

**PENGARUH EKSTRAK ETANOL 70 % DAUN SIRSAK (*Annona muricata*
L.) TERHADAP JUMLAH MAKROFAG DAN NEUTROFIL DALAM
KECEPATAN PENYEMBUHAN LUKA TIKUS JANTAN YANG
DIINDUKSI ALOKSAN**

Skripsi

**Untuk melengkapi syarat-syarat guna memperoleh gelar
Sarjana Farmasi**



**Disusun Oleh:
Nadila Azhari Putri
1604015051**



**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI DAN SAINS
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH PROF. DR. HAMKA
JAKARTA
2020**

Skripsi dengan judul

**PENGARUH EKSTRAK ETANOL 70 % DAUN SIRSAK (*Annona muricata*
L.) TERHADAP JUMLAH MAKROFAG DAN NEUTROFIL DALAM
KECEPATAN PENYEMBUHAN LUKA TIKUS JANTAN YANG
DIINDUKSI ALOKSAN**

Telah disusun dan dipertahankan di hadapan penguji oleh:
Nadila Azhari Putri, NIM 1604015051

Ketua
Wakil Dekan I

Tanda Tangan

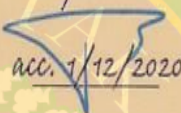
Tanggal

Drs. apt. Inding Gusmayadi, M.Si.



18/1/22

Penguji I
apt. Lusi Putri Dwita, M.Si.



acc. 1/12/2020

1/1/2021

Penguji II
apt. Landyyun Rahmawan Sjahid, M.Sc.



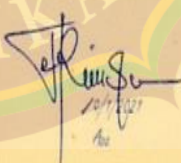
5/1/2021

Pembimbing I
Dr. apt. Hadi Sunaryo, M.Si.



27/1/2021

Pembimbing II
Ni Putu Ermi Hikmawanti, M.Farm.



20/1/2021

9/1/2021

Mengetahui:



Ketua Program Studi Farmasi
apt. Kori Yati, M.Farm.

15/4/2021

Dinyatakan lulus pada tanggal: **9 November 2020**

ABSTRAK

PENGARUH EKSTRAK ETANOL 70 % DAUN SIRSAK (*Annona muricata* L.) TERHADAP JUMLAH MAKROFAG DAN NEUTROFIL DALAM KECEPATAN PENYEMBUHAN LUKA TIKUS JANTAN YANG DIINDUKSI ALOKSAN

Nadila Azhari Putri
1604015051

Luka diabetes adalah luka yang terjadi karena adanya kelainan pada saraf, kelainan pembuluh darah dan kemudian adanya infeksi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh ekstrak etanol 70% daun sirsak terhadap jumlah makrofag dan neutrofil dalam kecepatan penyembuhan luka tikus jantan yang diinduksi aloksan. Sebanyak 25 ekor tikus putih jantan yang diinduksi aloksan 150 mg/KgBB dan dilukai dengan diameter 2 cm dibagi menjadi 5 kelompok: kontrol negatif yang diberi Na CMC, kontrol positif (Povidone Iodine), ekstrak etanol 70% daun sirsak konsentrasi 2%, 4%, dan 8%. Pengambilan data diambil pada hari ke-3 dengan menghitung jumlah makrofag dan neutrofil pada 5 lapang pandang menggunakan aplikasi *Image Raster* 3.0. Data yang diperoleh berupa rerata jumlah makrofag dan neutrofil menggunakan *one way* ANOVA kemudian dilanjutkan dengan uji Tukey. Hasil penelitian menunjukkan pemberian ekstrak etanol 70% daun sirsak konsentrasi 8% menunjukkan hasil yang berbeda signifikan dengan kontrol negatif ($p < 0,05$) dan sebanding dengan kontrol positif ($p > 0,05$). sehingga hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak etanol 70% daun sirsak memiliki aktivitas mempercepat penyembuhan luka pada diabetes dengan terhadap jumlah makrofag dan jumlah neutrofil.

Kata Kunci: Daun sirsak, *Annona muricata* L., luka diabetes, makrofag, neutrofil.

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim

Alhamdulillah, penulis memanjatkan puji dan syukur ke hadirat Allah SWT karena berkatrahmat dan hidayah-Nya penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan skripsi, dengan judul **“PENGARUH EKSTRAK ETANOL 70% DAUN SIRSAK (*Annona muricata* L.) TERHADAP JUMLAH MAKROFAG DAN NEUTROFIL DALAM KECEPATAN PENYEMBUHAN LUKA TIKUS JANTAN YANG DIINDUKSI ALOKSAN”**

Penulisan skripsi ini dimaksudkan untuk memenuhi tugas akhir sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Sarjana Farmasi (S.Farm) pada Program, Studi Farmasi FFS UHAMKA, Jakarta.

Pada kesempatan yang baik ini penulis ingin menyampaikan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Bapak Dr. apt. Hadi Sunaryo, M.Si., selaku Dekan FFS UHAMKA sekaligus pembimbing I yang telah banyak membantu, membimbing, dan mengarahkan penulis sehingga skripsi ini dapat diselesaikan.
2. Bapak Drs. apt. Inding Gusmayadi, M.Si., selaku Wakil Dekan I, Ibu Dra. Sri Nevi Gantini, M.Si., selaku Wakil Dekan II, Ibu Apt. Ari Widayanti, M.Farm., selaku Wakil Dekan III dan Bapak Anang Rohwiyono, M.Ag., selaku Wakil Dekan IV FFS UHAMKA.
3. Ibu Apt. Kori Yati, M.Farm, selaku Ketua Program Studi Farmasi FFS UHAMKA.
4. Ibu Ni Putu Ermi Hikmawanti, M.Farm., selaku pembimbing II yang telah banyak membantu dan mengarahkan penulis sehingga skripsi ini dapat diselesaikan.
5. Ibu Dra. Sri Nevi Gantini, M.Si., pembimbing akademik yang telah memberikan bimbingan-bimbingan dari semester awal hingga akhir.
6. Ibu dr. Dewi Sukmawati, M.Kes, Ph.D. selaku Kepala Laboratorium Histologi Universitas Indonesia, dan Mas Ali serta rekan selaku pengurus Laboratorium Histologi UI yang tak pernah lelah memberikan bimbingan dan arahan kepada penulis.
7. Pimpinan dan seluruh staff kesekretariatan yang telah membantu segala administrasi yang berkaitan dengan skripsi dan telah banyak membantu dalam penelitian..
8. Orang tua dan semua pihak yang tidak disebutkan satu per satu yang telah banyak membantu penyelesaian skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa dalam penulisan ini masih memiliki banyak kekurangan karena keterbatasan ilmu dan kemampuan penulis. Untuk itu saran dan kritik dari pembaca sangat penulis harapkan. Penulis berharap skripsi ini dapat berguna bagi semua pihak yang memerlukan.

Jakarta, Oktober 2020
Penulis

DAFTAR ISI

	Hlm.	
HALAMAN JUDUL	i	
HALAMAN PENGESAHAN	ii	
ABSTRAK	iii	
KATA PENGANTAR	iv	
DAFTAR ISI	v	
DAFTAR TABEL	vii	
DAFTAR GAMBAR	viii	
DAFTAR LAMPIRAN	ix	
BAB I	PENDAHULUAN	1
	A. Latar Belakang	1
	B. Permasalahan Penelitian	3
	C. Tujuan Penelitian	3
	D. Manfaat Penelitian	3
BAB II	TINJAUAN PUSTAKA	4
	A. Landasan Teori	4
	1. Tanaman Sirsak	4
	2. Simplisia	5
	3. Ekstraksi	6
	4. Maserasi	6
	5. Ekstrak	6
	6. Kulit	6
	7. Luka Diabetes	7
	8. Penyembuhan Luka	8
	9. Makrofag & Neutrofil	9
	10. Aloksan	10
	11. Betadine (Povidone Iodine 10%)	11
	B. Kerangka Berfikir	11
	C. Hipotesis	12
BAB III	METODOLOGI PENELITIAN	13
	A. Tempat dan waktu penelitian	13
	1. Tempat Penelitian	13
	2. Waktu Penelitian	13
	B. Alat dan Bahan Penelitian	13
	1. Alat Penelitian	13
	2. Bahan Penelitian	13
	C. Prosedur Penelitian	14
	1. Determinasi Simplisia	14
	2. Pengumpulan dan Pengambilan Bahan	14
	3. Ekstraksi Daun Sirsak	14
	4. Pemeriksaan Karakteristik	15
	5. Penapisan Fitokimia	16
	6. Rancangan Penelitian	17
	7. Penetapan dosis dan konsentrasi sediaan uji	17
	8. Pembagian Kelompok Uji	19

	9. Pengujian Aktivitas Kecepatan Penyembuhan Luka	19
	10. Analisis Data	23
BAB IV	HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	24
	A. Hasil Determinasi	24
	B. Hasil Ekstraksi Daun Sirsak	24
	C. Hasil Pemeriksaan Karakteristik Ekstrak Etanol 70% Daun Sirsak	25
	D. Hasil Rendemen, Susut Pengeringan dan Kadar Abu Ekstrak Etanol 70% Daun Sirsak	25
	E. Hasil Uji Ekstrak Etanol 70% Daun Sirsak Terhadap Luka Diabetes	28
BAB V	SIMPULAN DAN SARAN	34
	A. Simpulan	34
	B. Saran	34
	DAFTAR PUSTAKA	35
	LAMPIRAN	40



DAFTAR TABEL

	Hlm.
Tabel 1. Uji Penapisan Fitokimia	16
Tabel 2. Perlakuan Hewan Uji pada Percobaan	21
Tabel 3. Hasil Ekstraksi Daun Sirsak	24
Tabel 4. Hasil Pemeriksaan Organoleptis	25
Tabel 5. Hasil Rendemen, Susut Pengeringan dan Kadar Abu	25
Tabel 6. Hasil Penapisan Fitokimia Ekstrak Etanol 70% Daun Sirsak	26
Tabel 7. Hasil Rendemen	48
Tabel 8. Hasil Kadar Abu	48
Tabel 9. Hasil Susut Pengeringan	50
Tabel 10. Hasil Pengukuran Kadar Gula	55
Tabel 11. Data Perhitungan Lima Lapang Pandang Makrofag	57
Tabel 12. Data Perhitungan Lima Lapang Pandang Neutrofil	59



DAFTAR GAMBAR

	Hlm.
Gambar 1. Tanaman Sirsak	4
Gambar 2. Anatomi Kulit	7
Gambar 3. Grafik Perbandingan Jumlah Makrofag Pada Tikus Jantan	29
Gambar 4. Tampilan Histologi Makrofag dan Neutrofil Dengan Pewarnaan HE pada Perbesaran 400x	30
Gambar 5. Grafik Perbandingan Jumlah Neutrofil Pada Tikus Jantan	31



DAFTAR LAMPIRAN

	Hlm.
Lampiran 1. Skema Pola Penelitian	40
Lampiran 2. Hasil Determinasi	41
Lampiran 3. Surat Keterangan Hewan Uji	42
Lampiran 4. Surat Keterangan Lulus Kaji Etik	43
Lampiran 5. Surat Izin Penelitian Histologi UI	44
Lampiran 6. Sertifikat Alokasan	45
Lampiran 7. Hasil Penapisan Fitokimia	46
Lampiran 8. Perhitungan Rendemen, Susut Pengeringan, dan Kadar Abu Ekstrak Etanol 70% Daun Sirsak	48
Lampiran 9. Perhitungan Dosis Alokasan dan Ketamin	53
Lampiran 10. Kadar Gula Darah Setelah Induksi	55
Lampiran 11. Jumlah Makrofag dan Neutrofil pada Image Raster 3.0	56
Lampiran 12. Hasil Perhitungan Sel Makrofag	57
Lampiran 13. Hasil Perhitungan Sel Neutrofil	59
Lampiran 14. Hasil Statistik Jumlah Sel Makrofag	61
Lampiran 15. Hasil Statistik Jumlah Sel Neutrofil	65
Lampiran 16. Dokumentasi Penelitian	69



BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Diabetes melitus (DM) adalah gangguan metabolisme lemak, karbohidrat dan protein yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah (hiperglikemia) akibat penurunan sekresi insulin atau penurunan sensitivitas insulin yang dapat menyebabkan komplikasi kronis mikrovaskuler dan makrovaskuler (Dipiro *et al.* 2015). WHO memperkirakan ada 422 juta orang dewasa dengan diabetes di seluruh dunia pada tahun 2014. Prevalensi yang disesuaikan usia pada orang dewasa meningkat dari 4,7% pada 1980 menjadi 8,5% pada 2014, Glukosa darah tinggi menyebabkan hampir 4 juta kematian setiap tahun. Selain itu, diperkirakan juga bahwa 1,1 juta anak-anak dan remaja berusia 14-19 tahun terkena diabetes mellitus (WHO 2019).

Penderita diabetes melitus sangat berisiko mengalami komplikasi, baik yang bersifat akut maupun kronik. Selain itu, penderita DM memiliki kecenderungan mengalami luka. Luka diabetes adalah luka yang terjadi karena adanya kelainan pada saraf, kelainan pembuluh darah dan kemudian adanya infeksi (Lede dkk. 2018). Selain itu, luka diabetes merupakan salah satu komplikasi yang paling sering dijumpai dan ditakuti karena pengelolannya sering mengecewakan dan berakhir dengan amputasi (Afrianti dkk. 2016). Pada penderita dengan keadaan kadar glukosa yang tinggi (hiperglikemia) dapat menimbulkan pengapuran dan penyempitan pembuluh darah, penyumbatan aliran darah terutama pada daerah kaki sehingga dapat menyebabkan terjadinya luka yang sukar sembuh. Hal ini menyebabkan penderita dengan kadar glukosa yang tinggi memerlukan perawatan luka yang baik (Mutiara dkk. 2015).

Luka adalah terputusnya kontinuitas struktur anatomi jaringan tubuh, dimana fase penyembuhannya terdiri dari 3 tahap yaitu fase inflamasi, fase proliferasi, dan fase maturasi (Primadina dkk. 2019). Makrofag merupakan sel berperan pada fase inflamasi dan proliferasi. Makrofag sebagai sel yang memfagosit daerah luka dan membersihkan debris akan meningkat pada fase inflamasi dan akan menurun jumlahnya pada fase proliferasi ketika luka mulai menutup (Mutiara dkk. 2015). Neutrofil mensekresi sitokin pro inflamasi seperti

TNF- α , IL-1 β , IL-6 juga mengeluarkan protease untuk mendegradasi matriks ekstraseluler yang tersisa. Neutrofil akan difagositosis makrofag atau mati, meskipun neutrofil memiliki peran dalam mencegah infeksi, keberadaan neutrofil yang persisten pada luka dapat menyebabkan luka sulit untuk mengalami proses penyembuhan (Primadina dkk. 2019). Namun sampai saat ini belum ada penelitian ilmiah yang khusus tentang aktivitas penyembuhan luka diabetes mellitus ekstrak etanol 70% daun sirsak pada tikus putih jantan.

Salah satu tanaman yang digunakan untuk menyembuhkan luka adalah daun sirsak. sirsak mengandung steroid/terpenoid, flavonoid, kumarin, alkaloid, dan tanin. Senyawa flavonoid berfungsi sebagai antidiabetes (Esmawati 2015). Skrining fitokimia menunjukkan adanya berbagai berbagai konsituen bioaktif dalam ekstrak daun sirsak seperti flavonoid, tannin, alkaloid, saponin dan terpenoid (Emmanuel *et al.* 2019) Studi penelitian menunjukkan potensi *Annona muricata* ekstrak daun dalam mengobati peradangan (Wahab *et al.* 2017). Demikian juga, Moghadamtousi *et al.* (2015) melaporkan bahwa ekstrak daun *Annona muricata* menunjukkan aktivitas anti-inflamasi selama investigasi mereka pada luka potensi penyembuhan ekstrak pada tikus dengan luka eksisi. Ekstrak etanol kulit batang juga menunjukkan antidiabetik yang menjanjikan dan aktivitas hipolipidemik terhadap tikus diabetes yang diinduksi aloksan.

Gumelar dkk. (2017) dalam penelitiannya melakukan uji potensi ekstrak etanol daun sirsak sebagai agen terapi hiperglikemia pada mencit yang diinduksi aloksan. Daun sirsak dapat dikembangkan sebagai salah satu terapi alternatif untuk pengobatan diabetes mellitus. Metode yang digunakan yaitu pelukaan pada punggung tikus putih. Moghadamtousi *et al.* (2015) dalam penelitiannya menyimpulkan bahwa, ekstra ketil asetat daun sirsak dengan konsentrasi 5% dan 10% menunjukkan potensi penyembuhan luka yang menjanjikan terhadap model luka eksisi pada tikus serta mempercepat berbagai tahap penyembuhan luka. Selain itu ekstrak 4% daun sirsak sebagai penyembuh luka yang dibuat di punggung setiap tikus dalam kondisi aseptik dan hewan dipelihara secara individual di tempat yang terpisahkan dan yang dioleskan setiap hari periode 12 hari secara signifikan mengurangi area luka terbuka dibandingkan dengan kelompok kontrol (Paarakh *et al.* 2009).

Berdasarkan hal tersebut, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian tentang aktivitas ekstrak etanol 70% daun sirsak terhadap jumlah makrofag dan neutrofil dalam kecepatan penyembuhan luka tikus jantan yang diinduksi aloksan dengan cara histologi. Pada penelitian ini digunakan pelarut etanol untuk menarik senyawa aktif, salah satunya senyawa flavonoid yang terkandung dalam daun sirsak yang diharapkan dapat mempercepat penyembuhan luka diabetes. Hewan uji dibuat hiperglikemia menggunakan aloksan kemudian dibuat luka dan diteteskan ekstrak kental daun sirsak secara topikal. Pengamatan histologi pada penelitian ini dilakukan dengan pengambilan jaringan kulit pada hari ke-3 setelah diberikan perlakuan, karena pada hari tersebut merupakan waktu optimal munculnya makrofag dan berkurangnya neutrofil.

B. Permasalahan Penelitian

Berdasarkan latar belakang, kenaikan gula darah akan mempengaruhi sel-sel penyembuh luka seperti makrofag dan neutrofil dalam proses penyembuhan luka. Pelarut etanol 70% dapat menarik senyawa flavonoid, tanin, alkaloid dan saponin yang terkandung dalam daun sirsak. Senyawa-senyawa tersebut terbukti mampu mempercepat penyembuhan luka yang memperkecil luas area luka. Maka dapat diidentifikasi masalah yaitu apakah efek pemberian ekstrak etanol 70% daun sirsak memiliki pengaruh terhadap jumlah makrofag dan neutrofil dalam kecepatan penyembuhan luka tikus jantan yang diinduksi aloksan.

C. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh ekstrak etanol 70% daun sirsak terhadap peningkatan jumlah makrofag dan penurunan jumlah neutrofil dalam kecepatan penyembuhan luka tikus jantan yang diinduksi aloksan.

D. Manfaat Penelitian

Pada penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi kepada masyarakat tentang penggunaan obat tradisional dari daun sirsak yang dapat berkhasiat menyembuhkan luka pada penderita DM.

DAFTAR PUSTAKA

- Aberg J.A, Lacy C. Amstrong L, Goldman M, Lance L. 2009. *Drug Information Handbook 17th Edition*. Lexi-Comp for the American Pharmacist Association. (ebook)
- Afrianti R, Dedi N, Dira, Widya U. 2016. Pengujian Efektivitas Penyembuhan Luka Mencit Diabetes Melitus yang Diberikan Sediaan Krim Ekstrak Etanol Daun Bandotan. *Scientia*. Vol 6 (1) Hlm. 50-57.
- Agustin R, Nurdiana D, Suka DR. 2016. Efektivitas Ekstrak Ikan Haruan (*Channa striata*) dan Ibuprofen terhadap Jumlah Sel Neutrofil pada Proses Penyembuhan Luka Studi In Vivo pada Mukosa Bukal Tikus (*Rattus norvegicus*) Wistar. *Jurnal Kedokteran Gigi*. Vol. 1 (1). Hlm. 68-74.
- Agustina W, Nurhamidah, Handayani D. 2017. Skrining Fitokimia dan Aktivitas Antioksidan Beberapa Fraksi Dari Kulit Batang Jarak. *Jurnal Pendidikan dan Ilmu kimia*. Vol. 1 (2).Hlm. 117-122.
- Arcueno, Jingger L, Joycelyn E, Jonathan. 2015. Wound Healing of *Tinospora Crispa (willd.)* Miers Stem on Diabetic Mice. *Journal of Medicinal Plant*. Vol 57(3). Hlm. 106-107.
- Asmaliyah, Hadi E, Waluyo E, Muslimin I, Nopriansyah A. 2018. *Tumbuhan Obat dan Herbal Dari Hutan Untuk Penyakit Degeneratif Metabolik Gaya Hidup Kembali Ke Alam*. UNSRI PRESS. Jakarta. Hlm. 151.
- Boyer MJ. 2013. Perhitungan Dosis Obat *Panduan Praktis untuk menghitung Dosis dan Menyiapkan Obat*. Erlangga Medical Series. Jakarta. Hlm. 80-82.
- Candra S, Elis S, I Ketut A. 2018. Pengaruh gel ekstrak daun kerehau (*Callicarpa longifolia* Lam.) terhadap penyembuhan luka pada model tikus diabetes. *Jurnal Ilmiah Farmasi*. Vol 6 (2). Hlm. 70-80.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1995. *Materia Medika Indonesia*. Edisi VI. Direktorat Jendral POM. Jakarta. Hlm. 321, 333-337.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1997. *Materia Medika Indonesia*. Edisi VII. Direktorat Jendral POM. Jakarta. Hlm. 332-338.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2000. *Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat*. Direktorat Jendral POM. Jakarta. Hlm. 16, 337.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2001. *Inventaris Tanaman Obat Indonesia (I) Jilid 2*. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. Jakarta. Hlm. 25-26.

- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2008. *Farmakope Herbal Indonesia*. Badan Pengawasan Obat dan Makanan. Jakarta. Hlm. 174-175.
- Dipietro LA, Koh TJ. 2011. *Inflammation and Wound Healing: The Role of The Macrophage*. Cambridge Journal. Vol 13 (1). Hlm. 12-28.
- Dipiro JT, Wells BG, Schwinghammer TL. and Dipiro CV. 2015. *Pharmacotherapy Handbook Ninth Edition*. McGraw-Hill Education Companies, New York. Hlm. 161.
- Emmanuel A, Dimas K, Galo YS. 2019. Phytochemical Screening and Microcidal Activity of the Ethanolic and Aqueous Extracts of *Annona muricata* against Some Pathogenic Bacteria. *South Asian Research Journal of Natural Products*. Vol 2(2). Hlm. 1-6.
- Eroschenko VP. 2016. *Atlas Histologi Difiore dengan Korelasi Fungsional Edisi 12*. EGC. Jakarta Hlm.4.
- Esmawati E. 2015. Pengaruh Ekstrak Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) Terhadap Kadar Glukosa Darah dan Histologi Pankreas Tikus (*Rattus norvegicus*) Yang Diinduksi Aloksan. *Skripsi*. Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim, Malang. Hlm. 45.
- Etuk. 2010. Animals model for studying diabetes mellitus Agricurtular and Biology. *Journal of North America*. Vol 1(3). Hlm.130-134.
- Fitri N. 2015. Penggunaan Krim Ekstrak Batang dan Daun Suruhan (*Peperomia pellucida* L.H.B.K) dalam Proses Penyembuhan Luka Bakar pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*). *Biopendix*. Vol 1(2). Hlm 193-203.
- Firdausi RN. 2015. Pengaruh Ekstrak Etanol Binahong (*Anredera cordifolia* (Ten). Steenis) Terhadap Profil Histopatologi Penyembuhan Luka Tikus Wistar Yang Diinduksi Aloksan. *Skripsi*. Fakultas Farmasi Universitas Jember, Jember. Hlm. 54.
- Frykberg RG, Zgonis T, Armstrong DG, Driver VR, Giurini JM, Kravitz SR. 2006. Diabetic Foot Disorder A Clinical Practice Guideline. *The Journal of Foot & Ankle Surgery*. Vol 45(5). Hlm. 1-66.
- Galehdari H, Negahdari S, Kesmati M, Rezaie A, Shariati G. 2016. Effect of the Herbal Mixture Composed of Aloe Vera, Henna, Adiantum capillus veneris, and Myrrha on Wound Healing in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. Vol 4(2).Hlm. 1-9.
- Gumelar B, R.A. Retno Ekowati, Annisa RF. 2017. Potensi Ekstrak Etanol Daun Sirsak (*Annona muricata*) sebagai Agen Terapi Hiperglikemia pada Mencit yang Diinduksi Aloksan. *Jurnal Medicine and Health*. Vol 1(1). Hlm. 55-59.

- Hanani, E. 2015. *Analisis Fitokimia*. EGC. Jakarta. Hlm. 10-15.
- Handayani Luh T. 2016. Studi Meta Analisis Perawatan Luka Kaki Diabetes Dengan Modern Dressing. *The Indonesian Journal of Health Science*. Vol 6 (2). Hlm. 149-159.
- Hesketh M, Katherine BS, Zoe EW, Rachel ZM. 2017. Macrophage Phenotypes Regulate Scar Formation and Chronic Wound Healing. *International Journal of Molecular Sciences*. Vol 18(7) Hlm. 1-10.
- Landen NX, Dongqing Li, Mona S. 2016. Transition from inflammation to proliferation: a critical step during wound healing. *Cellular and Molecular Life Sciences*. Vol 73(20). Hlm. 3862-3885.
- Lede MJ, Tanto H, Vita MA. 2018. Pengaruh Kadar Gula Darah Terhadap Penyembuhan Luka Diabetes Mellitus Di Puskesmas Dinoyo Malang. *Jurnal Ilmiah Keperawatan*. Vol 3(1). Hlm. 542.
- Lenzen S. 2008. The mechanisms of alloxan and streptozotocin induced diabetes. *Diabetologia*. Vol 51(5). Hlm. 216-226.
- sLissa, Anilia R, Lesy L. 2018. Uji Efektivitas Serbuk Biji Duwet (*Syzigiumcumini*) sebagai Obat Alternatif Luka Diabetes Mellitus. *Gemawiralodra*. Vol 9(1). Hlm. 43-51.
- Moghadamtousi SZ, Elham R, Maryam H, Hamed K, Mahmood AA, Habsah AK. 2015. *Annonamuricata* leaves accelerate wound healing in rats via involvement of Hsp70 and antioxidant defence. *International Journal of Surgery*. Vol 18(1). Hlm. 110-117.
- Mohammed MT, Sarah IA. 2016. Antioxidant and Anti-Inflammatory Effect of Fruit Juice of *Annona muricata* L (Soursop) During Ischemia Reperfusion Injury in Rats. *The Iraqi Postgraduate Medical Journal*. Vol 1 (1). Hlm 122.
- Morison MJ. 2003. *Manajemen Luka*. EGC. Jakarta. Hlm. 1-4.
- Mulyanti D, Endah R, Indra TM, Diana F, Yolani ND. 2015. Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) pada Bakteri *Propionibacterium acnes*, *Staphylococcus aureus*, dan *Staphylococcus epidermis*. *Prosiding Seminar Nasional Penelitian dan PKM Kesehatan*. Jurusan Farmasi Fakultas MIPA Universitas Islam Bandung, Bandung. Vol 1(1).Hlm. 325-330.
- Mutiara GPI, Nurdiana, Yulian WU. 2015. Efektifitas Hidrogel Binahong (*Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis) Terhadap Penurunan Jumlah Makrofag pada Penyembuhan Luka Fase Proliferasi Tikus Putih (*Rattus novvergicus*)

- Galur Wistar Kondisi Hiperglikemia. *Majalah kesehatan FKUB*. Vol 2(1). Hlm. 29-40.
- Nanda Y, Nur S, Cut DI. 2017. Histopatologi Kulit Mencit (*Mus musculus*) Fase Remodelling Pada Penyembuhan Luka sayat Dengan salep Getah Jarak Pagar (*Jatropha curcas* Linn). *Jurnal Ilmiah Mahasiswa Veteriner*. Vol1(4). Hlm. 780-787.
- Paarakh PM, Chansouria JPN, Khosa RI. 2009. Wound Healing Activity of *Annona muricata* extract. *Journal of Pharmacy Research*. Vol 2(1). Hlm. 404-406.
- Pangesti RD, Cahyono E, Kusumo E. 2017. Perbandingan Daya Antibakteri Ekstrak dan Minyak *Piper betle* L. Terhadap Bakteri *Streptococcus mutans*. *Indonesian Journal of Chemical Science*. Vol 6(3). Hlm. 270-278.
- Primadina N, Achmad B, David SP. 2019. Proses Penyembuhan Luka Ditinjau Dari Aspek Mekanisme Seluler dan Molekuler. *Jurnal kedokteran fkm*. Vol 3(1) Hlm. 31-43.
- Priyatno Duwi. 2012. *Belajar Praktik Analisis Parametrik dan Non Parametrik Dengan SPSS*. Gafa Media. Yogyakarta. Hlm. 25-26.
- Qinna AN, Badwan AA. 2015. Impact of Streptozotocin on Altering Normal Glucose Homeostasis During Insulin Testing in Diabetic Rats Compares to Normoglycemic Rats. *Dovepress*. Vol 8(2) Hlm. 2515-2525.
- Radenkovic M, Marco S, Milica P. 2015. Experimental diabetes induced by alloxan and streptozotocin: The currentstate of the art. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*. Vol 78(1). Hlm. 1-58.
- Setiadi. 2007. *Anatomi Fisiologi Manusia*. Graha Ilmu. Yogyakarta. Hlm. 28-31.
- Shaikh RJ, MK Patil. 2020. Qualitative tests for preliminary phytochemical screening: An overview. *International Journal of Chemical Studies*. Vol 8(2). Hlm. 603-608.
- Soekaryo E, Siswa S, Partomuan S. 2017. Isolasi dan Identifikasi Senyawa Aktif Fraksi Etanol Daun Sirsak (*Annona muricata* Linn.) Sebagai Anti Inflamasi Penghambat Enzim Siklooksigenase-2 (COX-2) Secara In Vitro. *Jurnal Para Pemikir*. Vol 6 (2). Hlm 144.
- Wahab SMA, Ibrahim J, Md. Haque A, Arshad L. 2018. Exploring the Leaves of *Annona muricata* L. as a Source of Potential Anti-Inflammatory and Anticancer Agents. *Frontiers Pharmacology Review*. Vol 6(66). Hlm. 1-20.

Watt, J. M. and Breyer-Brandwijk, M. J. 1962. *The medicinal and poisonous plants of Southern and Eastern Africa 2nd ed.* Edinburgh and London. E. & S. Livingstone. Hlm. 58-59.

World Health Organization (WHO). 2019. Classification of Diabetes Mellitus. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325182/9789241515702-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Diakses 8 November 2019.

