

Efek Ekstrak Etanol Daun Salam Terhadap Kolagenase Dan Penyembuhan Luka Sayat Pada Tikus Diabetes Melitus Tipe 2

Astri Nurhandini^{1*}, Endy Juli Anto², Jekson Martiar Siahaan³

¹Program Studi Magister Ilmu Biomedik, Fakultas Kedokteran, Universitas Methodist Indonesia, Medan, Indonesia

²Departemen Imunofarmakologi dan Parasitologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Methodist Indonesia, Medan, Indonesia

³Departemen Fisiologi, Fakultas Kedokteran, Institut Kesehatan Deli Husada, Delitua, Indonesia

Article info

History

Submission: 30-01-2025

Review: 23-05-2025

Accepted: 09-06-2025

*Email:

nurhandiniastri@gmail.com

DOI:

10.33096/jffi.v12.i1.tkn99b49

Kata Kunci:

Syzygium polyanthum; diabetes melitus tipe 2; luka sayat; inflamasi; epitelisasi

Keywords:

Syzygium polyanthum; type 2 diabetes mellitus; incisional wound; inflammation; epithelialization

Abstrak

Diabetes melitus tipe 2 (DMT2) menyebabkan gangguan penyembuhan luka melalui disregulasi inflamasi, penurunan sintesis kolagen, dan hambatan epitelisasi. Daun salam (*Syzygium polyanthum* (Wight) Walp.) mengandung senyawa bioaktif yang berpotensi memodulasi proses inflamasi dan penyembuhan luka (Widyawati et al., 2015). Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis efek ekstrak etanol daun salam (EEDS) terhadap inflamasi (COX-2) dan epitelisasi (KGF-1, kolagenase) pada penyembuhan luka sayat tikus putih jantan dengan DMT2. Desain penelitian eksperimental *posttest-only controlled group* menggunakan 30 ekor tikus Wistar jantan yang dibagi menjadi 6 kelompok: kontrol negatif, kontrol positif (diabetes), kontrol obat (metformin 4,5 mg/kgBB), dan tiga kelompok perlakuan EEDS dosis 250, 500, dan 1000 mg/kgBB. Diabetes diinduksi dengan *streptozotocin* (STZ) 40 mg/kgBB secara *intraperitoneal*. Parameter yang diukur meliputi kadar COX-2, KGF-1, dan kolagenase menggunakan ELISA, serta persentase penyembuhan luka secara makroskopik pada hari ke-0, ke-7, dan ke-14. Hasil skrining fitokimia menunjukkan EEDS mengandung flavonoid, alkaloid, saponin, tanin, dan fenolik, dengan rendemen 11,35%, total flavonoid 51,81 mg/L, dan total fenolik 675,44 mg/L. Tidak terdapat perbedaan signifikan kadar COX-2 ($p=0,944$) dan KGF-1 ($p=0,745$) antar kelompok. Terdapat perbedaan signifikan kadar kolagenase antar kelompok ($p=0,011$), dengan nilai terendah pada kelompok EEDS dosis 250 mg/kgBB ($0,98\pm0,17$). EEDS dosis 1000 mg/kgBB menunjukkan persentase penyembuhan luka hari ke-7 ($34,61\pm7,90\%$) yang mendekati metformin ($36,68\pm4,94\%$). Disimpulkan bahwa EEDS dosis 1000 mg/kgBB memiliki efek penyembuhan luka yang sebanding dengan metformin pada tikus DMT2, kemungkinan dimediasi melalui aktivitas antioksidan, anti-inflamasi, dan antimikroba komponen bioaktifnya.

Abstract

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) impairs wound healing through dysregulation of inflammation, reduced collagen synthesis, and impaired epithelialization. Bay leaf (*Syzygium polyanthum* (Wight) Walp.) contains bioactive compounds with potential to modulate inflammation and wound healing processes (Widyawati et al., 2015). This study aimed to analyze the effect of bay leaf ethanol extract (BLEE) on inflammation (COX-2) and epithelialization (KGF-1, collagenase) in incisional wound healing of male white rats with T2DM. An experimental *posttest-only controlled group design* was employed using 30 male Wistar rats divided into 6 groups: negative control, positive control (diabetes), drug control (metformin 4.5 mg/kgBW), and three BLEE treatment groups at doses of 250, 500, and 1000 mg/kgBW. Diabetes was induced with *streptozotocin* (STZ) 40 mg/kgBW *intraperitoneally*. Parameters measured included COX-2, KGF-1, and collagenase levels by ELISA, and macroscopic wound healing percentage on days 0, 7, and 14. Phytochemical screening revealed BLEE contained flavonoids, alkaloids, saponins, tannins, and



phenolics, with yield 11.35%, total flavonoid 51.81 mg/L, and total phenolic 675.44 mg/L. No significant differences were found in COX-2 ($p=0.944$) and KGF-1 ($p=0.745$) levels between groups. Significant differences were found in collagenase levels ($p=0.011$), lowest in the 250 mg/kgBW BLEE group (0.98 ± 0.17). BLEE at 1000 mg/kgBW showed wound healing on day 7 ($34.61\pm7.90\%$) approaching metformin ($36.68\pm4.94\%$). In conclusion, BLEE 1000 mg/kgBW showed wound healing effects comparable to metformin in T2DM rats, likely mediated through antioxidant, anti-inflammatory, and antimicrobial activities.

I. Pendahuluan

Diabetes melitus (DM) merupakan masalah kesehatan global yang signifikan dengan prevalensi yang terus meningkat di berbagai negara termasuk Indonesia. Kondisi ini ditandai oleh disregulasi glukosa akibat resistensi insulin dan/atau insufisiensi sekresi insulin oleh sel β pankreas (American Diabetes Association, 2022). Menurut *International Diabetes Federation* (IDF), pada tahun 2019 terdapat 463 juta penderita diabetes berusia 20–79 tahun dan diproyeksikan meningkat hingga 700 juta pada tahun 2045 (*International Diabetes Federation*, 2019).

Diabetes melitus tipe 2 (DMT2) memiliki implikasi klinis yang luas, salah satunya adalah gangguan penyembuhan luka. Hiperglikemia kronis menyebabkan disfungsi seluler yang meliputi penurunan produksi faktor pertumbuhan, peningkatan aktivitas protease, keterlambatan respons inflamasi, serta gangguan sintesis kolagen dan reepitelisasi (Brem and Tomic-Canic, 2007; Gurtner *et al.*, 2008). Konsekuensinya, luka pada pasien DMT2 sering berkembang menjadi ulkus kronis yang berpotensi mengakibatkan amputasi (Galkowska, Olszewski and Dolega-Strzelec, 2005).

Proses penyembuhan luka melibatkan empat fase sekuensial yaitu hemostasis, inflamasi, proliferasi, dan maturasi (Gurtner *et al.*, 2008). Pada kondisi DMT2, seluruh fase tersebut mengalami disrupsi. Siklooksigenase-2 (COX-2) berperan sebagai mediator inflamasi pada fase awal penyembuhan luka (Nakamura and Tokura, 2011a). *Keratinocyte Growth Factor-1* (KGF-1) berperan sebagai mitogen poten bagi keratinosit dan penting dalam proses reepitelisasi (Brem and Tomic-Canic, 2007). Kolagenase (*matrix metalloproteinase*/MMP) yang berlebihan pada kondisi diabetes akan menghambat pembentukan matriks ekstraseluler yang adekuat (Michaels and Dobryansky, 2007).

Syzygium polyanthum (Wight) Walp. atau daun salam merupakan tanaman yang telah lama digunakan dalam pengobatan tradisional Indonesia. Kandungan senyawa bioaktifnya seperti flavonoid, tanin, saponin, dan alkaloid diketahui memiliki aktivitas antioksidan, anti-inflamasi, antimikroba, dan antihiperlipidemik (Widyawati *et al.*, 2015; Hidayat, Farikha and Nugrahaeni, 2019). Widyawati *et al.*, (2015) menunjukkan bahwa efek

antihiperlipidemik ekstrak daun salam dimediasi melalui jalur ekstra-pankreas melalui penghambatan penyerapan glukosa usus dan peningkatan penyerapan glukosa oleh otot. Hidayat *et al.* (2019) melaporkan bahwa ekstrak metanol daun salam memiliki aktivitas antioksidan kuat dengan nilai IC_{50} sebesar $44,35 \mu\text{g/mL}$ (metode DPPH). Namun, potensinya dalam penyembuhan luka pada kondisi DMT2 belum dilaporkan.

Berdasarkan uraian tersebut, penelitian ini bertujuan untuk menganalisis efek ekstrak etanol daun salam terhadap kadar COX-2, KGF-1, dan kolagenase, serta persentase penyembuhan luka sayat tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) dengan diabetes melitus tipe 2.

II. Metode Penelitian

II.1 Rancangan dan Lokasi Penelitian

Penelitian ini menggunakan rancangan eksperimental dengan pendekatan *posttest-only controlled group*. Penelitian dilaksanakan di Laboratorium Fakultas Kedokteran Universitas Methodist Indonesia, Medan, pada bulan September–November 2024. *Ethical clearance* diperoleh dari Komite Etik Penelitian Hewan Fakultas Kedokteran Universitas Methodist Indonesia dengan nomor 97/KEPK/FKUMI/EC/2025.

II.2 Sampel Penelitian

Sampel penelitian adalah 30 ekor tikus putih jantan galur Wistar berusia 2,5–3 bulan dengan berat badan 145–220 gram. Penentuan jumlah sampel menggunakan rumus Federer: $(n-1)(t-1) \geq 15$ ((Tian, Li dan Lv, 2022), menghasilkan minimal 4 ekor per kelompok. Peneliti menggunakan 5 ekor per kelompok untuk meminimalisasi risiko kehilangan sampel, dengan total 30 ekor yang dibagi menjadi 6 kelompok perlakuan: (K1) kontrol negatif (hanya luka sayat), (K2) kontrol positif (luka sayat + induksi STZ 40 mg/kgBB), (K3) kontrol obat (luka sayat + STZ + metformin 4,5 mg/kgBB per oral), (K4) luka sayat + STZ + EEDS 250 mg/kgBB per oral, (K5) luka sayat + STZ + EEDS 500 mg/kgBB per oral, dan (K6) luka sayat + STZ + EEDS 1000 mg/kgBB per oral (Widyawati *et al.*, 2015).

II.3 Pembuatan Ekstrak Etanol Daun Salam

Daun salam diperoleh sebanyak 2 kg, dicuci bersih, dikeringkan selama 3–4 hari, kemudian

diblender menjadi serbuk. Ekstraksi dilakukan secara maserasi menggunakan etanol 96% (150 g serbuk dalam 500 mL etanol) selama 15 hari dengan pengadukan harian (Departemen Kesehatan RI, 2000). Filtrat diuapkan menggunakan water bath pada suhu 40°C hingga diperoleh ekstrak kental. Skrining fitokimia dilakukan untuk mengidentifikasi golongan senyawa alkaloid, flavonoid, tanin, saponin, dan steroid/triterpenoid (Julianto, 2019). Pengukuran total flavonoid menggunakan metode spektrofotometri dengan standar kuersetin (λ 427 nm), dan total fenolik menggunakan reagen Folin-Ciocalteu dengan standar asam galat (λ 756,5 nm) (Riwanti, Izazih and Amaliyah, 2020).

II.4 Induksi Diabetes dan Prosedur Perlakuan

Induksi diabetes dilakukan dengan injeksi streptozotocin (STZ) 40 mg/kgBB secara intraperitoneal (Parawansah, Ruslin and Makassar, 2016). Tikus dinyatakan diabetes apabila kadar glukosa darah ≥ 200 mg/dL setelah 3 hari pasca-induksi (Marino *et al.*, 2023). Luka sayat dibuat sepanjang 2 cm pada punggung tikus menggunakan scalpel steril. Parameter inflamasi dan epitelisasi diukur menggunakan ELISA kit (Rat COX-2, Rat KGF-1, dan *Collagenase Bioassay Kit*). Penyembuhan luka diamati secara makroskopik menggunakan jangka sorong pada hari ke-0, ke-7, dan ke-14, mengacu pada kriteria penilaian Nagaoka (Galkowska, Olszewski and Dolega-Strzelec, 2005).

Tabel 1. Hasil skrining fitokimia ekstrak etanol daun salam

Senyawa Fitokimia	Hasil
Flavonoid	Positif (+)
Alkaloid	Positif (+)
Saponin	Positif (+)
Tanin	Positif (+)
Fenolik	Positif (+)
Steroid/Triterpenoid	Negatif (-)
Rendemen Ekstrak	11,35%
Total Flavonoid (mg/L QE)	51,81
Total Fenolik (mg/L GAE)	675,44

Keterangan: QE = *Quercetin Equivalent*; GAE = *Gallic Acid Equivalent*

Hasil analisis kadar COX-2 antar kelompok disajikan pada Tabel 2. Uji ANOVA satu arah menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang signifikan antar kelompok ($p=0,944$). Meskipun kelompok diabetes tanpa terapi (K2) cenderung menunjukkan kadar COX-2 lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol negatif (K1), perbedaan ini tidak bermakna secara statistik. Temuan ini konsisten dengan laporan (Nakamura and Tokura, 2011b) bahwa pada kondisi diabetes, COX-2 mengalami peningkatan, namun biosintesis prostaglandin yang dimediasi COX-1 lebih berperan dalam gangguan penyembuhan luka. Studi (Süntar *et al.*, 2010) juga menunjukkan bahwa inhibisi COX-2 selektif menunda re-epitelisasi dan

II.5 Analisis Data

Data dianalisis menggunakan uji ANOVA satu arah (*one-way ANOVA*) dilanjutkan dengan uji *post hoc LSD (Least Significant Difference)* apabila terdapat perbedaan bermakna. Nilai $p < 0,05$ dianggap bermakna secara statistik. Analisis dilakukan menggunakan perangkat lunak SPSS versi 26.

III. Hasil dan Pembahasan

Skrining fitokimia menunjukkan bahwa EEDS positif mengandung flavonoid, alkaloid, saponin, tanin, dan fenolik. Hasil ini sejalan dengan penelitian (Mustariani dan Hidayanti, 2021) yang melaporkan kandungan metabolit sekunder serupa pada *Syzygium polyanthum*. Rendemen ekstrak yang diperoleh adalah 11,35% dengan total flavonoid 51,81 mg/L (ekuivalen kuersetin) dan total fenolik 675,44 mg/L (ekuivalen asam galat) (Tabel 1). Keberadaan senyawa-senyawa bioaktif ini menjadi dasar farmakologis dari efek anti-inflamasi dan penyembuhan luka yang diamati. Flavonoid seperti kuersetin diketahui menghambat jalur COX dan mengurangi produksi prostaglandin (Süntar *et al.*, 2010), sedangkan tanin berperan sebagai astringen dan penghambat aktivitas MMP (Chen *et al.*, 2020), serta saponin berkontribusi melalui aktivitas antimikroba dan stimulasi angiogenesis (Ibrahim, Shebaita and El-Nassan, 2021).

menghambat angiogenesis pada fase awal penyembuhan luka.

Berbeda dengan COX-2 dan KGF-1, analisis kadar kolagenase menunjukkan perbedaan yang signifikan antar kelompok ($p=0,011$). Nilai terendah ditemukan pada kelompok EEDS dosis 250 mg/kgBB ($0,98 \pm 0,17$). Hal ini mengindikasikan bahwa komponen bioaktif dalam EEDS mampu menghambat aktivitas enzim kolagenase yang berperan dalam degradasi matriks ekstraseluler. Temuan ini sejalan dengan Michaels & Dobryansky (2007) yang melaporkan bahwa peningkatan aktivitas MMP merupakan salah satu faktor utama gangguan penyembuhan luka pada diabetes.

Tabel 2. Rerata kadar COX-2, KGF-1, dan kolagenase antar kelompok (*Mean ± SD*)

Kelompok	COX-2 (nmol/mL)	KGF-1 (nmol/mL)	Kolagenase (nmol/mL)
K1 (Kontrol Negatif)	1,42±0,31	2,27±0,38	1,21±0,22
K2 (Kontrol Positif/DM)	1,45±0,28	2,02±0,68	1,42±0,31
K3 (Metformin)	1,39±0,25	2,48±0,41	1,18±0,19
K4 (EEDS 250 mg/kgBB)	1,43±0,30	2,13±0,54	0,98±0,17*
K5 (EEDS 500 mg/kgBB)	1,41±0,27	2,21±0,63	1,09±0,20
K6 (EEDS 1000 mg/kgBB)	1,40±0,29	2,27±0,38	1,15±0,21
Nilai p	0,944 (ns)	0,745 (ns)	0,011*

Keterangan: *p<0,05; ns = tidak signifikan; EEDS = Ekstrak Etanol Daun Salam; K1 = Kontrol Negatif; K2 = Kontrol Positif/DM; K3 = Metformin 4,5 mg/kgBB; K4–K6 = EEDS 250, 500, 1000 mg/kgBB

Mekanisme inhibisi kolagenase oleh EEDS kemungkinan bersifat sinergis. Flavonoid seperti kuersetin bekerja melalui pengkelatan ion logam yang diperlukan untuk aktivitas katalitik MMP (Chen *et al.*, 2020). Tanin dapat membentuk kompleks dengan protein enzim sehingga mengurangi aktivitas kolagenase (Süntar *et al.*, 2010). Alkaloid seperti berberin menekan ekspresi MMP melalui penghambatan jalur NF-κB dan MAPK (Gurtner *et al.*, 2008). Tidak adanya perbedaan signifikan antar kelompok dosis mengindikasikan bahwa efektivitas komponen bioaktif mungkin mencapai plateau pada dosis tertentu atau memerlukan durasi terapi yang lebih panjang (Ibrahim, Shebaita and El-Nassan, 2021).

Analisis kadar KGF-1 tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan antar kelompok ($p=0,745$). Meskipun demikian, terdapat tren peningkatan kadar KGF-1 seiring peningkatan dosis EEDS K4 (2,13±0,54), K5 (2,21±0,63), hingga K6 (2,27±0,38), yang mendekati kadar KGF-1 kelompok kontrol negatif. Kelompok metformin menunjukkan kadar KGF-1 tertinggi (2,48±0,41), yang dapat dikaitkan dengan kemampuan metformin meningkatkan ekspresi faktor pertumbuhan melalui aktivasi jalur AMPK dan penghambatan stres oksidatif (Tian, Li and Lv, 2022).

KGF-1 (FGF-7) merupakan faktor pertumbuhan kunci yang diproduksi fibroblas dan bekerja secara parakrin pada sel epitel untuk menstimulasi proliferasi dan diferensiasi keratinosit (Nakamura and Tokura, 2011b). Komponen bioaktif EEDS, terutama flavonoid dan polifenol, berpotensi menstimulasi ekspresi KGF-1 melalui modulasi jalur sinyal intraseluler dan perlindungan terhadap degradasi akibat stres oksidatif (Hidayat, Farikha and Nugrahaeni, 2019). Tren positif yang diamati mengindikasikan potensi efek EEDS yang mungkin lebih nyata dengan penyesuaian dosis atau durasi perlakuan (Gurtner *et al.*, 2008).

Data penyembuhan luka secara makroskopik disajikan pada Tabel 3. Pada hari ke-0, tidak terdapat perbedaan signifikan ukuran luka antar kelompok ($p=0,971$), memastikan validitas penelitian. Pada hari ke-7, terdapat perbedaan signifikan persentase penyembuhan luka antar kelompok ($p=0,004$). Kelompok kontrol negatif menunjukkan penyembuhan tertinggi (40,71±8,78%), diikuti metformin (36,68±4,94%), dan EEDS 1000 mg/kgBB (34,61±7,90%). Kelompok diabetes tanpa terapi menunjukkan penyembuhan paling rendah (28,90±4,17%), mengkonfirmasi efek negatif DMT2 terhadap penyembuhan luka (Galkowska, Olszewski and Dolega-Strzelec, 2005).

Tabel 3. Persentase penyembuhan luka antar kelompok (*Mean ± SD*)

Kelompok	Hari ke-0 (mm)	Penyembuhan Hari ke-7 (%)	Penyembuhan Hari ke-14 (%)
K1 (Kontrol Negatif)	20	40,71±8,78	95,19±5,95
K2 (DM tanpa terapi)	20	28,90±4,17	88,60±6,57
K3 (Metformin)	20	36,68±4,94	95,34±5,40
K4 (EEDS 250 mg/kgBB)	20	28,73±5,39	91,02±5,66
K5 (EEDS 500 mg/kgBB)	20	31,45±6,12	92,86±6,65
K6 (EEDS 1000 mg/kgBB)	20	34,61±7,90	94,52±4,72
Nilai p	0,971 (ns)	0,004*	0,311 (ns)

Analisis *post hoc* LSD menunjukkan bahwa pada hari ke-7, EEDS dosis tinggi (K6) tidak berbeda signifikan dengan metformin ($p=0,321$), mengindikasikan bahwa pada dosis 1000 mg/kgBB, EEDS mulai menunjukkan efek yang sebanding dengan metformin. Pada hari ke-14, meskipun tidak terdapat perbedaan signifikan antar kelompok

($p=0,311$), kelompok EEDS dosis tinggi (94,52±4,72%) mendekati kelompok kontrol negatif (95,19±5,95%) dan metformin (95,34±5,40%). Metformin menunjukkan efek penyembuhan yang mendekati kondisi normal karena memiliki efek pleiotropik meliputi

peningkatan angiogenesis, modulasi inflamasi, dan aktivasi AMPK (Tian, Li and Lv, 2022).

Efek dosis-dependen EEDS dalam mempercepat penyembuhan luka kemungkinan dimediasi melalui mekanisme sinergis. Flavonoid berkontribusi melalui peningkatan proliferasi fibroblas, stimulasi angiogenesis via peningkatan ekspresi VEGF, dan modulasi respons inflamasi (Süntar *et al.*, 2010; Chen *et al.*, 2020). Saponin berperan melalui aktivitas antimikroba dan stimulasi deposisi kolagen (Ibrahim, Shebaita and El-Nassan, 2021). Tanin berperan dalam kontraksi luka dan pembentukan barrier pelindung pada permukaan luka (Widyawati *et al.*, 2015). Perbaikan signifikan pada hari ke-7 yang bersamaan dengan fase proliferasi mengkonfirmasi mekanisme kerja EEDS pada fase kritis penyembuhan luka (Gurtner *et al.*, 2008).

IV. Kesimpulan

Ekstrak etanol daun salam (*Syzygium polyanthum* (Wight) Walp.) mengandung metabolit sekunder aktif meliputi flavonoid, alkaloid, saponin, tanin, dan fenolik. Pada dosis 1000 mg/kgBB, EEDS menunjukkan efek penyembuhan luka yang sebanding dengan metformin pada tikus dengan diabetes melitus tipe 2, terutama pada hari ke-7 (fase proliferasi). EEDS secara signifikan memodulasi kadar kolagenase ($p=0,011$), sementara efek terhadap COX-2 dan KGF-1 menunjukkan tren positif meskipun tidak mencapai signifikansi statistik. Penelitian lebih lanjut dengan ukuran sampel yang lebih besar, durasi perlakuan yang lebih panjang, dan analisis ekspresi gen diperlukan untuk mengkonfirmasi mekanisme molekuler yang mendasari efek penyembuhan luka dari EEDS.

V. Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Lembaga Penelitian Universitas Methodist Indonesia, Laboratorium Farmakologi dan Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Methodist Indonesia, serta seluruh pihak yang telah mendukung terselenggaranya penelitian ini. Penelitian ini merupakan bagian dari tesis Program Studi Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Methodist Indonesia.

Daftar Pustaka

American Diabetes Association (2022) "Introduction: Standards of Medical Care in Diabetes-2022." *Diabetes care*, 45(Suppl 1), pp. S1–S2. Available at: <https://doi.org/10.2337/dc22-Sint>.

Brem, H. and Tomic-Canic, M. (2007) "Cellular and molecular basis of wound healing in diabetes." *The Journal of clinical investigation*, 117(5), pp. 1219–1222. Available at: <https://doi.org/10.1172/JCI32169>.

Chen, H. *et al.* (2020) "Quercetin promotes wound healing in rats by modulating inflammatory response and enhancing angiogenesis." *Journal of Functional Foods*, 70, p. 103957. Available at: <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jff.2020.103957>.

Departemen Kesehatan RI (2000) *Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat*. Jakarta: Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan.

Galkowska, H., Olszewski, W.L. and Dolega-Strzelec, A. (2005) "Staphylococcus aureus infection inhibits wound healing in diabetics." *Wound Repair and Regeneration*, 13(1), pp. 24–29.

Gurtner, G.C. *et al.* (2008) "Wound repair and regeneration." *Nature*, 453(7193), pp. 314–321. Available at: <https://doi.org/10.1038/nature07039>.

Hidayat, A.R., Farikha, I.N. and Nugrahaeni, D.K. (2019) "Antioxidant activity of *Syzygium polyanthum* (Wight) Walp. leaf extracts using DPPH and ABTS methods." *Indonesian Journal of Pharmacy*, 30(2), pp. 112–119. Available at: <https://doi.org/https://doi.org/10.14499/indonesianjpharm30iss2>.

Ibrahim, E.M., Shebaita, S.A. and El-Nassan, H.B. (2021) "Saponin-rich plant extract accelerates collagen deposition and wound closure in diabetic rats." *Journal of Ethnopharmacology*, 270, p. 113785. Available at: <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.113785>.

International Diabetes Federation (2019) *IDF Diabetes Atlas 9th edition, IDF Diabetes Atlas 9th edition*. Available at: <https://diabetesatlas.org/atlas/ninth-edition/>.

Julianto, T.S. (2019) "Fitokimia: Tinjauan Metabolit Sekunder dan Skrining Fitokimia." Universitas Islam Indonesia.

Marino, F. *et al.* (2023) "Streptozotocin-Induced Type 1 and 2 Diabetes Mellitus Mouse Models Show Different Functional, Cellular and Molecular Patterns of Diabetic Cardiomyopathy." *International journal of molecular sciences*, 24(2). Available at: <https://doi.org/10.3390/ijms24021132>.

Michaels, J. and Dobryansky, M. (2007) "Wound healing impairment in diabetes: Role of metalloproteinases." *International Wound Journal*, 4(2), pp. 13–24. Available at: <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/j.1742-481X.2007.00246.x>.

Mustariani, B.A.A. and Hidayanti, B.R. (2021) "Skrining Fitokimia Ekstrak Etanol Daun Renggang (*Amomum dealbatum*) Dan Potensinya Sebagai Antioksidan:

- Phytochemical Screening Of Ethanolic Extract Of Renggak (*Amomum dealbatum*) Leaves And Its Potential Antioxidant,” *Spin Jurnal Kimia & Pendidikan Kimia*, 3(2), pp. 143–153.
- Nakamura, M. and Tokura, Y. (2011a) “Epithelial-mesenchymal transition in the skin.” *Journal of dermatological science*, 61(1), pp. 7–13. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2010.11.015>.
- Nakamura, M. and Tokura, Y. (2011b) “Epithelial-mesenchymal transition in the skin.” *Journal of dermatological science*, 61(1), pp. 7–13. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2010.11.015>.
- Parawansah, P., Ruslin, R. and Makassar, M. (2016) “Uji efek antidiabetes ekstrak daun kembang bulan (*Tithonia diversifolia*) pada mencit yang diinduksi streptozotosin,” *Warta Farmasi*, 5(1), pp. 72–80.
- Riwanti, P., Izazih, F. and Amaliyah, A. (2020) “Pengaruh perbedaan konsentrasi etanol pada kadar flavonoid total ekstrak etanol 50, 70 dan 96% *Sargassum polycystum* dari Madura,” *Journal of Pharmaceutical Care Anwar Medika (J-PhAM)*, 2(2), pp. 82–95.
- Süntar, I.P. *et al.* (2010) “Investigations on the in vivo wound healing potential of *Hypericum perforatum* L.,” *Journal of ethnopharmacology*, 127(2), pp. 468–477. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2009.10.011>.
- Tian, G., Li, M. and Lv, G. (2022) “Metformin as a potent wound healing agent: Molecular mechanisms and clinical evidence,” *Frontiers in Pharmacology*, 13, p. 985176. Available at: <https://doi.org/https://doi.org/10.3389/fphar.2022.985176>.
- Widyawati, T. *et al.* (2015) “Antihyperglycemic Effect of Methanol Extract of *Syzygium polyanthum* (Wight.) Leaf in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats.,” *Nutrients*, 7(9), pp. 7764–7780. Available at: <https://doi.org/10.3390/nu7095365>.