

Effectiveness of Kersen Leaf Extract Cream (*Muntingia calabura* L.) on The 3rd Day of Incision Healing Process on The Skin of Streptozotocin Induced White Rats (*Rattus norvegicus*)

M. Nur Salim^{1*}, Nurul Sakinah Azhar², Dian Masyitha³, Henni Vanda⁴, Rosmaidar⁴, Zainuddin⁴

¹Laboratorium Patologi, Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh

²Program Studi Pendidikan Dokter Hewan, Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh

³Laboratorium Histologi, Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh

⁴Laboratorium Farmakologi, Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh

*Corresponding author: mnursalim@usk.ac.id

ABSTRACT

A wound is a break in the continuity of tissue, which physiologically undergoes several phases of healing: hemostasis, inflammation, proliferation, and maturation. The wound healing phase can be prolonged if one experiences metabolic disorders such as diabetes mellitus (DM). Treatment is necessary to prevent the prolongation of the wound healing phase in DM patients, one of which involves using traditional medicine, specifically cherry plants. This study aimed to determine the effectiveness of cherry leaf extract cream in the healing process of incision wounds on day 3 on the skin of white rats induced by streptozotocin. The samples used were 12 white rats, aged approximately 3 months, with a body weight of 179.25 ± 12.64 g. The rats were injected intraperitoneally with streptozotocin at a dose of 45 mg/kg BW. After 72 hours, an incision was made in the paravertebral section with a length of 2 cm and a depth reaching the subcutaneous layer. Therapy was administered for 3 days in several groups. Group KI served as the negative control (cream base), KII as the positive control (metformin 4.5 mg/kg BW and silver sulfadiazine 0.1% cream), KIII (2 ml cherry leaf extract and topical therapy with 5% cherry leaf extract cream), and KIV (2 ml cherry leaf extract and 15% cherry leaf extract cream). The results of the average number of inflammatory cells in KI, KII, KIII, and KIV were 117.40 ± 3.17 ; 87.87 ± 8.97 ; 104.40 ± 5.97 ; and 91.40 ± 5.39 , respectively, with $P < 0.05$. The average number of new blood vessels in KI, KII, KIII, and KIV were 1.07 ± 0.64 ; 4.87 ± 0.64 ; 5.80 ± 0.80 ; and 6.00 ± 1.31 , respectively, with $P < 0.05$. The conclusion of this study is that the administration of cherry leaf extract and 15% cherry leaf extract cream can reduce inflammatory cell infiltration and accelerate the growth of new blood vessels.

Keywords: Angiogenesis, cherry leaf extract, inflammation, wound healing, white rat.

PENDAHULUAN

Luka merupakan putusnya kontinuitas dari suatu jaringan yang disebabkan oleh cedera ataupun pembedahan (Kartika, 2015). Secara fisiologis, tahapan proses penyembuhan luka dimulai dari fase hemostasis, inflamasi, proliferasi, dan maturasi. Pada hari ke-1 sampai hari ke-3 setelah perlukaan, luka akan mengalami fase inflamasi yang ditandai dengan adanya infiltrasi sel radang yaitu neutrofil, limfosit, dan makrofag (Balqis *et al.* 2014). Fase inflamasi berperan dalam proses penyembuhan luka untuk mencegah terjadinya infeksi oleh mikroba patogen dan menyingkirkan jaringan yang mengalami kerusakan.

Luka dapat sembuh dengan cepat apabila terjadi pembentukan pembuluh darah baru yang berguna untuk transport nutrisi, oksigen, dan sel-sel radang. Penyembuhan luka dapat terhambat dan berlangsung lebih lama, jika terdapat gangguan metabolisme tubuh seperti diabetes mellitus (Mardiyantoro *et al.* 2018). Pasien yang mengalami keadaan diabetes mellitus akan terjadi peningkatan kadar gula dalam darah. Keadaan ini menyebabkan perpanjangan fase penyembuhan luka, salah satunya fase inflamasi (Enoch dan Leaper, 2008). Fase inflamasi yang berlangsung lebih dari waktu yang ditentukan, dapat menyebabkan *delay healing* yaitu suatu keadaan dimana luka tidak dapat memasuki

fase penyembuhan selanjutnya (Maigoda, 2022).

Penggunaan tanaman herbal kian diminati masyarakat sebagai alternatif untuk mengobati berbagai macam penyakit, dikarenakan ketersediaan tanaman herbal yang melimpah dan memiliki harga yang cukup terjangkau. Selain itu, kandungan senyawa aktif yang berada di dalam tanaman herbal mampu menimbulkan efek komplementer (Sutrisna, 2016). Salah satu tanaman herbal yang digunakan di Indonesia sebagai obat tradisional adalah tanaman kersen.

Tanaman kersen (*Muntintingia calabura* L.) merupakan tanaman yang sering tumbuh di iklim tropis. Daun dari tanaman kersen memiliki banyak manfaat seperti penurun panas, antiinflamasi, antiseptik alami, antimikroba, dan pengobatan diabetes mellitus (Widayoko, 2021). Daun kersen memiliki kandungan metabolit sekunder, diantaranya flavonoid, saponin, tanin, dan alkaloid (Anisa dan Najib, 2022). Penelitian yang pernah dilakukan Rosyidulbad *et al.* (2013), membuktikan bahwa daun kersen dapat digunakan sebagai antiinflamasi untuk mempercepat proses penyembuhan luka. Berdasarkan kandungan dan potensi dari daun kersen yang telah disampaikan, peneliti bermaksud untuk melakukan penelitian terkait efektivitas pemberian krim ekstrak daun kersen (*M. calabura* L.) terhadap proses penyembuhan luka insisi pada kulit tikus putih yang diinduksi streptozotocin pada hari ke-3 dalam fase inflamasi. Hasil penelitian diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah terkait efek ekstrak daun kersen dan dapat menjadi salah satu alternatif pengobatan herbal dalam pengendalian luka diabetes mellitus.

MATERI DAN METODE

Metode dari penelitian ini menggunakan rancangan acak lengkap (RAL) pola 1 arah dan dilakukan sebanyak

tiga kali pengulangan. Tikus yang digunakan sebanyak 12 ekor dengan galur wistar, berkelamin jantan, serta dalam keadaan yang sehat, dengan berat badan $179,25 \pm 12,64$ g dan berusia ± 3 bulan. Tikus sebelumnya dipelihara selama 2 minggu untuk diadaptasikan. Selama masa adaptasi, tikus diberikan pakan dan air minum secara *ad libitum*, kemudian tikus diambil secara acak untuk dibagi ke dalam 4 kelompok.

Daun kersen segar yang telah dikumpulkan dikering-anginkan pada tempat yang teduh. Daun kersen yang telah mengering, dihaluskan hingga membentuk serbuk. Serbuk simplisia seberat 600 g akan diekstraksi menggunakan metode maserasi di dalam pelarut etanol 96% sebanyak 3 liter. Maserasi berlangsung selama 5x24 jam, kemudian disaring. Maserat yang diperoleh, dimasukkan ke dalam *vacuum rotary evaporator* untuk proses evaporasi hingga membentuk ekstrak kental (Alouw *et al.* 2022). Ekstrak yang telah diperoleh, disimpan dalam wadah yang tertutup. Sebagian dari ekstrak digunakan dalam pengobatan oral dan sisanya digunakan untuk sediaan obat topikal.

Pembuatan krim ekstrak daun kersen menggunakan fase minyak dalam air (M/A) dengan formulasi seperti yang dijelaskan oleh Anief (2010), yaitu fase minyak dibuat dengan mencampurkan asam stearat, *cerae alba*, dan *vaseline alba* yang dilelehkan di atas penangas air. Formula fase air dibuat dengan mencampurkan *triethanolamine*, *propylene glycol*, dan nipagin dalam air hangat. Semua fase kemudian dicampurkan dan ditambahkan dengan ekstrak daun kersen, yang selanjutnya dihomogenkan hingga mengental. Sediaan krim kemudian dibagi dalam konsentrasi 5% dan 15%.

Induksi STZ dilakukan untuk menciptakan suasana diabetes mellitus pada tikus (Luandayanti *et al.* 2013). Sebelum pemberian STZ, tikus terlebih dahulu dipuaskan makan selama 12 jam (Saputra *et al.* 2018). Streptozotocin diinjeksi secara intraperitoneal dengan dosis 45 mg/kg BB

(Zhang *et al.* 2008). Setelah 72 jam pasca induksi, kadar gula darah tikus diperiksa. Tikus dikatakan diabetes, apabila menunjukkan kadar gula darah ≥ 250 mg/dL (Taher *et al.* 2016).

Pemeriksaan gula darah dilakukan dengan alat GlucoDR. Pengambilan darah dilakukan pada bagian ekor secara *rai tail flick*. Darah kemudian diteteskan pada strip GlucoDR. Pembacaan hasil akan tampak di layar yang dinyatakan dalam satuan mg/dL.

Pemeriksaan gula darah dilakukan sebanyak tiga kali. Pertama, sebelum pemberian STZ untuk mengetahui keadaan gula darah tikus dalam keadaan yang normal. Pemeriksaan kedua, dilakukan setelah 72 jam pemberian STZ guna memastikan tikus sudah menderita DM. Pemeriksaan terakhir, dilakukan sebelum pengoleksian sampel, untuk memastikan efek dari perlakuan yang dilakukan.

Tikus yang telah mengalami diabetes mellitus, dilakukan tindakan operasi untuk membuat luka insisi pada kulit tikus. Tikus sebelumnya dianestesi dengan kombinasi *ketamine* dan *xylazine*, dengan dosis *ketamine* 40-100 mg/kg BB dan *xylazine* dosis 5-10 mg/kg BB (Fish *et al.* 2008). Pemberian anestesi dilakukan secara injeksi intra muskular. Rambut pada bagian paravertebral dicukur dan didesinfeksi dengan cairan alkohol 70%, kemudian dilakukan penyayatan dengan panjang sayatan 2 cm dan kedalaman hingga subkutan. Prosedur pembedahan dilakukan dengan prinsip aseptik untuk menghindari luka terkontaminasi bakteri (Salim *et al.* 2018).

Perawatan luka dilakukan selama 3 hari dengan pemberian terapi topikal sebanyak 2 kali sehari pada pukul 07.00 dan 17.00 WIB, serta terapi oral diberikan 1 kali sehari pada pukul 07.00 WIB. Kelompok I (K_I) sebagai kontrol negatif, diberikan olesan basis krim. Kelompok II (K_{II}) sebagai kontrol positif, diberikan metformin 4,5 mg/kg BB dan krim *silver sulfadiazine* 0,1%. Kelompok III (K_{III}) diberikan ekstrak

daun kersen 2 ml dan krim ekstrak daun kersen konsentrasi 5%, serta kelompok IV (K_{IV}) diberikan ekstrak daun kersen 2 ml dan krim ekstrak daun kersen konsentrasi 15%.

Sehari setelah perlakuan terakhir, tikus dieutanasia dengan melakukan dislokasi leher untuk mengoleksi sampel kulit. Sampel kulit yang telah diperoleh, selanjutnya dibersihkan dengan larutan NaCl fisiologis dan difiksasi menggunakan NBF 10% selama 24 jam (Ningrum *et al.* 2017). Pembuatan preparat histopatologi diawali dengan proses dehidrasi menggunakan larutan alkohol bertingkat dalam konsentrasi 80%, 90%, 95%, dan alkohol absolut masing-masing selama 2 jam. Proses dilanjutkan dengan penjernihan menggunakan larutan *xylol* bertingkat dan proses infiltrasi menggunakan larutan *paraffin* cair bertingkat dengan durasi masing-masing 1 jam. Preparat selanjutnya ditanam dalam *paraffin* cair hingga membentuk blok. Blok kemudian disayat secara melintang dengan ketebalan 5 μ m menggunakan mikrotom. Irisan jaringan diletakkan di atas *object glass* yang telah diberi perekat. Inkubasi preparat pada *slide warmer* untuk selanjutnya dilakukan pewarnaan HE.

Prosedur dari pewarnaan HE mengacu pada metode Kiernan (1990). Pewarnaan diawali dengan deparafinisasi dengan larutan *xylol* I selama 5 menit dan *xylol* II selama 2 menit, dilanjutkan proses rehidrasi dengan alkohol konsentrasi menurun (alkohol absolut, alkohol konsentrasasi 96% I, 96% II, dan 90%) masing-masing selama 2 menit. Preparat selanjutnya dialiri air selama 10 menit dan direndam dalam larutan *hematoxylin* selama 5 menit, kemudian dibilas kembali dengan air.

Preparat selanjutnya dicelupkan ke dalam larutan *acid alcohol* dan air masing-masing 1 celupan, kemudian direndam dalam larutan *eosin* selama 5 menit. Dilakukan rangkaian dehidrasi kembali dengan larutan alkohol 96% I, 96% II,

alkohol absolut I, dan II masing-masing 2 kali celup. Proses dilanjutkan dengan melakukan penjernihan menggunakan larutan *xylol* bertingkat masing-masing 3 menit. Preparat kemudian dilekatkan dengan entelan dan ditutup dengan *cover glass*, untuk selanjutnya diamati pada mikroskop cahaya dengan bantuan optilab.

Parameter yang diamati adalah pembuluh darah baru (angiogenesis) dan infiltrasi sel inflamasi (neutrofil, limfosit, dan makrofag). Data untuk variabel angiogenesis dan sel inflamasi dilakukan dengan menghitung 5 lapang pandang, kemudian diambil nilai rataannya. Pengamatan terhadap kedua parameter dilakukan dengan perbesaran 1000x.

Analisis Data

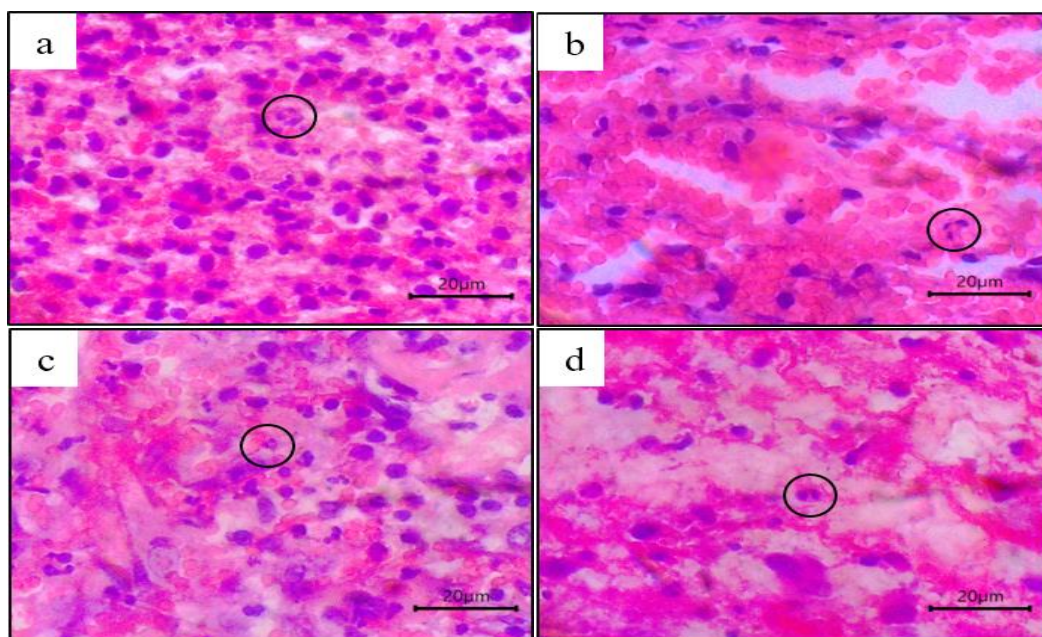
Data yang telah dikumpulkan, kemudian diolah secara statistik dengan menggunakan metode ANOVA (*Analysis of*

Variance) pola satu arah. Perbandingan efek antar perlakuan dianalisis dengan uji Duncan dan data kuantitatif dianalisis menggunakan SPSS versi 26.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Sel inflamasi

Secara mikroskopik, sitoplasma neutrofil mengandung granul dengan nukleus yang membentuk 2 lobus ataupun lebih. Sel limfosit terlihat memiliki inti yang berbentuk bulat, sedangkan sel makrofag berbentuk bulat dengan inti seperti kacang. Hasil pengamatan histopatologi luka sayat hari ke-3, ditemukan migrasi sel neutrofil di seluruh jaringan kulit yang mengalami perlukaan. Jumlah sel inflamasi (neutrofil) pada K_I terdistribusi rapat. Jumlah sel inflamasi (neutrofil) mengalami sedikit penurunan pada K_{III} dan sangat menurun pada K_{II} dan K_{IV} (Gambar 1).



Gambar 1. Histopatologi kulit tikus hari ke-3 terlihat migrasi sel neutrofil (lingkaran) pada (a) K_I (basis krim) sel neutrofil terdistribusi rapat, (b) K_{II} (metformin 4,5 mg/kg BB dan krim *silver sulfadiazine* 0,1%) dan (d) K_{IV} (ekstrak daun kersen 2 ml dan krim ekstrak daun kersen 15%) sel neutrofil terdistribusi jarang, serta (c) K_{III} (ekstrak daun kersen 2 ml dan krim ekstrak daun kersen 5%) sel neutrofil terdistribusi sedang. Pewarnaan HE, perbesaran 1000x.

Hasil perhitungan jumlah sel inflamasi, diperoleh nilai rata-rata tertinggi pada K_I dengan nilai rata-rata $117,40 \pm 3,17$. Rerata jumlah sel inflamasi menunjukkan penurunan pada K_{III} dengan nilai $104,40 \pm$

$5,97$ dan K_{IV} dengan nilai $91,40 \pm 5,39$. Nilai terendah dari rataan sel inflamasi terlihat pada K_{II} dengan rerata $87,87 \pm 8,97$ (Tabel 1).

Tabel 1. Rata-rata ($\pm$ SD) sel inflamasi pada proses penyembuhan luka sayat tikus putih hari ke-3 pasca perlakuan.

Kelompok Perlakuan	Rata-rata jumlah sel inflamasi $\pm$ SD
K _I	$117,40 \pm 3,17^c$
K _{II}	$87,87 \pm 8,97^a$
K _{III}	$104,40 \pm 5,97^b$
K _{IV}	$91,40 \pm 5,39^a$

a, b, c Superskrip yang berbeda pada kolom yang sama menunjukkan perbedaan yang nyata ($P < 0,05$). K_I (basis krim), K_{II} (metformin 4,5 mg/kg BB dan krim silver sulfadiazine 0,1%), K_{III} (ekstrak daun kersen 2 ml dan krim ekstrak daun kersen 5%), dan K_{IV} (ekstrak daun kersen 2 ml dan krim ekstrak daun kersen 15%).

Hasil uji analisis varian (ANOVA) pola satu arah, dapat diketahui keempat kelompok perlakuan berpengaruh nyata ($P < 0,05$) terhadap jumlah sel inflamasi. Hasil uji Duncan menunjukkan, terdapat perbedaan yang nyata ($P < 0,05$) antara K_I dengan K_{II}, K_{III} dan K_{IV}, antara K_{II} dengan K_I dan K_{III}, antara K_{III} dengan K_I, K_{II} dan K_{IV}, serta antara K_{IV} dengan K_I dan K_{II}. Namun, tidak terdapat perbedaan yang nyata ($P > 0,05$) antara K_{II} dan K_{IV}.

Banyaknya jumlah sel inflamasi pada K_I yang diberikan terapi basis krim, karena basis krim tidak mengandung senyawa bioaktif yang berperan sebagai antiinflamasi (Salim *et al.* 2020). Akibatnya tidak ada yang menghambat perpanjangan fase inflamasi. Fase inflamasi yang berkepanjangan, dapat mengakibatkan penyembuhan luka berlangsung lama. Selain itu, luka akan mengalami hambatan untuk memasuki fase penyembuhan berikutnya.

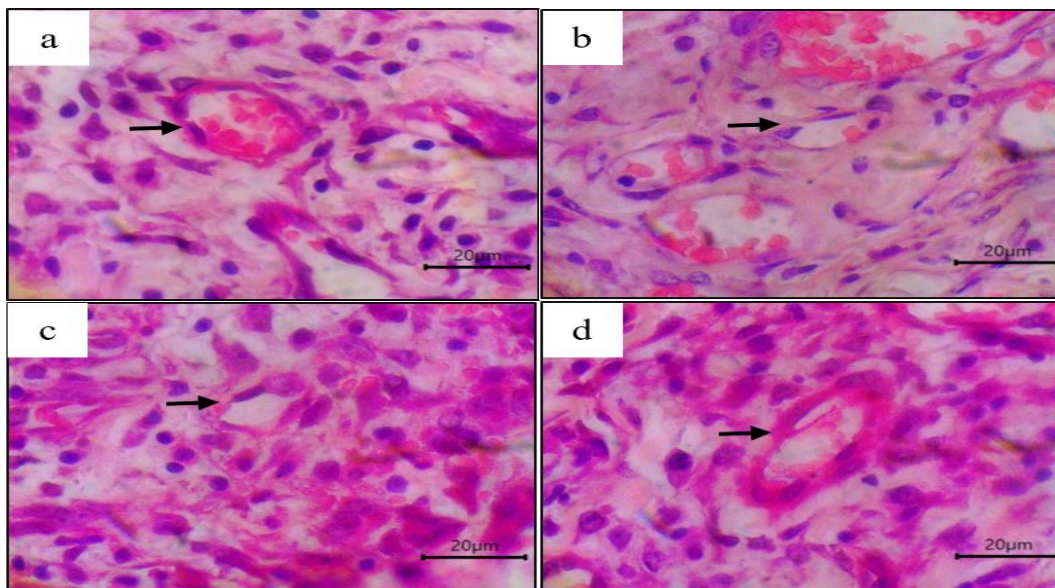
Berdasarkan hasil penelitian yang diperoleh, dapat diketahui K_{IV} menunjukkan hasil serupa dengan K_{II} yang merupakan kontrol positif. Hasil penelitian ini membuktikan, pemberian ekstrak daun kersen dan krim ekstrak daun kersen 15% paling efektif dalam penyembuhan luka

sayat kulit tikus putih yang ditandai dengan penurunan sel inflamasi pada daerah luka. Kemampuan ekstrak daun kersen dalam menurunkan infiltrasi sel radang disebabkan karena daun kersen mengandung senyawa metabolit sekunder flavonoid yang berperan sebagai antiinflamasi, sehingga semakin tinggi konsentrasi suatu ekstrak akan semakin banyak kandungan zat aktif yang terkandung di dalam ekstrak tersebut. Beberapa tanaman lain yang mengandung flavonoid juga menunjukkan hasil yang serupa, seperti tanaman jarak pagar pada penelitian yang pernah dilakukan Hidayati *et al.* (2019), dan daun kedondong pada Balqis *et al.* (2014). Mekanisme dari flavonoid sebagai antiinflamasi dilakukan dengan menghambat jalur siklooksigenase (COX) dan lipooksigenase (LOX). Terhambatnya jalur ini, menyebabkan tidak terbentuknya prostaglandin yang merupakan mediator dari inflamasi (Khotimah dan Muhtadi, 2016). Flavonoid juga berperan sebagai antioksidan dan memiliki aktivitas dalam menangkap radikal bebas dan menghambat *reactive oxygen species* (ROS), sehingga perbaikan sel dapat berlangsung dengan normal (David *et al.* 2016).

Angiogenesis

Gambaran mikroskopik luka sayat tikus putih hari ke-3, tampak angiogenesis yang merupakan pembentukan pembuluh darah baru membentuk bulatan dengan batas yang jelas. Bagian tepi berwarna ungu

berinti, berlumen putih dan terisi eritrosit di dalamnya. Pertumbuhan pembuluh darah baru pada K_I memperlihatkan hasil yang sedikit. Pertumbuhan pembuluh darah baru mulai mengalami peningkatan pada K_{II}, K_{III}, dan K_{IV} (Gambar 2).



Gambar 2. Pembuluh darah baru (tanda panah) pada (a) K_I (basis krim) pembuluh darah baru sedikit, (b) K_{II} (metformin 4,5 mg/kg BB dan krim *silver sulfadiazine* 0,1%), (c) K_{III} (ekstrak daun kersen 2 ml dan krim ekstrak daun kersen 5%), dan (d) K_{IV} (ekstrak daun kersen 2 ml dan krim ekstrak daun kersen 15%) pembuluh darah baru banyak. Pewarnaan HE, perbesaran 1000x.

Dari hasil penelitian, diperoleh rata-rata pembuluh darah baru pada luka insisi hari ke-3 tikus putih DM menunjukkan tingkat angiogenesis terendah pada K_I dengan rerata $1,07 \pm 0,64$. Jumlah angiogenesis mulai meningkat pada K_{II}

dengan nilai $4,87 \pm 0,64$ dan K_{III} dengan rerata $5,80 \pm 0,80$. Pertumbuhan pembuluh darah baru dengan rata-rata nilai tertinggi ditunjukkan pada K_{IV} dengan jumlah nilai rerata $6,00 \pm 1,31$ (Tabel 2).

Tabel 2. Rata-rata ($\pm$ SD) angiogenesis pada proses penyembuhan luka sayat tikus putih hari ke-3 pasca perlakuan.

Kelompok Perlakuan	Rata-rata jumlah angiogenesis $\pm$ SD
K _I	$1,07 \pm 0,64^a$
K _{II}	$4,87 \pm 0,64^b$
K _{III}	$5,80 \pm 0,80^b$
K _{IV}	$6,00 \pm 1,31^b$

^{a, b} Superskrip yang berbeda pada kolom yang sama menunjukkan perbedaan yang nyata ($P < 0,05$). K_I (basis krim), K_{II} (metformin 4,5 mg/kg BB dan krim *silver sulfadiazine* 0,1%), K_{III} (ekstrak daun kersen 2 ml dan krim ekstrak daun kersen 5%), dan K_{IV} (ekstrak daun kersen 2 ml dan krim ekstrak daun kersen 15%).

Hasil analisis varian (ANOVA) pola searah menunjukkan bahwa keempat kelompok perlakuan berpengaruh nyata ($P < 0,05$) terhadap jumlah pembuluh darah baru. Hasil uji lanjut Duncan, menunjukkan K_I berbeda nyata ($P < 0,05$) dengan K_{II} , K_{III} dan K_{IV} . Namun, antara K_{II} , K_{III} , dan K_{IV} menunjukkan hasil yang tidak berbeda nyata ($P > 0,05$) (Tabel 2).

Rendahnya pertumbuhan pembuluh darah pada K_I , karena pada kelompok tersebut hanya diberikan basis krim yang tidak mengandung senyawa bioaktif yang mendukung pertumbuhan pembuluh darah baru pada daerah luka. Pemberian metformin dan krim *silver sulfadiazine* pada K_{II} menunjukkan peningkatan jumlah pembuluh darah baru, karena *silver sulfadiazine* merupakan sediaan obat topikal dengan kandungan silver dan antibiotik sulfa yang memiliki manfaat sebagai antibakterial, pencegahan infeksi, serta memicu neovaskular (Han *et al.* 2005).

Hasil penelitian ini menunjukkan, pemberian ekstrak daun kersen dan krim ekstrak daun kersen pada K_{III} dan K_{IV} memiliki kemampuan yang sama dengan pemberian terapi kontrol positif yaitu metformin dan krim *silver sulfadiazine* dalam mempercepat penyembuhan luka yang ditandai dengan peningkatan jumlah pembuluh darah baru. Hasil penelitian yang diperoleh sejalan dengan penelitian Nadira *et al.* (2021), bahwa ekstrak daun kersen dapat memicu angiogenesis.

Laju pertumbuhan pembuluh darah baru pada kelompok perlakuan yang diberikan ekstrak daun kersen dan krim ekstrak daun kersen disebabkan karena senyawa metabolit sekunder saponin, tannin, dan flavonoid. Penelitian yang telah dilakukan oleh Kimura *et al.* (2006), membuktikan bahwa senyawa saponin memiliki manfaat dalam memicu pelepasan *vascular endothelial growth factor* (VEGF) yang berperan penting untuk meningkatkan

pembuluh darah baru dalam mempercepat penyembuhan luka. Penelitian Li *et al.* (2011), membuktikan bahwa senyawa tanin memiliki aktivitas angiogenik dan dapat memicu penyembuhan luka lebih cepat, sedangkan senyawa flavonoid memiliki peranan dalam pelebaran lumen pembuluh darah (David *et al.* 2016). Semakin banyak ditemukan pembuluh darah baru, akan semakin cepat penyembuhan luka dan perbaikan dari jaringan kulit yang mengalami perlukaan (Salim *et al.* 2020).

Selain itu, senyawa flavonoid dalam daun kersen dapat menurunkan kadar gula darah pada penderita diabetes mellitus. Kadar gula darah yang meningkat, dapat mempengaruhi proses penyembuhan luka. Saat kadar gula dalam darah meningkat, maka darah akan mengalami pengentalan akibat dari banyaknya gula yang terlarut di dalam darah. Ketika berlangsung dalam waktu yang lama, pembuluh darah akan mengalami penyumbatan akibat dari hasil pengendapan (Hidayat dan Nurhayati, 2014). Tersumbatnya pembuluh darah mengakibatkan sirkulasi darah melambat, serta gangguan transport oksigen dan nutrisi pada daerah luka, sehingga proses penyembuhan luka akan berlangsung lama.

Mekanisme flavonoid menurunkan kadar gula darah dengan menjaga sel β pankreas tetap bekerja dan menghambat kerja GLUT-2 pada membran usus, sehingga dapat menurunkan absorpsi gula. Menurunnya absorpsi gula akan berimbas pada penurunan kadar gula di dalam darah (Ajie, 2015).

KESIMPULAN

Pemberian ekstrak daun kersen dan krim ekstrak daun kersen 15% efektif dalam mengurangi infiltrasi sel radang dan mempercepat pertumbuhan pembuluh darah baru pada luka insisi tikus putih pada hari ke-3 yang menderita diabetes mellitus.

DAFTAR PUSTAKA

- Ajie, R.B. (2015). White dragon fruit (*Hylocereus undatus*) potential as diabetes mellitus treatment. *Jurnal Majority*, 4(1), 69-72.
- Alouw, G.E.C., Fatimawali, & Lebang, J.S. (2022). Uji aktivitas antibakteri ekstrak etanol daun kersen (*Muntingia calabura* L.) terhadap bakteri *Staphylococcus aureus* dan *Pseudomonas aeruginosa* dengan metode difusi sumuran. *Jurnal Farmasi Medica*, 5(1), 36-44.
- Anief, M. (2010). *Ilmu Meracik Obat*. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press.
- Anisa, N. & Najib, S.Z. (2022). Skrining fitokimia dan penetapan kadar total fenol flavonoid dan tanin pada ekstrak etanol daun kersen (*Muntingia calabura* L.). *Indonesian Journal Pharmaceutical and Herbal Medicine*, 1(2), 96-104.
- Balqis, U., Masyitha, D., & Febrina, F. (2014). Proses penyembuhan luka bakar dengan gerusan daun kedondong (*Spondias dulcis* F.) dan vaselin pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) secara histopatologis. *Jurnal Medika Veterinaria*, 8(1): 9-14.
- David, A.V.A., Arulmoli, R., & Parasuraman, S. (2016). Overviews of biological importance of quercetin: A bioactive flavonoid. *Pharmacognosy reviews*, 10(20), 84-89.
- Enoch, S. & Leaper, D.J. (2008). Basic science of wound healing. *Surgery (Oxford)*, 26(2): 31-37.
- Fish, R.E., Brown, M.J., Danneman, P.J., & Karas, A.Z. (2008). *Anesthesia and Analgesia in Laboratory Animals, 2 Edition*. Academic Press, AS.
- Han, M.C., Durmus, A.S., Karabulut, E., & Yaman, I. (2005). Effects of turkish propolis and silver sulfadiazine on burn wound healing in rats. *Revue de Medecine Veterinaire*, 156(12), 624-727.
- Hidayat, A.R. & Nurhayati, I. (2014). Perawatan kaki pada penderita diabetes militus di rumah. *Jurnal Permata Indonesia*, 5(2), 49-54.
- Hidayati, H., Salim, M.N., Balqis, U., Masyitha, D., Iskandar, C.D., Darmawi, D., & Harris, A. (2019). Efficacy of *Jatropha* (*Jatropha curcas* L.) sap cream in inflammation phase of wound healing on mice skin. *Jurnal Medika Veterinaria*, 13(2): 232-238.
- Khotimah, S.N. & Muhtadi, A. (2016). Beberapa tumbuhan yang mengandung senyawa aktif antiinflamasi. *Farmaka*, 14(2), 28-40.
- Kiernan, J.A. (1990). *Histological and Histochemical Methods: Theory and Practice. Edisi 2*. Oxford: Pergamon Press.
- Kimura, Y., Sumiyoshi, M., Kawahira, K., & Sakanaka, M. (2006). Effects of ginseng saponins isolated from red ginseng roots on burn wound healing in mice. *British Journal of Pharmacology*, 148(6), 860-870.
- Li, K., Diao, Y., Zhang, H., Wang, S., Zhang, Z., Yu, B., Huang, S., & Yang, H. (2011). Tannin extracts from immature fruits of *Terminalia chebula* Fructus Retz. promote cutaneous wound healing in rats. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 11(1): 1-9.
- Luandayanti, D., Rifa'i, M., & Aulanni'am. (2013). Studi ekstrak metanol biji mahoni (*Swietenia mahagoni*) terhadap SOD serum tikus putih (*Rattus norvegicus*) pasca induksi MLD-STZ. *Jurnal Biotropika*, 1(6), 247-251.
- Maigoda, T.C. (2022). *Gel Ekstrak Daun Jambu Biji dan Daun Senduduk: Dampaknya terhadap Penanda Inflamasi, Bakteriologis, Diameter Luka, dan Kolagen pada Luka Kaki dengan Diabetes*. Jawa Tengah: Penerbit NEM.
- Mardiyantoro, F., Munika, K., Sutanti, V., Cahyati, M., & Pratiwi, A.R. (2018). *Penyembuhan Luka Rongga Mulut*. Malang: UB Press.
- Nadira, L.A., Jayawardhita, A.A.G., & Adi, A.A.A.M. (2021). Pemberian salep ekstrak daun kersen, efektif meningkatkan proses angiogenesis pada kesembuhan luka insisi kulit mencit hiperglikemia. *Indonesia Medicus Veterinus*, 10(6), 851-860.
- Ningrum, L.P., Salim, M.N., & Balqis, U. (2017). Pengaruh ekstrak daun jambang (*Syzygium cumini* L.) terhadap histopatologi hepar tikus putih (*Rattus norvegicus*) diabetes mellitus. *Jurnal Ilmiah Mahasiswa Veteriner*, 1(4), 695-701.
- Rosyidulbad, M., Nasution, T.H., & Andarini, S. (2013). Pengaruh ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura*) terhadap derajat eritema pada proses inflamasi marmut (*Cavia porcellus*) dengan luka bakar derajat II dangkal. *Jurnal Ilmu Keperawatan*, 1(2), 157-161.
- Salim, M.N., Masyitha, D., Harris, A., Balqis, U., Iskandar, C.D., Hambal, M., & Darmawi. (2018). Anti-inflammatory activity of *Jatropha curcas* Linn. latex in cream formulation on CD68 expression in mice skin wound. *Veterinary World*, 11(2), 99-103.
- Salim, M.N., Silvia, M., Aliza, D., Masyitha, D., Iskandar, C.D., Rusli., Sugito., Hasan, A., Sabri, M., & Harris, A. (2020). Efficacy of *Jatropha curcas* latex cream in the epithelialization phase of wound healing in mice skin. *E3S Web of Conferences*, 151(1), 1-6.
- Saputra, N.T., Suartha, I.N., & Dharmayudha, A.A.G.O. (2018). Agen diabetagonik streptozotocin untuk membuat tikus putih jantan diabetes mellitus. *Buletin Veteriner Udayana*, 10(2), 116-121.
- Sutrisna, E.M. (2016). *Herbal Medicine: Suatu Tinjauan Farmakologis*. Surakarta: Muhammadiyah University Press.
- Taher, M., Zakaria, T.M.F.S., Susanti, D., & Zakaria, Z.A. (2016). Hypoglycaemic activity of ethanolic extract of *Garcinia mangostana* Linn. in normoglycaemic and streptozotocin-induced diabetic rats. *BMC Complementary and Alternative medicine*, 16(1), 1-12.
- Widayoko, A. (2021). *Invensi Integritas Trensains*. Deepublish Publisher, Yogyakarta.
- Zhang, M., Lv, X.Y., Li, J., Xu, Z.G., & Chen, L. (2008). The characterization of high-fat diet and multiple low-dose streptozotocin induced type 2 diabetes rat model. *Experimental Diabetes Research*, 2008(1): 1-9.