

Penelitian **FOAM EKSTRAK DAUN BAKUNG PUTIH (*CRINUM ASIATICUM L.*) SEBAGAI INOVASI PENYEMBUHAN LUKA PADA TIKUS PUTIH JANTAN DIABETES MELITUS**

Ni Made Ari Widayani¹, Anisa Hanifatin Rahayu², Desi Christin Saragih³, Heri Kristianto⁴

¹Program Studi Ilmu Keperawatan, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya

²Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya

³Program Studi Ilmu Keperawatan, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya

⁴Spesialis Keperawatan Medikal Bedah, Jurusan Keperawatan, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya

ABSTRAK

Pendahuluan: Komplikasi mikrovaskular yang sering dialami pasien Diabetes Melitus (DM) adalah gangguan penyembuhan luka. Daun Bakung Putih (*Crinum asiaticum L.*) memiliki kandungan flavonoid, saponin, dan alkaloid, sedangkan foam bermanfaat untuk menjaga kelembapan luka yang dibutuhkan untuk mempercepat penyembuhan luka. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh foam dengan ekstrak daun bakung putih, dalam mempercepat kontraksi luka.

Metode: Penelitian ini menggunakan desain *true experimental laboratory in vivo* metode yang digunakan yaitu *randomized posttest tonly controlled group design* dengan jumlah tikus 25 ekor dibagi menjadi 5 kelompok (n=7). Data yang diukur adalah kontraksi luka setelah pemberian dengan rute transdermal, dan dianalisis dengan uji normalitas data, uji homogenitas varian, uji One-way ANOVA, uji Posthoc (ujiTukey) dengan tingkat signifikansi 0,05 ($p < 0,05$) dan taraf kepercayaan 95% ($\alpha = 0,05$).

Hasil: Berdasarkan hasil uji One Way ANOVA, data persentase luas kontraksi luka menunjukkan angka signifikansi ($p < 0,05$), sehingga terbukti terdapat perbedaan persentase luas kontraksi luka yang signifikan antar kelompok uji. Hasil uji post hoc (uji tukey) kontraksi luka kelompok tikus DM dibaluti foam dengan ekstrak daun bakung putih 0.2 g memiliki perbedaan signifikan dengan kelompok tikus DM dibaluti foam tanpa ekstrak ($p = 0,01$; $\alpha = 0,05$).

Kesimpulan: Simpulan adalah penggunaan CFD (*Crinum asiaticum L.*) Foam dengan kandungan ekstrak 0.2 g dapat mempercepat kontraksi luka dibandingkan penggunaan foam tanpa ekstrak dan dengan kandungan ekstrak 2 g, serta 4 g.

Kata kunci: Luka Diabetes, Bakung Putih, *Crinum asiaticum L.*, Foam

ABSTRACT

Introduction: Diabetes Mellitus is a chronic disease that became a major health problem in Indonesia and its sufferers suffered from injuries to diabetes that are difficult to cure. Treatment of diabetic wounds can be done by choosing the right dressing like foam combined with white lily extract (*Crinum asiaticum L.*). The purpose of this research is to know the effect of CFD Foam (*Crinum asiaticum L.* for Diabetic Ulcer Foam), that is extract of bakung putih leaves *Crinum asiaticum L.* in accelerating ulcer healing and ulcer contraction

Methods: This research used pure experimental laboratory experiment with randomize posttest only controlled group design method with male rats (Galur Wistar) 25 rats divided into 5 groups (n = 7), which is negative control group which is normal and using foam without leaf extract, STZ-induced positive control and using foam without leaf lily extract, STZ-induced group and using foam with 0.2 g (P1) leaf lily extract, STZ-induced group and using foam with 2 g leaf extract P2), as well as STZ and foam-induced groups with 4 g (4 l) leaf extract (P3). The measured data were ulcer contraction after administration with transdermal route. The data were analyzed by normality data test, varian homogeneity test, One-way ANOVA test, Posthoc test (Tukey test) with significance level 0,05 ($p < 0,05$) and 95% ($\alpha = 0,05$).

Results: Based on One Way ANOVA test result, the percentage of ulcer contraction showed a significant number ($p < 0,05$), there was a significant difference of percentage of ulcer contraction significantly between test group. The result of post hoc test (tukey test) ulcer contraction of group P1 had no significant difference with negative control group, but had significant difference with group P3.

Conclusion: Conclusion is use of CFD (*Crinum asiaticum L.*) Foam with 0.2 g extract can increase diabetic ulcer contraction compared to foam without extract and with 2 g extract and 4 g.

Keywords: Diabetic ulcer, Leave lily, *Crinum asiaticum L.*, Foam

PENDAHULUAN

Prevalensi penyakit DM tinggi di Indonesia, yaitu menurut Pusat Data dan Informasi Kementerian Indonesia menyatakan pada tahun 2013 terdapat 12,2 juta penderita diabetes di Indonesia dan diperkirakan pada tahun 2030 akan bertambah menjadi 21,3 juta jiwa. Komplikasi mikrovaskular yang sering dialami pasien DM adalah gangguan penyembuhan luka (Gamal Bard, 2013). Sebesar 25% pasien DM beresiko mengalami luka diabetikum pada kaki yang disebut dengan ulkus diabetikum, dan 85% penderita ulkus diabetikum beresiko mengalami amputasi (Amstrong, 2005 dalam Tsourdi, 2013), namun tindakan perawatan luka diabetes dapat mencegah 40% kasus amputasi (Amstrong, 2005 dalam Tsourdi, 2013).

Foam adalah balutan yang paling cocok digunakan untuk pengobatan ulkus diabetes di Indonesia, karena pada kenyataannya sebagian besar penderita DM di Indonesia melakukan pemeriksaan ulkus diabetes sudah dalam tingkat kronik dengan salah satu ciri terdapat eksudat (cairan) yang menandakan terdapatnya infeksi, tetapi pada saat ini sediaan *foam* hanya diperuntukan untuk menyerap eksudat dan tidak terdapat kandungan antiinflamasi dan antioksidan yang dibutuhkan untuk penyembuhan luka diabetes yang lebih optimal. Kandungan antiinflamasi dan antioksidan ini ternyata dapat ditemukan pada tanaman Bakung Putih (*Crynum asiaticum L.*) (Uddin, 2012). Tanaman ini memiliki senyawa metabolit sekunder yaitu pada daun terdapat kandungan flavonoid, saponin, dan alkaloid (Patel, 2017). Penelitian Kumar (2011) membuktikan bahwa kandungan flavonoid dan saponin pada Daun Bakung Putih berpotensi mempercepat penyembuhan luka, serta *kandungan alkaloid berperan sebagai antibakteri*.

Penelitian ini menguji efektifitas *foam* dengan ekstrak daun bakung putih dalam mempercepat penyembuhan luka dilihat dari pemeriksaan kontraksi luka tikus diabetes mellitus.

METODOLOGI PENELITIAN

2.1 Desain Penelitian

Penelitian ini menggunakan desain *true experimental laboratory in vivo* metode yang digunakan yaitu *randomized posttest only controlled group design*.

2.2 Variabel Penelitian

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah perawatan ulkus diabetic yang dibagi dalam beberapa kelompok.

Kelompok A: Kontrol negative (tikus diet normal yang diberi perawatan luka menggunakan foam tanpa ekstrak daun bakung)

Kelompok B: Kontrol positif (tikus DM yang diberi perawatan luka menggunakan foam tanpa ekstrak daun bakung)

Kelompok C: Perlakuan 1 (tikus DM yang diberi perawatan luka menggunakan foam dengan ekstrak daun bakung 0.2 g)

Kelompok D: Perlakuan 2 (tikus DM yang diberi perawatan luka menggunakan foam dengan ekstrak daun bakung 2 g)

Kelompok E: Perlakuan 3 (tikus DM yang diberi perawatan luka menggunakan foam dengan ekstrak daun bakung 4 g).

Variabel terikat dalam penelitian ini adalah presentase kontraksi luka.

2.3 Sampel Penelitian

Sampel penelitian adalah tikus putih (*Rattus novergicus*) jantan galur wistar, dengan berat badan 180-250 gram, dalam kondisi sehat yang ditandai gerakan yang aktif. Penelitian ini menggunakan 5 pengulangan sehingga total sampel yang digunakan adalah 25 ekor.

2.4 Ekstraksi Daun Bakung Putih

Daun Bakung dipotong kecil-kecil, dicuci lalu dikeringkan dan dihaluskan menggunakan blender. Kemudian dimasukkan kedalam *beaker glass* dan ditambah dengan pelarut etanol 70% kemudian direndam (maserasi) selama 3 hari. Pasang evaporator pada tiang permanen agar dapat digantung dengan kemiringan 30°-40° terhadap meja. Kemudian hasil maserasi dimasukkan dalam labu ekstraksi. *Water bath* dihubungkan dengan sumber listrik dan dinaikkan suhunya sampai 70° C. Hasil evaporasi berupa cairan kental (Kumesan, 2013).

2.5 Pembuatan CFD Foam

Foam dipotong ukuran 3 cm x 3 cm, kemudian ditempatkan pada wadah yang bersih dan ditetesi dengan ekstrak daun bakung putih sesuai dengan dosis yang sudah ditentukan. Foam yang mengandung ekstrak daun bakung didiamkan selama 1 x 24 jam dalam oven dengan suhu 40⁰C – 50⁰C (Kuhad, 2014). Kemudian digunakan untuk perawatan ulkus diabetes.

2.6 Induksi Diabetes Melitus

Tikus diinduksi DM dengan injeksi Streptozotocin (STZ) intraperitoneal single dose 45 mg/kgBB dalam pelarut buffer sitrat 0,1M pH 4.5 setelah sebelumnya dipuasakan selama 12 jam. Setelah diinjeksi STZ, tikus diberikan larutan glukosa 5% selama 24 jam untuk menghindari kematian akibat hipoglikemia. Tujuh hari setelah injeksi STZ, glukosa darah diukur melalui vena ekor dengan menggunakan glukometer dan tikus dengan glukosa darah diatas 250 mg/dL dinyatakan sebagai diabetic (Mekalaetal., 2014; Nagmoti, 2015).

2.7 Pembuatan Ulkus Diabetes pada Tikus

Hari ke 3 setelah di STZ tikus dianastesi ketamine intraperitoneal 25 mg/kgBB dengan posisi pronasi. Bulu daerah punggung dicukur, lalu dilakukan desinfeksi dengan alcohol 70%. Pembuatan ulkus diabetic melalui luka eksisi 1, 5 X1, 5cm pada kulit menggunakan pisau bedah (Liet al, 2011).

2.8 Perawatan Ulkus Diabetik

Teknik perawatan secara topical menggunakan teknik steril dengan perawatan luka tertutup menggunakan foam yang ditempelkan diganti 1 kali dalam 3 hari selama 14 hari untuk mencegah terjadinya infeksi (Andhiki, 2017).

2.9 Pengukuran Kontraksi Luka

Ulkus diabetik didokumentasikan dengan *digital camera* 16 Mp. Luas luka yang tidak sembuh setelah perawatan luka selama 14 hari diukur menggunakan program *AutoCAD 2016*. Kontraksi luka dihitung dengan menggunakan rumus: persentase kontraksi luka = [(luas luka awal – luas luka yang tidak sembuh) / luas luka awal] x 100% (Lietal.,2011).

2.10 Analisis Data

Uji dilakukan secara statistic menggunakan *SPSS 18.0 for Windows* terhadap hasil perhitungan kontraksi luka kelompok control dan perlakuan. Langkah-langkah uji hipotesis komparatif dan korelatif sebagai berikut: uji normalitas data, uji homogenitas varian, uji One-way ANOVA, uji Posthoc (ujiTukey) dengan tingkat signifikansi 0,05 ($p < 0,05$) dan taraf kepercayaan 95% ($\alpha = 0,05$) (Dahlan, 2004).

HASIL

3.1 Karakteristik Sampel

Rerata berat badan hewan coba dalam penelitian ini adalah 208,28 pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan (standar deviasi=16,984). Berta badan terendah 183 gram dan berat badan tertinggi 238 gram. Hasil estimasi interval menunjukkan 95% berat badan hewan coba dalam penelitian pada rentang 201,27-215,29 gram.

Rerata glukosa darah pre-induksi diabetes mellitus hewan coba dalam penelitian ini adalah 132,45 pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan (standar deviasi=16,687). Glukosa darah terendah 105 mg/dL dan glukosa darah tertinggi 158 mg/dL. Hasil estimasi interval menunjukkan 95% glukosa darah hewan coba dalam penelitian pada rentang 124,64-140,26 mg/dL.

Rerata glukosa darah post-induksi diabetes mellitus hewan coba dalam penelitian ini adalah 437,00 pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan (standar deviasi=24,626). Glukosa darah terendah 405 mg/dL dan glukosa darah tertinggi 481 mg/dL. Hasil estimasi interval menunjukkan 95% glukosa darah hewan coba dalam penelitian pada rentang 425,47-448,53 mg/dL.

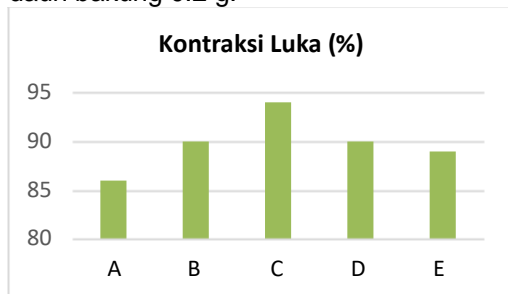
Hasil uji normalitas *kolmogorov-smirnov* dan *shapiro-wilk* menunjukkan persebaran data normal pada berat badan, glukosa darah preinduksi, dan glukosa darah post-induksi ($p > 0,05$).

Hasil uji homogenitas sampel menunjukkan terdapat kesamaan atau tidak berbeda secara signifikan pada karakteristik berat badan ($p = 0,468$; $= 0,05$), glukosa darah pre-induksi ($p = 0,254$; $= 0,05$), glukosa darah post-induksi ($p = 0,297$; $= 0,05$)

3.2 Rerata Perbedaan Persentase Kontraksi Luka Setelah 14 Hari Pada Kelompok Kontrol dan Kelompok Perlakuan

Hasil analisis data menunjukkan rerata persentase kontraksi luka pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan (Tabel 1 dan Gambar 1). Uji one-way ANOVA menunjukkan terdapat perbedaan persentase kontraksi luka yang signifikan antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan ($p = 0,02$; $\alpha = 0,05$). Uji Post Hoc Bonferroni menunjukkan perbedaan yang bermakna antara kelompok kontrol (+) dengan kelompok perlakuan yang diberi perlakuan dengan menggunakan perawatan

foam yang mengandung ekstrak daun bakung 0.2 g. Bonferroni menunjukkan perbedaan yang bermakna antara kelompok kontrol (+) dengan kelompok perlakuan yang diberi perlakuan dengan menggunakan perawatan foam yang mengandung ekstrak daun bakung 0.2 g.



Gambar 1. Efek foam dengan ekstrak daun bakung putih (*Crinum asiaticum L.*) terhadap kontraksi luka

HASIL

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh pemberian CFD Foam yaitu foam yang mengandung ekstrak daun bakung putih (*Crinum asiaticum L.*) terhadap peningkatan kontraksi luka Diabetes Mellitus pada tikus putih (*Rattus novergicus*) galur Wistar. Penggunaan CFD foam untuk merawat luka diabetes dalam penelitian ini karena ekstrak daun Bakung Putih (*Crinum Asiaticum*) mengandung flavonoid, saponin, dan Alkaloid yang dapat membantu proses penyembuhan luka diabetes.

Saponin memiliki sifat antimikroba yang dapat mencegah dan mengendalikan infeksi luka dengan cara langsung menghancurkan patogen serta dapat mengurangi peradangan lokal dan kerusakan jaringan. 21 Saponin juga meningkatkan Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) dan jumlah makrofag yang berpindah ke daerah luka sehingga dapat mengaktifkan fibroblast pada jaringan luka diabetes. 17 Saponin berpotensi menyembuhkan luka diabetes dengan membetuk kolagen utama yang berperan sebagai penyembuh luka.

Senyawa Flavonoid banyak ditemukan pada tanaman khususnya pada bagian daun. Kandungan Flavonoid berfungsi sebagai antimikroba, anti inflamasi, dan antioksidan pada luka diabetes. 18 Aktivitas antiinflamasi flavonoid berperan menghambat COX-2, lipooksigenase dan tirosin kinase, sehingga terjadi pembatasan jumlah sel inflamasi yang bermigrasi ke jaringan luka. Selanjutnya reaksi inflamasi akan berlangsung lebih singkat dan kemampuan proliferaif dari TGF- β tidak terhambat, sehingga proses

proliferasi segera terjadi.²⁵ Aktivitas flavonoid dalam meningkatkan kontraksi luka juga didukung oleh mekanisme antioksidan yang menghambat peroksidasi lipid, melindungi kulit dari radikal bebas dan melindungi jaringan dari stres oksidatif akibat cedera.²⁶

Luka diabetes adalah luka yang sulit sembuh. Hal tersebut dikarenakan luka terjadi pada penderita diabetes dengan kadar FPG (Fasting Plasma Glucose) sebesar > 126 mg/dL. Hal tersebut menyebabkan terbentuknya aterosklerosis pada pembuluh darah sehingga terjadi penurunan distribusi oksigen yang menyebabkan pasien berkurang bahkan hilangnya sensasi, sehingga apabila muncul komplikasi ulcer foot maka harus segera dilakukan perawatan yang baik agar mencegah terjadinya amputasi.

Foam dressing berfungsi sebagai absorban yang terbuat dari polyurethane dan memberikan tekanan pada permukaan luka. Balutan ini dapat di lewati udara dan air, kandungan hydrophilinya dapat menyerap eksudat sampai pada lapisan atas balutan. Foam dressing juga berfungsi dalam menjaga kelembapan luka sehingga terbentuk jaringan baru.

Berdasarkan hasil dari rata-rata persentase kontraksi luka, didapatkan hasil urutan dari yang terbesar yaitu kelompok perlakuan 1, kontrol positif, perlakuan 2, perlakuan 3, dan control negatif. Perlakuan 1 dengan perawatan foam yang mengandung ekstrak daun bakung 0.2 gram memberikan pengaruh yang paling tinggi terhadap peningkatan kontraksi luka dibandingkan dengan kelompok perlakuan 2, dan 3 yang mengandung ekstrak daun bakung 2 gram, dan 4 gram. Hal ini dikarenakan foam yang mengandung ekstrak daun bakung 0.2 gram dapat menyerap cairan luka dengan baik dan pemberian ekstrak daun bakung 0.2 gram dapat berfungsi sebagai antimikroba, antioksidan, dan anti inflamasi.

Berdasarkan dari hasil uji statistik uji one-way ANOVA menunjukkan terdapat perbedaan persentase kontraksi luka yang signifikan antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan ($p=0,02$; $\alpha=0,05$). Hal ini menunjukkan bahwa Uji Post Hoc Bonferroni menunjukkan perbedaan yang bermakna antara kelompok kontrol (+) dengan kelompok perlakuan yang diberi perlakuan dengan menggunakan perawatan foam yang mengandung ekstrak daun bakung 0.2 g.

KESIMPULAN

Kesimpulan dari penelitian ini adalah:

1. Perawatan luka diabetes mellitus pada kelompok kontrol menggunakan Foam yang mengandung normal saline 0,9 % berpengaruh terhadap peningkatan kontraksi luka diabetes.
2. Perawatan luka diabetes pada kelompok perlakuan dengan perawatan foam yang mengandung ekstrak daun bakung 0.2 g, 2 g, dan 4 g berpengaruh terhadap peningkatan kontraksi luka diabetes mellitus.
3. Foam yang mengandung ekstrak daun bakung 0.2 gram memberikan hasil paling baik terhadap peningkatan kontraksi luka diabetes dibandingkan kelompok perlakuan dengan perawatan foam yang mengandung ekstrak daun bakung 2 g, 4 g, dan NS 9%.

SARAN

Saran untuk penelitian di masa yang akan datang:

1. Diperlukan penelitian lebih lanjut untuk menentukan dosis optimum dan dosis toksik penggunaan ekstrak etanol bakung putih untuk perawatan diabetes.
2. Diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui tingkat kadar kandungan masing-masing senyawa kimia dalam daun bakung putih.

DAFTAR PUSTAKA

Agustina, R. D. (2011). Pengaruh Pemberian secara Topikal Kombinasi Rebusan Daun Sirih Merah (*Piper cf. fragile. Benth*) dan Rebusan Herbal Pegagan (*Centella asiatica (L.) Urban*) terhadap Penyembuhan Luka Tikus Putih Jantan yang Dibuat Diabetes. Tugas Akhir. Tidak Diterbitkan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Program Sarjana Farmasi Universitas Indonesia, Depok.

American Diabetes Association. (2013). Standards of Medical Care in Diabetes 2013. Diabetes Care Volume 36 Supplement 1: 11-66.

Andhiki, Syahra Sonia. (2017). *Pengaruh Frekuensi Penggantian Balutan Kompres Betaine Polyhexanide 0,1% Dengan Foam Dressing Pada Tingkat Kelembaban 80% Terhadap Jumlah Fibroblas Pada Luka Bakar Derajat I A Tikus Putih (Rattus Norvegicus) Galur Wistar*. Thesis. Program Studi Ilmu Keperawatan, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang.

Askhani, Esafani et al. (2012). Glucosamine enhance tissue regeneration in the process of wound healing in rats as animal model. Serological Study. Journal Cytology histology, 3 (4).

Asmaraja AAGN, Maliawan S., Suryadi A. (2011). Proses penyembuhan luka dan penanganan luka. E-journal Medika Udayana. (Online). (<http://ois.unud.ac.id/index.php/sum/article/view/4885>). Diakses 15 Mei 2018.

Bard, G. (2013). Camel when protein enhances diabetic wound healing in a streptozotocin-induced diabetic mouse model: the critical role of - Defensin-1, -2 and -3. Lipid in Health and Disease, 46 (12).

Bairy, K. L., et al. (2012). Effect different formulations of silver sulphadiazine cream on experimentally induced burn wound healing. Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Science. 3 (2).

Clayton, W., & Elasy, T. A. (2009). A review of the pathophysiology, classification, and treatment of foot ulcers in diabetic patients. Clinical Diabetes. 21(2).

Ekkis, J. R. & Bentz, P. M. (2007). Basic Nursing Skills. Philadelphia: Lippincott.

International Diabetes Federation. (2014). Prevalensi Diabetes Mellitus. (Online) (<http://www.idf.org/about-diabetes>). Diakses 15 Mei 2018.

Kristianto, Heri. (2010). Perbandingan Perawatan Luka Teknik Modern dan Konvensional terhadap *Transforming Growth Factor Beta 1 (TGF 1)* dan Respon Nyeri pada Luka Diabetes Melitus. Universitas Indonesia Tesis.

Kumar, Jai Vinod, dkk. 2016. "Foam Dressings in the Topical Management of Diabetic Foot" dalam Journal of Dental and Medical Sciences; hlm 32-35. Department of general surgery SRM Medical College & Research Institute: India.

Lie 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.(Online). (<http://www.biomedcentral.com/1472-6882/11/86>). Diakses 15 Agustus 2017.

Marston, P. G. (2011). Keperawatan Kritis: Pendekatan asuhan holistic. Jakarta: EGC.

Marwa. (2015). Efek Pemberian Ekstrak n – Heksana Daun Binahong (*Anredera cordifolia (Ten.) Steenis*) terhadap Penyembuhan Mikroskopis Luka Tikus Diabetes yang diinduksi Aloksan. Tugas Akhir. Tidak diterbitkan. Fakultas Farmasi.

- Mekala, S., M, N. K., Das, L., Shetty, N., Amuthan, A., Vulli, V., et al. (2014). Evaluation of wound healing activity of ethanolic extract of *Lantana camara* in streptozotocin induced diabetic rats. *International journal of pharmacy and pharmaceutical sciences*.
- Muttaqin, A., Sari, K. (2011). *Asuhan keperawatan gangguan sistem integument*. Jakarta: EGC.
- Nursalam. (2011). *Konsep dan penerapan metedoloji penelitian ilmu keperawatan*. (2 ed): Salemba Medika.
- Patel, D. K. (2017). "Crinum asiaticum Linn: A Medicinal Herb as Well as Ornamental Plant in Central India" dalam *International Journal of Environment Sciences & Natural Resources*; Vol. 6.
- Pendsey, S. P. (2010). Understanding diabetic foot. *Int j Diabetes Dev Ctries*, 30, 75-79.
- Perdanakusuma, D.S. (2007). *Anatomi fisiologi kulit dan penyembuhan luka*. Surabaya: Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga. Soetomo General Hospital: 1-8.
- Prabakti, Y. (2005). Perbedaan jumlah fibroblast di sekitar lukainsisi pada tikus putih yang diberi infiltrasi penghilang nyeri levobupivakain dan yang tidak diberi levobupivakain: Studi histokimia. Universitas Diponegoro, Semarang.
- Prasetyono, Theddeus O, H. (2009). General concept of wound healing, revisited. *Division of Plastic Surgery, Department of Surgery, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia / Cipto Mangunkusumo Hospital, Jkarta. Indoneisa*. 18 (3), 208-216.
- Pratiwi, D., Wahdaningsih, S., Isnindar, (2012), Uji Aktivitas Antioksidan Daun Bawang Mekah (*Eleutherine americana* MERR.) Dengan Metode DPPH (2,2-Difenil-1-pikrilhidrazil), *Traditional Medicine Journal*, 18(1): 58-63
- Pusat Data Dan Informasi. (2014). *Waspada Diabetes Eat Well Live Well*. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Ridwan, Endi. (2013). Etika Pemanfaatan Hewan Percobaan dalam Penelitian Kesehatan. *J Indon Med Assoc*. Vol 63, No. 3.
- Singh, A., Bajpal, S., Singh N., Kumar, V., gour, J. K., Singh, P.K., et al. (2014). Wound healing activity of standardized extract of *Curculigo orchioides* in streptozotocin-induced diabetic mice. Elsevier, 1808 (14).
- Sirois, M. (2005). *Laboratory animal medicine: principles and procedures*. Elsevier Mosby, Philadelphia, USA. 167-172.
- Sluik, Diewertje, Boeing, Heiner, Li, Kuanrong, Kaaks, Rudolf, Johnsen, Nina Fons, Tjonneland, Anne, & Arriola, Larraits. (2013). Lifestyle factors and mortality risk in individuals with diabetes mellitus: are the associations different from those in individuals without diabetes? *Diabetologia*. Doi: 10.1007/s00125-013-3074-y.
- Sloane, E. (2013). *Anatomi dan fisiologi untuk pemula*. Jakarta: EGC: 291.
- Supranto, J. (2000). *Teknik sampling untuk survei dan eksperimed*. Jakarta: PT Rineka Cipta.
- Tsourd, Elene et al. (2013). *BioMed Research International: Current Aspects in the Pathophysiology and Treatment of Chronic Wounds in Diabetes Mellitus*, (Online), Vol.2013, (<http://www.hindawi.com/journals/bmri/2013/385641/>), diakses pada 19 September 2015 pukul 20:27 WIB).
- Uddin, Md. Zia, dkk.2012." Anti-Inflammatory and Antioxidant Activity of Leaf extract of *Crinum asiaticum*" dalam *Journal of Pharmacy Research 2012*; Vol. 5.
- Vemolen, F., & Rijn, O. V. (2012). A mathematical model for wound contraction and angiogenesis. *Basic Biology to Clinical Application*, 489-512.
- Washilah, Wardatul. (2013). *Hubungan Lama Menderita Diabetes dengan Pengetahuan Pencegahan Ulkus Diabetik di Puskesmas Ciputat, Jakarta Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah Jakarta*.
- Wibawa, L., Wahyuni, E., S., Utami, W., U. (2014) . Pengaruh pemberian ekstrak etanol daun melati (*Jasminum sambac L. Ait*) secara topical terhadap peningkatan kontraksi luka bakar derajat II A pada tikus (*Rattus novergucus*) galur wistar. *Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya*. Malang.

