data rerata panjang penyembuhan luka selanjutnya dilakukan uji Normalitas menggunakan *Sphiro Wilk* sehingga di dapatkan rata-rata panjang penyembuhan luka berdistribusi normal ($p>0,05$). Data diuji homogenitasnya dengan Levene test, hasil yang didapatkan variasi data sudah sama atau homogen ($p>0,05$). Nilai yang didapatkan dari uji normalitas dan uji homogenitas memenuhi persyaratan uji One Way Anova. Uji One Way Anova mendapatkan hasil $p=0,000$ ($p<0,05$), yang artinya bahwa terdapat perbedaan signifikan dari setiap kelompok perlakuan atau membuktikan bahwa terdapat efek biologis penggunaan sediaan salep ekstrak daun *C.cujete* terhadap penyembuhan luka sayat tikus. Untuk mengetahui dosis yang paling efektif membantu penyembuhan luka sayat dilakukan dengan uji *Post Hoc* dengan LSD.

Hasil uji LSD memperlihatkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan antara penggunaan povidon iodine, ekstrak 6%, ekstrak 9% dibandingkan dengan pure Vaseline dan ekstrak 3%. Namun hasil uji pada ekstrak 6% dengan ekstrak 9% menunjukkan hasil uji LSD tidak berbeda signifikan. Berdasarkan analisis tersebut maka hasil pengujian ekstrak daun *C.cujete* pada penyembuhan luka sayat tikus didapatkan dosis yang paling optimum membantu penyembuhan luka terdapat pada dosis 6%.

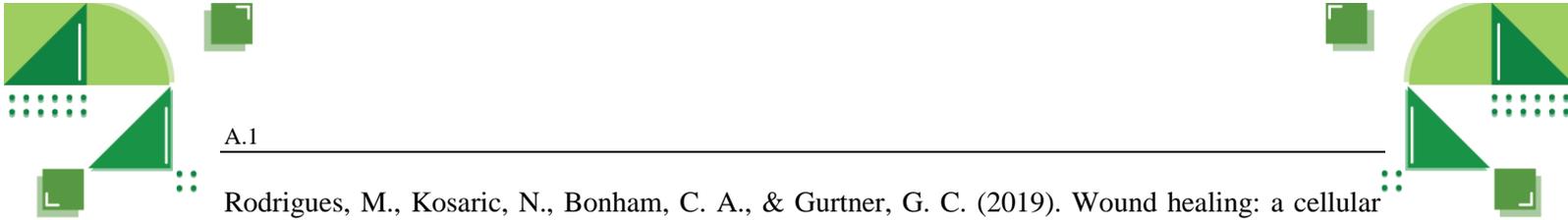
Penelitian sebelumnya menggunakan daun *C.cujete* sebagai anti inflamasi Sostales (2016) dan mempercepat penghentian pendarahan pada luka oleh Kusuma *et al* (2014), serta pada penelitian Eriadi *et al* (2015) menggunakan ekstrak daun Binahong (*Anredera cordifolia*) terhadap penyembuhan luka sayat tikus dalam sediaan salep dengan variasi konsentrasi 5%, 10%, dan 15% menggunakan basis salep berupa pure vaseline dan adeps lanae diperoleh dosis efektif pada konsentrasi 15% sedangkan pada penelitian ini menggunakan variasi ekstrak *C.cujete* 3%, 6%, dan 9% menggunakan basis salep pure Vaseline diperoleh dosis optimum konsentrasi *C.cujete* pada 6%. Hasil penelitian ini dapat dijadikan informasi penting mengenai potensi ekstrak daun *C.cujete* dalam membantu mempercepat penyembuhan luka sayat.

5. SIMPULAN

Salep ekstrak daun *C.cujete* (*C. cujete*) dapat mempercepat fase inflamasi dan fase proliferasi sehingga mempercepat waktu proses penyembuhan luka sayat tikus *R.norvegicus* wistar. Pemberian ekstrak daun *C.cujete* terbukti mempercepat proses penyembuhan luka sayat dengan dosis efektif sediaan salep *C.cujete* pada dosis 6%.

DAFTAR PUSTAKA

- Alvarenga, M. B., Francisco, A. A., Oliveira, S. M. J. V. De, Silva, F. M. B. Da, Shimoda, G. T., & Damiani, L. P. (2015). Episiotomy Healing Assessment: Redness, Oedema, Ecchymosis, Discharge, Approximation (REEDA) Scale Reliability. *Journal of Nursin Latin America*, 23(1), 162–168.
- Atmodjo, K. (2019). Keragaman dan Pemanfaatan Tumbuhan Berenuk (*Crescentia cujete L*) di Daerah Istimewa Yogyakarta. *Biota: Jurnal Ilmiah Ilmu-Ilmu Hayati*, 4(3), 116-123.
- Danarti, R., Suswardana, A. B., & Wirohadidjojo, W. (2014). The effect *povidone-iodine* on the wound healing process: A study on fibroblast populated collagen lattice (FPCL) model. *J Med Sci*, 46(3), 103-107.
- Devandra, B N., Seema K A., Kamappa KA,. (2015). 'Episotomy Wound Haematoma: Reconition, Management And Healing Assesment By REEDA Scale In Postpartum Period'. *IOSR JDMS* : 14 (9).
- Eriadi, Aried., Helmi Arifin., Zet Rizal., Barmitoni. (2015). Pengaruh Ekstrak Etanol Daun Binahong (*Anedera cordifolia* (Tenore) Steen) Terhadap Penyembuhan Luka Sayat Pada Tikus Putih Jantan. *Jurnal Farmasi Higea*. Vol. 7, No. 2.
- Gallar, J., Pozo, M. A., Rebollo, I., & Belmonte, C. (2011). Effects of *Capsaicin* on corneal wound healing. *Investigative ophthalmology & visual science*, 31(10), 1968-1974.
- Hamid, A. A., Aiyelaagbe, O. O., Usman, L. A., Ameen, O. M. & Lawal, A. (2010). Antioxidant : Its Medical and Pharmacological Applications. *African Journal of Pure and Applied Chemistry*, 4(8): 142-151.
- Hasanah, U., Rosdiana, D., Syaefudin. (2017). Antibacterial Activity of Ethanol Extract from Stem Bark and Leaves of Berenuk (*Crescentia cujete L.*), *Current Biochemistry*, 4(1), 1-14. ISSN 2355-7877.
- Kalangi, S.J.R. (2013). Histofisiologi Kulit. *Jurnal Biomedik (JBM) Universitas Sam Ratulangi*. 5(3).
- Katzung, (2014). Obat Antimikroba; Disinfektan, Antiseptik & Sterilan. *Farmakologi Dasar & Klinik*. Edisi Keduabelas. Hal.1009-1018.
- Kim, Y. S., Cho, I. H., Jeong, M. J., Jeong, S. J., Nah, S. Y., Cho, Y. S., Kim, S. H., Go, A., Kim, S. E., Kang, S. S., Moon, C. J., Kim, J. C., Kim, S. H., & Bae, C. S. (2011). Therapeutic effect of total ginseng saponin on skin wound healing. *Journal of ginseng research*, 35(3), 360–367.
- Kusuma, A., Sulisty, A., Susanti, S., & Sabikis, S. (2014). Aktivitas Penghentian Pendarahan Luar Ekstrak Etanol Daun Berenuk (*Crescentia cujete L*) Secara In-Vivo. *Pharmaceutical Sciences And Research (PSR)*, 1(2), 134-140.
- Li, K., Diao, Y., Zhang, H., Wang, S., Zhang, Z., Yu, B., Huang, S., & Yang, H. (2011). Tanin extracts from immature fruits of *Terminalia chebula* Fructus Retz. promote cutaneous wound healing in rats. *BMC complementary and alternative medicine*, 11, 86.
- Maryuni, A., (2015), Perawatan Luka Modern (Modern Wound Care) Terkini Dan Terlengkap, Jakarta : EGC.
- Nugraha, Patimah, K., (2016), Rencana Asuhan Keperawatan Medikal Bedah Diagnosis Nanda -I 2015-2017 Intervensi NIC dan Hasil NOC, Jakarta: EGC.
- Senja, R. Y., Indriaty, N. R., & Setyaningsih, I. (2017). Uji Efektivitas Salep Ekstrak Daun Mengkudu (*Morinda citrifolia L.*) terhadap Luka Sayat Pada Kelinci Jantan (*Oryctolagus cuniculus*). *Medical Sains: Jurnal Ilmiah Kefarmasian*, 1(2), 100-107.
- Sostales, Dui. (2016). Uji Efek Antiinflamasi Topikal Ekstrak Etanol Daun *C.cujete* (*Crescentia cujete* Linn) Terhadap Jumlah Neutrofil dan Ekspresi Siklooksigenase 2 pada Mencit Terinduksi Karagenin. *Thesis Fakultas Farmasi, Universitas Sanata Dharma*. Yogyakarta.
- Putri, S. A. (2014). Efek Ekstrak Etanol Daun Cocor Bebek (*Kalanchoe pinnata* [Lam] Pers.) terhadap Waktu Penyembuhan Luka Sayat pada Tikus putih Jantan Galur Wistar (*Doctoral dissertation, Thesis Fakultas Kedokteran (UNISBA)*).
- Putriani, R., Triakoso, N., Yunita, M. N., Yudaniyanti, I. S., Hamid, I. S., & Fikri, F. (2019). Efektivitas Ekstrak Daun Afrika (*Vernonia amygdalina*) Secara Topikal Untuk Reepitelisasi Penyembuhan Luka Insisi Pada Tikus Putih (*Rattus novergicus*). *J Med Vet*, 2(1).



A.1

Rodrigues, M., Kosaric, N., Bonham, C. A., & Gurtner, G. C. (2019). Wound healing: a cellular perspective. *Physiological reviews*, 99(1), 665-706.