

UJI AKTIVITAS EKSTRAK ETANOL 70% DAUN SIRSAK (*Annona muricata* L.) TERHADAP LUAS PERMUKAAN LUKA DAN KETEBALAN EPITEL PADA TIKUS PUTIH JANTAN HIPERGLIKEMIA

**Skripsi
Untuk Melengkapi Syarat-syarat guna Memperoleh Gelar
Sarjana Farmasi**



**Disusun oleh:
Faruk Rosidin
1604015027**









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

Skripsi dengan Judul

UJI AKTIVITAS EKSTRAK ETANOL 70% DAUN SIRSAK (*Annona muricata* L.) TERHADAP LUAS PERMUKAAN LUKA DAN KETEBALAN EPITEL PADA TIKUS PUTIH JANTAN HIPERGLIKEMIA

Telah disusun dan dipertahankan di hadapan penguji oleh:
Faruk Rosidin, NIM 1604015027

	Tanda Tangan	Tanggal
<u>Ketua</u>		
<u>Wakil Dekan I</u>		
Drs. apt. Inding Gusmayadi, M.Si.		<u>28/5/21</u>
<u>Penguji:</u>		
<u>Penguji I</u>		
apt. Lusi Putri Dwita, M.Si.	 alt: 30/11/2020	<u>30/11/2020</u>
<u>Penguji II</u>		
apt. Landyyun Rahman Sjahid, M.Sc.		<u>24/12/2020</u>
<u>Pembimbing:</u>		
<u>Pembimbing I</u>		
Dr. apt. Hadi Sunaryo, M.Si.		<u>05/01/2021</u>
<u>Pembimbing II</u>		
Ni Putu Ermi Hikmawanti, M.Farm.		<u>29/12/2020</u>
<u>Mengetahui:</u>		
<u>Ketua Program Studi</u>		
apt. Kori Yati, M.Farm.		<u>6/1/2021</u>

Dinyatakan Lulus pada Tanggal: **09 November 2020**

ABSTRAK

UJI AKTIVITAS EKSTRAK ETANOL 70% DAUN SIRSAK (*Annona muricata* L.) TERHADAP LUAS PERMUKAAN LUKA DAN KETEBALAN EPITEL PADA TIKUS PUTIH JANTAN HIPERGLIKEMIA

Faruk Rosidin
1604015027

Diabetes melitus merupakan penyakit yang berpotensi mengalami berbagai macam komplikasi salah satunya adalah neuropati atau kerusakan syaraf di kaki yang meningkatkan ulkus kaki, infeksi dan bahkan keharusan untuk amputasi kaki. Daun sirsak (*Annona muricata* L.) mengandung senyawa bioaktif yang berpotensi sebagai penyembuh luka, antiinflamasi, antibakteri dan antidiabetes. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas penyembuhan luka pada tikus hiperglikemia dari ekstrak etanol 70% daun sirsak berdasarkan luas permukaan luka dan ketebalan epitel. Tikus diinduksi hiperglikemia menggunakan aloksan 150 mg/KgBB. Bagian punggung tikus dilukai dengan diameter 2 cm kemudian diberikan sediaan Suspensi Na CMC (Kontrol negatif), povidone iodine 10% (Kontrol Positif), serta ekstrak etanol 70% daun sirsak konsentrasi 2%, 4% dan 8%. Pengamatan luas luka dilakukan menggunakan aplikasi *Macbiophotonic Image J* dan ketebalan epitel menggunakan program *Image Raster*. Data diuji menggunakan ANOVA satu arah kemudian dilanjutkan ke uji *Tukey*. Hasil menunjukkan kelompok ekstrak etanol 70% daun sirsak konsentrasi 8% memiliki aktivitas terbaik dalam penyembuhan luka yang sebanding dengan kelompok kontrol positif povidone iodine 10% ($p>0.05$)

Kata kunci: Daun Sirsak, Ekstrak Etanol 70%, Epitel, Hiperglikemia, Luka.

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim

Segala puji bagi Allah SWT tuhan semesta alam yang telah memberikan nikmat iman, nikmat islam nikmat hidup serta nikmat sehat kepada penulis sehingga penulis mampu menyelesaikan penelitian dan penulisan skripsi dengan judul **“UJI AKTIVITAS EKSTRAK ETANOL 70% DAUN SIRSAK (*Annona muricata* L.) TERHADAP LUAS PERMUKAAN LUKA DAN KETEBALAN EPITEL PADA TIKUS PUTIH JANTAN HIPERGLIKEMIA”**.

Penulisan skripsi ini dimaksudkan untuk memenuhi tugas akhir sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar sarjana farmasi pada Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof. Dr. Hamka (UHAMKA), Jakarta.

Pada kesempatan yang baik ini penulis hendak menyampaikan rasa hormat dan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Dr. apt. Hadi Sunaryo, M.Si., selaku dekan Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA sekaligus pembimbing I yang telah membantu mengarahkan dan membimbing penulis sehingga skripsi ini dapat terlaksana dengan baik.
2. apt. Kori Yati, M.Farm., selaku ketua program studi Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA
3. Ni Putu Ermi Hikmawanti, M.Farm., sebagai pembimbing II yang telah membimbing dan mengarahkan penulis dalam melaksanakan penelitian sampai skripsi ini terselesaikan.
4. dr. Dewi Sukmawati., M.Kes, Ph.D., selaku kepala laboratorium histologi Universitas Indonesia dan segenap staf laboratorium yang telah memberikan bimbingannya selama penelitian di Laboratorium Histologi Universitas Indonesia.
5. apt. Nurhasna., M.Farm., selaku Pembimbing Akademik dan seluruh dosen Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA yang telah memberikan banyak ilmu dan pengetahuannya selama kuliah sampai penulisan skripsi ini.
6. Kedua orang tua tercinta yang sangat tangguh Abah dan Emak yang tidak pernah lelah serta tidak kenal kata menyerah dalam mengasuh dan mengasahi penulis pada saat masih didalam rahim sampai dengan saat ini.
7. Keluarga besar H. Jaenudin, kaka-kaka dan teteh-teteh serta Atika Mulia yang selalu memberikan doa, dorongan semangat dan motivasi kepada penulis.

Penulis menyadari masih banyak kekurangan dalam penelitian dan penyusunan skripsi ini, oleh karena itu saran dan masukan sangat diharapkan untuk membangun dan menyempurnakan skripsi ini.

Jakarta, 22 Oktober 2020

Penulis

DAFTAR ISI

	Hlm.
JUDUL	i
LEMBAR 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	2
C. Tujuan Penelitian	3
D. Manfaat Penelitian	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	4
A. Landasan Teori	4
1. Tanaman Sirsak	4
2. Simplisia dan Ekstraksi	5
3. Kulit	6
4. Luka Diabetes	7
5. Penyembuhan Luka	8
6. Betadine (Povidone Iodine 10%)	11
7. Aloksan	12
8. Histologi	12
B. Kerangka Berpikir	13
C. Hipotesis	13
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	14
A. Tempat dan Waktu Penelitian	14
1. Tempat Penelitian	14
2. Waktu Penelitian	14
B. Alat dan Bahan Penelitian	14
1. Alat Penelitian	14
2. Bahan Penelitian	14
3. Hewan Uji	15
C. Prosedur Penelitian	15
1. Determinasi Tanaman Daun Sirsak	15
2. Pembuatan Ekstrak Etanol 70% Daun Sirsak	15
3. Pemeriksaan Karakteristik Mutu Ekstrak Etanol 70% Daun Sirsak	16
4. Penapisan Fitokimia Ekstrak	17
5. Penyiapan Hewan Uji	17
6. Penetapan Dosis dan Konsentrasi Sediaan Uji	18
7. Pembuatan Sediaan Bahan Uji	19
8. Pengujian Luka	20
9. Pengambilan Sampel Histologi	21
10. Pengamatan Penelitian	22
11. Analisis Data	22

BAB IV	HASIL DAN PEMBAHASAN	24
	A. Determinasi Tanaman	24
	B. Ekstraksi Daun Sirsak	24
	C. Pemeriksaan Karakteristik Mutu Ekstrak Etanol 70% Daun Sirsak	25
	D. Penapisan Fitokimia Ekstrak	27
	E. Hasil Aktivitas Ekstrak Etanol 70% Daun Sirsak terhadap Luas Permukaan Luka dan Ketebalan Epitel Tikus Hiperglikemia	29
BAB V	SIMPULAN DAN SARAN	37
	A. Simpulan	37
	B. Saran	37
	DAFTAR PUSTAKA	38
	LAMPIRAN-LAMPIRAN	46



DAFTAR TABEL

	Hlm.
Tabel 1. Uji Penapisan Fitokimia	17
Table 2. Perlakuan Hewan Uji pada Percobaan	22
Tabel 3. Hasil Uji Organoleptis	25
Tabel 4. Hasil Pemeriksaan Karakteristik Ekstrak	25
Tabel 5. Hasil Uji Penapisan Fitokimia Ekstrak Daun Sirsak	27
Tabel 6. Hasil Rata-rata Kadar Glukosa Darah Tikus	29
Tabel 7. Rata-rata Luas Permukaan Luka (cm ²)	31



DAFTAR GAMBAR

	Hlm.
Gambar 1. Pohon Sirsak dan Daun Sirsak	4
Gambar 2. Proses Penyembuhan Luka Normal dan Luka Diabetes	8
Gambar 3. Fase Inflamasi	9
Gambar 4. Fase Poliferasi	10
Gambar 5. Fase Maturasi	11
Gambar 6. Grafik Linear Luas Permukaan Luka selama 14 Hari	32
Gambar 7. Epitelisasi pada Kelima Kelompok Hewan Uji dengan Optilab Perbesaran 400x	34
Gambar 8. Rata-rata Ketebalan Epitel Tikus Hiperglikemia Hari Ke-14	35



DAFTAR LAMPIRAN

	Hlm.
Lampiran 1. Skema Prosedur Penelitian	46
Lampiran 2. Hasil Determinasi Tanaman	47
Lampiran 3. Surat Keterangan Hewan Uji	48
Lampiran 4. Komisi Etik	49
Lampiran 5. Surat Izin Penelitian di Universitas Indonesia	50
Lampiran 6. Surat Keterangan Alloxan	51
Lampiran 7. Perhitungan Rendemen Ekstrak, Kadar Abu, dan Susut Pengeringan	52
Lampiran 8. Hasil Penapisan Fitokimia	55
Lampiran 9. Perhitungan Dosis Ketamin	58
Lampiran 10. Perhitungan Dosis Aloksan	59
Lampiran 11. Data Hasil Pengukuran Kadar Gula Darah Puasa Hari Ke-7 dan Hari Ke-21 setelah Induksi Aloksan pada Tikus Putih Jantan	60
Lampiran 12. Penurunan Luas Permukaan Luka pada Tikus Hiperglikemia	61
Lampiran 13. Hasil Rata-rata Pengukuran Ketebalan Epitel di Tiga Lapang Pandang pada Hari Ke-14	62
Lampiran 14. Grafik Linear Penurunan Luas Luka dengan Hari	63
Lampiran 15. Hasil Statistik Nilai <i>Slope</i> Penurunan Luas Permukaan Luka	65
Lampiran 16. Hasil Statistik Ketebalan Epitel Hari Ke-14	67
Lampiran 17. Dokumentasi Penelitian	69

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Diabetes melitus adalah suatu kumpulan gejala yang timbul pada seseorang yang disebabkan oleh karena adanya peningkatan kadar gula darah akibat kekurangan insulin baik absolut maupun relatif (Price, 2005). Melanda *et al* (2019) menyatakan bahwa penyandang diabetes diseluruh dunia pada tahun 2019 mencapai 9,3% (463 juta orang), meningkat menjadi 10,2% (578 juta) pada tahun 2030 dan 10,9% (700 juta) pada tahun 2045. Di Indonesia sendiri prevalensi diabetes sebesar 8,5% atau sekitar 20,4 juta orang pada tahun 2018 dan akan terdapat 21,3 juta orang penyandang diabetes pada tahun 2030 (Soelistijo dkk., 2019).

Diabetes melitus merupakan penyakit yang beresiko menyebabkan berbagai macam komplikasi baik komplikasi metabolik akut dan komplikasi vascular jangka panjang (Price, 2005). Konsekuensi yang sering terjadi akibat diabetes salah satunya adalah neuropati atau kerusakan syaraf di kaki yang meningkatkan ulkus kaki, infeksi dan bahkan keharusan untuk amputasi kaki. (Kemenkes, 2018). Proses penyembuhannya luka diabetes dapat tertunda dan dapat bertahan lama (Mackay, 2003). Oleh karena proses penyembuhan yang tertunda maka luka diabetes dapat menyebabkan resiko terjadinya infeksi, kemudian menyebabkan luka pada penderita diabetes menjadi gangren dan resiko amputasi menjadi lebih besar (Frykberg *et al.*, 2006).

Luka diabetes yang sudah terinfeksi akibat ulkus dan gangren memerlukan perawatan yang optimal sehingga menyebabkan beban biaya yang berat baik bagi pasien ataupun keluarga pasien. Oleh karena itu perlu adanya pengobatan alternatif yang efektif dan efisien dalam mempercepat proses penyembuhan luka diabetes. Dewasa ini penggunaan obat tradisional semakin meningkat dikalangan masyarakat, biaya dan efek samping yang ringan menjadi salah satu faktor meningkatnya penggunaan obat tradisional dikalangan masyarakat (Lusia, 2006). Di Indonesia sendiri penelitian tentang tanaman obat tradisional telah banyak dilakukan. Salah satu tanaman yang banyak digunakan dan dipercaya mempunyai khasiat sebagai obat tradisional adalah daun sirsak.

Daun sirsak menunjukkan adanya kandungan senyawa-senyawa metabolit sekunder berupa saponin, terpenoid, steroid, flavonoid, tanin dan alkaloid yang memiliki kemampuan dalam menghambat pertumbuhan mikroorganisme sehingga luka tidak mengalami infeksi yang lebih berat (Rahman dkk., 2017). Kandungan saponin, flavonoid, serta tanin yang terdapat didalam daun sirsak juga membantu proses penyembuhan luka karena berfungsi sebagai antioksidan dan antimikroba yang mempengaruhi proses penyembuhan luka dan juga dapat mempercepat epitelisasi (Palumpun dkk., 2017).

Pada penelitian yang telah dilakukan sebelumnya, ekstrak etanol 95% daun sirsak pada konsentrasi 4% mampu mempercepat proses penyembuhan luka pada tikus putih jantan normal atau tanpa diabetes (Paarakh *et al.*, 2009). Dalam penelitian lainnya juga dinyatakan bahwa kombinasi ekstrak daun sirih merah dan daun sirsak memiliki potensi dalam proses penyembuhan luka yang lebih baik, hal ini didasarkan pada pengamatan yang dilakukan terhadap ukuran luka yang mengalami perubahan setiap harinya (Pratama dkk., 2016). Kandungan kimia flavonoid yang terdapat didalam daun sirsak juga dapat merangsang sekresi insulin, meningkatkan perbaikan sel beta pancreas dan meningkatkan efek insulin sehingga dapat dijadikan alternatif pengobatan diabetes melitus (Gumelar dkk., 2017). Namun sampai saat ini belum ada penelitian ilmiah yang khusus tentang aktivitas penyembuhan luka diabetes melitus ekstrak etanol 70% daun sirsak pada tikus putih jantan.

Berdasarkan uraian diatas maka dirasa perlu dilakukannya penelitian tentang aktivitas ekstrak etanol 70% daun sirsak terhadap kecepatan proses penyembuhan luka diabetes melitus pada tikus putih jantan. Pada penelitian ini, kondisi tikus putih jantan diinduksi diabetes menggunakan aloksan. Parameter yang diamati pada penelitian ini berupa ukuran luas permukaan luka dan ketebalan epitel pada tikus putih jantan setelah pemberian ekstrak etanol 70% daun sirsak secara topikal.

B. Permasalahan Penelitian

Daun sirsak memiliki kandungan senyawa metabolit sekunder alkaloid, flavonoid, tanin dan saponin yang telah terbukti dapat mempercepat proses penyembuhan luka normal atau tanpa diabetes. Tingginya kadar gula darah pada

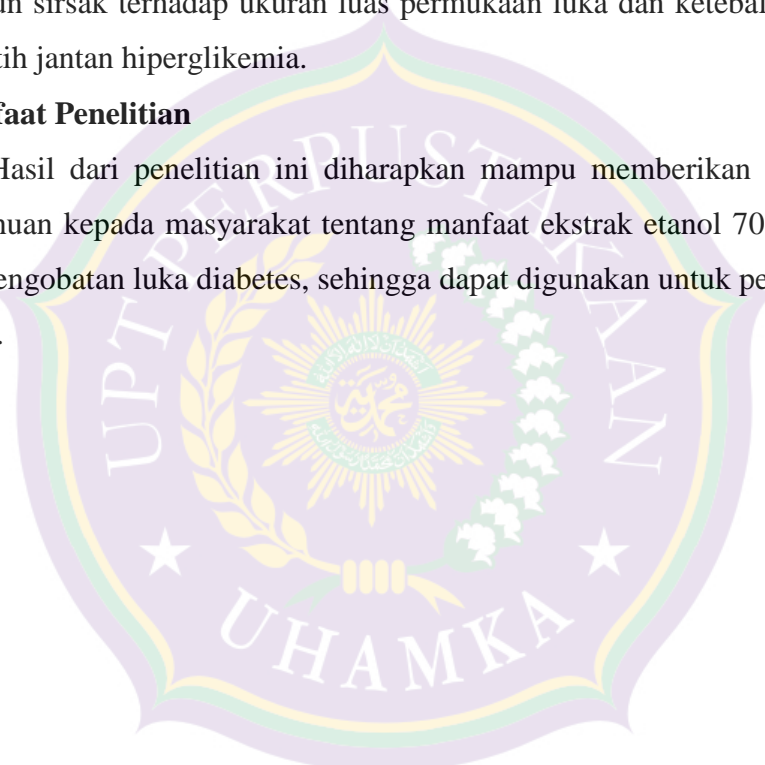
penderita luka diabetes menyebabkan pembentukan jaringan epitel tidak berjalan sempurna sehingga jaringan epitel belum mampu sepenuhnya menutupi luas permukaan luka yang dapat menyebabkan proses penyembuhan luka menjadi tertunda. Pelarut etanol 70% mampu mengekstraksi senyawa alkaloid, flavonoid, tanin dan saponin. Maka demikian dapat dirumuskan masalah: Apakah pemberian ekstrak etanol 70% daun sirsak memiliki aktivitas terhadap luas permukaan luka dan ketebalan epitel pada tikus putih jantan hiperglikemia.

C. Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui aktivitas ekstrak etanol 70% daun sirsak terhadap ukuran luas permukaan luka dan ketebalan epitel pada tikus putih jantan hiperglikemia.

D. Manfaat Penelitian

Hasil dari penelitian ini diharapkan mampu memberikan informasi dan pengetahuan kepada masyarakat tentang manfaat ekstrak etanol 70% daun sirsak dalam pengobatan luka diabetes, sehingga dapat digunakan untuk pengobatan luka diabetes.



DAFTAR PUSTAKA

- Aberg J.A, Lacy C, Armstrong L, Goldman M, Lance L. 2009. *Drug Information Handbook 17th Edition*. Lexi-Comp American Pharmacist Association. (ebook)
- Amananti W, Tiffani I, Riyanta. 2017. Uji Kandungan Saponin Pada Daun, Tangkai Daun dan Biji Tanaman Turi (*Sesbania grandiflora*). *Porsiding 2nd Seminar Pusat penelitian pengabdian Masyarakat*. Pusat Penelitian Pengabdian Masyarakat. Tegal. Hlm. 209-213
- Agunbiade O, Ojazele M, Ojayi A. 2012. Hypoglycaemic Activity of Commelina Africana and Ageratum Conyzoides in Relation To Their Mineral Composition. *African Health Sciences*. Vol 12(2). Hlm. 198 - 203
- 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
- Artini E, Wahjuni S, Sulihingtyas WD. 2012. Ekstrak Daun Sirsak (*Annona muricata* L) Sebagai Antioksidan Pada Penurunan Kadar Asam Urat Tikus Wistar. *Jurnal Kimia Universitas Udayana*. Vol 9(6). Hlm. 272-281
- Asbanu A, Wijayati, Kusumo E. 2019. Identifikasi Senyawa Kimia Ekstrak Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) dan Uji Aktivitas Antioksidannya Dengan Metode DPPH (2,2-Difenil-1- Pikrilhidrasil). *Indonesian Journal of Chemical Science*. Vol 8(1). Hlm. 154-160
- 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. Palembang. Hlm. 151
- Bigliardi P.L, Alsagoff Latiff, El-Kafrawi Y, Pyon J.K, Cheuk W. 2017. Povidone Iodine in Wound Healing: A Review of Current Concepts and Practices. *Journal of Surgery*. Vol 44(1). Hlm. 260-268
- Brem H and Tomic C. 2007. Cellular and Molecular Basis of Wound Healing in Diabetes. *Journal of Clinical Investigation*. Vol 117(5). Hlm. 1219-1222
- BPOM RI. 2012. *Pedoman Teknologi Formulasi Sediaan Berbasis Ekstrak Volume 1*. Badan Pengawas Obat dan Makanan. Jakarta. Hlm. 10
- Depkes RI. 2000. *Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat*. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta. Hlm. 16
- Depkes RI. 2001. *Inventaris Tanaman Obat Indonesia (I) Jilid 2*. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. Jakarta. Hlm. 25-26

- Depkes RI. 2008. *Farmakope Herbal Indonesia*. Badan Pengawasan Obat dan Makanan. Jakarta. Hlm. 174-175
- Emmanuel A, Dimas K, Galo Y.S. 2019. Phytochemical Screening and Microcidal Activity of The Etanolic and Aqueous Extracts of *Annona muricata* Against Some Pathogenic Bacteria. *South Asian Research Journal of Natural Product*. Vol 2(2). Hlm. 1-6
- Eroschenko VP. 2016. *Atlas Histologi Difiore dengan Korelasi Fungsional edisi 12*. EGC. Jakarta. Hlm. 4
- Etuk. 2010. Animals Model for Studying Diabetes Mellitus Agricultural and Biology. *Journal of North America*. Vol 1(3). Hlm. 130-134
- Firmansyah D, Bahri M, Nurkhasanah. 2016. Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol dan Kloroforma Daun Sirsak Terhadap Kolestrol Total dan Trigliserida Pada Tikus Putih Yang Diinduksi Aloksan. *Jurnal Pharmacia*. Vol 6(1). Hlm. 47-50
- Fitria M.S. 2013. Uji Sitotoksisitas Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) Terhadap Sel Hela Secara in Vitro dan Profil Kandungan Kimia Fraksi Teratif. *Jurnal Ilmiah Ibnu Sina*. Vol 4(1). Hlm. 70-81
- Fofana S, Ziyaev R, Abdusamatov A. 2011. Alkaloid From *Annona muricata* Leaves. *Chemistry of Natural compounds*. Vol 47(2). Hlm. 321-332
- Frykberg R.G, Zgonis T, Armstrong D, Driver V, Giurini J, Kravitz S. 2006. Diabetic Foot Disorder A Clinical Practice Guideline. *The Journal of Foot & Ankle Surgery*, Vol 45(5). Hlm. 1-66
- Galehdri H, Negahdari S, Kesmati M, Rezaie A, Shariati G. 2016. Effect of the Herbal Mixture Composed of Aloe Vera, Henna, Adiantum Capillum Veneris, and Myrrha on Wound Healing in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. Vol 4(2). Hlm. 1-9
- Gavamukulya Y, Paten A, Wamunyokoli P, Shemy H. 2014. Phytocemycal Screening, Anti-Oxidant Activity and in Vitro Anticancer Potential of Etanolic and Water of *Annona muricata* L. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*. Vol 9(1). Hlm. 355-363
- Gleye C, Raynaud S, Hocquemiller R, Laurens A, Serani L, Roblot F. 2018. Muricadienin, Muridienins and Chatenaytrienins The Early Precursors of Annonaceous Acetogenins. *Phytochemistry*. Vol 47(5). Hlm. 749-754
- Gonzalez O, Andrade A, Costa F, Madrado P. 2016. Wound Healing - A Literature Review. *Journal Anais Brasileiros Dermatologia*. Vol 91(5). Hlm. 614-620

- Graham R. 2005. *Lecture Notes Dermatology* edisi 8. Erlangga. Jakarta. Hlm. 58
- Gumelar B, Retni R.A, Furqanni R. 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
- Gurtner G.C. 2007. *Whold Healing, Normal and Abnormal*. in: Thorne C.H. (ed), Grab and Smith's Plastic Surgery, 6th edition. Lippincot Williams and Wilkins. Philadelphia. Hlm. 15,16,19,21
- Guyton A.C, and Hall J. 2007. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*. Edisi 9. EGC. Jakarta. Hlm. 248
- Hamid A.R and Foong P. 2012. Evaluation Of Anti-Inflammatory Activytes of Etanolic Extract of *Annona muricata* Leaves. *Brazilian Journal of Pharmacognosy*. Vol 22(6). Hlm. 1301-1307
- Hanani E. 2015. *Analisis Fitokimia*. EGC. Jakarta. Hlm. 11, 14-15, 103, 133, 134
- Handayani F, Sundu R, Karapa H. 2016. Uji Aktivitas Ekstrak Etanol Biji Pinang (*Areca catechu* L.) Terhadap Penyembuhan Luka Bakar Pada Kulit Punggung Mencit Putih Jantan. *Jurnal Ilmiah Manuntung*. Vol 2(2). Hlm. 154-160
- Handayani T. 2018. Diversity, Potential and Conservation of Annonaceae in Bogor Botanic Gardens, Indonesia. *Biodiversitas*. Vol 19(2). Hlm. 591-603
- Harjana T. 2011. *Buku Ajar Histologi*. EGC. Yogyakarta. Hlm. 24-25
- Ilmiati I, Safitri W, Erfiana. 2017. Uji Fitokimia Ekstrak Buah Dengan. *Jurnal Dinamika*. Vol 8(1). Hlm. 66-84
- Irwanda W.F. 2012. Uji Efek Penyembuhan Luka Fase Air Ekstrak Ikan Toman (*Channa micropeltes*) Pada Tikus Putih Jantan Wistar Yang Diberi Luka Sayat. *Jurnal Mahasiswa Farmasi Fakultas Kedokteran UNTAN*. Vol 3(1). Hlm.1-14
- Kemenkes RI. 2018. *Hari Diabetes Sedunia Tahun 2018*. Pusat data dan informasi Kemenkes RI. Jakarta. Hlm. 1-8
- Kessler P. J. and Mols J. B. 2000. Revision of The Genus *Phaeanthus* (Annonaceae). *Blumea Journal of Plant Taxonomy and Plant Geography*. Vol 45(1). Hlm. 205-233
- Khamidah U, Fasya G, Romaidi. 2014. Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Metanol Mikroalga *Chlorella Sp*. Pada Fase Stasioner Hasil Kultivasi Dalam Medium Ekstrak Tauge (Met). *Jurnal of Chemistry*. Vol 3(4). Hlm. 1-7

- Kim Y, Cho I, Jeong S, Nah S.Y, Kang S, Moon C, Bae C. 2011. Therapeutic Effect of Total Ginseng Saponin on Skin Wound Healing. *Journal of Ginseng Research*. Vol 35(2). Hlm. 360-367
- Lan C, Liu H, Faang H, Wen C, Wu C.S. 2008. Hyperglycaemic Conditions Decrease Cultured Keratinocyte Mobility: Implications For Impaired Wound Healing in Patients With Diabetes. *British Journal of Dermatology*. Vol 159(5). Hlm. 1103-1115
- Lanzen S. 2008. The Mechanisms of Alloxan and Streptozotocin-Induced Diabetes. *Diabetologia*. Vol 51(5). Hlm. 216-226
- Larjava H. 2012. *Oral Wound Healing. Cell Biology and Clinical Management*. Wiley-Blackwell. Oxford. Hlm. 84,106
- Lusia. 2006. Pemanfaatan Obat Tradisional Dengan Pertimbangan Manfaat dan Keamanannya. *Majalah Ilmu kefarmasian*. Vol 3(1). Hlm. 143-151
- Mackay D and Miller A. 2003. Nutritional Support for Wound Healing. *Alternative Medicine Review*. Vol 8(4). Hlm. 359-377
- Marliana E dan Chaerul S. 2011. Uji Fitokimia dan Aktivitas Antibakteri Ekstrak Kasar Etanol, Fraksi N-Heksana, Etil Asetat dan Metanol Dari Buah Labu Air (*Lagenari Siceraria* (Molina) Standl). *Jurnal Kimia Mulawarman*. Vol 2(3). Hlm. 63-69
- Matsushige A, Kotake Y, Matsunami K, Otsuka H, Takeda Y. 2012. Annonamine, a New Aporphine Alkaloid From the Leaves of *Annona muricata*. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. Vol 60(2). Hlm. 257-258
- Melanda B, Karuranga, Saeedi P, Salpea P. 2019. *IDF Diabetes Atlas Ninth edition 2019*. International Diabetes Federation. Brusel. Hlm. 35
- Morisson M.J. 2004. *Manajemen Luka*. EGC. Jakarta. Hlm. 17-18
- Muralidhar A, Babu KS, Sankar TR, Reddanna P, Latha J. 2013. Wound Healing Activity of Flavonoid Fraction Isolated From The Stem Bark of *Butea monosperma* (Lam) in Albino Wistar Rats. *Eur J Experimental Biol*. Vol 3(6). Hlm. 1-6.
- Mustikasari S.Y, Wirandoko I.H, Komala I. 2020. Efektifitas Ekstrak Daun Afrika (*Vernonia amygdalina*) terhadap Ketebalan Epitelisasi Pada Luka Insisi Mencit. *Tunas Medika Jurnal Kedokteran dan Kesehatan*. Vol 6(1). Hlm. 12-18.
- Nanda Y, Nur S, Cut D. 2017. Histopatologi Kulit Mencit (*Mus musculus*) Fase Remodeling Pada Penyembuhan Luka Sayat Dengan Salep Getah Jarak

- Pagar (*Jatropha curcas* L). *Journal Ilmiah Mahasiswa Veteriner*, Vol 01(4). Hlm. 70-78
- Nawwar M, Ayoub N, Hussein S, Hasmin A, Wende K, Harms M. 2014. Flavonol Triglicoside and Investigation of The Antioxidant and Cell Stimulating Activities of *Annona muricata* L. *Archives of pharmacal research*. Vol 35(5). Hlm. 761-767
- Nayak S. 2006. Influence of Ethanol Extract of *Vinca Rosea* on Wound Healing in Diabetic Rats. *Journal of Biological Science*. 6(2). Hlm. 51-55.
- Nitisapto M dan Siradz S. 2005. Evaluasi Kesesuaian Lahan Untuk Pengembangan Jahe Pada Beberapa Daerah Di Jawa Tengah dan Jawa Timur. *Jurnal Ilmu Tanah dan Lingkungan*. Vol 5(2). Hlm. 15-19
- Nugroho A. 2006. Animal Models of Diabetes Mellitus: Pathology of Some Diabetogenics. *Biodiversitas Journal of Biological Diversity*. Vol 7(2). Hlm. 378-382
- Osinubi A, Ajavi O, Adesiyun A. 2006. Evaluation of Anti-diabetic Effect of Aqueous Leaf Extract of *Tapinanthus butungii* in Male Sparague-dawley Rats. *Medical Journal Islamic World Academic Sciences*. Vol 16(3). Hlm. 41-47
- Paarakh M, Chansoria, Khosa R. 2009. Wound Healing Activity of *Annona Muricata* Extract. *Journal of Pharmacy Research*. Vol 2(1). Hlm. 404-406
- Palumpun E, Wiraguna P, Pangkahila W. 2017. Pemberian Ekstrak Daun Sirih (*Piper batle*) Secara Topikal Meningkatkan Ketebalan Epidermis, Jumlah Fibroblast, dan Jumlah Kolagen Dalam Proses Penyembuhan Luka Pada Tikus Jantan Galur Wistar. *Jurnal e-Biomedik*. Vol 5(1). Hlm. 78-86
- Parimala J and Rani R. 2014. A Comparative Study on The Effect of Honey and Povidone Iodine Ointment on Pain, Wound Healing and Quality of Life of Patients With Diabetic Ulcer. *Journal of Health Sciences and Research*. Vol 4(1). Hlm. 179-185
- Pastar I, Stojadinovic O, Yin C.N, Ramirez H, Nusbaum A.G. 2013. Epithelialization in Wound Healing: A Comprehensive Review. *Journal Wound Healing Society*. 3(7). Hlm. 445-463
- Prasetyo B. Wientarsih L. Prioseryanto P. 2010. Aktivitas Sediaan Gel Ekstrak Batang Pohon Pisang Ambon Dalam Proses Penyembuhan Luka Pada Mencit. *Jurnal Veteriner*. Vol 24(4). Hlm. 70-73
- Pratama A.J, Rusli R, Sulistiarini R. 2016. Uji Aktivitas Kombinasi Ekstrak Daun Sirih Merah (*Piper crocatum*) Dan Daun Sirsak (*Annona muricata* L.)

Dalam Proses Penyembuhan Luka. *Prosiding Seminar Tumbuhan Obat Indonesia Ke-50*. Samarinda. Hlm. 498-502

- Price S, Wilson M. 2005. Patofisiology: *Konsep Klinis Proses – Proses Penyakit*. Edisi Ke 6. Terjemahan: *Clinical Concepts of Disease Processes*, oleh Brahm U. Pedit, Huriawati H, Pita Wulansari dan Asih D. EGC. Jakarta. Hlm. 75
- Priyatno D. 2012. *Belajar Praktik Analisis Parametrik dan Non Parametrik Dengan SPSS*. Gafa Media. Yogyakarta. Hlm. 25-26
- Putri R, Hakim F.R, Rezeki S. 2017. Pengaruh Ekstrak Daun Tapak Dara (*Catharanthus roseus*) Terhadap Jumlah Fibroblas Pada Proses Penyembuhan Luka Dimukosa Oral. *Jurnal Caninus Densistry*. Vol 2(1). Hlm. 20-30
- Qinna A and Badwan A.A. 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
- Ragasa C, Suriano G, Torres O, Don M, Shen C. 2012. Acetogenins From *Annona muricata*. *Pharmacognosy Journal*. Vol 4(32). Hlm. 32-37
- Rahman F, Haniastuti F, Utami W. Skrining Fitokimia dan Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) Pada Streptococcus Mutans ATCC 3568. *majalah kedokteran gigi Indonesia*. Vol 3(1). Hlm. 1-7
- Reagan S, Minakshi N, Nihal A. 2007. Dose Translation From Animal to Human Studies Revisited. *Journal international University winconsin*. Vol 2(5). Hlm. 645-660
- Rohadi D. 2015. Aktivitas Antikonvulsan Fraksi Etil Asetat dan Fraksi Tidak Larut Etil Asetat Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) Pada Mencit. *Jurnal Farmasains*. Vol 2(1). Hlm. 332-338
- Shaikh J.R and Patil M.K. 2020. Qualitative Test For Preliminary Phytochemical Screening: An Overview. *International Journal of Chemical Studies*. Vol 8(2). Hlm. 603-608
- Setiadi. 2007. *Anatomi Fisiologi Manusia*. Graha Ilmu. Yogyakarta. Hlm. 25-27
- Setyorini A, Arifayu A.K, Rosa A, Winarsih. 2016. Karakterisasi Mutu Ekstrak Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) Dari Tiga Tempat Tumbuh. *Indonesian Bulletin of Health Reserch*. Vol 44(2). Hlm. 279-286
- Siadi K. 2012. Ekstrak Bungkil Biji Jarak Pagar (*Jatropha curcas*) Sebagai Biopeptisida Yang Efektif Dengan Penambahan Larutan NaCl. *Jurnal MIPA*. Vol 35(1). Hlm. 78-83

- Sjamsuhidayat R dan De Jong W. 2011. *Buku Ajar Ilmu Bedah*. EGC. Jakarta. Hlm. 17, 18, 19, 21
- Soelistijo S, Lindarto D, Decroli E, Permana H, Sucipto K, Kusnadi Y. 2019. *Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Di Indonesia Dewasa*. PB Perkeni. Jakarta. Hlm. 1-2
- Suastuti A, Dewi K, Ariati N. 2015. Pemberian Ekstrak Daun Sirsak (*Annona muricata*) untuk Memperbaiki Kerusakan Sel Beta Pancreas Melalui Penurunan Glukosa Darah, Advanced Glicatyon and Product dan 8-Hidroksi-2-Dikoksiganosin Pada Tikus Wistar Hiperqlikemia. *Jurnal Kimia FMIPA Universitas Udayana*. Vol 7(2). Hlm. 107-114
- Sujono A dan Sutrisna. 2010. Pengaruh Lama Praperlakuan Flavonoid Rutin Terhadap Efek Hipoglikemik Tolbutamid Pada Tikus Jantan Yang Diinduksi Aloksan. *Jurnal Penelitian Sains dan Teknologi*. Vol 11(4). Hlm. 91-99
- Sun S, Liu J, Kadouh H, Zouh K. 2014. Three New Anti Proliferative Annonaceous Acetogenins With Mono-Tetrahydrofuran Ring From Graviola Fruit (*Annona muricata* L.). *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. Vol 24(12). Hlm. 2773-2776
- Szkuldelski T. 2008 The Mechanism Alloxan and Streptozotocin Action in Beta Cell of The Rat Pancreas. *Physiological research*. Vol 50(6). Hlm. 536-546
- Thang T, Dai D, Hoi T, Ogunwande I. 2013. Study on Volatile Oil Contents of *Annona Glabra* L, *Annona squamosa* L, *Annona muricata* L and *Annona reticulata* L From Vietnam. *Natural Product Research*. Vol 27(13). Hlm. 1232-1236
- Vijayameena C, Subhashini G, Loganayagi M, Ramesh B. 2013. Phytochemical Screening and Assessment of Antibacterial Activity for the Bioactive Compounds in *Annona muricata*. *Journal of Current Microbiology and applied Sciences*. Vol 2(1). Hlm. 1-8
- Wahab S.M, Ibrahim J, Haque A, Arshad L. 2018. Exploring The Leaves of *Annona muricata* L. as a Source of Potential Anti-Inflammatory and Anticancer Agents. *Prontiers Pharmacology Review*. Vol 6(66). Hlm. 1-15
- Wahjudi T. 2016. Tingkat Penggunaan Jamu Sebagai Alternatif Penggunaan Obat Modern Pada Masyarakat Ekonomi Rendah, Menengah dan Atas. *Jurnal Farmasi Kedokteran Universitas Airlangga*. Vol 4(12). Hlm. 61-70
- Widia L. 2015. *Anatomi Fisiologi dan Siklus Kehidupan Manusia*. Nuha medika. Yogyakarta. Hlm. 74-78

Wu F, Gu Z, Zeng L, Zhang Y. 1995. Two New Cytotoxic Monotetrahydrofuran Annonaceous Acetogenins, Annonamuricin a and b From the Leaves of *Annona muricata* L. *Journal of Natural Products*. Vol 58(6). Hlm. 830-836

Wullur A.C, Schaduw J, Andriani. 2012. Identifikasi Alkaloid Dalam Daun Sirsak (*Annona muricata* L.). *Jurnal ilmiah Farmasi*. Vol 8(3). Hlm. 53-58

