

Jumlah Sel PMN, MN, Fibroblas, Dan Angiogenesis Pada Proses *Wound healing* Mencit Yang Diinduksi *Alloxan* Dengan Treatment *Hydrogel* hAM Komersial

Suyarta Efrida Pakpahan¹, Salma Lutfia Afifah²

¹ Program Studi D IV Teknologi Laboratorium Medik Institut Kesehatan Rajawali

² Program Studi D III Analis Kesehatan Institut Kesehatan Rajawali

Abstrak

Luka kronis pada penderita Diabetes Mellitus (DM) dapat menghambat proses penyembuhan luka. Salah satu *wound dressing* yang digunakan yaitu dengan pemberian *hydrogel* yang bersifat fleksibilitas dan biokompatibilitas agar mampu mencapai lapisan luka yang paling dalam. *Hydrogel Human Amnion Membran* (hAM) komersial mengandung *extracellular matrix* serta memiliki sifat anti-inflamasi dan anti- mikroba. Tujuan penelitian untuk menganalisis jumlah sel PMN, MN, fibroblas, dan angiogenesis pada proses penyembuhan luka mencit DM dengan treatment *hydrogel* hAM komersial. Desain penelitian ini menggunakan metode eksperimental. Mencit dibagi 3 kelompok yaitu sehat tanpa treatment, DM tanpa treatment, dan DM treatment hAM komersial. Pada hari ke 3, 7, 14, dan 21 dilakukan pengukuran luas luka (makroskopis), processing histologi (pewarnaan Hematoxylin Eosin), menghitung jumlah sel (mikroskopis), dan dilakukan analisis uji Two-way ANOVA (Graphpad Prism 10). Hasil penelitian menunjukkan bahwa kelompok DM hAM komersial mengalami penutupan luka lebih cepat dibandingkan kelompok sehat dan DM tanpa treatment karena jumlah sel PMN dan MN meningkat pada fase inflamasi, sel fibroblas meningkat pada fase proliferasi, dan angiogenesis meningkat pada fase remodelling dengan ditandai nilai signifikan <0.001. Kesimpulan penelitian menunjukkan *hydrogel* hAM komersial dapat mempercepat proses penyembuhan luka dan memberikan hasil yang signifikan terhadap jumlah sel PMN, MN, fibroblas, dan angiogenesis.

Kata Kunci : Diabetes Mellitus, *Extracellular Matrix*, *Human Amnion Membran* Komersial, *Hydrogel*, *Wound dressing*

PMN MN Cell Count Fibroblasts And Angiogenesis In *Alloxan*-Induced Mice *Wound healing* Process With Commercial *Hydrogel* Treatment

Abstract

Chronic wounds in people with Diabetes Mellitus (DM) can hinder the *wound healing* process. One of the *wound dressings* used is by administering *hydrogel* which is flexible and biocompatible to be able to reach the deepest layer of the wound. Commercial *Human Amnion Membrane* (hAM) *hydrogel* contains an extracellular matrix and has anti-inflammatory and anti-microbial properties. The aim of the research is to analyze wound closure and the number of PMN, MN, fibroblasts, and angiogenesis cells in the *wound healing* process of DM mice with commercial hAM *hydrogel* treatment. The design of this study uses an experimental method. The mice were divided into 3 groups, namely healthy without treatment, DM without treatment, and DM treatment commercial hAM. On days 3, 7, 14, and 21, wound area measurements (macroscopic) were carried out, histological processing (Hematoxylin Eosin staining), cell count (microscopic), and Two-way ANOVA (Graphpad Prism) test analysis was carried out. The results showed that PMN and MN cells increased in the inflammatory phase, fibroblast cells increased in the proliferation phase, and angiogenesis increased in the remodeling phase. The commercial DM hAM group experienced wound closure faster than other groups marked with a significant value of <0.001. The research conclusion shows that commercial hAM *hydrogel* can accelerate the wound closure process and provide significant results on PMN, MN, fibroblasts, and angiogenesis cell counts.

Keywords: : Diabetes Mellitus, *Extracellular Matrix*, *Human Amnion Membran* Komersial, *Hydrogel*, *Wound dressing*

Korespondensi: Suyarta Efrida Pakpahan, S.K.M., M.Si, Prodi D IV Teknologi Laboratorium Medik, Institut Kesehatan Rajawali Bandung, *mobile* 082221222919, *e-mail* suyartaefrida@gmail.com

Pendahuluan

Diabetes Mellitus (DM) merupakan penyakit menahun yang ditandai dengan kadar glukosa darah melebihi normal (≥ 200 mg/dL). Penyakit ini ditandai dengan hiperglikemia akibat kelainan kerja pada insulin, sehingga terjadi penumpukan karbohidrat dalam bentuk glukosa yang mengakibatkan peningkatan kadar glukosa ,dalam darah (Ulfa et al., 2021).

Luka yang diakibatkan oleh DM adalah luka kronis. Menurut Kefani (2018) luka kronis didefinisikan sebagai luka yang mengalami fase penyembuhan dengan sempurna atau mengalami luka berulang selama lebih dari dua minggu (Mahmud et al., 2024). Menurut International Diabetes Federation (2019), terdapat 463 juta orang di dunia mengidap diabetes pada tahun 2019 atau setara dengan angka prevalensi 9,3% dari total penduduk pada usia yang sama. Angka diprediksi terus meningkat hingga mencapai 19,3% pada tahun 2030.

Penanganan luka kronis pada penderita DM sangatlah penting. Jika penanganan yang dilakukan tidak tepat pada luka diabetes mellitus dapat menimbulkan infeksi, maka diperlukan *wound dressing* yang tepat untuk membantu proses penyembuhan luka. *Wound dressing* tradisional seperti perban dan kain kasa, meskipun sangat menyerap dan efektif untuk luka kering hingga luka ringan yang mengeluarkan cairan, akan tetapi kurang mampu menjaga kelembaban pada area luka dan menyebabkan balutan tersebut cepat kering serta menempel pada jaringan luka. Penempelan pada jaringan luka dapat menyebabkan rasa sakit serta beresiko meningkatkan lesi dan pertumbuhan mikroba. *Wound dressing* modern seperti *hydrogel* digunakan sebagai upaya dalam mengurangi resiko tersebut.

Hydrogel memiliki fungsi mempertahankan kelembaban luka, melunakkan serta menghancurkan jaringan nekrotik tanpa menyebabkan kerusakan jaringan (Zhang et al., 2021). *Hydrogel* dengan penambahan biomaterial antimikroba seperti *Human Amnion Membrane* (hAM) yang mengandung *growth factor* dan Extracellular Matrix (ECM) dapat membantu proses penyembuhan luka. hAM telah tersedia secara komersial yaitu dalam bentuk amnion yang dikeringkan atau diawetkan. Pengaplikasian dalam bentuk *hydrogel* merupakan alternatif untuk penyembuhan luka karena sifatnya yang fleksibilitas, biokompatibilitas, kualitas pelembab, dan kepekaan yang tinggi terhadap lingkungan.

Penyembuhan luka atau *wound healing* merupakan suatu proses untuk memperbaiki kerusakan yang terjadi pada struktur jaringan kulit. Secara umum, proses penyembuhan luka terdiri dari empat fase yaitu fase homeostasis, fase inflamasi, fase proliferasi, dan fase remodeling (maturasi) (Sabila et al., 2019). Proses penyembuhan luka pada fase homeostasis akan muncul setelah adanya cedera akut. Pada fase ini muncul respon seluler dan vaskular yang terjadi akibat kerusakan suatu jaringan yang bertujuan untuk menghentikan perdarahan, membersihkan area luka dari benda asing, bakteri dan sel-sel mati serta untuk persiapan dimulainya proses penyembuhan (Izzaty et al., 2019).

Fase inflamasi berlangsung sejak terjadinya luka sampai kira-kira hari ke-5. Sel polimorfonuklear (PMN) yang terdiri dari sel neutrofil, eosinofil dan basofil merupakan sel inflamasi pertama yang bermigrasi menuju area luka, kemudian digantikan oleh sel mononuklear (MN) atau makrofag yang infiltrasinya dipacu oleh limfosit. Fase inflamasi berakhir ditandai dengan menurunnya jumlah sel inflamasi kemudian dilanjutkan fase proliferasi (Izzaty et al., 2019).

Fase proliferasi yaitu terbentuknya jaringan granulasi yang disertai banyaknya pembuluh darah baru (angiogenesis), fibroblas, dan makrofag yang terjadi pada hari ke 4 hingga hari ke 14 (Widya et al., 2021). Saat atau setelah terjadi luka, fibroblas akan bergerak dari jaringan yang ada di sekitar luka ke dalam area luka dan berperan penting dalam rekonstruksi atau membangun jaringan baru.

Pada saat memasuki fase remodelling jumlah fibroblas akan semakin berkurang, fibroblas sudah mulai meninggalkan jaringan granulasi, warna kemerahan dari jaringan mulai berkurang karena pembuluh mulai regresi, serat fibrin dari kolagen bertambah banyak untuk memperkuat jaringan parut. Fase ini dimulai saat akhir fase proliferasi dan dapat berlangsung hingga berbulan-bulan. (Harris et al., 2020).

Metode

Penelitian ini menggunakan metode eksperimental. Penelitian dilaksanakan pada bulan Maret – Mei 2024 di laboratorium Biologi Molekuler Institut Kesehatan Rajawali Kota Bandung. Alat yang digunakan pada penelitian ini diantaranya glukometer (nesco), jangka sorong (deli), kandang mencit (mutiara), pinset, pisau bedah (b-braun), alat cukur (gillette), toples, neraca analitik (excellent), cutton bud,

objek glass (sail brand), kamera, laptop (lenovo), mikroskop (Olympus CX33). Kemudian bahan yang digunakan diantaranya *alloxan* (sigma aldrich), pakan mencit, aquadest, hAM komersial, Kloroform, NBF 10%, Alkohol 70%, lancet (general care), strip test glukosa (nescoc), kapas, tissue (paseo).

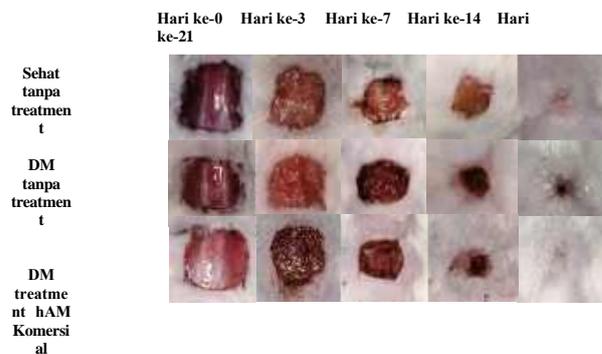
Hewan uji yang digunakan dalam penelitian ini adalah mencit *mus musculus* jantan usia 2-3 bulan dengan bobot 25-30 gram dibagi menjadi 3 kelompok yaitu kelompok sehat tanpa treatment, kelompok DM tanpa treatment, dan kelompok DM treatment hAM komersial.

Mencit diadaptasikan selama satu minggu agar dapat beradaptasi dengan lingkungan sekitar dan menghindari stress pada saat perlakuan. Setelah mencit diadaptasi, dilakukan pengukuran gula darah awal. Dua kelompok mencit diinduksi *alloxan* secara intraperitoneal. Mencit yang sudah diabetes mellitus, dipersiapkan untuk dilakukan pembuatan luka. Sebelum pembuatan luka, mencit dianestesi menggunakan kloroform secara inhalasi. Lalu dilakukan pembuatan luka pada bagian punggung mencit dengan ukuran 10 x 10 mm dan kedalaman hingga mencapai subkutan. Setelah itu, diberikan treatment menggunakan *hydrogel* hAM komersial sebagai kelompok perlakuan. Pemberian treatment atau pengolesan *hydrogel* hAM komersial menggunakan cotton bud dilakukan setiap 8 jam sekali. Sebelum di euthanasia, dilakukan pengukuran kadar gula darah pada mencit. Lalu, pada hari ke 3, 7, 14, dan 21 mencit setiap kelompok di euthanasia untuk dilakukan pemeriksaan histopatologinya dengan pengambilan jaringan kulit dari lokasi luka dengan ukuran 20 x 20 mm. Jaringan yang sudah diambil difiksasi menggunakan larutan *Neutral Buffer formalin* (NBF) 10% dengan tujuan untuk mempertahankan morfologi jaringan seperti kondisi awal tanpa perubahan bentuk. Kemudian dilakukan *dehidrasi, clearing, impregnasi, blocking, sectioning, floating* dan pewarnaan *Hematoxylin Eosin* mengutip pada penelitian Monika et al., (2023).

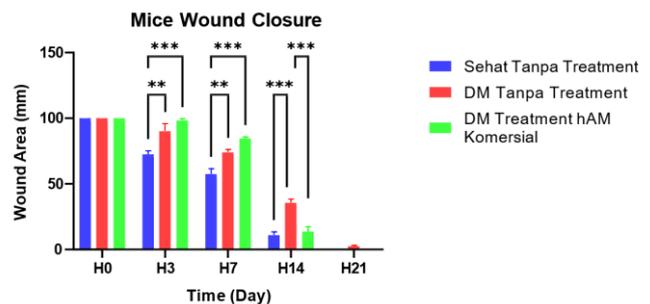
Teknik pengumpulan data pada penelitian ini menggunakan data primer. Data primer dikumpulkan dari hasil observasi langsung dengan pengukuran luas luka, pengamatan luka secara makroskopis dan mikroskopis pada hari ke 3, 7, 14 dan 21. Preparat histologi dengan pewarnaan *hematoxylin-eosin* diamati pada mikroskop olympus CX33 perbesaran 400x dalam 10 lapang pandang. Data di analisis menggunakan uji statistik *Two-way ANOVA* menggunakan *GraphPad Prism 10*.

Hasil

Pengamatan secara makroskopis ini bertujuan untuk melihat penutupan luka berdasarkan observasi yang dilakukan pada hari ke 0, 3, 7, 14, dan 21 terhadap kelompok mencit sehat tanpa treatment, DM tanpa treatment, dan kelompok mencit DM treatment *hydrogel* hAM komersial. Hasil pengamatan makroskopis dapat dilihat pada gambar berikut.



Gambar 1. Hasil Pengamatan Makroskopis Proses Penutupan Luka pada Hari ke 0, 3, 7, 14, dan 21.



Gambar 2. Grafik hasil uji statistik ukuran luka mencit pada hari ke 0, 3, 7, 14, dan 21

Dari gambar 1 & 2 terlihat penurunan luas luka dari hari ke 0, 3, 7, 14, sampai hari ke 21. Ukuran luka pada hewan uji setiap harinya mengalami perubahan yang ditandai dengan terjadinya penyempitan permukaan luka, mengeringnya bagian sisi luka sejalan dengan penelitian Mahmud et al., (2024). Pada hari ke 21, penutupan luka mencit DM hAM komersial lebih cepat menutup dibandingkan dengan mencit DM yang tidak diberikan treatment. Sehingga dapat dikatakan terdapat pengaruh penutupan luka yang signifikan pada mencit yang diberikan treatment hAM komersial.

Pengamatan secara mikroskopis ini bertujuan untuk melihat proses penyembuhan luka berdasarkan jumlah sel PMN, MN, fibroblas, dan angiogenesis. Hasil pengamatan secara mikroskopis dapat dilihat pada gambar berikut.

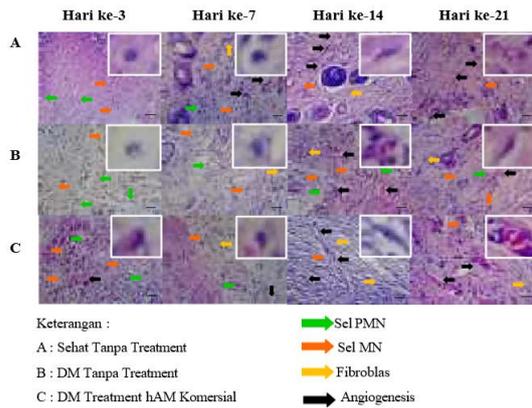
Pembahasan

Pengamatan secara makroskopis dilakukan pada hari ke 0, 3, 7, 14, 21 dengan mengukur panjang dan lebar luka menggunakan jangka sorong. Berdasarkan gambar penutupan luka secara makroskopis pada gambar 1 dapat dilihat bahwa pada semua kelompok hari ke-0 luka dengan ukuran 10 x 10 mm terlihat berwarna merah karena masih terjadi pendarahan di area luka tersebut.

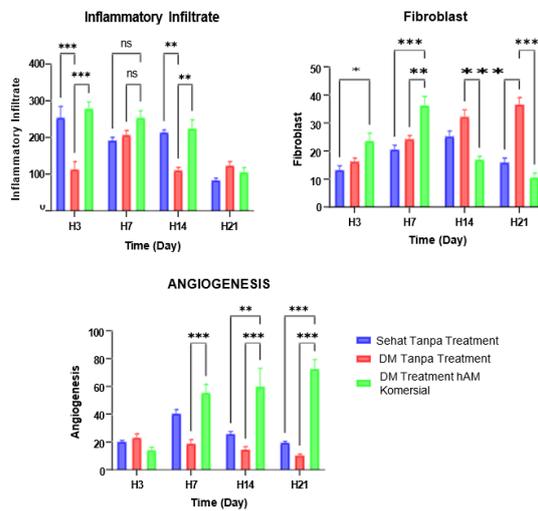
Pada hari ke 3 bagian sisi luka semua kelompok mulai mengering, namun pada kelompok DM tanpa treatment perubahan warna luka menjadi lebih terang yang cenderung lebih lambat dan kurang optimal dalam proses penyembuhan luka. Pada hari ke 7 dan 14 luka kelompok DM treatment hAM komersial tampak mengecil dibandingkan dengan kelompok tanpa treatment. Hal ini karena *hydrogel* hAM komersial menciptakan lingkungan yang lembab dan terjadinya jaringan granulasi pada luka menjadi tanda proses penyembuhan luka sedang berlangsung. Pada hari ke 21 luka pada kelompok DM tanpa treatment sudah mengalami penutupan namun hanya sedikit, sedangkan pada kelompok DM treatment hAM komersial lukanya sudah mulai mengecil dan hampir menutup dan sudah tumbuh bulu disekitar area luka tersebut. Hal ini juga didukung pada penelitian Murphy et al., (2020) yang menyatakan bahwa pemberian amnion membran komersial dalam bentuk *hydrogel* lebih menstabilkan daerah luka, mempercepat penutupan luka dan epitelisasi.

Pengamatan secara mikroskopis dilakukan pengamatan preparat histologi pewarnaan Hematoxylin Eosin jaringan kulit mencit pada hari ke 3, 7, 14, dan 21. Parameter yang diamati secara mikroskopis dalam proses penyembuhan luka yaitu jumlah sel PMN, sel MN, fibroblas, dan angiogenesis karena sel-sel tersebut penting dalam proses penyembuhan luka.

Pada hari ke 3, hasil pengamatan mikroskopis jumlah sel inflamasi kelompok DM tanpa treatment tampak lebih sedikit dari kelompok sehat tanpa treatment dan DM treatment hAM komersial. Hal ini karena kondisi diabetes mellitus dapat mengganggu fungsi normal sistem kekebalan tubuh termasuk respon inflamasi. Jumlah fibroblas hari ke 3 kelompok DM treatment hAM komersial lebih banyak dibandingkan kelompok tanpa treatment. Hal ini dapat terjadi karena pada kelompok DM treatment hAM komersial memiliki glikoprotein yang merupakan komponen penting dari ECM



Gambar 3. Hasil pengamatan histologi pewarnaan *Hematoxylin Eosin* jaringan kulit mencit pada hari ke 3, 7, 14, dan 21 dengan perbesaran 400x menggunakan kamera dan mikroskop cahaya (Olympus CX33).



Gambar 4. Grafik Hasil Uji Statistik Sel PMN MN, Fibroblas, dan Angiogenesis pada Hari ke 3, 7, 14, 21

Berdasarkan hasil uji statistik gambar 4 pada kelompok treatment hari ke 3 terjadi peningkatan jumlahnya lebih banyak dibandingkan sel PMN MN, lalu pada hari ke 7 dan 14 terjadi penurunan sel inflamasi dan ditemukan sel fibroblas, serta jumlah angiogenesis pada hari ke 21 mengalami peningkatan. Dapat diartikan bahwa pemberian treatment *hydrogel* hAM komersial memiliki hasil yang signifikan. Hal ini sejalan dengan pengamatan makroskopis pada kelompok treatment *hydrogel* hAM komersial yang ditandai dengan penutupan luka yang lebih cepat dibandingkan dengan kelompok tanpa treatment.

sehingga proses penyembuhan luka dapat berlangsung lebih cepat, mempersingkat fase inflamasi dan fase proliferasi segera terjadi sesuai dengan penelitian Monika et al., (2023). Angiogenesis tampak terlihat pada proses penyembuhan hari ke 3 dengan jumlah yang semakin meningkat setiap harinya. Hal ini membuktikan teori bahwa angiogenesis tampak pertama kali pada area luka dari hari ke 3 setelah terjadinya luka.

Pada hari ke 7, jumlah sel inflamasi pada kelompok pada semua kelompok mengalami penurunan. Hal ini karena pada fase proliferasi, fase inflamasi akan mengalami pergeseran dan fibroblas mulai berproliferasi dan bermigrasi ke daerah luka hingga jumlahnya lebih dominan dibandingkan sel radang yang menunjang terbentuknya jaringan baru. Pada hari ke 7, jumlah fibroblas pada kelompok DM treatment hAM komersial lebih banyak dibandingkan dengan kelompok tanpa treatment. Hal ini dipicu karena adanya *growth factor* yang bertanggung jawab terhadap proliferasi sel fibroblas. hAM komersial mengandung *growth factor* yang mengontrol terjadinya angiogenesis. Sehingga diduga suplai nutrisi dan oksigen sel-sel yang terlibat dalam proses penyembuhan luka termasuk sel fibroblas pada kelompok DM treatment hAM komersial lebih baik dibandingkan dengan kelompok tanpa treatment sejalan dengan penelitian Margareta (2020). Jumlah angiogenesis yang terlihat pada kelompok DM treatment hAM komersial lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok tanpa treatment. Hal tersebut dikarenakan pada kelompok tanpa treatment tidak diberi zat yang menstimulasi peningkatan angiogenesis, sehingga penyembuhan luka hanya bergantung pada kemampuan *self healing*.

Pada hari ke 14, jumlah sel inflamasi kelompok DM tanpa treatment lebih sedikit dibandingkan kelompok lainnya. Hal ini sejalan dengan penelitian Ginting et al., (2021) bahwa sel inflamasi pada kelompok DM tanpa treatment mengalami keterlambatan dalam proses penyembuhan luka. Pada kelompok DM treatment hAM komersial terlihat sel fibroblas sudah mulai meninggalkan daerah perlukaan sehingga terjadi penurunan jumlah fibroblas, dimana proses reepitelisasi sudah terjadi dan luka berada pada fase maturasi sehingga biasanya luka sudah tampak mengalami penutupan. Hal ini sejalan dengan penelitian Monika et al., (2023). Jumlah angiogenesis hari ke 14 pada kelompok DM treatment hAM komersial lebih banyak dibandingkan dengan kelompok sehat dan DM tanpa treatment. Hal ini

karena hAM komersial dapat berfungsi sebagai matriks ekstraseluler (ECM) sehingga proses penyembuhan luka menjadi lebih cepat sesuai dengan penelitian Murphy et al., (2020).

Pada hari ke 21 merupakan fase remodelling atau fase pematangan luka yang ditandai dengan sel inflamasi terus mengalami penurunan. Namun pada kelompok DM tanpa treatment, jumlah sel inflamasi mengalami sedikit peningkatan. Hal ini menunjukkan bahwa kelompok DM tanpa treatment masih mengalami proses penyembuhan luka. Pada saat memasuki fase remodelling jumlah fibroblas kelompok DM treatment hAM komersial semakin berkurang. Hal ini karena menurut Haris et al., (2020) semakin sempurna penyembuhan suatu luka, maka semakin sedikit jumlah fibroblasnya, karena adanya fibroblas menunjukkan masih terjadinya proses penyembuhan luka. Sedangkan jumlah angiogenesis pada kelompok DM treatment hAM komersial semakin meningkat karena *Human Amnion Membran* melepaskan berbagai faktor angiogenik ke dalam luka terutama TGF- yang mendukung pembaruan pembuluh darah di area luka yang sedang dalam proses penyembuhan.

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa pada kelompok DM treatment hAM komersial jumlah sel PMN dan MN meningkat pada hari ke 3 tetapi mengalami penurunan pada hari ke 7, 14, dan 21. Jumlah fibroblas meningkat pada hari ke 3 dan 7, tetapi mengalami penurunan pada hari ke 14 dan 21. Sedangkan jumlah angiogenesis terus meningkat dari hari ke 3 hingga hari ke 21 sejalan dengan pengamatan makroskopisnya yang menunjukkan bahwa penutupan luka kelompok DM treatment hAM komersial lebih cepat dibanding kelompok tanpa treatment. Hal ini menggambarkan bahwa *hydrogel* hAM komersial yang mengandung ECM serta memiliki banyak komponen penting di dalamnya dapat menjadi alternatif untuk penyembuhan luka DM.

Saran yang dapat disampaikan dari hasil penelitian ini yaitu dapat melihat komponen yang ada pada produk *Human Amnion Membrane* komersial dan menggunakan hewan uji coba dengan ukuran yang lebih besar seperti kelinci atau babi pada penelitian selanjutnya.

Daftar Pustaka

Cahaya Sabila, F. (2019). Efektivitas Pemberian Ekstrak Daun Pegagan (*Centella asiatica*) terhadap Penyembuhan Luka The Effectivity of Giving Gotu Kola Leaf Extract (*Centella asiatica*) to *Wound healing*. In *J Agromedicine Unila* | (Vol. 7).

- Cherry Mustamu, A., Mustamu, H. L., Hafni Hasim, N., & Naskah, G. (2019). Peningkatan Pengetahuan & Skill dalam Merawat Luka Poltekkes Kemenkes Sorong, Indonesia. *Jurnal Pengamas Kesehatan Sasambo*, 1(2). <http://jkp.poltekkes-mataram.ac.id/index.php/pks>
- Dewi, P. S., & Setiawan, S. (2021). Efektifitas Gel Ekstrak Daun Binahong Terhadap Jumlah Makrofag Pada Penyembuhan Luka Insisi Mencit Yang Diinduksi Aloksan. *B-Dent: Jurnal Kedokteran Gigi Universitas Baiturrahmah*, 8(3). <https://doi.org/10.33854/jbd.v8i3.862>
- Fénelon, M., Catros, S., Meyer, C., Fricain, J. C., Obert, L., Auber, F., Louvrier, A., & Gindraux, F. (2021). Applications of human amniotic membrane for tissue engineering. In *Membranes* (Vol. 11, Issue 6). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/membranes11060387>
- Fuadi, A., & Yanto, A. (2022). Penggunaan madu dalam perawatan luka kronis diabetes mellitus. *Ners Muda*, 3(1), 1. <https://doi.org/10.26714/nm.v3i1.8332>
- Ginting, G. I. N., Jayawardhita, A. A. G., & Dharmawan, N. S. (2021). Kersen Leaf Extract Ointment Decrease Blood Sugar Levels And Migration Polymorphonuclear Cells In Hyperglycemic Mice. *Indonesia Medicus Veterinus*, 10(2), 211–222. <https://doi.org/10.19087/imv.2021.10.2.211>
- Harris, A., Amran, C. M. F., Salim, M. N., Balqis, U., Armansyah, T., Karmil, T. F., & Riady, G. (2020). 39. Efficacy of *Jatropha* cream (*Jatropha curcas* L.) on maturation phase of cutaneous healing process in Mice (*Mus Musculus*). *Jurnal Medika Veterinaria*, 13(2). <https://doi.org/10.21157/j.med.vet.13i2.15900>
- Izzaty, A., Dewi, N., Indah Noviana Pratiwi, D., tahap profesi, M., Oral Biologi Program Studi Kedokteran Gigi, B., & Patologi Klinik Program Studi Pendidikan Dokter, B. (2014). Ekstrakharuan (*Channa striata*) secara efektif menurunkan jumlah limfosit fase inflamasi dalam penyembuhan luka (Extract of haruan (*Channa striata*) decreases lymphocyte count in inflammatory phase of *wound healing* process effectively) (Vol. 13, Issue 3).
- Kartikawati, E., Andri Deswati, D., & Pramudita, B. (2021). Uji Efek Analgetik Ekstrak Etanol Daun Asam Jawa (*Tamarindus Indica* L) Pada Mencit Putih Jantan Galur Swiss Webster. In *Jurnal Sabdariffarma Tahun* (Vol. 9, Issue 1).
- Kesehatan, J. I., Husada, S., Agung, G., Yogy, P., & Ananta, V. (2020). Potensi Batang Pisang (*Musa Pardisiaca* L.) Dalam Penyembuhan Luka Bakar Banana Stem Potency in Burn *Wound healing*. *Jiksh*, 11(1), 334–340. <https://doi.org/10.35816/jiskh.v10i2.283>
- Mahmud, N. U., Amelia, R., Kebijakan Kesehatan, A., & Kesehatan Masyarakat, F. (2024). The Effect of Ginger, Lemongrass, Clove Extract Ointmenton Diabetes Mellitus *Wound healing*. In *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology Journal Homepage* (Issue 1). <http://jurnal.unpad.ac.id/ijpst/>
- Muhammadiyah, U., Pekalongan, P., Priharsiwi, D., Kurniawati, T., Prodi, S., Keperawatan, U., Muhammadiyah, P., & Pekalongan, I. (n.d.). Prosiding Seminar Nasional Kesehatan Lembaga Penelitian dan Pengabdian Masyarakat : Gambaran Dukungan Keluarga Dan Kepatuhan Diet Pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2: Literature Review. In *Seminar Nasional Kesehatan*.
- Murphy, S. V., Skardal, A., Nelson, R. A., Sunnon, K., Reid, T., Clouse, C., Kock, N. D., Jackson, J., Soker, S., & Atala, A. (2020). Amnion membrane *hydrogel* and amnion membrane powder accelerate *wound healing* in a full thickness porcine skin wound model. *Stem Cells Translational Medicine*, 9(1), 80–92. <https://doi.org/10.1002/sctm.19-0101>

- Nurafni, S., Ratu, A. P., Marliana, T., & Rahmawati, E. (2022). Uji Aktivitas Obat Herbal Gel Ekstrak Daun Gaharu (*Gyrinops Versteegii* (Gilg.) Domke) Terhadap Luka Diabetes Pada Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*). *Jurnal Ilmiah Ibnu Sina (JIIS): Ilmu Farmasi Dan Kesehatan*, 7(2), 360–369. <https://doi.org/10.36387/jiis.v7i2.1002>
- Prasetya, R. C., Praharani, D., Fatimatuzzahro, N., Ermawati, T., & Tsalats, F. O. N. (2021). <p>Efek pemberian seduhan kopi robusta (*Coffea canephora*) terhadap jumlah sel makrofag dan limfosit pada model tikus periodontitis kronis</p><p>The effect of brewed robusta coffee (*Coffea canephora*) on macrophage and lymphocyte cells in rat model of chronic periodontitis</p>. *Padjadjaran Journal of Dental Researchers and Students*, 5(1), 18. <https://doi.org/10.24198/pjdrs.v5i1.28591>
- Ulfa, A. M., Primadiamanti, A., & Alim, F. N. (2021). Uji Efektivitas Formulasi Salep Ekstrak Kulit Jeruk Nipis (*Citrus Aurantifolia*) sebagai Penyembuhan Luka Diabetes Tipe I Pada Tikus Jantan (Vol. 4, Issue 2).
- Widya Sari, I., Reski Fajar, D., Hardianti, S., & Iii Farmasi Institut Ilmu Kesehatan Pelamonia Kesdam Xiv Hasanuddin, D. (2021). Uji Efektivitas Pengaruh Getah Jarak Pagar (*Jatropha Curcas L.*) Terhadap Waktu Penutupan Luka Sayat Pada Mencit (*Mus musculus*) The Effectiveness Of *Jatropha Curcas* (*Jatropha curcas L.*) Sap On Closure Time Of *Vulnus Insivum* In Mice (*Mus musculus*) (Vol. 01, Issue 1).
- Zhang, W Du, A., Liu, S., Lv, M., & Chen, S. (2021) Research progress in decellularized extracellular matrix-derived *hydrogels*. In *Regenerative Therapy* (Vol. 18, pp. 88–96). Japanese Society of Regenerative Medicine. <https://doi.org/10.1016/j.reth.2021.04.002>
- Zulfansyah, R., Mahdi, N., & Hamiddani S., R.(2023). Uji efek analgetik ekstrak etanol 96% daun kelapa sawit (*Elaenis guineensis* Jacq) terhadap mencit (*Mus Musculus*) yang diinduksi asam asetat.
- Jurnal Ilmiah Ibnu Sina (JIIS): Ilmu Farmasi dan Kesehatan, 8 (2),297-306, <https://doi.org/10.36387/jiis.v8i2.1485>
Anderson