

**PERBAIKAN KERUSAKAN MIKROSKOPIS LUKA SAYAT MENCIT
(*Mus musculus* L.) HIPERGLIKEMIA TERINFEKSI *Escherichia coli*
SETELAH PEMBERIAN SALEP EKSTRAK ETANOL DAUN KERSEN
(*Muntingia calabura* L.)**

(Skripsi)

Evita Wulandari

2017021023



**PROGRAM STUDI BIOLOGI
JURUSAN BIOLOGI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS LAMPUNG
2024**

ABSTRAK

PERBAIKAN KERUSAKAN MIKROSKOPIS LUKA SAYAT MENCIT (*Mus musculus L.*) HIPERGLIKEMIA TERINFEKSI *Escherichia coli* SETELAH PEMBERIAN SALEP EKSTRAK ETANOL DAUN KERSEN (*Muntingia calabura L.*)

Oleh

EVITA WULANDARI

Luka adalah keadaan terputusnya jaringan akibat substansi jaringan yang rusak atau hilang sehingga menyebabkan kerusakan fungsi perlindungan kulit dan kerusakan pada jaringan lainnya yang berhubungan dengan kulit. Daun kersen teridentifikasi mengandung senyawa metabolit sekunder seperti flavonoid, fenol, saponin, alkaloid, tanin, dan triterpenoid dengan aktivitas farmakologis berupa antioksidan, anti-inflamasi, antibakteri, antidiabetes dan sitotoksik. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui efektivitas dari pemberian salep ekstrak etanol daun kersen (*Muntingia calabura L.*) terhadap perbaikan kerusakan luka saat mencit (*Mus musculus L.*) hiperglikemia terinfeksi *Escherichia coli*. Penelitian ini menggunakan Rancangan Acak Lengkap dengan 6 perlakuan dan 5 kali pengulangan yang terdiri dari kontrol normal (K0), kontrol negatif (K-), perlakuan salep ekstrak etanol daun kersen diberikan dengan konsentrasi 10% (P1), 30% (P2), 50% (P3), dan 70% (P4). Didapatkan hasil pada perlakuan P4 memiliki nilai signifikansi ($p=0,347$ ($p<0.05$)). Hal ini dikarenakan P4 mengandung 70% ekstrak etanol daun kersen, sehingga kandungan metabolit sekundernya pun lebih banyak dibandingkan perlakuan lainnya. Senyawa metabolit sekunder inilah yang mempercepat penyembuhan luka dengan mengstimulasi pembentukan protein faktor (PDGF, VEGF, FGFs, TGF- β , Collagen-1, dan Protein p-Akt p-Erk) dan produksi serta migrasi fibroblast. Kesimpulan dari penelitian ini adalah salep ekstrak etanol daun kersen 70% memiliki efektivitas tertinggi dalam perbaikan kerusakan luka sayat mencit hiperglikemia terinfeksi *Escherichia coli*.

Kata Kunci : Luka Sayat, Hiperglikemia, Infeksi, *Escherichia coli*, Kersen

ABSTRACT

REPAIR OF MICROSCOPIC DAMAGE TO INCISION WOUNDS OF HYPERGLYCEMIC MICE (*Mus musculus* L.) INFECTED WITH *Escherichia coli* AFTER ALLOCATION WITH ETHANOL EXTRACT OF KERSEN (*Muntingia calabura* L.) LEAF OINTMENT.

By

EVITA WULANDARI

A wound is a state of tissue disconnection due to damaged or missing tissue substance that causes damage to the skin's protective function and damage to other tissues related to the skin. Kersen leaves are identified to contain secondary metabolite compounds such as flavonoids, phenols, saponins, alkaloids, tannins, and triterpenoids with pharmacological activities such as antioxidant, anti-inflammatory, antibacterial, antidiabetic and cytotoxic. The purpose of this study was to determine the effectiveness of the administration of Kersen leaf ethanol extract ointment (*Muntingia calabura* L.) on the repair of wound damage when mice (*Mus musculus* L.) hyperglycemia infected with *Escherichia coli*. This study used a completely randomized design with 6 treatments and 5 repetitions consisting of normal control (K0), negative control (K-), treatment of Kersen leaf ethanol extract ointment given with a concentration of 10% (P1), 30% (P2), 50% (P3), and 70% (P4). The results obtained in the P4 treatment had a significance value (p)=0.347 (p<0.05). This is because P4 contains 70% ethanol extract of kersen leaves, so the content of secondary metabolites is more than other treatments. These secondary metabolite compounds accelerate wound healing by stimulating the formation of protein factors (PDGF, VEGF, FGFs, TGF- β , Collagen-1, and p-Akt p-Erk proteins) and fibroblast production and migration. The conclusion of this study is that 70% Kersen leaf ethanol extract ointment has the highest effectiveness in repairing incision wound damage in hyperglycemia mice infected with *Escherichia coli*.

Keywords: Wound, Hyperglycemia, Infection, *Escherichia coli*, Kersen.

**PERBAIKAN KERUSAKAN MIKROSKOPIS LUKA SAYAT MENCIT
(*Mus musculus* L.) HIPERGLIKEMIA TERINFEKSI *Escherichia coli*
SETELAH PEMBERIAN SALEP EKSTRAK ETANOL DAUN KERSEN
(*Muntingia calabura* L.)**

Oleh
EVITA WULANDARI
Skripsi

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar
SARJANA SAINS

Pada
Jurusan Biologi

Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Lampung

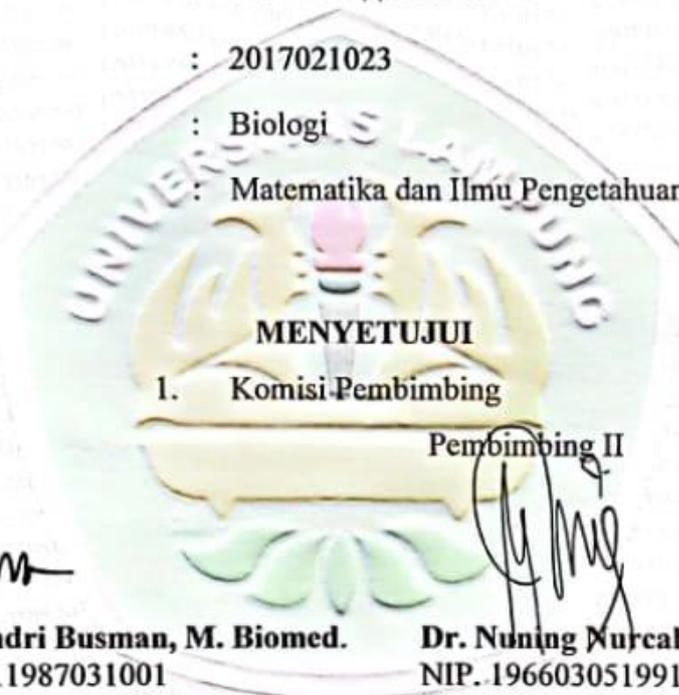


**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2024**

LEMBAR PENGESAHAN

Judul Skripsi : **PERBAIKAN KERUSAKAN MIKROSKOPIS
LUKA SAYAT MENCIT (*Mus musculus L.*)
HIPERGLIKEMIA TERINFEKSI *Escherichia coli*
SETELAH PEMBERIAN SALEP
EKSTRAK ETANOL DAUN KERSEN
(*Muntingia calabura L.*)**

Nama Mahasiswa : **Evita Wulandari**
NPM : 2017021023
Program Studi : Biologi
Fakultas : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam



Pembimbing I

Prof. Dr. Hendri Busman, M. Biomed.
NIP.195901011987031001

Pembimbing II

Dr. Nuning Nurcahyani, M.Sc.
NIP.196603051991032001

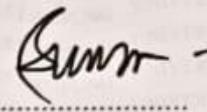
2. **Ketua Jurusan Biologi
FMIPA Unila**

Dr. Jani Master, S.Si., M.Si.
NIP.198301312008121001

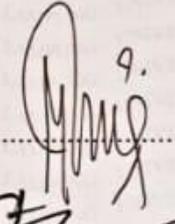
MENGESAHKAN

1. Tim Penguji

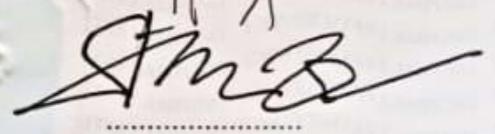
Ketua : **Prof. Dr. Hendri Busman, M.Biomed.**



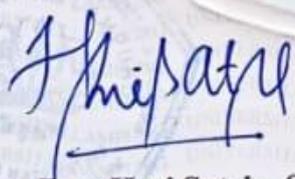
Sekretaris : **Dr. Nuning Nurcahyani, M.Sc.**



Penguji Utama : **Prof. Dr. Sutyarso, M.Biomed.**



2. Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam



Dr. Eng. Heri Satria, S.Si., M.Si.

NIP. 197110012005011002

Tanggal Lulus Ujian Skripsi : 7 Februari 2024

SURAT PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Evita Wulandari

NPM : 2017021023

Dengan ini menyatakan bahwa apa yang tertulis dalam karya ilmiah ini adalah hasil karya sendiri berdasarkan pengetahuan dan informasi yang telah saya dapatkan. Karya ilmiah ini tidak berisi material yang telah dipublikasikan sebelumnya atau dengan kata lain bukan hasil plagiat karya orang lain.

Demikian pernyataan ini saya buat dan dapat dipertanggungjawabkan. Apabila di kemudian hari terdapat kecurangan dalam karya ilmiah, maka saya siap mempertanggungjawabkannya.

Bandar Lampung, 15 Februari 2024

Yang Menyatakan



Evita Wulandari

NPM. 2017021023

RIWAYAT HIDUP



Penulis dilahirkan di Sri Basuki, pada tanggal 11 April 2002. Penulis merupakan anak kedua dari Bapak Suparlan dan Ibu Supadmi. Penulis beralamat di desa Sri Basuki, Kecamatan Batanghari, Kabupaten Lampung Timur, Provinsi Lampung.

Penulis menempuh pendidikan pertamanya di SDN 1 Sri Basuki pada tahun 2008. Kemudian melanjutkan pendidikan di SMPN 1 Batanghari pada tahun 2014. Pada tahun 2017 penulis melanjutkan pendidikannya di MAN 1 Kota

Metro. Penulis terdaftar sebagai mahasiswa Jurusan Biologi FMIPA Universitas Lampung melalui jalur Seleksi Nasional Masuk Perguruan Tinggi Negeri (SNMPTN) pada tahun 2020.

Selama menjadi mahasiswa di Jurusan Biologi FMIPA Unila, penulis pernah menjadi asisten praktikum mata kuliah Zoologi Invertebrata, Zoologi Vertebrata, Biologi Sel, Biologi Perkembangan Hewan dan Ekologi. Penulis juga aktif di berbagai organisasi kemahasiswaan diantaranya Himpunan Mahasiswa Biologi (HIMBIO) FMIPA Unila sebagai Anggota Bidang Sains dan Teknologi (SAINTEK) di tahun 2020-2021, Sekretaris Biro Kemuslimahan Rois FMIPA Unila di tahun 2021, Wakil Ketua Umum Rois FMIPA Unila tahun 2022, dan Anggota Legislatif dan Ketua Komisi I Legislasi DPM FMIPA Unila di tahun 2023.

Selain di bidang organisasi, pada tahun 2020 penulis menjadi finalis dalam kegiatan *National Business Plan Competition* Gebyar Mahasiswa Wirausaha Nasional 3 Universitas Negeri Padang. Serta menjadi narasumber dalam kegiatan Karya Wisata Ilmiah (KWI) ke XXXIII tahun 2022 dan dalam kegiatan MUSTAR x Bedah Buku Rois FMIPA tahun 2023. Penulis juga merupakan salah satu penerima Beasiswa Kartu Indonesia Pintar-Kuliah (KIP-K) Kemendikbudristek. Pada bulan Januari-Februari 2023 penulis melaksanakan Praktik Kerja Lapangan (PKL) di Balai Uji Standar Karantina Ikan, Pengendalian Mutu, dan Keamanan Hasil Perikanan (BUSKIPM), Jakarta Timur dengan judul “Deteksi Koliform, *Escherichia coli*, dan *Salmonella* spp. Pada Ikan Tongkol (*Euthynnus affinis*) Sayur Kuning di Balai Uji Standar Karantina Ikan, Pengendalian Mutu, dan Keamanan Hasil Perikanan”. Kemudian, pada bulan Juli-Agustus 2023 penulis melaksanakan Kuliah Kerja Nyata (KKN) di Desa Mekar Jaya, Kecamatan Bangun Rejo, Kabupaten Lampung Tengah, Provinsi Lampung.

MOTTO

*Tuhanmu tidak meninggalkan engkau (Muhammad) dan tidak
(pula) membencimu.*
(Q.S. Ad Dhuha: 3)

*Barangsiapa yang bertaqwa kepada Allah, niscaya diberi-Nya
kelapangan dan diberi-Nya rezeki yang tidak diduga-duga.
Siapa yang bertawakkal kepada Allah, niscaya dijamin-Nya,
sesungguhnya Allah sangat tegas dalam perintah-Nya dan
Dialah yang mentakdirkan segala sesuatu.*
(QS Al Thariq: 2-3)

*Allah tidak akan membebani seseorang
melainkan sesuai dengan kadar kesanggupannya.*
(QS Al Baqarah: 286)

*Allah SWT akan mengangkat derajat orang-orang yang
beriman diantaramu dan orang-orang yang diberi ilmu
pengetahuan beberapa derajat.*
(QS Al Mujadalah:11)

*Boleh jadi kamu membenci sesuatu, padahal ia amat baik
bagimu, dan boleh jadi (pula) kamu menyukai sesuatu, padahal
ia amat buruk bagimu; Allah mengetahui, sedang kamu tidak
mengetahui.*
(Q.S. Al-Baqarah: 216)

*Karena sesungguhnya sesudah kesulitan itu ada kemudahan,
sesungguhnya sesudah kesulitan itu ada kemudahan.*
(Q.S. Al-Insyirah: 5-6)

*Ketahuiilah bahwa kemenangan bersama kesabaran,
kelapangan bersama kesempitan, dan kesulitan bersama
kemudahan.*

(HR. Tirmidzi)

*Sesungguhnya Allah tidak mengubah keadaan sesuatu kaum
sehingga mereka mengubah keadaan yang ada pada diri
mereka sendiri. Dan apabila Allah menghendaki keburukan
terhadap sesuatu kaum, maka tak ada yang dapat menolaknya;
dan sekali-kali tak ada pelindung bagi mereka selain Dia.*

(Q.S. Ar-Rad: 11)

*Tidaklah suatu kegalauan, kesedihan, kebimbangan, kekalutan
yang menimpa seorang mukmin atau bahkan tertusuk duri
sekalipun, melainkan karenanya Allah.*

(HR. Bukhari dan Muslim)

*Jangan menjelaskan tentang dirimu kepada siapapun. Karena
yang menyukaimu tidak membutuhkan itu, dan yang
membencimu tidak mempercayai itu.*

(Ali bin Abi Thalib)

PERSEMBAHAN

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

الْحَمْدُ لِلَّهِ رَبِّ الْعَالَمِينَ وَالصَّلَاةُ
وَالسَّلَامُ عَلَى أَشْرَفِ الْأَنْبِيَاءِ
وَالْمُرْسَلِينَ وَعَلَى آلِهِ وَصَحْبِهِ أَجْمَعِينَ
أَمَّا بَعْدُ

Dengan menghaturkan syukur seluas-luasnya serta melatunkan pujian setinggi-tingginya kepada Allah Tuhan Semesta Alam yang telah memberikan kesehatan, kemampuan, ketabahan, dan kekuatan serta pertolongannya diarah yang tidak disangka-sangka kepadaku

Sholawat beribu sholawat telah terlimpahkan kepada junjungan dan suri tauladan segala umat manusia, kekasih Allah dan utusanNya yang teramat mulia, Baginda Nabi Muhammad SAW yang kelak kurindukan syafaatnya dan pertemuannya nanti di yaumul mahsyar nanti.

Kupersembahkan karya kecilkku ini kepada kedua orang tuaku dan mbaku yang tiada hentinya selalu berada di belakangkku untuk mendukungku dan meneguhkankku di setiap jalan yang aku tempuh dalam kehidupan yang keras ini.

Kawan, kolega, dan kerabat yang turut andil dalam jalan hidupku yang tiada pernah satupun luput untuk memberiku dukungan dan pertolongan

*Serta
Kepada Unila, almamater tercinta*

SANWACANA

Dengan mengucapkan puji syukur kepada Allah SWT, yang telah memberikan kekuatan, ketabahan, serta petunjuk dan tuntunan sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini. Sholawat serta salam senantiasa kita haturkan kepada junjungan dan suri tauladan seluruh umat manusia, Nabi Muhammad SAW. Semoga kita menjadi umatnya yang mendapat pertolongannya di hari akhir kelak.

Skripsi dengan judul **“PERBAIKAN KERUSAKAN MIKROSKOPIS LUKA SAYAT MENCIT (*Mus musculus L.*) HIPERGLIKEMIA TERINFEKSI *Escherichia coli* SETELAH PEMBERIAN SALEP EKSTRAK ETANOL DAUN KERSEN (*Muntingia calabura L.*)”** dibuat sebagai salah satu syarat untuk meraih gelar sarjana sains (S.Si) di jurusan Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Lampung. Penulis menyadari masih terdapat banyak kekurangan dan kesalahan dalam penyusunan skripsi ini. Dengan terselesaikannya Skripsi ini penulis mengucapkan terima kasih kepada :

1. Kedua orang tuaku, Bapak Suparlan dan Ibu Supadmi, serta kakak perempuanku, Dara Mutiara Mylan Kidnem, S.T.P., yang telah bekerja keras untuk mengasuh, membesarkan, dan memberikan kasih sayang yang tulus kepadaku. Memberikan dukungan dan selalu menyelipkan namaku dalam setiap untaian doanya agar anaknya sukses.
2. Bapak Prof. Dr. Hendri Busman, M.Biomed., selaku Pembimbing I yang telah sabar dan ikhlas dalam memberikan ilmu, bimbingan, motivasi, kritik/saran, dan bantuan baik secara moril atau materil selama perkuliahan maupun dalam penyusunan skripsi ini.
3. Ibu Dr. Nuning Nurcahyani, M.Sc., selaku Pembimbing II yang telah sabar dan ikhlas dalam memberikan ilmu, bimbingan, motivasi, kritik/saran, dan

bantuan baik secara moril atau materil selama perkuliahan maupun dalam penyusunan skripsi ini.

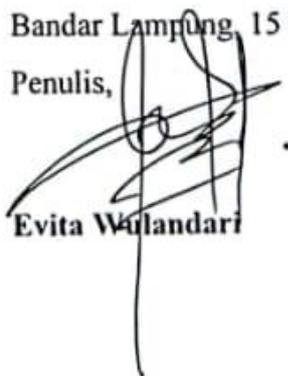
4. Bapak Prof. Dr. Sutyarso, M. Biomed., selaku Pembahas yang telah sabar dan senantiasa memberikan masukan dan arahan dalam menyelesaikan skripsi ini.
5. Bapak Prof. Dr. Bambang Irawan, M.Sc. (Dosen Pembimbing Akademik), dan Ibu Dra. Tundjung Tripeni Handayani, M.S., sebagai dosen yang telah dianggap orang tua sendiri oleh penulis atas pertolongan, nasihat yang baik, dukungan serta selalu ada saat penulis mengalami kendala dalam perkuliahan juga selalu memberikan motivasi sekaligus teman berbagi cerita.
6. Ibu Prof. Dr. Ir. Lusmeilia Afriani, DEA, IPM. selaku Rektor Universitas Lampung.
7. Bapak Dr. Eng. Heri Satria, S.Si., M.Si., selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Lampung.
8. Bapak Dr. Jani Master, S.Si., M.Si., selaku Ketua Jurusan Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Lampung.
9. Ibu Dr. Kusuma Handayani, S.Si., M.Si., selaku Ketua Program Studi S1 Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Lampung.
10. Kepada teteh Soleha, Mas Fajar, ibu Rusnah, S.E. dan pak Tamrinsyah serta keluarga besar Jurusan Biologi FMIPA Universitas Lampung yang tidak bisa disebutkan satu-persatu. Terimakasih telah memberikan banyak ilmu, bimbingan, nasihat, dan bantuan kepada penulis
11. Kepada Kak Jensa Yuswantoro, S.Si., terima kasih banyak untuk selalu memberikan bimbingan, arahan, motivasi, dan bantuan yang tidak dapat disebutkan satu-satu. Sukses selalu kak untuk pekerjaan dan kedepannya.
12. Kepada keluargaku di Kampus “*Kiw-kiw Family*” Annisa Salsabila, Oktavia Nur Azizah, Khusnul Nur Afifah, Fitri Ayu Awaliah, Abdul Kholiq, Ahmad Al Farizi, dan Hendro Prasetyo Subakti yang selalu menjadi tempat untuk bercerita dan melepas penat. Terima kasih telah kebersamai penulis dan membantu penulis dalam menuntaskan karya ilmiah.

13. Kepada para kawanku Lilis Nuraini, Berti Krisnawati Yusuf, Dwiki Renda Nugraha, Diah Desmayanti, Dewi Citra N., Annisa Qurota A'yun, Salsabila Noviya R. Edwan Dio Prayuda, dll yang sudah membantu banyak kepada penulis dan menemani penulis dalam menjalankan masa-masa perkuliahan. Semoga kalian selalu sukses dalam menggapai cita-cita terbaik kalian.
14. Kepada keluarga besar Rois FMIPA Unila, yang telah menjaga akidah dan akhlakku selama perkuliahan serta meneguhkan hati ini untuk selalu berusaha berdakwah ammar ma'ruf nahi munkar.
15. Kepada keluarga besar DPM FMIPA Unila, yang juga telah kebersamai penulis pada tahun 2023 selama penyusunan karya tulis dan penelitian ini.
16. Teman-teman seperjuangan Biologi 2020, terima kasih atas kebersamaan, pengalaman, bantuan, dukungan, dan kisah yang telah kalian berikan selama di Jurusan Biologi. Semoga kita semua bisa sukses sesuai cita-cita masing-masing dan bermanfaat bagi lingkungan sekitar.
17. Kepada adikku angkatan 2021, 2022, dan 2023 semangat untuk kegiatan kuliah, organisasi dan semua kegiatan produktif kalian semua. Jaga diri kalian, dan semangat untuk menyusun masa depan yang indah. Doa kakak selalu bersama kalian.

Semoga Allah SWT memberikan keberkahan dan membalas kebaikan kepada semua pihak yang telah membantu penulis baik secara langsung maupun tidak langsung. Penulis menyadari masih banyak kekurangan dalam penulisan skripsi ini, kritik dan saran yang membangun sangat diharapkan. Semoga skripsi ini dapat berguna dan bermanfaat bagi kita semua.

Bandar Lampung, 15 Februari 2024

Penulis,



Evita Wulandari

DAFTAR ISI

	Halaman
ABSTRAK	i
LEMBAR PENGESAHAN	iv
MENGESAHKAN.....	v
SURAT PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI	vi
RIWAYAT HIDUP	vii
MOTTO	iii
PERSEMBAHAN.....	iii
SANWACANA	xii
DAFTAR ISI.....	xv
DAFTAR TABEL.....	xviii
DAFTAR GAMBAR.....	xix
I. PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Tujuan Penelitian	3
1.3. Kerangka Pemikiran.....	3
1.4. Hipotesis	5
II. TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1. Kulit	6
2.1.1. Epidermis.....	6
2.1.2. Dermis	7
2.1.3. Subkutan (Hipodermis)	7
2.2. Luka	7
2.2.1. Definisi Luka	7
2.2.2. Klasifikasi Luka.....	8
2.2.3. Tahapan Penyembuhan Luka	10

2.3. Hiperglikemia	12
2.3.1. Definisi Hiperglikemia	12
2.3.2. Pengaruh Hiperglikemia Terhadap Luka.....	12
2.4. Kersen (<i>Muntingia calabura</i> L.).....	13
2.4.1. Deskripsi Kersen	13
2.4.2. Klasifikasi Kersen	14
2.4.3. Senyawa Kimia pada Daun Kersen	14
2.5. <i>Escherichia coli</i>	16
2.5.1. Deskripsi <i>Escherichia coli</i>	16
2.5.2. Klasifikasi <i>Escherichia coli</i>	16
2.5.3. Pengaruh <i>Escherichia coli</i> Terhadap Luka.....	16
2.6. Hewan Percobaan.....	17
2.6.1. Deskripsi Hewan Percobaan.....	17
2.6.2. Klasifikasi Hewan Percobaan.....	18
III. METODE PENELITIAN.....	19
3.1. Waktu dan Tempat.....	19
3.2. Alat dan Bahan.....	19
3.3. Rancangan Penelitian.....	20
3.4. Pembuatan Ekstrak Daun Kersen (<i>Muntingia calabura</i> L.)	21
3.5. Pembuatan Suspensi Bakteri <i>Escherichia coli</i>	21
3.6. Pembuatan Salep Ekstrak Daun Kersen (<i>Muntingia calabura</i> L.)	22
3.7. Perlakuan Pada Mencit (<i>Mus musculus</i> L.).....	22
3.7.1. Aklimatisasi Hewan Percobaan.....	22
3.7.2. Perlakuan Alokasan.....	23
3.7.3. Pemberian Luka Sayat pada Mencit (<i>Mus musculus</i> L.)	23
3.7.4. Pemberian Bakteri <i>Escherichia coli</i> Luka Sayat pada Mencit (<i>Mus musculus</i> L.)	24
3.7.5. Pemberian Perlakuan pada Setiap Kelompok Luka Sayat Mencit (<i>Mus musculus</i> L.)	24
3.7.6. Pembuatan Preparat Organ Kulit Mencit (<i>Mus musculus</i> L.).....	24
3.7.7. Pengamatan Mikroskopis Histopatologi Organ Kulit Mencit (<i>Mus musculus</i> L.)	25
3.8. Analisis Data.....	26
3.9. Diagram Alir Penelitian	27

V. SIMPULAN DAN SARAN.....	28
5.1. Simpulan	28
5.2. Saran	28
DAFTAR PUSTAKA	29

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1 Kelompok Perlakuan	21
2 Formula Salep Dari Daun Kersen	22
3 Nilai Skoring Mikroskopis Pengamatan Luka Sayat	26

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1 Struktur Kulit (Moreci dan Lechler, 2020)	6
2 Tipe Daun Kersen.....	13
3 (a) Pohon Kersen, (b) Daun Kersen	14
4 Mencit (<i>Mus musculus</i> L.).....	18
5 Diagram Alir	27

I. PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Kulit menjadi organ terbesar dari tubuh manusia dengan menyumbang sebesar 16% dari total berat tubuh. Sebagian besar kulit tersusun atas 70% kolagen yang dapat memberikan efek signifikan pada kekencangan kulit (Jap *et al.*, 2023). Kulit juga digolongkan ke dalam organ penting yang berada pada sisi luar tubuh manusia (Chandra *et al.*, 2020). Kulit menjadi perlindungan utama bagi tubuh dari serangan dari luar, sehingga jika kulit mengalami gangguan atau cedera akan berpengaruh terhadap integritas kulit (Azaria *et al.*, 2017). Salah satu gangguan atau cedera yang terjadi pada kulit adalah luka. Luka dapat diartikan sebagai keadaan terputusnya jaringan akibat substansi jaringan yang rusak atau hilang sehingga dapat menyebabkan keadaan kerusakan fungsi perlindungan kulit dan kerusakan pada jaringan lainnya yang berhubungan dengan kulit. Terdapat juga beberapa jenis luka diantaranya luka lecet, luka robek, luka sayat, luka tembak, luka memar, dan luka tusuk (Wintoko dan Yadika, 2020). Menurut Departemen Kesehatan Republik Indonesia (2013) prevalensi luka di Indonesia mencapai 8,2%. Luka sayat pada umumnya memiliki masa atau waktu penyembuhan yang relatif singkat, tetapi tidak sedikit luka sayat mengalami infeksi bakteri.

Menurut penelitian Dirgagita *et al.*, (2020) menyatakan bahwa luka operasi (tergolong ke dalam luka sayat) memungkinkan terinfeksi 3 jenis bakteri diantaranya *Staphylococcus aureus* sebesar persentasinya 59,3%, *Staphylococcus epidermidis* sebesar 25,0%, dan *Escherichia coli* sebesar 15,6%. Infeksi bakteri dapat menghambat proses penyembuhan luka (Wintoko dan Yadika, 2020). Pada umumnya penyembuhan luka yang

terinfeksi bakteri menggunakan antibiotik. Penggunaan antibiotik ini dapat berdampak buruk jika dilakukan secara terus menerus, sehingga mengakibatkan resistensi pada bakteri (Cahyadi *et al.*, 2019). Hal ini juga berlaku pada penderita hiperglikemia yang mengalami luka sayat yang terinfeksi bakteri. Pada penderita hiperglikemia luka digolongkan ke dalam luka kronis. Hal ini dikarenakan penderita hiperglikemia memiliki sistem imun yang menurun sehingga tidak dapat melakukan penyembuhan terhadap luka yang diterima dan sebagian besar luka cenderung mengalami komplikasi (Ginting *et al.*, 2021). Oleh karena itu, diperlukan pengobatan alternatif dari alam yang memiliki efek samping yang relatif lebih rendah untuk proses penyembuhan luka sayat terinfeksi bakteri pada penderita hiperglikemia.

Salah satu solusi untuk penyembuhan luka sayat terinfeksi bakteri pada penderita hiperglikemia dengan menggunakan tanaman obat tradisional. Konsumsi dari tanaman obat tradisional dapat meningkatkan daya tahan tubuh dan memperbaiki sistem imun (Siregar *et al.*, 2020). Menurut Maifitrianti *et al.*, (2019) ekstrak etanol daun kersen menjadi satu tanaman obat tradisional. Tanaman kersen terkhusus pada daun kersen mengandung senyawa flavonoid yang memiliki aktivitas antidiabetes dan sitotoksik. Daun kersen juga memiliki beberapa sifat fitokimia lain diantaranya sebagai antioksidan, antiinflamasi, antibakteri, dan antitumor (Aditiya *et al.*, 2022).

Penelitian mengenai ekstrak etanol daun kersen juga dilakukan oleh Vonna *et al.*, (2021), menyatakan daun kersen mengandung saponin, flavonoid, tanin, dan steroid. Hal ini berkaitan dengan penelitian yang dilakukan oleh Megawati *et al.*, (2020) untuk proses penyembuhan luka sayat pada kelinci jantan menggunakan daun singkong yang memiliki kandungan senyawa metabolit sekunder sama dengan pada daun kersen, terbukti bermanfaat sebagai obat untuk mempercepat penyembuhan luka. Menurut penelitian Handoko *et al.*, (2019) menjelaskan bahwa ekstrak daun kersen memiliki efek antibakteri terhadap pertumbuhan bakteri *Escherichia coli*. Oleh karena

itu, dilakukan penelitian ini untuk mengetahui efektivitas dari pemberian salep ekstrak etanol daun kersen terhadap perbaikan kerusakan mikroskopis luka sayat mencit hiperglikemia terinfeksi *Escherichia coli*.

1.2. Tujuan Penelitian

Adapun tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui efektivitas dari pemberian salep ekstrak etanol daun kersen (*Muntingia calabura* L.) terhadap perbaikan kerusakan luka sayat mencit (*Mus musculus* L.) hiperglikemia terinfeksi *Escherichia coli*.

1.3. Kerangka Pemikiran

Kerusakan pada kulit sering terjadi karena beberapa penyebab seperti terjatuh, trauma benda tajam atau benda tumpul, luka karena pembedahan, dan kecelakaan kendaraan bermotor. Pada luka sayat banyak terjadi karena benda-benda tajam. Luka sayat pada umumnya memiliki masa penyembuhan yang tidak lama, meskipun demikian jika luka tidak ditangani dengan tepat dan dibiarkan tanpa proses pengobatan dapat menyebabkan luka tersebut mengalami infeksi dan juga komplikasi. Salah satu infeksi pada luka sayat yang umum terjadi adalah dikarenakan infeksi bakteri. Salah satu bakteri yang dapat menginfeksi luka adalah *Escherichia coli*.

Keberadaan infeksi bakteri pada luka sayat dapat menghambat penyembuhan luka dan memperburuk kondisi luka serta mengalami komplikasi. Pada umumnya penanganan luka sayat terinfeksi bakteri banyak menggunakan antibiotik. Penggunaan antibiotik secara terus-menerus dapat menyebabkan resistensi pada bakteri. Oleh karena itu, diperlukan pengobatan alternatif dari alam yang memiliki efek samping yang relatif lebih rendah untuk proses penyembuhan luka sayat terinfeksi bakteri. Terutama pada penderita hiperglikemia, karena hiperglikemia dapat mengakibatkan menurunnya sistem imun, sehingga jika pada penderita hiperglikemia mengalami luka maka sebagian besar luka tersebut

digolongkan dalam luka kronis karena mengalami komplikasi. Kondisi ini akan memperlambat waktu penyembuhan luka.

Salah satu tanaman yang sering digunakan sebagai tanaman obat tradisional adalah daun kersen. Daun kersen (*Muntingia calabura* L.) mengandung beberapa senyawa metabolit sekunder seperti flavonoid, saponin, tanin, dan steroid. Daun kersen juga diketahui memiliki sifat farmakologis berupa antioksidan anti inflamasi, antibakteri, antitumor, antibiotik, antidiabetes dan sitotoksik. Berdasarkan beberapa sifat farmakologis tersebut dapat dikatakan bahwa keberadaan sifat-sifat tersebut dapat mempercepat proses penyembuhan luka sayat terinfeksi bakteri yang terjadi pada mencit hiperglikemia.

Pada penelitian ini digunakan 30 ekor mencit jantan yang diaklimatisasi selama satu pekan yang dibagi menjadi 5 kelompok perlakuan dengan 5 kali pengulangan (setiap satu kali pengulangan menggunakan satu mencit). Mencit diinduksi aloksan agar mengalami hiperglikemia. Kondisi hiperglikemia dipertahankan hingga 7 hari setelah pemberian aloksan. Kemudian, mencit akan diberikan luka sayat pada bagian punggung kurang lebih sepanjang 1,5 cm dengan kedalaman 2 mm. Setelah diberikan luka sayat mencit diberikan olesan biakan bakteri *Escherichia coli* pada sekitar luka. Perlakuan selanjutnya adalah pengolesan salep ekstrak etanol daun kersen 2 kali dalam satu hari (pukul 10.00 WIB dan 16.00 WIB) selama 13 hari dan pada hari ke 14 dilakukan pembedahan (Sembiring *et al.*, 2021). Kemudian, dilakukan proses pembuatan preparat organ kulit mencit untuk mengetahui efektivitas pemberian salep ekstrak etanol daun kersen terhadap perbaikan secara mikroskopis luka sayat terinfeksi bakteri *Escherichia coli* pada mencit hiperglikemia. Parameter yang digunakan untuk pengamatan adalah dengan menghitung kepadatan kolagen. Pengamatan dilakukan menggunakan mikroskop cahaya pada lima lapang pandang untuk mengetahui kepadatan kolagen. Setelah itu, dilanjutkan dengan tabulasi data dan analisis.

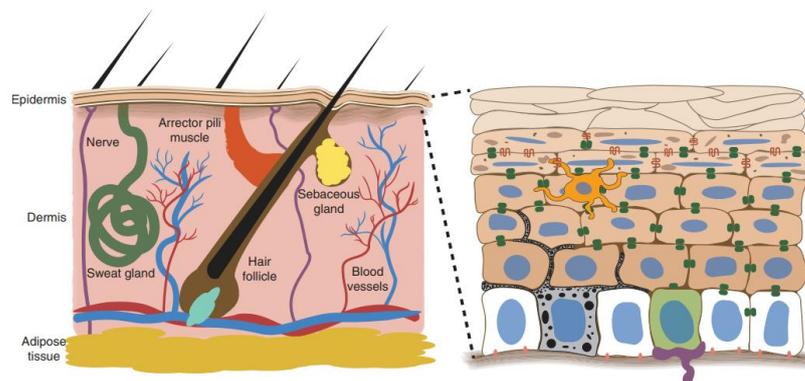
1.4. Hipotesis

Salep ekstrak etanol daun kersen (*Muntingia calabura* L.) dapat memperbaiki kerusakan pada luka sayat kulit mencit (*Mus musculus* L.) hiperglikemia terinfeksi *Escherichia coli*.

II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Kulit

Kulit adalah organ tubuh yang terbesar dan salah satu organ tubuh yang paling kompleks. Untuk pembaruan yang konstan, kulit bergantung pada serangkaian sel induk dan sel progenitor dalam tiga lapisannya-epidermis, dermis, dan hipodermis-yang diaktifkan secara terus-menerus atau dalam serangan patogen (Joost *et al.*, 2020). Kulit juga merupakan organ yang membungkus seluruh permukaan luar tubuh sekaligus merupakan organ terberat dan terbesar dari tubuh manusia yang meliputi 16% berat tubuh. Kulit terdiri dari tiga lapisan utama yaitu epidermis (lapisan bagian luar tipis), dermis (lapisan tengah) dan subkutan atau hipodermis (lapisan paling dalam) (Sari, A. N., 2015).



Gambar 1. Struktur Kulit (Moreci dan Lechler, 2020).

2.1.1. Epidermis

Epidermis adalah lapisan paling luar kulit dan terdiri atas epitel berlapis gepeng dengan lapisan tanduk. Epidermis hanya terdiri dari jaringan epitel, tidak mempunyai pembuluh darah maupun limfa. Oleh karena itu, semua nutrisi dan oksigen diperoleh dari kapiler pada lapisan dermis. Epidermis terdiri atas 5 lapisan yaitu, dari

dalam ke luar, *stratum basal* (lapisan basal), *stratum spinosum* (lapisan laju), *stratum granulosum* (lapisan berbutir), *stratum lusidum* (lapisan bening), dan *stratum korneum* (lapisan tanduk) (Kalangi, 2013).

2.1.2. Dermis

Lapisan dermis terdiri atas *stratum papilaris* dan *stratum retikularis*, batas antara keduanya tidak tampak tegas, karena serat antaranya saling menjalin. *Stratum papilaris* ditandai dengan adanya papilla dermis dan tersusun secara longgar. *Stratum papilaris* juga mengandung banyak pembuluh darah kapiler yang bertugas dalam mensuplai nutrisi dan oksigen ke lapisan di atasnya berupa lapisan epidermis. *Stratum retikularis* merupakan lapisan yang banyak ditemukan serat kolagen, kelenjar minyak dan kelenjar keringat, folikel rambut, dan otot polos. Lapisan ini cenderung lebih padat dan tebal dibandingkan dengan *stratum papilaris* (Kalangi, 2013).

2.1.3. Subkutan (Hipodermis)

Lapisan subkutan adalah lapisan terdalam dan terakhir dari kulit. Lapisan ini banyak mengandung lemak, neuron sensorik, dan pembuluh darah. Lapisan ini juga sering disebut dengan jaringan adiposa (Prakoewa dan Sari, 2022).

2.2. Luka

2.2.1. Definisi Luka

Luka adalah suatu proses hilangnya komponen pada jaringan secara spesifik yang dapat mengenai pada bagian tubuh tertentu (Kurniawaty *et al.*, 2018). Luka juga dapat diartikan sebagai keadaan terputusnya jaringan akibat substansi jaringan yang rusak atau hilang sehingga dapat menyebabkan keadaan kerusakan fungsi perlindungan kulit dan kerusakan pada jaringan lainnya yang berhubungan dengan kulit. Terdapat beberapa penyebab terjadinya

luka seperti terjatuh, kecelakaan kendaraan bermotor, trauma benda tajam atau benda tumpul, serta luka yang terbentuk karena proses pembedahan. Pada luka sayat sebagian besar disebabkan oleh benda-benda tajam (Januarti *et al.*, 2022). Terdapat juga beberapa jenis luka diantaranya luka lecet, luka robek, luka sayat, luka tembak, luka memar, dan luka tusuk (Wintoko dan Yadika, 2020).

2.2.2. Klasifikasi Luka

b. Luka Berdasarkan Penyebabnya

Menurut Oktaviani *et al.*, (2019) terdapat 6 jenis luka berdasarkan penyebabnya, yaitu sebagai berikut.

1) Luka lecet (*Vulnus Excoriasi*)

Luka lecet dapat disebabkan karena gesekan dengan benda keras seperti terjatuh dari motor. Luka lecet cenderung mengenai ujung-ujung saraf nyeri di kulit sehingga memiliki derajat nyeri yang lebih tinggi dibandingkan luka robek.

2) Luka sayat (*Vulnus scissum*)

Luka sayat biasanya disebabkan oleh interaksi dengan benda tajam seperti logam ataupun kayu. Penampakan luka ini cenderung kecil dan tipis.

3) Luka robek atau parut (*Vulnus laseratum*)

Luka robek atau luka parut dapat disebabkan oleh benda keras yang dapat merusak permukaan kulit dapat dikarenakan jatuh ataupun terkena batu. Penampakan luka robek biasanya berbentuk panjang, lebar dan dalam.

4) Luka tusuk (*Vulnus punctum*)

Luka tusuk dapat disebabkan karena benda tajam seperti pisau. Luka ini cenderung dalam dan perlu diwaspadai dengan infeksi

bakteri *Clostridium tetani* dari benda tajam atau logam yang menyebabkan luka.

5) Luka gigitan (*Vulnus morsum*)

Luka gigitan dapat disebabkan oleh manusia atau binatang. Penampakan luka ini biasanya disesuaikan dengan struktur gigi dari penyebab luka.

6) Luka bakar (*Vulnus combustion*)

Luka bakar dapat disebabkan karena kerusakan pada jaringan kulit yang ditimbulkan dari paparan suhu tinggi. Luka bakar diklasifikasikan dalam 4 stadium dan penanganan berdasarkan dengan stadium luka tersebut.

c. Luka Berdasarkan Kontaminasi

Menurut Oktaviani *et al.*, (2019) terdapat 4 jenis luka berdasarkan kontaminasi, yaitu sebagai berikut.

1) Luka bersih (*Clean Wounds*)

Luka dapat dikategorikan bersih jika tidak mengalami infeksi dan tidak mengalami peradangan.

2) Luka bersih terkontaminasi (*Clean-contaminated Wounds*)

Luka bersih terkontaminasi adalah luka yang disebabkan oleh proses pembedahan atau sayatan elektif pada bagian tubuh yang berkontak dengan flora normal yang dapat menyebabkan infeksi.

3) Luka terkontaminasi (*Contaminated Wounds*)

Luka terkontaminasi merupakan luka yang bersifat terbuka, *fresh*, dan luka robek yang memiliki diameter cukup besar.

Kontaminasi yang terjadi pada luka ini sebagian besar berkaitan dengan saluran pencernaan.

4) Luka kotor atau infeksi (*Dirty or Infected Wounds*)

Luka kotor atau luka infeksi adalah luka yang di mana biasanya terbentuk karena proses pembedahan yang sangat terkontaminasi oleh mikroorganisme.

d. Luka Berdasarkan Waktu Penyembuhan

Menurut Ekaputra (2013) terdapat 2 jenis luka berdasarkan waktu penyembuhan, yaitu sebagai berikut.

1) Luka akut

Luka dapat dikategorikan ke dalam kondisi akut bila luka tersebut baru terjadi dan memiliki waktu penyembuhan yang relatif singkat berkisar 0-21 hari. Contohnya dari luka akut adalah luka tusuk, luka sayat, luka bakar, dan luka jahit.

2) Luka kronik

Luka kronik merupakan luka yang memiliki masa penyembuhan yang cukup lama dan sebagian besar tidak dapat diperkirakan waktunya. Contohnya luka diabetes dan luka bakar.

2.2.3. Tahapan Penyembuhan Luka

Menurut Wahyuningrum (2020), terdapat 4 tahapan penyembuhan luka, yaitu sebagai berikut.

a. Fase Hemostasis

Fase hemostatis merupakan kondisi beberapa detik setelah luka terjadi. Pada fase ini trombosit berperan untuk melindungi luka dan mencegah darah keluar lebih banyak. Trombosit akan membentuk benang-benang halus yang disebut dengan fibrin dalam kurun waktu 1-3 hari pasca luka. Dalam kurun waktu 24

jam Setelah luka terjadi maka proses inflamasi (pembengkakan) akan mulai berlangsung.

b. Fase Inflamasi

Fase inflamasi terjadi karena gumpalan darah mengeluarkan zat kimia yang akan menyebabkan terjadinya peradangan dengan ciri kemerahan, pembengkakan, dan nyeri. Pada proses inflamasi ini sel darah putih yang paling dominan berperan adalah makrofag sebagai respon pertama untuk menghalangi atau melawan mikroorganisme yang akan masuk ke dalam luka sehingga mengurangi kemungkinan terjadinya peradangan.

c. Fase Proliferasi

Pada proses proliferasi terjadi pembentukan kolagen sehingga luka akan tampak memudar kemerahannya dan terdapat sel-sel kulit mati di sekitar luka. Ciri lain dari proses proliferasi adalah terbentuknya jaringan granulasi yang kaya akan pembuluh darah baru, fibroblas, makrofag, sel endotel, granulosit dan kolagen yang akan membentuk matriks ekstraseluler dan neovaskuler sehingga sel akan mengalami pertumbuhan dan diferensiasi (Primadina *et al.*, 2019).

d. Fase *Remodeling*

Fase *remodeling* merupakan fase terakhir dalam penyembuhan luka. Pada fase ini terbentuknya jaringan baru dari tubuh yang mengalami luka yang akan bersifat saling menguatkan. Pada fase *remodeling* juga terjadi pematangan sel-sel epitel baru yang telah menutupi luka. Hal lain yang mencirikan fase ini adalah sudah terbentuknya susunan serat kolagen yang dapat diamati secara mikroskopis (Putri *et al.*, 2022).

2.3. Hiperglikemia

2.3.1. Definisi Hiperglikemia

Hiperglikemia merupakan suatu keadaan dimana kadar gula di dalam darah lebih tinggi dari normal. Glukosa darah tinggi terjadi ketika tubuh memiliki insulin yang terlalu sedikit atau ketika tubuh tidak dapat menggunakan insulin dengan benar. Kekurangan insulin merupakan faktor hereditas yang memegang peranan penting, sedangkan yang lainnya adalah akibat pengangkatan pankreas, perbaikan secara kimiawi sel pulau *Langerhans*, faktor obesitas, faktor imunologi misal pada penderita hiperglikemia terdapat bukti adanya suatu respon autoimun (Perkeni, 2015).

Respon ini merupakan respon abnormal di mana antibodi terarah pada jaringan normal tubuh dengan cara bereaksi terhadap jaringan tersebut yang dianggap sebagai jaringan asing. Hiperglikemia biasanya merupakan tanda pertama diabetes mellitus. Keadaan hiperglikemia dapat menyebabkan gangguan fungsi imun serta lebih rentan terkena infeksi, perburukan sistem kardiovaskular, trombosis, kenaikan inflamasi, disfungsi endotel, stress oksidatif, dan kerusakan otak. Keadaan hiperglikemia dapat menyebabkan autooksidasi glukosa, glikasi protein, dan aktivasi jalur metabolisme poliol yang selanjutnya mempercepat pembentukan senyawa oksigen reaktif (Perkeni, 2015).

2.3.2. Pengaruh Hiperglikemia Terhadap Luka

Pada penderita hiperglikemia luka digolongkan ke dalam luka kronis. Hal ini dikarenakan penderita hiperglikemia memiliki sistem imun yang menurun sehingga tidak dapat melakukan penyembuhan terhadap luka yang diterima. Sebagian besar luka pada pengidap hiperglikemia cenderung mengalami komplikasi (Ginting *et al.*, 2021). Kondisi hiperglikemia dapat menyebabkan menurunnya aktivitas leukosit dalam kegiatan memakan atau fagositosis sehingga

pada penderita hiperglikemia rentan mengalami infeksi dan menambah waktu penyembuhan luka. Hiperglikemia dapat memperpanjang waktu penyembuhan luka dikarenakan adanya gangguan pada proses sintesa kolagen, fagositosis dan angiogenesis. Tingginya kadar glukosa dalam darah juga akan mengganggu proses mobilisasi sel asam askorbat yang didalamnya terdapat golongan sel fibroblas dan sel darah putih lainnya (Siregar, 2020).

2.4. Kersen (*Muntingia calabura* L.)

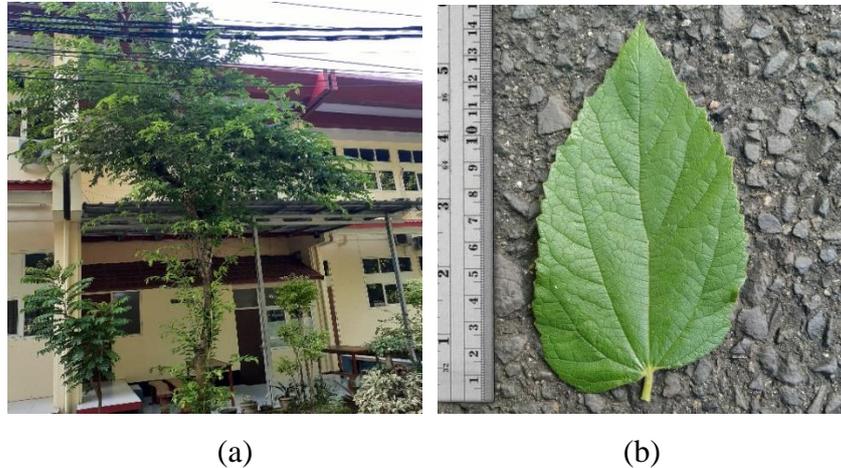
2.4.1. Deskripsi Kersen

Kersen (*Muntingia calabura* L.) biasanya ditemukan tumbuh secara liar di alam. Tanaman kersen biasanya dimanfaatkan sebagai tanaman obat tradisional pada bagian daun atau buahnya. Daun kersen memiliki karakteristik berupa daun tunggal dengan panjang dan lebar daun berkisar 10,67 cm dan 4 cm. Daun kersen tergolong ke dalam tipe daun dikotil. Dengan bentuk tulang daun yang menyirip serta vena daun menyebar dari bagian vena utama di tengah daun. Daun kersen memiliki ciri khas pada permukaan daun bersifat kesat dan memiliki rambut-rambut daun. Hal unik yang terdapat pada daun kersen adalah setiap sisi daun kersen tidak berbentuk simetris atau dapat dikatakan salah satu sisi helai daun lebih panjang daripada sisi helai yang lainnya (Nurholis dan Saleh, 2019).



Gambar 2. Daun Kersen dengan Tipe Daun Menyirip (Nurholis dan Saleh, 2019).

Bagian bunga kersen memiliki ciri khas berwarna putih dengan kelopak berwarna hijau. Bunga kersen tergolong ke dalam kelompok bunga sempurna. Buah kersen memiliki bentuk bulat dan ketika muda cenderung berwarna hijau, sedangkan jika sudah masuk ke dalam fase tua dan matang pigmen warna yang dominan adalah merah (Nurholis dan Saleh, 2019).



Gambar 3. (a) Pohon Kersen, (b) Daun Kersen

2.4.2. Klasifikasi Kersen

Menurut Steenis *et al.*, (2008), klasifikasi kersen (*Muntingia calabura* L.) adalah sebagai berikut.

Kingdom	: Plantae
Division	: Magnoliophyta
Class	: Magnoliopsida
Ordo	: Malvales
Family	: Elaeocarpaceae
Genus	: <i>Muntingia</i>
Species	: <i>Muntingia calabura</i> L.

2.4.3. Senyawa Kimia pada Daun Kersen

Menurut penelitian yang dilakukan oleh Aditiya *et al.*, (2022) tanaman kersen terkhusus pada daun kersen mengandung senyawa flavonoid dalam bentuk senyawa flavon, flavanon, flavan, flavanol, isoflavon, biflavan yang memiliki aktivitas antidiabetes dan

sitotoksik. Selain sebagai antidiabetes dan sitotoksik daun kersen juga memiliki beberapa sifat fitokimia yang telah teridentifikasi diantaranya sebagai antioksidan, antiinflamasi, antibakteri, dan antitumor.

Menurut penelitian yang dilakukan oleh Maifitrianti *et al.*, (2019) diketahui bahwa ekstrak etanol daun kersen memiliki sifat antiinflamasi dikarenakan mengandung senyawa-senyawa metabolit sekunder golongan flavonoid, tanin, saponin, alkaloid dan terpenoid. Sifat antibakteri yang dimiliki oleh ekstrak etanol daun kersen juga dibuktikan melalui penelitian yang dilakukan Handoko *et al.*, (2019) penelitian ini menggunakan bakteri *Escherichia coli* yang ditumbuhkan secara *in vitro*. Penelitian ini mendapatkan hasil yang sangat memuaskan di mana ekstrak etanol daun kersen terbukti dapat menghambat laju pertumbuhan bakteri dengan nilai rata-rata zona hambat sebesar 19,83 mm. Hal ini dikarenakan pada daun kersen mengandung senyawa bioaktif berupa flavonoid, saponin, triterpenoid, steroid dan tanin.

Penelitian mengenai ekstrak etanol daun kersen juga dilakukan oleh Vonna *et al.*, (2021), yang menjelaskan bahwa ekstrak etanol daun kersen mengandung senyawa metabolit sekunder berupa saponin, flavonoid, tanin, dan steroid. Hal ini berkaitan dengan penelitian yang telah dilakukan oleh Megawati *et al.*, (2020) untuk proses penyembuhan luka sayat pada kelinci jantan menggunakan daun singkong yang memiliki kandungan senyawa metabolit sekunder sama dengan pada daun kersen diantaranya meliputi senyawa flavonoid, tanin dan saponin, terbukti bermanfaat sebagai obat untuk mempercepat penyembuhan luka. Menurut penelitian yang dilakukan oleh Busman *et al.*, (2022) Ekstrak etanol daun kersen Jamaika (*Muntingia calabura* L.) mengandung komponen aktif yang

berpotensi menurunkan kadar gula darah dan menyembuhkan kerusakan sel pankreas pada tikus.

2.5. *Escherichia coli*

2.5.1. Deskripsi *Escherichia coli*

Escherichia coli tergolong ke dalam bakteri gram negatif yang memiliki bentuk batang pendek dengan panjang berkisar 2 μm dan diameter 0,7 μm dengan lebar 0,4 - 0,7 μm . Bakteri ini memiliki bentuk koloni yang bundar, halus pada tepian dan berbentuk cembung (Khairunnida *et al.*, 2020). *Escherichia coli* tidak menghasilkan spora dan memiliki flagel peritrik. *Escherichia coli* bertahan hidup dengan memanfaatkan keberadaan glukosa yang akan menghasilkan gas dan asam. Bakteri ini bergerak secara motil dan non motil dengan sifat aerob dan anaerob fakultatif (Agastia *et al.*, 2021).

2.5.2. Klasifikasi *Escherichia coli*

Menurut Agastia *et al.*, (2021), klasifikasi *Escherichia coli* adalah sebagai berikut.

Kingdom	: Bacteriae
Division	: Proteobacteria
Class	: Gammaproteobacteria
Ordo	: Enterobacteriales
Family	: Enterobacteriaceae
Genus	: <i>Escherichia</i>
Species	: <i>Escherichia coli</i>

2.5.3. Pengaruh *Escherichia coli* Terhadap Luka

Bakteri *Escherichia coli* tergolong ke dalam kelompok bakteri piogenik. Bakteri piogenik adalah bakteri yang akan menyebabkan radang pada luka yang ditandai dengan peradangan lokal yang parah

dan pembentukan nanah (*pus*). Pengaruh yang ditimbulkan dari infeksi Bakteri biogenik adalah terjadinya penghancuran sel-sel neutrofil melalui pelepasan leukosidin sehingga terbentuk abses. Abses merupakan suatu benjolan pada luka yang berwarna kemerahan dan berisikan nanah atau kotoran yang menumpuk (Ekawati *et al.*, 2018). Infeksi bakteri pada luka juga dapat menghambat proses penyembuhan luka, pengeluaran bau busuk, peningkatan eksudat, rapuhnya jaringan, bertambahnya ukuran luka, rusaknya batas luka, dan peningkatan nyeri (Wintoko dan Yadika, 2020).

2.6. Hewan Percobaan

2.6.1. Deskripsi Hewan Percobaan

Banyak spesies hewan dapat digunakan sebagai hewan model untuk memahami dan mempelajari pengujian dalam bidang terapi, dan patofisiologi pada manusia, serta lainnya. Salah satunya adalah mencit (Yehya, 2019). Mencit (*Mus musculus* L.) merupakan hewan sosial yang saling berkomunikasi melalui berbagai sistem indra dan organnya. Masing-masing sifat mencit tersebut dapat dibuat sesuai dengan tujuan penelitian yang akan dilakukan (Intan PR & Khariri, 2020).

Mencit (*Mus musculus* L.) adalah anggota Muridae (tikus-tikusan) yang berukuran kecil. Mencit mudah dijumpai dirumah-rumah dan dikenal sebagai hewan pengganggu karena kebiasaannya menggigiti mebel dan barang-barang kecil lainnya, serta bersarang disudut-sudut lemari. Menurut Sri *et al.*, (2018) mencit memiliki ciri morfologi yang terdiri dari kepala, badan, leher, dan ekor.



Gambar 4. Mencit (*Mus musculus* L.) (Dewi, 2018).

2.6.2. Klasifikasi Hewan Percobaan

Menurut *Integrated Taxonomic Information System* (2017), mencit dapat diklasifikasikan sebagai berikut.

Kindom	: Animalia
Phylum	: Chordata
Class	: Mamalia
Ordo	: Rodentia
Family	: Muridae
Genus	: <i>Mus</i>
Species	: <i>Mus musculus</i> L.

III. METODE PENELITIAN

3.1. Waktu dan Tempat

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan September - Desember 2023. Penelitian ini diawali dari proses pembuatan ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura* L.) di Laboratorium Botani, Jurusan Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Lampung. Kemudian, untuk proses aklimatisasi hewan uji dilaksanakan di Unit Pemeliharaan Hewan Uji Coba di Jurusan Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Lampung. Kemudian, untuk proses pembedahan dan pengamatan mikroskopis dari hewan mencit dilaksanakan di Laboratorium Zoologi, Jurusan Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Lampung. Kemudian, untuk proses pembuatan preparat histopatologi dari kulit mencit dilaksanakan di Balai Veteriner Lampung.

3.2. Alat dan Bahan

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah tabung reaksi, bunsen, dan jarum ose untuk pembuatan suspensi bakteri *E. coli*, neraca analitik digital digunakan dalam kegiatan menimbang bahan saat akan membuat larutan aloksan, simplisia daun kersen, membuat larutan Neutral Buffer Formalin 10%. Labu Erlenmeyer, *beaker glass*, gelas ukur, ember, blender, desikator, *rotary evaporator*, kertas saring, dan batang pengaduk digunakan pada proses pembuatan ekstrak etanol daun kersen. Scapel, alat cukur, *cotton bud*, gunting, suntik, dan kotak kandang mencit digunakan dalam kegiatan perlakuan dan pembuatan luka sayat mencit. Mikroskop binokuler digunakan untuk proses pengamatan preparat histopatologi organ kulit mencit.

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini meliputi hewan percobaan yang digunakan adalah mencit dengan umur 2–3 bulan dan berat tubuh 25-35 gam. Hewan percobaan diperoleh dari peternakan pribadi yang terletak di wilayah Tanjung Karang Pusat. Mencit yang digunakan tergolong ke dalam mencit *strain* Wistar. Bahan tumbuhan untuk penelitian ini adalah daun kersen (*Muntingia calabura* L.) yang diperoleh dari lingkungan sekitar Universitas Lampung. Daun yang akan diekstrak dipilih yang sudah tua, mengekstrak digunakan pelarut etanol 96%. Sekam dan pakan untuk mencit. Bakteri *Escherichia coli* didapatkan dari PT. Agritama Sinergi Inovasi, Bandung. Aloksan digunakan untuk menginduksi mencit normal menjadi hiperglikemia. Analisis kadar glukosa menggunakan GlukoDr™ *Blood glucose Test Meter*. Kandang plastik dengan penutup kawat, wadah pakan dan botol minum untuk mencit. *Cream lidocain* dan klorofom untuk proses anestesi dan pembiusan. Alkohol 70 % untuk membersihkan luka dan bagian yang akan diberi perlakuan sayat.

3.3. Rancangan Penelitian

Penelitian ini menggunakan rancangan percobaan berupa Rancangan Acak Lengkap (RAL) dengan 6 perlakuan kelompok dengan dosis dari ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura* L.) yang terdiri dari kontrol normal (K0), kontrol negatif (K-), perlakuan salep ekstrak etanol daun kersen diberikan dengan konsentrasi 10% (P1), 30% (P2), 50% (P3), dan 70% (P4), mengikuti penelitian Nadira *et al.*, (2021), seperti yang tercantum dalam Tabel 1. Di mana setiap perlakuan menggunakan 5 ekor mencit sehingga total mencit yang dibutuhkan sebanyak 30 ekor, dengan umur usia 8-12 minggu, sehat, berat badan masing masing 25-35 gram (Nadira *et al.*, 2021).

Tabel 1. Kelompok Perlakuan.

No	Perlakuan (P)	Uraian	Keterangan
1	K ₀	Mencit diperlakukan dalam keadaan normal	Kontrol
2	K-	Mencit tidak diberikan Salep Ekstrak Daun Kersen	Kontrol Negatif
3	P1	Mencit diberikan Salep Ekstrak Daun Kersen 10%	Perlakuan
4	P2	Mencit diberikan Salep Ekstrak Daun Kersen 30%	Perlakuan
5	P3	Mencit diberikan Salep Ekstrak Daun Kersen 50%	Perlakuan
6	P4	Mencit diberikan Salep Ekstrak Daun Kersen 70%	Perlakuan

Keterangan :

- K₀ = Kontrol Normal Tanpa Perlakuan
- K- = Kontrol Negatif Tanpa Salep Ekstrak Daun Kersen
- P1 = Salep Ekstrak Daun Kersen 10%
- P2 = Salep Ekstrak Daun Kersen 30%
- P3 = Salep Ekstrak Daun Kersen 50%
- P4 = Salep Ekstrak Daun Kersen 70%

3.4. Pembuatan Ekstrak Daun Kersen (*Muntingia calabura* L.)

Daun kersen yang masih segar dibersihkan dari kotoran dan dicuci dengan air mengalir dan ditiriskan. Kemudian, dikering-anginkan selama 7 hari. Kemudian daun dihaluskan dengan blender lalu diayak dengan ayakan. Hasil ayakan ini dikenal dengan sebutan serbuk simplisia (Turnip *et al.*, 2020). Proses pembuatan ekstrak daun kersen dilakukan dengan cara maserasi menggunakan pelarut etanol 96%. Kemudian, dilakukan proses penguapan dengan alat *rotary evaporator* hingga didapatkan ekstrak kental daun kersen pada suhu ± 40 °C (Turnip *et al.*, 2020).

3.5. Pembuatan Suspensi Bakteri *Escherichia coli*

Suspensi bakteri *Escherichia coli* dibuat dengan menggunakan media berupa NaCl 0,9%. Proses ini diawali dengan diambil sebanyak 1 ose dari biakan murni *Escherichia coli*, kemudian dimasukkan ke dalam tabung reaksi yang berisi media. Kemudian, dikocok hingga homogen. Proses

pembuatan suspensi Bakteri *Escherichia coli* diadaptasi dari metode (Aponno *et al.*, 2014).

3.6. Pembuatan Salep Ekstrak Daun Kersen (*Muntingia calabura* L.)

Pembuatan salep ekstrak daun kersen dilakukan dengan 4 konsentrasi (Tabel 2.) yaitu konsentrasi 10%, 30%, 50%, dan 70%. Presentase konsentrasi salep dilakukan berdasarkan metode Sembiring *et al.*, (2021) yang dimodifikasi. Formula basis salep yang digunakan adalah *pure vaseline*. Pembuatan salep dilakukan dengan cara mencampurkan hasil ekstraksi daun kersen dengan basis salep dengan rumus sebagai berikut (Kusumawardhani *et al.*, 2015):

$$L = \frac{a}{b} \times 100\%$$

Keterangan :

- L = Konsentrasi daun kersen (%)
- a = Ekstrak daun kersen (mg)
- b = Jumlah *vaseline* (50 mg)

Tabel 2. Formula Salep Dari Daun Kersen.

Jenis	Bahan			
	10 %	30 %	50 %	70 %
<i>Vaseline</i>	50	50	50	50
Ekstrak daun kersen	5	15	25	35

3.7. Perlakuan Pada Mencit (*Mus musculus* L.)

3.7.1. Aklimatisasi Hewan Percobaan

Hewan percobaan yaitu mencit berumur 8-12 minggu dengan berat badan 25-35 gram. Terlebih dahulu diadaptasikan selama tujuh hari di dalam kandang plastik dengan penutup kawat dan dilapisi sekam yang diganti 3 hari sekali. Hal ini bertujuan agar mencit terbiasa dengan kondisi kandang barunya. Selama perlakuan, mencit diberikan ransum berupa pakan standar BRAVO-512.

3.7.2. Perlakuan Aloksan

Setelah mencit selama 7 hari diadaptasikan di dalam kandang, kemudian dilakukan penimbangan berat badan mencit dan dilakukan pengukuran glukosa darah awal. Aloksan diinduksi sebesar 120 mg aloksan/ kgBB mencit, agar mencit mengalami hiperglikemia. Sebelum pemberian aloksan, mencit dipuasakan selama 16 jam dengan hanya diberi minum air biasa. Sebelum diberikan, aloksan dilarutkan dengan menggunakan aquades sebanyak 1 mL. Larutan aloksan diberikan secara intraperitoneal. Pemberian aloksan akan mulai terlihat setelah 48 jam sejak diberikan. Efek aloksan dapat dilihat dengan cara diukur kadar glukosa darahnya, lalu mencit diberikan makan dan minum yang mengandung glukosa 10% selama 3 hari. Setelah itu kadar glukosa darah mencit diukur dengan menggunakan alat Sinocare *Blood glucose Test Meter* dengan ketentuan kadar glukosa darah pada mencit diatas 176 mg/dl (Noena *et al.*, 2020). Kondisi hiperglikemia pada mencit terus dipantau dan dipertahankan hingga 7 hari setelah pemberian aloksan.

3.7.3. Pemberian Luka Sayat pada Mencit (*Mus musculus L.*)

Pemberian luka sayat pada mencit dilakukan sehari setelah 7 hari mencit dibiarkan dalam keadaan hiperglikemia. Sebelum dilakukan pembuatan luka mencit dibius menggunakan kloroform. Kemudian, dilanjutkan tindakan anestesi dengan menggunakan *cream lidocain* pada punggung mencit. Mencit yang sudah dianestesi diletakkan secara tengkurap di atas meja bedah. Kemudian, dilakukan pencukuran bulu di daerah punggung sampai licin menggunakan alat cukur steril. Kemudian, dibersihkan menggunakan alkohol 70%, dan dibuat luka sayat menggunakan *scalpel* dengan panjang $\pm 1,5$ cm dengan kedalaman ± 2 mm, hingga mencapai subkutan. Kemudian, luka sayat dibersihkan dengan dialiri akuades sampai pendarahan

berhenti. Proses pemberian luka sayat pada mencit dilakukan berdasarkan metode Sembiring *et al.*, (2021).

3.7.4. Pemberian Bakteri *Escherichia coli* Luka Sayat pada Mencit (*Mus musculus L.*)

Pemberian bakteri *Escherichia coli* pada luka sayat mencit, dilakukan ketika mencit telah dibuat luka. Kemudian, suspensi bakteri yang telah disiapkan dioleskan pada daerah sekitar luka (Aponno *et al.*, 2014).

3.7.5. Pemberian Perlakuan pada Setiap Kelompok Luka Sayat Mencit (*Mus musculus L.*)

Pemberian perlakuan pada setiap kelompok luka sayat mencit dilakukan dengan pemberian salep ekstrak daun kersen pada 4 konsentrasi (Tabel 1.) yaitu konsentersasi 10%, 30%, 50%, dan 70%. Pemberian perlakuan salep ekstrak daun kersen dilakukan sebanyak dua kali dalam satu hari pada pukul 10.00 WIB dan 16.00 WIB, selama 13 Hari secara dioleskan ke kulit (topikal) (Sembiring *et al.*, 2021). Pemberian salep ekstrak daun kersen dimulai pada hari ke-0 setelah dilakukan pembuatan luka sayat. Selama 14 hari ini dilakukan pengamatan kondisi luka sayat setiap pukul 09.00 WIB sebelum dilakukan pemberian salep ekstrak daun kersen.

3.7.6. Pembuatan Preparat Organ Kulit Mencit (*Mus musculus L.*)

Sampel dimatikan untuk dibuat preparat histopatologi kulit. Daerah punggung yang akan diambil kulitnya dibersihkan dari bulu yang mulai tumbuh kembali. Kemudian, kulit digunting dengan ketebalan ± 3 mm sampai subkutan dengan panjang $\pm 2,5$ cm. Sampel kulit kemudian dilakukan fiksasi dengan *neutral buffer formalin* (NBF) 10% selama ± 48 jam pada suhu kamar. Kemudian, dilakukan proses dehidrasi dengan alkohol bertingkat (50%, 70%, 95% dan 100%) serta pada alkohol absolut (I, II) masing-masing selama 2 jam.

Kemudian, dilakukan proses *clearing*, sampel akan dimasukkan ke dalam lautan xylol (I, II, dan III) dengan durasi masing-masing 1 jam. Proses selanjutnya adalah proses infiltrasi dengan menggunakan parafin I, II, dan III pada suhu 60°C selama 1 jam. Kemudian, dilakukan proses *embedding* dengan parafin *blocking* dan dimasukkan ke dalam almari es. Blok parafin akan dipotong dengan mikrotom setebal 5 µm dan dilakukan pewarnaan (*staining*).

Pewarnaan sediaan kulit dilakukan dengan Hematoxylin-Eosin (HE), dengan cara pertama, dilakukan deparafinisasi dengan xylol, rehidrasi (dimasukkan air kembali ke dalam jaringan) dengan serial alkohol (100%, 95%, 70%, 50%) selama masing-masing 5 menit. Kemudian, dibilas dengan air mengalir selama 10 menit dan dilakukan pewarnaan dengan hematoxylin selama 3-5 menit, lalu dicuci dengan air keran beberapa menit hingga air bersih, lalu diwarnai dengan eosin dibiarkan selama 3 menit, lalu dicuci 2 kali dengan alkohol 75%. Proses selanjutnya, dilakukan dehidrasi dengan alkohol 95%, dibersihkan dengan *xylene*, selanjutnya dilakukan *mounting* menggunakan entelan. Pemeriksaan histopatologi kulit dilakukan menggunakan mikroskop cahaya dengan perbesaran 400 kali (10 x 40).

3.7.7. Pengamatan Mikroskopis Histopatologi Organ Kulit Mencit (*Mus musculus L.*)

Pengamatan secara mikroskopis dilakukan dengan perhitungan kepadatan kolagen pada preparat histopatologi organ kulit mencit di bawah mikroskop cahaya dengan lima lapang pandang pada objek pembesaran 400 kali. Kepadatan kolagen dihitung dengan melihat keberadaan kolagen pada preparat histopatologi organ kulit mencit. Kemudian, hasil pengamatan akan diberi nilai sesuai dengan sistem skoring (Mukti *et al.*, 2021). Berikut ini nilai skoring berdasarkan kepadatan kolagen yang dapat dilihat Tabel 3.

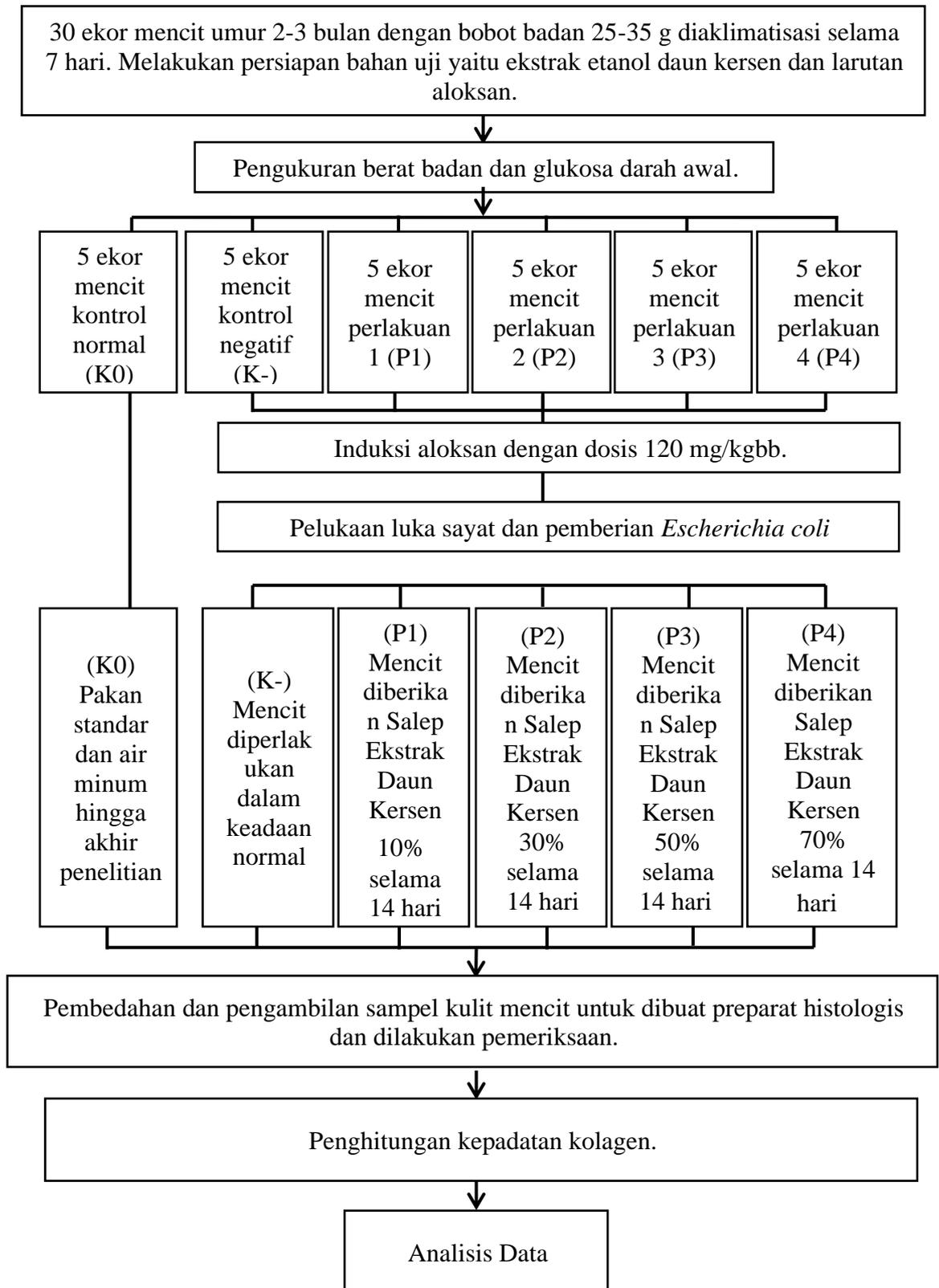
Tabel 3. Nilai Skoring Mikroskopis Pengamatan Luka Sayat (Mukti *et al.*, 2021).

No	Kepadatan Kolagen	Presentase	Skor
1	Tidak ditemukan adanya serabut kolagen pada daerah luka.	<25 %	0
2	Kepadatan serabut kolagen pada daerah luka rendah.	25 %	1
3	Kepadatan serabut kolagen pada daerah luka sedang.	50 %	2
4	Kepadatan serabut kolagen pada daerah luka padat.	75 %	3
5	Kepadatan serabut kolagen pada daerah luka sangat padat.	100 %	4

3.8. Analisis Data

Data yang didapatkan dari penelitian dianalisis secara statistik berupa data hasil pengukuran dari parameter pengamatan secara mikroskopis berupa kepadatan kolagen pada organ kulit mencit (*Mus musculus* L.). Pertama, data yang diperoleh diuji normalitas dengan Uji Kolmogorov-Smirnov, apabila data sudah normal maka selanjutnya data tersebut diuji homogenitas dengan uji Levene. Kedua, setelah data homogen kemudian diuji parsial (*t test*), di sini akan terlihat bahwa perlakuan itu signifikan atau tidak. Jika signifikan antar perlakuan, dilanjutkan dengan uji lanjut selang berganda Duncan untuk melihat perlakuan mana yang paling efektif (paling baik) dengan $P < \alpha 0.05$.

3.9. Diagram Alir Penelitian



Gambar 5. Diagram Alir

IV. SIMPULAN DAN SARAN

5.1. Simpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan didapatkan simpulan bahwa pemberian salep ekstrak etanol daun kersen (*Muntingia calabura* L.) 70% memiliki efektivitas tertinggi dalam perbaikan kerusakan luka sayat mencit (*Mus musculus* L.) hiperglikemia terinfeksi *Escherichia coli*.

5.2. Saran

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, saran dari penelitian ini antara lain:

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut terhadap uji toksisitas (efek samping) dari penggunaan salep ekstrak etanol daun kersen (*Muntingia calabura* L.) konsentrasi 70% terhadap luka sayat mencit (*Mus musculus* L.) hiperglikemia terinfeksi *Escherichia coli*.
2. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan parameter pengamatan mikroskopis yang berbeda seperti keberadaan pembuluh darah baru (angiogenesis) dan visual jaringan untuk mengetahui pengaruhnya terhadap perbaikan kerusakan luka sayat mencit (*Mus musculus* L.) hiperglikemia terinfeksi *Escherichia coli*.
3. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan kombinasi varian dosis dari tanaman herbal lain seperti bungur, daun sirih, atau daun putri malu yang dapat meningkatkan efektivitas dalam proses perbaikan kerusakan luka sayat mencit (*Mus musculus* L.) hiperglikemia terinfeksi *Escherichia coli*.

DAFTAR PUSTAKA

- Aditiya, D., V. A. Gatera, dan Salman. 2022. Identifikasi Kadar Flavonoid Ekstrak Daun Kersen (*Muntingia calabura* L.) Dengan Metode Spektrofotometri UV-VIS. *Jurnal Dunia Farmasi*. 7(1): 14-22.
- Agastia, A., M. Z. Arifin, dan E. Setyorini. 2021. Uji Efektivitas Antimikroba Ekstrak Daun Belimbing Wuluh (*Averhoa bilimbi* L.) Terhadap Bakteri *Escherichia coli*. *Jurnal Insan Cendekia*. 8(1): 29-38.
- Al-Temimi, W. K. A., S. N. Aziz dan A. A. Khalaf. 2023. Production of Partially Purified Collagenase from *Bacillus licheniformis* and It's Use to Tenderize Aged Buffalo Meat. *Basrah Journal of Agricultural Sciences*. 36(1): 75-89. <https://doi.org/10.37077/25200860.2023.36.1.07>.
- Anisa, N. dan S. Z. Najib. 2022. Skrining Fitokimia dan Penetapan Kadar Total Fenol Flavonoid dan Tanin Pada Daun Kersen (*Muntingia calabura* L.). *Indonesian Journal Pharmaceutical And Herbal Medicine (IJPHM)*. 1(2): 96- 104.
- Aponno, J. V., P. V. Y. Yamlean, dan H. S. Supriati. 2014. Uji Efektivitas Sediaan Gel Ekstrak Etanol Daun Jambu Biji (*Psidium guajava* Linn) Terhadap Penyembuhan Luka Yang Terinfeksi Bakteri *Staphylococcus aureus* Pada Kelinci (*Oryctolagus cuniculus*). *Pharmacon, Jurnal Ilmiah Farmasi*. 3(3): 279-286.

- Atmaja R. R., V. K. Annadiyah, M. Thooyibah, S. Maimunah, B. Ma'arif, dan R. Mutiah. 2023. The Effect of Red Fruit Oil (*Pandanus conoideus* Lamk.) Emulgel on Angiogenesis and Collagen Density in Incisive Wound Healing in Mice (*Mus musculus*). *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research*. 14(4): 311-316.
- Azaria, C., Achadiyani, dan R. Farenia. 2017. Topical effect of pineapple (*Ananas comosus*) juice in combustio healing process measured by granulation process, reepitelisation and angiogenesis. *Journal of Medicine and Health*. 1(5): 432-444.
- Busman, H., R. P. Lestari, E. Rosa dan A. Arifiyanto. 2022. Kersen (*Muntingia calabura* L.) Ethanol Extract Repairs Pancreatic Cell Damage, Total Coliforms, and Lactic Acid Bacteria in Hyperglycemic Mice. *J Pure Appl Microbiol*. 16(3):1943-1952. DOI: 10.22207/JPAM.16.3.41.
- Cahyadi, M. A., B. B. R. Sidharta, dan N. To'bungan. 2019. Karakteristik dan Efektivitas Salep Madu Klanceng dari Lebah *Trigona* sp. sebagai Antibakteri dan Penyembuh Luka Sayat. *Biota*. 4(3): 104-109.
- Chandra, S., Y. Yunus, dan Sumijan. 2020. Sistem Pakar Menggunakan Metode *Certainty Factor* untuk Estetika Kulit Wanita dalam Menjaga Kesehatan. *Jurnal Informasi dan Teknologi*. 2(4): 105-111. ISSN: 2714-9730 (*electronic*).
- Daniel, R.M., S. Stelian, dan C. Dragomir. 2010. The Effect of Acute Physical Exercise on The Antioxidant Status of The Skeletal and Cardiac Muscle in the Wistar Rat. *Romanian Biotechnological Letters*. 15(3):56-61.
- Dirgagita, R., R. Aditya, dan N. Muthmainnah. 2020. Identifikasi Bakteri Pada Luka Operasi Pasien Paska Seksio Sesarea Di Bangsal Kandungan Dan Kebidanan RSUD Ulin Banjarmasin. *Homeostasis*. 3(3): 379-384.

- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2013. *Riset Kesehatan Dasar*. Jakarta: Departemen Kesehatan RI.
- Dewi E, R, S. 2018. Kualitas Spermatozoa Mencit (*Mus musculus* L.) Setelah Pemberian Ekstrak Biji Pepaya (*Carica papaya* L.). (skripsi): Universitas Lampung. Bandar Lampung.
- Ekawati, E. R., S. N. Husnul, dan D. Herawati. 2018. Identifikasi Kuman Pada Pus Dari Luka Infeksi Kulit. *Jurnal Sains Health*. 2(1): 31-35.
- Ekaputra, E. 2013. *Evolusi Manajemen Luka*. Trans Info Media. Jakarta.
- Ginting, G. I. N., A. A. G. Jayawardhita, dan N. S. Dharmawan. 2021. Salep Ekstrak Daun Kersen Menurunkan Kadar Gula Darah dan Migrasi Sel Polimorfonuklear pada Mencit Hiperglikemi. *Indonesia Medicus Veterinus*. 10(2): 211-222. DOI: 10.19087/imv.2021.10.2.211.
- Handoko, A. D., T. Setyawati, dan A. N. Asrinawati. 2019. Uji Efektivitas Antibakteri Ekstrak Daun Kersen (*Muntingia calabura* L.) Terhadap Bakteri *Escherichia coli*. *Medika Tadulako, Jurnal Ilmiah Kedokteran*. 6(1): 9-21.
- Intan P. R., dan Khariri. 2020. Pemanfaatan Hewan Laboratorium Yang Sesuai untuk Pengujian Obat dan Vaksin. *UIN Alauddin*. 6(2): 48–53. <http://journal.uin-alauddin.ac.id/index.php/psb/>.
- Integrated Taxonomic Information System. 2017. *Mus musculus* L. https://www.itis.gov/servlet/SingleRpt/SingleRpt?search_topic=TSN&search_value=180366#null.

- Januarti, I. B., K. W. W. Ningsih, dan A. B. Sholeh. 2022. Uji Aktivitas Sediaan Gel Ekstrak Daun Sirih (*Piper betle* L.) Terhadap Penyembuhan Luka Sayat Pada Kelinci (*Oryctolagus cuniculus*). *Medical Sains : Jurnal Ilmiah Kefarmasian*. 8(1): 229-240.
- Jap, C. A., A. S. Pertiwi, J. Andrew, dan Eric. 2023. Efikasi Suplementasi Kolagen Dalam Mencegah Tanda Penuaan. *HIJP: Health Information Jurnal Penelitian*. 1-11.
- Joost, Simon., K. Annusver, T. Jacob, X. Sun, T. Dalessandri, U. Sivan, I. Sequeira, R. Sandberg, dan M. Kasper. 2020. The Molecular Anatomy of Mouse Skin during Hair Growth and Rest. *Cell Stem Cell*. 26: 441–457. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2020.01.012>.
- Kalangi S. J. R. 2013. Histofisiologi Kulit. *Jurnal Biomedik (JBM)*. 5(3): 12-20.
- Khairunnida, G. R., H. Rusmini, E. Maharyuni, dan E. Warganegara. 2020. Isolasi dan Identifikasi Bakteri *Escherichia coli* Penyebab *Waterborne Disease* pada Air Minum Kemasan dan Isi Ulang. *Jurnal Ilmiah Kesehatan Sandi Husada*. 9(2): 634-639.
- Kurniawaty, E., C. G. Farmitalia, S. Rahmanisa, dan S. Andriani. 2018. Perbandingan Tingkat Kesembuhan Luka Sayat Terbuka Antara Pemberian Etakridin Laktat Dan Pemberian Propolis Secara Topikal Pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*). *Seminar Nasional Pakar ke 1 Tahun 2018*. 339-345. ISSN (P) : 2615 – 2584 ISSN (E) : 2615 – 3343.
- Kusumawardhani, A. D., U. Kalsum, dan I. S. Rini. 2015. Pengaruh Sediaan Salep Ekstrak Daun Sirih (*Piper betle* Linn.) terhadap Jumlah Fibroblas Luka Bakar Derajat IIA pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Galur Wistar. *Majalah Kesehatan FKUB*. 2(1): 16-28.

Liu, Y., K. Hong, W. Weng, S. Huang dan T. Zhou. 2023. Association Of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Protein Levels and Gene Polymorphism With The Risk of Chronic Kidney Disease. *Libyan Journal Of Medicine*. 18(2156675): 1-7.

Mahmood, A., A. K. Tiwari, K. Şahin, Ö. Küçük, dan S. Ali. 2016. Triterpenoid Saponin-Rich Fraction of *Centella Asiatica* Decreases IL-1 β And NF-K κ , and Augments Tissue Regeneration and Excision Wound Repair. *Turkish Journal of Biology*. 40: 399-409. DOI:10.3906/biy-1507-63.

Maifitrianti., L. R. Sjahid, Nuroh, R. A. M. Acepa, W. D. Murti. 2019. Aktifitas Antiinflamasi Fraksi-Fraksi Ekstrak Etanol 95% Dari Daun Kersen (*Muntingia calabura* L.) Pada Tikus Putih Jantan. *Pharmaceutical Journal of Indonesia*. 16(1): 1-16.

Megawati, S., Nur'aini, dan D. Kurniasih. 2020. Uji Efektivitas Gel Ekstrak Etanol 96% Daun Singkong (*Manihot esculenta* Crantz.) Pada Penyembuhan Luka Sayat Kelinci Jantan Galur New Zealand White. *Jurnal Farmagazine*. 7(1): 1-12.

Melguizo-Rodríguez, Lucia., E. de Luna-Bertos, J. Ramos-Torrecillas, R. Illescas-Montesa, V. J. Costela-Ruiz dan O. García-Martínez. 2021. Potential Effects of Phenolic Compounds That Can Be Found in Olive Oil on Wound Healing. *Foods*. 10(1642): 1-18.
<https://doi.org/10.3390/foods10071642>.

Moreci, R. S. dan T. Lechler. 2020. Epidermal Structure and Differentiation. *Current Biology Elsevier Ltd*. 30: 44-49.

Mukti, I. M. B., A. A. G. J. Warditha, dan A. A. G. Arjana. 2021. Efektivitas Pemberian Ekstrak Daun Bidara terhadap Kepadatan Kolagen pada

Penyembuhan Luka Insisi Gingiva Tikus Wistar. *Buletin Veteriner Udayana*. 14(4): 419-424.

Nadira, L. A., A. A. G. Jayawardhita, dan A. A. A. M. Adi. 2021. Pemberian Salep Ekstrak Daun Kersen, Efektif Meningkatkan Proses Angiogenesis Pada Kesembuhan Luka Insisi Kulit Mencit Hiperglikemia. *Indonesia Medicus Veterinus*. 10(6): 851-860. DOI: 10.19087/imv.2021.10.6.851.

Nurholis dan Saleh, I. 2019. Hubungan Karakteristik Morfologi Tanaman Kersen (*Muntingia calabura*). *Agrovigor*. 12(2): 47 – 52.

Noena, R. A. N., Z. Thahir, N. H. Base, dan Fahriani. 2020. Aktivitas Anti Hiperglikemia Minyak Kluwak Pada Hewan Uji Mencit (*Mus musculus* L.). *Jurnal Kesehatan Yamsi Makassar*. 4(1): 40-46.

Oktaviani, D. J., S. Widiyastuti, D. A. Maharani, A. N. Amalia, A. M. Ishak, dan A. Zuhrotun. 2019. Review: Bahan Alami Penyembuh Luka. *Majalah Farmasetika*. 4(3): 45-56.

Pang, Y., Y. Zhang, L. Huang, L. Xu, K. Wang, D. Wang, L. Guan, Y. Zhang, F. Yu, Z. Chen dan X. Xie. Effects and Mechanisms of Total Flavonoids from *Blumea balsamifera* (L.) DC. on Skin Wound in Rats. *International Journal of Molecular Sciences*. 18(2766): 1-12.
DOI:10.3390/ijms18122766.

Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (Perkeni). 2015. *Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia*. Jakarta: PB PERKENI.

Permatasari, O., A. Muhlshoh, dan H. Ardy C. S. 2020. Upaya Peningkatan Pengetahuan Tentang Peran Antioksidan Bagi Kesehatan di Lingkungan Dusun Wonorejo Kecamatan Gondangrejo Kabupaten Karanganyar. *Jurnal Kreativitas Pengabdian Kepada Masyarakat (PKM)*. 3(2): 460-466.

- Prakoewa, F. R. S., dan W. A. Sari. 2022. Penuaan Kulit dan Terapi yang Aman Bagi Geriatri: Artikel Review. *Jurnal Sains dan Kesehatan*. 4(5): 557-568.
- Prasetyo B.F, Wientarsih I, Priosoeryanto BP. 2010. Aktivitas Sediaan Gel Ekstrak Batang Pohon Pisang Ambon Dalam Proses Penyembuhan Luka Pada Mencit. *Jurnal Veteriner*. 11(2): 70-73.
- Prastika, D. D., B. Setiawan, A. L. Saputro, I. S. Yudaniyanti, P. A. Wibawati, dan F. Fikri. 2020. Pengaruh Kitosan Udang Secara Topikal Terhadap Kepadatan Kolagen dalam Penyembuhan Luka Eksisi pada Tikus Putih. *Jurnal Medik Veteriner*. 3(1): 101-107. DOI: 10.20473/jmv.vol3.iss1.2020.101-107.
- Primadina, N., A. Basori, dan D. S. Perdanakusuma. 2019. Proses Penyembuhan Luka Ditinjau Dari Aspek Mekanisme Seluler Dan Molekuler. *Qanun Medika*. 3(1): 31-43.
- Putri, G. S. A., Ali, dan Nasruddin. 2022. Gambaran Histologi Fase Remodelling Jaringan Luka Kronik Kulit Mencit Setelah Pemberian Perlakuan Plasma Jet. *Jurnal Labora Medika*. 6(1): 1-6.
- Putri, G. T. A., dan E. N. Sakinah. 2020. Efek Fraksi Air Ekstrak Umbi Bidara Upas (*Merremia mammosa* (Lour.) Haillier f.) Terhadap Kepadatan Kolagen Pada Luka Tikus Diabetes. *Jurnal Tumbuhan Obat Indonesia*. 13(1): 41-49.
- Sari, A. N. 2015. Antioksidan Alternatif Untuk Menangkal Bahaya Radikal Bebas Pada Kulit. *Elkawnie: Journal of Islamic Science and Technology*. 1(1): 63-68.

- Sembiring, I. C. B., A. A. G. Jayawardhita, dan A. A. A. M. Adi. 2021. Salep Ekstrak Daun Kersen Meningkatkan Kepadatan Kolagen dan Mempercepat Penyembuhan Luka Sayat pada Kulit Mencit Hiperglikemia. *Indonesia Medicus Veterinus*. 10(2): 189-199. DOI: 10.19087/imv.2021.10.2.189.
- Sinaga. 2016. Stress Oksidatif Dan Status Antioksidan Pada Aktivitas Fisik Maksimal. *Jurnal Generasi Kampus*. 9(2): 176-189.
- Siregar, R. S., R. A. Hadiguna, I. Kamil, N. Nazir, dan Nofialdi. 2020. Permintaan Dan Penawaran Tanaman Obat Tradisional Di Provinsi Sumatera Utara. *Jurnal Tumbuhan Obat Indonesia*. 13(1): 50-59.
- Siregar, S. 2020. Hubungan Kadar Gula Darah Sewaktu Dengan Proses Penyembuhan Luka Pada Pasien *Post Sectio Caesarea* di RSUD IPI Medan. *Jurnal Ilmiah Keperawatan Imelda*. 6(1): 22-26.
- Sri, P., R. Cahyaning E. A. P., Eka R.P. 2018. *Ovariectomi pada Tikus dan Mencit*. Airlangga University Press. Surabaya.
- Steenis, V. C. G. G. J., G. D. Hoed, dan P. J. Eyma. 2008. *Flora, Cetakan ke-12*. PT. Pradnya Paramita. Jakarta.
- Sueta, M. A. D. dan I. D. M. Sukrama. 2021. Peran Vitamin B6 Terhadap Inflamasi Pada Adhesi Peritoneal Pasca Laparotomi: Tinjauan Pustaka. *Intisari Sains Medis*. 12(3): 699-705.
- Turnip, N. U. M. Br., Nurdianti, dan C. A. D. Cahya. 2020. Uji Efektivitas Antibakteri Sediaan Salep Dari Ekstrak Daun Kersen (*Muntingia calabura* L.) Terhadap Bakteri *Staphylococcus aureus*. *Jurnal Farmasi*. 2(2): 85-90.

- Vonna, A., L. S. Desiyana, R. Hafsyari, dan D. N. Illian. Analisis Fitokimia dan Karakterisasi dari Ekstrak Etanol Daun Kersen (*Muntingia calabura L.*). *Jurnal Bioleuser*. 5(1): 8-12.
- Wahyuningrum, A. D. 2020. Perbandingan Metode Klamp Dan Lem Terhadap Penyembuhan Luka Pasca Sirkumsisi Pada Anak. *Jurnal Ilmiah Media Husada*. 9(2): 82-87.
- Widiana, H., dan A. Marianti. 2022. Aktivitas Antihiperqlikemia dan Antioksidan Ekstrak Daun Sirih Merah Pada Tikus Hiperqlikemia Induksi Aloksan. *Life Science*. 11(1): 68-77.
- Wintoko, R. dan A. D. N. Yadika. 2020. Manajemen Terkini Perawatan Luka. *JK Unila*. 4(2): 183-189.
- Yehya, N. 2019. Lessons learned in acute respiratorydistress syndrome from the animal laboratory. *Ann Transl Med*. 7(19): 503-512.
<https://doi.org/https://doi.org/10.21037/atm.2019.09.33>.
- Young, B., J. S. Lowe, A. Stevens, dan J. W. Heath. 2007. *Wheater's Functional Histology A Text and Colour Atlas Fifth Edition*. Philadelphia, United State of America: Elsevier's Health Sciences Rights Department.
- Yunitaningrum, Utari., C. M. Kusharto, dan K. Roosita. 2023. Efek Makanan Formula Cair Nano Berbahan Tepung Lele dan Kelor Terhadap Stres Oksidatif dan Pengurangan Luas Luka Bakar Pada Tikus. *Media Gizi Indonesia (National Nutrition Journal)*. 18(1): 63-73.
<https://doi.org/10.20473/mgi.v18i1.63-73>.