



Efek Gel Ekstrak Daun Sirsak (*Annona Muricata L.*) sebagai Agen Antiulkus pada Tikus Diabetes Induksi Aloksan : Studi Histologi

Magdalena Tiara V Manihuruk¹, Muhammad Yunus^{2*}, Asyrun Alkhairi Lubis³

^{1,2*,3}Program Studi Farmasi Klinis, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Prima Indonesia, Kota Medan, Indonesia

Email: ^{1*}mtraavy03@gmail.com, ^{2*}muhammadyunus@unprimdn.ac.id

Abstract

*Diabetes Melitus is a chronic hyperglykemia condition that can impair wound healing due to disrupted tissue regeneration and alterations in skin histological structure. Burn wounds under diabetic conditions tend to experience delayed healing as a result of decreased fibroblast activity, suboptimal collagen formation, and impaired angiogenesis. Soursoup leaves (*Annona muricata L.*) are known to contain bioactive compounds that may support the wound healing process. This study aimed to evaluate the effectiveness of soursoup leaf extract gel on burn wound healing in alloxan-induced diabetic rats through histological into six groups, consisting of a normal control, negative control, positive control (Bioplacenton), and treatment groups receiving soursoup leaf extract gel at concentration of 5%, 10% and 15%. The observed parameters included the percentage of wound healing and histological features of skin tissue, namely fibroblast count, collagen density and capillary formation. The result showed that administration of soursoup leaf increased number of fibroblast, improved collagen formation and enhanced skin tissue regeneration. Soursoup leaf extract gel has the potency accelerate burn wound healing in alloxan-induced diabetic rats through improvement of skin tissue histological structure.*

Keywords: *Annona Muricata L., Burns, Diabetes Melitus, Histology, Male Rats.*

Abstrak

Diabetes melitus merupakan kondisi hiperglikemia kronis yang dapat menghambat proses penyembuhan luka akibat gangguan regenerasi jaringan dan perubahan struktur histologis kulit. Luka bakar pada kondisi diabetes cenderung mengalami keterlambatan penyembuhan karena penurunan aktivitas fibroblast pembentukan kolagen yang tidak optimal dan gangguan angiogenesis. Daun sirsak (*Annona Muricata L.*) diketahui mengandung senyawa bioaktif yang berpotensi mendukung proses penyembuhan luka. Penelitian ini bertujuan untuk menilai efektivitas gel ekstrak daun sirsak terhadap penyembuhan luka bakar pada tikus diabetes yang diinduksi aloksan melalui pengamatan histologi kulit. Penelitian ini merupakan studi eksperimental yang menggunakan 30 tikus Jantan (*Rattus Norvegicus*) yang dibagi kedalam 6 kelompok yaitu kontrol normal, kontrol negatif, kontrol positif, 9bioplacenton) serta kelompok perlakuan gel ekstrak daun sirsak konsentrasi 5%, 10% dan 15%. Parameter yang diamati meliputi presentase penyembuhan luka serta Gambaran histologi jaringan kulit berupa fibroblas, kepadatan kolagen dan pembentukan kapiler darah. Pemberian gel ekstrak daun sirsak mampu memperbaiki proses penyembuhan luka bakar dibandingkan kelompok kontrol negatif yang ditandai dengan peningkatan jumlah fibroblast, pembentukan kolagen serta peningkatan jaringan kulit. Gel ekstrak daun sirsak berpotensi mempercepat penyembuhan luka bakar pada tikus diabetes induksi aloksan melalui perbaikan struktur histologis jaringan kulit.

Kata Kunci: *Annona Muricata L., Luka bakar, Diabetes Melitus, Histologi, Tikus Jantan.*

1. PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) adalah penyakit metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia akibat resistensi insulin, defisiensi insulin, atau keduanya (Orno, Theosobia Grace, Hasan Aswiro, 2023). Insulin adalah hormon yang diproduksi oleh sel

β pankreas yang berperan penting dalam metabolisme glukosa dengan memungkinkan glukosa masuk ke dalam tubuh dan digunakan sebagai energi atau glikogen. Pada diabetes, mekanisme ini menyebabkan glukosa tetap berada dalam sirkulasi dan mengakibatkan peningkatan gula darah yang terus-menerus (Yusuf, 2024)

Organ penghalang yang memisahkan tubuh dari lingkungan luar dan mengandung berbagai jenis sel kekebalan yang berperan dalam mempertahankan homeostatis ialah kulit (Moenadjat, 2023). Bagian kulit juga sering terpapar gangguan fisik, kimia dan mikroba sehingga memiliki fungsi penting seperti mencegah masuknya patogen, mengurangi kehilangan air serta melindungi tubuh dari radiasi ternal, kimia dan ultraviolet. Salah satu cedera kulit yang sering terjadi ialah luka bakar yang disebabkan oleh paparan panas, bahan kimia atau radiasi (Saputra Deddy, 2023). Luka bakar tidak hanya merusak kulit tetapi juga dapat memengaruhi jaringan dibawahnya serta berpotensi menimbulkan infeksi dan komplikasi serius jika tidak ditangani dengan tepat (Caniago & Yunus, 2025)

Pasien diabetes melitus dapat mengalami luka buruk akibat gangguan proses pembentukan luka karena hiperglikemia kronis, stres oksidatif, dan peradangan (Alimurdianis et al., 2024). Hal ini membuat regenerasi jaringan lebih sulit dan meningkatkan risiko komplikasi (Bahlia & Rizaldy, 2025). Gangren adalah kondisi yang biasanya menyerang penderita diabetes melitus dan ditandai dengan kerusakan pada salah satu atau seluruh kulit yang mengalami kerusakan hingga tendon, otot, tulang, atau jaringan yang terletak di bawah kulit (Tarigan et al., 2024). Prevalensi luka gangren di Indonesia sekitar 15% dari seluruh pasien diabetes melitus (Utami Cahyaningtyas & Rini Werdiningsih, 2022)

Dalam membantu proses penyembuhan luka pada penderita diabetes, diberikan obat dalam bentuk sediaan gel. Gel memiliki kandungan udara yang besar sehingga lebih efektif daripada krim dan salep. (Kaban et al., 2024). Penggunaan sediaan topikal dalam bentuk gel menjadi pilihan yang tepat karena memiliki daya sebar, mudah diaplikasikan dan memberikan pelepasan zat aktif yang optimal pada jaringan target (Afika et al., 2020)

Terapi alternatif masih digunakan untuk mencegah perkembangan ulkus pada diabetes melitus, yaitu dengan bahan alam yang bersifat antiinflamasi dan antioksidan (Widiastuti et al., 2022). Indonesia memiliki kekayaan hayati yang melimpah yang dapat digunakan sebagai pengobatan tradisional (Lubis et al., 2020). Sirsak adalah salah satu tanaman yang paling umum digunakan. Daun sirsak dikenal mengandung bahan aktif dengan sifat antiinflamasi dan antioksidan serta kemampuan untuk menurunkan kadar glukosa darah, sehingga bermanfaat sebagai pengobatan diabetes tipe 2 (Mariana et al., 2025)

Berdasarkan uraian diatas, peneliti tertarik melakykan penelitian mengenai “Efek gel daun sirsak (*Annona Muricata L.*) sebagai agen antiulkus pada model tikus diabetes melitus induksi aloksan: studi histologi”.

2. METODOLOGI PENELITIAN

2.1 Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan studi laboratorium eksperimental in vivo menggunakan desain kelompok kontrol pasca-uji. Penelitian ini dilakukan untuk menentukan efektivitas gel ekstrak daun sirsak (*Annona muricata*) sebagai agen antiulkus pada tikus Wistar jantan yang terkena diabetes menggunakan aloksan. Hewan uji dibagi menjadi tiga kelompok: kontrol negatif, kontrol positif, dan kelompok perlakuan yang menerima gel ekstrak daun sirsak. Parameter yang diukur meliputi histologi jaringan ulkus dan kadar

mediator inflamasi. Data yang diperoleh dianalisis secara statistik untuk menentukan efektivitas gel ekstrak daun sirsak sebagai agen antiulkus.

2.2 Tempat dan Waktu Penelitian

Tempat penelitian dilaksanakan di Laboratorium Universitas Prima Indonesia dan Laboratorium Cendikia. Penelitian ini dilakukan terhitung pada bulan Februari sampai Desember 2025.

2.3 Alat dan Bahan

Alat yang digunakan dalam penelitian ini meliputi timbangan analitik, peralatan gelas laboratorium, *rotary evaporator*. Selain itu, digunakan pula mikroskop cahaya untuk pengamatan histologi jaringan dengan perbesaran 100× dan 200×. Bahan yang digunakan dalam penelitian ini meliputi ekstrak daun sirsak (*Annona muricata L.*), aloksan monohidrat sebagai agen penginduksi diabetes, etanol 96% sebagai pelarut, strip uji glukosa darah, serta 30 ekor tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) sebagai hewan uji. Bioplacenta digunakan sebagai kontrol positif, sedangkan basis gel digunakan sebagai kontrol negatif.

2.4 Sampel dan Hewan Uji

Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah daun sirsak (*Annona muricata L.*) yang diperoleh dari [sebutkan lokasi pengambilan jika ada]. Daun yang dipilih merupakan daun segar yang tidak mengalami kerusakan fisik maupun infeksi, kemudian dibersihkan dari kotoran yang menempel menggunakan air mengalir. Daun sirsak selanjutnya dikeringkan dan diolah menjadi simplisia sebelum dilakukan proses ekstraksi. Proses ekstraksi dilakukan menggunakan pelarut etanol 96% untuk memperoleh ekstrak daun sirsak yang mengandung senyawa aktif. Ekstrak yang diperoleh kemudian digunakan sebagai bahan aktif dalam formulasi sediaan gel dengan variasi konsentrasi 5%, 10%, dan 15%.

Hewan percobaan yang digunakan dalam penelitian ini adalah 30 ekor tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) dengan usia 2–2,5 bulan dan berat badan sekitar 200 gram. Tikus yang digunakan berada dalam kondisi sehat dan tidak menunjukkan kelainan fisik.

2.5 Prosedur Penelitian

2.5.1 Persiapan Hewan Coba

Penelitian ini menggunakan 30 ekor tikus putih dewasa sebagai subjek penelitian. Usia tikus yang digunakan berkisar antara 2 hingga 2,5 bulan dengan berat rata-rata sekitar 200 gram. Setelah menerima sampel uji, semua tikus menjalani fase aklimatisasi selama tujuh jam di laboratorium. Selama fase aklimatisasi ini, kondisi fisik dan perilaku tikus harus normal, dan perubahan berat badan tikus tidak boleh melebihi $\pm 10\%$ dari berat awal. Aloksan monohidrat digunakan untuk mengobati diabetes melitus pada tikus dengan dosis 24 mg per tikus (Indah dkk., 2024). Selanjutnya, perut tikus akan digunakan untuk induksi aloksan dan menciptakan daerah luka bakar.

2.5.2 Pengecekan KGD dan Induksi Aloksan

Jumlah glukosa dalam darah tikus diukur menggunakan dosis monohidrat 24 mg untuk setiap uji. Setelah memastikan tidak ada masalah dengan sistem pencernaan, tikus menjalani puasa selama 48 jam sambil tetap mengakses air minum. Sebelum pemberian aloksan, tingkat glukosa dalam darah digunakan sebagai nilai awal. Aloksan monohidrat kemudian diberikan secara intraperitoneal (i.p.) melalui kanan bawah (Utami et al., 2024).

Setelah proses induksi, dilakukan pemeriksaan kadar glukosa darah pada hari ke-3 (H3), ke-7 (H7), dan ke-14 (H14).

2.5.3 Pengelompokkan Hewan Coba

Jumlah hewan percobaan yang digunakan dalam penelitian ini adalah sekitar tiga puluh ekor, dengan distribusi lima ekor untuk setiap kelompok dalam uji in vivo. Jumlah hewan dihitung menggunakan rumus Federer sebagai berikut:

$$\begin{aligned} \text{Rumus Federer} &: (n-1)(t-1) \geq 15 \\ &(n-1)(6-1) \geq 15 \\ &(n-1)5 \geq 15 \\ &5n - 5 \geq 15 \\ &5n \geq 20 \\ &n \geq 4 \end{aligned}$$

Setelah tikus dinyatakan mengalami hiperglikemia, hewan coba dibagi kedalam enam kelompok perlakuan sebagai berikut :

1. Kelompok Normal (KN) : Luka bakar tanpa pemberian perlakuan
2. Kelompok Negatif (K-) : Luka bakar + Aloksan + Basis gel
3. Kelompok Positif (K+) : Luka Bakar + Aloksan + Bioplacenton
4. Kelompok Perlakuan 1 (P1) : Luka bakar + Aloksan + Gel ekstrak daun sirsak 5%
5. Kelompok Perlakuan 2 (P2) : Luka bakar + Aloksan + Gel ekstrak daun sirsak 10%
6. Kelompok Perlakuan 3 (P3) : Luka bakar + Aloksan + Gel ekstrak daun sirsak 15%

2.5.4 Pembuatan Luka Bakar

Untuk meminimalkan nyeri rasa selama prosedur, tikus dianestesi hingga ambang batas anestesi. Perut kiri bawah dicukur dan dibersihkan terlebih dahulu. Luka bakar dibuat dari besi logam yang dipanaskan kemudian dioleskan pada permukaan kulit selama beberapa detik hingga menjadi luka bakar dengan ukuran seragam.

2.5.5 Pengolesan Gel pada Luka Bakar

Setelah luka bakar dibuat, gel tersebut dioleskan sesuai dengan perlakuan kelompoknya. Gel pengolesan digunakan secara topikal pada daerah bakar. Kelompok perlakuan 1, 2, dan 3 mendapat gel ekstrak daun sirsak dengan konsentrasi 5%, 10%, dan 15%, sedangkan kelompok kontrol positif (K+) mendapat bioplacenton sebagai terapi pembanding. Pengolesan dilakukan secara merata hingga ke seluruh permukaan luka gel. Pada hari ke 0, 3, 7, dan 14 perlakuan rutin diberikan sebanyak satu kali.

2.5.6 Histologi Jaringan Kulit

Sampel jaringan kulit diperoleh setelah luka diperiksa. Hal ini dilakukan dengan menggunakan gunting kecil untuk memotong sebagian kecil kulit kering setelah mencubit kulit kering dengan lembut di area sayatan. Untuk pemeriksaan lebih lanjut, sampel jaringan dimasukkan ke dalam tabung sampel.

Mikroskop cahaya kemudian digunakan untuk memeriksa langsung sampel kulit kering pada perbesaran 100x dan 200x. Pengamatan deskriptif dilakukan untuk mendapatkan gambaran luas tentang jaringan kulit di area luka, termasuk kondisi permukaan jaringan dan keberadaan sel atau struktur yang terlihat secara mikroskopis (Made et al., 2024). Keberadaan fibroblas, yang membantu perbaikan jaringan, munculnya jaringan ikat, yang mewakili produksi kolagen secara keseluruhan, dan kontinuitas epitel permukaan luka sebagai tanda re-epitelisasi termasuk di antara parameter yang dicatat. Re-epitelisasi merupakan proses penyembuhan luka yang dimulai 24 jam setelah terjadi luka (Widari et al., 2024).

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

3.1 Pengukuran Kadar Glukosa Darah (KGD)

Hasil pengukuran kadar glukosa darah pada tikus dapat dilihat pada Tabel 1 dibawah ini :

Tabel 1. Rerata Kadar Glukosa Darah

NO	Rerata KGD Tikus		
	Sebelum induksi	H0	H14
KN	99,6 mg/dl	98,6 mg/dl	97,2 mg/dl
K -	100,6 mg/dl	296,6 mg/dl	294,4mg/dl
K +	96,2 mg/dl	301,8 mg/dl	307,2mg/dl
P1	97,4 mg/dl	298,2 mg/dl	298,6 mg/dl
P2	99 mg/dl	302 mg/dl	300,8 mg/dl
P3	96,2 mg/dl	301,8 mg/dl	307,2 mg/dl

Keterangan :

KN : Kelompok Normal

K- : Kelompok Negatif (Basis gel)

K+ : Kelompok Positif (Bioplacenton)

P1 : Kelompok perlakuan 1 (Gel ekstrak daun sirsak 5%)

P2 : Kelompok perlakuan 2 (Gel ekstrak daun sirsak 10%)

P3 : Kelompok perlakuan 3 (Gel ekstrak daun sirsak 15%)

Menurut hasil pemeriksaan gula darah, kadar glukosa darah dasar tikus semuanya berada dalam kisaran normal sebelum induksi, menunjukkan bahwa kondisi fisiologis hewan percobaan relatif seragam pada kondisi dasar. Glukosa darah diukur dengan glukometer. Diabetes dinyatakan pada tikus dengan kadar glukosa darah lebih dari 200 mg/dl (Zainal et al., 2024). Kadar gula darah meningkat secara dramatis di semua kelompok perlakuan setelah induksi aloksan, terutama pada hari ke-0, menunjukkan bahwa aloksan berhasil menyebabkan kerusakan sel β pankreas dan hiperglikemia. Kadar gula darah kelompok kontrol negatif (KN) relatif stabil pada hari ke-14, sedangkan kelompok perlakuan (P1, P2, dan P3), kontrol positif (K+), dan kontrol negatif (K-) semuanya mempertahankan kadar glukosa darah yang tinggi dengan reaksi yang berbeda. Terdapat variasi dalam reaksi biologis terhadap obat-obatan yang diberikan kepada tikus, seperti yang terlihat dari kecenderungan penurunan kadar gula darah pada beberapa kelompok dan peningkatan tambahan pada kelompok lainnya. Hal ini mungkin dipengaruhi oleh variasi kapasitas regenerasi jaringan, respons inflamasi, dan efektivitas pengobatan pada masing-masing kelompok.

3.2 Hasil Pengamatan Luka

Semua kelompok menunjukkan luka terbuka dengan batas yang jelas pada hari pertama. Menurut pengamatan luka makroskopis, baik kelompok normal maupun kelompok perlakuan menunjukkan penyembuhan yang lebih cepat dan perkembangan jaringan kulit baru selama periode pengamatan (Elfiah et al., 2023). Luka pada kelompok negatif di sisi lain tetap basah dan membutuhkan waktu lebih lama untuk sembuh. Sebagian besar luka telah tertutup pada akhir pengamatan, tetapi luka pada kelompok negatif tetap terbuka, menunjukkan bahwa penggunaan gel ekstrak daun sirsak memiliki dampak yang bermanfaat pada proses penyembuhan.

Tabel 2. Gambar Hasil Pengamatan Luka

Kelompok	Hari 0	Hari 3	Hari 7	Hari 14
Kelompok1 (KN)				
Kelompok 2 (K-)				
Kelompok 3 (K+)				
Kelompok 4 (P1)				
Kelompok 5 (P2)				
Kelompok 6 (P3)				

Keterangan :

KN : Kelompok Normal

K- : Kelompok Negatif (Basis gel)

K+ : Kelompok Positif (Bioplacenton)

P1 : Kelompok perlakuan 1 (Gel ekstrak daun sirsak 5%)

P2 : Kelompok perlakuan 2 (Gel ekstrak daun sirsak 10%)

P3 : Kelompok perlakuan 3 (Gel ekstrak daun sirsak 15%)

3.3 Hasil Pengukuran Luka Bakar Tikus Diabetes

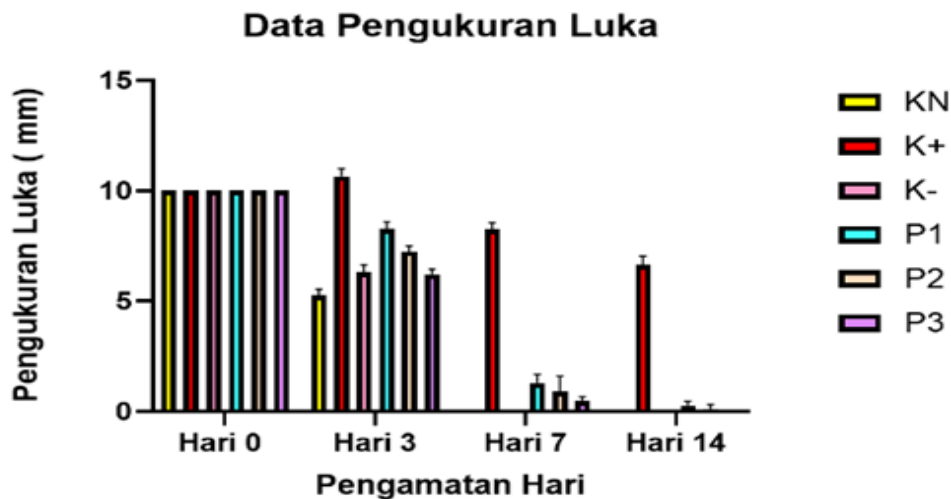
Tabel 3. Rerata panjang luka bakar

Rata-rata panjang luka (mm)						
Hari	KN	K+	K-	P1	P2	P3
H0	10	10	10	10	10	10
H3	5,7	10,5	6,5	8,2	7,5	6,5

H7	0	8,6	0	1	2	0,2
H14	0	6,9	0	0,5	0	0

Berdasarkan tabel diatas, dapat dipahami bahwa panjang luka semua kelompok pada hari 0 terlihat sama. Pada hari ke-3 dan ke-7 mulai terlihat perbedaan ukuran luka antar kelompok. Pada kelompok negatif menunjukkan ukuran luka lebih besar dari kelompok lainnya. Hal ini disebabkan karena kondisi hiperglikemia yang tidak disertai dengan pemberian terapi, sehingga respon inflamasi berlangsung lebih lama dan proses pergantian jaringan kulit lebih lama dibandingkan lainnya. Lalu pada kelompok perlakuan gel ekstrak daun sirsak (P1,P2 dan P3) terlihat ukuran luka semakin berkurang walaupun dengan waktu yang lebih lama dibandingkan KN dan K+.

Perbedaan waktu penyembuhan luka bakar pada tikus diabetes ini dapat mengindikasikan bahwa gel ekstrak daun sirsak mempunyai efek dalam mempercepat proses perbaikan jaringan kulit pada luka bakar tikus diabetes. Daun sirsak memiliki senyawa bioaktif seperti flavonoid dan senyawa fenolik yang memiliki aktivitas antiinflamasi dan antioksidan sehingga dapat menurunkan efek inflamasi berlebih dan dapat membantu proses pembentukan jaringan baru (Nurmala et al., 2025)



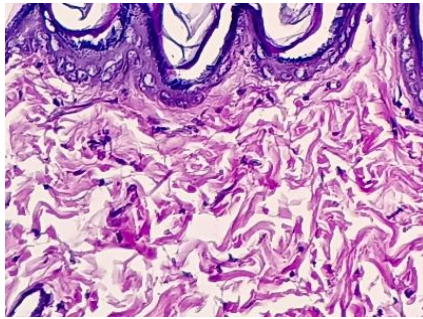
Gambar 1. Grafik hasil perbandingan penyembuhan luka bakar. Grafik ini menunjukkan perbandingan luka (mm) pada H0,H3,H7 dan H14 pada enam kelompok.

Berdasarkan gambar 1, dapat diamati bahwa grafik pengukuran panjang luka menunjukkan bahwa seluruh kelompok memiliki ukuran luka awal yang sama pada hari ke-0 yaitu 10 mm, hal ini menandakan keseragaman pembuatan luka. Pada hari ke-3 mulai terlihat perbedaan antar kelompok dimana kelompok perlakuan (P1,P2 dan P3) mengalami peurunan ukuran luka yang lebih cepat dibandingkan kelompok kontrol negatif (K-).

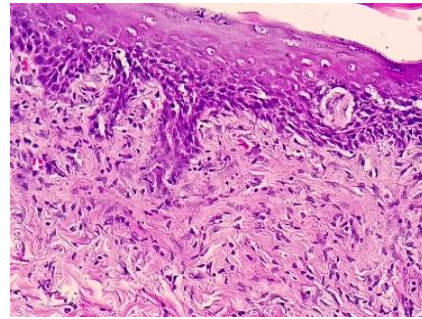
Perbedaan ini terlihat jelas pada hari ke-7 ketika luka pada kelompok perlakuan hampir menutup, sementara pada kelompok K- dan K+ luka masih relatif besar. Pada hari ke-14, kelompok perlakuan menunjukkan penyembuhan luka yang hampir sempurna, sedangkan kelompok K- mengalami penyembuhan paling lambat. Perlambatan pada kelompok K- berkaitan dengan kondisi hiperglikemia yang menghambat proses pertumbuhan jaringan kulit yang baru. Dengan pemberian gel ekstrak daun sirsak mampu mempercepat fase inflamasi dan proliferasi sel sehingga mempercepat proses penyembuhan luka.

3.4 Hasil Histologi jaringan Luka

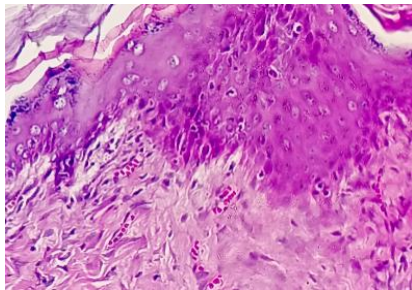
Perubahan pada jaringan kulit yang terluka terlihat melalui serangkaian biologis yang terintegrasi sebagai upaya untuk memperbaiki struktur maupun fungsi dari jaringan yang telah mengalami kerusakan.



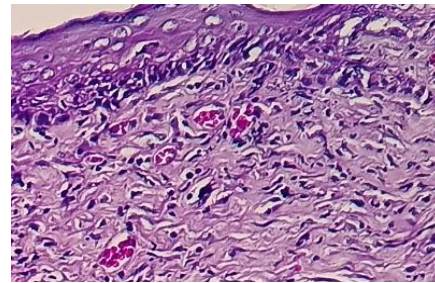
a



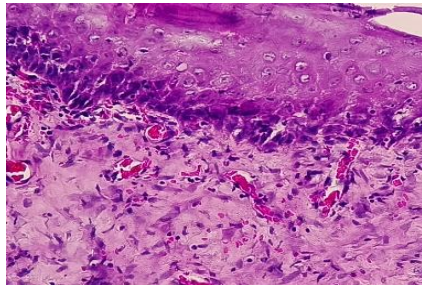
b



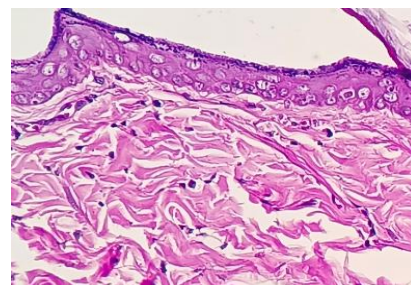
c



d



e



f

Gambar 2. Hasil pengamatan jaringan kulit pada kelompok tikus perlakuan setelah pewarnaan hematoxylin-eosin. (a) Kelompok Normal, (b) Kontrol Negatif, (c) Kontrol Positif, (d) Perlakuan 1, (e) Perlakuan 2 dan (f) Perlakuan 3. Gambar menggunakan perbesaran 200x.

Penelitian histologis menunjukkan bahwa jaringan kulit dalam kelompok yang menerima gel dari daun sirsak yang diekstrusi mencapai peningkatan yang lebih besar dibandingkan kelompok kontrol negatif. Hal ini dibuktikan dengan peningkatan permeabilitas epitel, struktur kolagen yang lebih kompleks dan jumlah sel inflamasi yang terinfiltrasi lebih banyak. Perubahan ini sejalan dengan percepatan proses penyembuhan luka yang tampak secara makroskopik pada grafik, dimana peningkatan epitelisasi menunjukkan penutupan luka yang efisien dan pengendapan kolagen yang baik mencerminkan fase proliferasi yang berlangsung.

4. KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa pemberian gel ekstrak daun sirsak secara signifikan mempercepat proses penyembuhan luka bakar pada tikus diabetes. Hal ini dibuktikan dengan penyusutan diameter luka yang lebih cepat dibandingkan kelompok kontrol negatif, terutama pada kelompok dengan konsentrasi ekstrak yang lebih tinggi. Gel ekstrak daun sirsak memberikan pengaruh positif terhadap struktur mikro jaringan kulit tikus diabetes. Terdapat peningkatan re-epitelisasi (penutupan lapisan kulit baru), pembentukan struktur kolagen yang lebih kompleks dan peningkatan aktivitas fibroblas yang mendukung fase proliferasi dibandingkan kelompok kontrol

UCAPAN TERIMAKASIH

Penulis menyampaikan rasa syukur yang tulus kepada Tuhan Yesus dan kepada Bunda Maria, Bunda Pertolongan Abadi, yang telah mendengarkan segala keluh kesah dan mendoakan permohonan penulis dalam setiap tahapan penyusunan skripsi ini Penulis juga menyampaikan Terima kasih kepada Universitas Prima Indonesia dan Laboratorium Cendekia atas penyediaan fasilitas dan dukungan yang diperlukan untuk penelitian ini. Ucapan terima kasih khusus ditujukan kepada ibu penulis atas dukungan tanpa henti melalui doa, dorongan, dan bantuan keuangan. Penulis juga sangat berterima kasih kepada sahabat terbaiknya, Novita dan Juni, atas motivasi dan dukungan mereka yang berkelanjutan. Terakhir, penulis ingin menyampaikan terima kasih yang tulus kepada Frans C. Sinaga atas dan kehadirannya selama perjalanan penelitian ini.

REFERENCES

- Afika, N., Yunus, M., & Novriani, E. (2020). Journal of Pharmaceutical and Sciences Activity Test of Ethanol Extract of Bandotan Leaves (*Ageratum conyzoides* L.) on Healing of Burn Wounds in Rats (*Rattus norvegicus*) with Diabetes Mellitus Uji Aktivitas Ekstrak Etanol Daun Bandotan (*Ageratum conyzoides*). *Jps*, 2025(3), 1398–1412.
- Alimurdianis, Brisma, S., Faiza Zubir, A., Zulkarnaini, A., & Anissa, M. (2024). Gambaran Penderita Ulkus Diabetikum yang Menjalani Tindakan Operasi. *Scientific Journal*, 3(4), 232–240. <https://doi.org/10.56260/sciena.v3i4.151>
- Bahlia, M. R., & Rizaldy, M. B. (2025). Luka Bakar. *Kesehatan Dan Kedokteran*, 2(1), 61–71.
- Caniago, I. M. C., & Yunus, M. (2025). Uji Efektivitas Sediaan Gel Ekstrak Daun Pegagan (*Centella Asiatica*) terhadap Penyembuhan Luka Bakar pada Tikus Jantan (*Rattus Norvegicus*). 3(6), 568–581.
- Elfiah, U., Rosanti, M. F., & Amrun, M. (2023). Pengaruh Pemberian Gel Ekstrak Kopi Robusta (*Coffea canephora*) Terhadap Gambaran Makroskopis dan Mikroskopis Luka Bakar Derajat IIB Pada Tikus Long Evans. 237–251. <https://doi.org/10.20961/jpscr.v8i2.56152>
- Kaban, V. E., Ginting, J. G., Untung, H., & Sagala, B. (2024). Uji Efektivitas Gel Ekstrak Daun Jarak Pagar (*Jatropha Curcas* L.) sebagai Penyembuhan Luka Sayat. 3(4), 432–441. <https://doi.org/10.55123/insologi.v3i4.3975>
- Lubis, A. A. (2020). Uji aktivitas antihiperurisemia ekstrak daun kopasanda (*Chromolaena Odorata* (L.) R.M.King & H.Rob terhadap mencit putih jantan (*Mus Musculus* L.) yang diinduksi kalium oxonat. *Journal Economic and Strategy (JES)*, 1(1), 1–10.
- Made, D., Dewi, L., & Nur, B. (2024). Histopatologi Potensi Penyembuhan Luka Ekstrak Daun Mimba (*Azadirachta indica* L.) Yang Dikombinasikan. *Prosiding Rapat Kerja Nasional Asosiasi Institusi*

Perguruan Tinggi Teknologi Laboratorium Medik Indonesia, 14.
<https://doi.org/10.2020/prosidingaiptlmi.v3i>

- Mariana, S., Purwanti, D., & Kuswani, L. (2025). Pengaruh Ekstrak Daun Sirsak (*Annona muricata* L .) terhadap Histologi Kulit dan Penyembuhan Luka Sayat pada Penderita Diabetes Melitus The Effect of Soursop Leaf Extract (*Annona muricata* L .) on Diabetes Mellitus Skin Histology and Cut Wound Healing. 6(2), 988–998.
- Moenadjat, Y. (2023). Penyembuhan Luka Aspek Seluler dan Biomolekuler. Departemen Klinik Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia 2023, 3(1968), 51–56.
- Nurmala, A. A., Amin, A., & Syarif, R. A. (2025). Studi Literatur Perbandingan Metode Ekstraksi Terhadap Potensi Farmakologi Daun Sirsak (*Annona muricata* L .) dan Daun Pecut Kuda (*Stachytarpheta jamaicensis*). 4(1).
- Orno, Theosobia Grace, Hasan Aswiro, H. F. E. (2023). Efektivitas Ekstrak Etanol Daun Kersen (*Muntingia Calabura*) Terhadap Profil Histologi Hepar Tikus Diabetes. *Meditory: The Journal of Medical Laboratory*, 11(1), 17–24. <https://doi.org/10.33992/meditory.v11i1.2403>
- Saputra Dedy. (2023). Tinjauan Komprehensif tentang Luka Bakar: Klasifikasi, Komplikasi dan Penanganan. *Journal Scientific*, 2, 197–208.
- Tarigan, E. H., Tarigan, R., Tinggi, S., Kesehatan, I., & Medan, M. (2024). Asuhan Keperawatan Pada Tn.R Dengan Diabetes Melitus Tipe Ii + Gangren Dengan Teknik Pemberian Rebusan Daun Sirih Merah Di Ruangannya Nurul Janah Rumah Sakit Islam Malahayati Medan. *Jurnal Mal El Hayat : Jurnal Kesehatan Volume*, 2, 41–48.
- Utami Cahyaningtyas, & Rini Werdiningsih. (2022). Analisis Faktor Lama Penyembuhan Kaki Diabetes/Ulkus Diabetikum Pada Pasien Dm Tipe 2. *Jurnal Media Administrasi*, 7(1), 28–39. <https://doi.org/10.56444/jma.v7i1.61>
- Utami, R. D., Hastra, A., Irenesia, B., & Mardhiyani, D. (2024). Efektivitas Gel Madu Hutan Akasia Terhadap Penyembuhan Luka Bakar pada Tikus Diabetes. 4(1), 168–176. <https://doi.org/10.37311/ijpe.v4i1.25150>
- Widari1, G. A. A. T. P., Anggayanti1, N. A., & Ambarawati1, G. A. D. (2024). Pengaruh Gel Ekstrak Temulawak (*Curcuma Xanthorrhiza* Roxb.) Terhadap Re- Epitelisasi Pasca Ekstraksi Gigi Tikus Wistar (*Rattus Norvegicus*) Dengan Diabetes Melitus Tipe 2. *BALI DENTAL JOURNAL E-ISSN:*, 8, 50–56. <https://doi.org/10.37466/bdj.v8i1.486>
- Widiastuti, T. C., Khuluq, H., Handayani, E. W., Wulandari, A. S., & Hemas, E. (2022). Pemanfaatan Tanaman Obat untuk Mengatasi Penyakit Diabetes Melitus di Kota Kebumen The Utilization of Diabetes Mellitus Medicinal Plants In Kebumen City. 2(1), 87–96.
- Yusuf, K. (2024). Efek Sitokin Proinflamasi TnF - Alpha pada Penyakit Diabetes Melitus Tipe 2 : Tinjauan Literatur Proinflammatory Cytokine TNF Alpha Effects in Type 2 Diabetes Mellitus Disease : a Literature Review. 6(1), 22–26.
- Zainal, T. H., Nisa, M., Hikma, N., Arifin, A. A., & Uji, A. A. (2024). Uji Efektivitas Penyembuhan Luka Film Forming Gel Gentamisin pada Model Tikus Diabetes. 10(2), 681–687.