

**EFEKTIVITAS PEMBERIAN SALEP EKSTRAK ETANOL DAUN
ANTING – ANTING (*Acalypha indica* Linn.) TERHADAP KESEMBUHAN
LUKA INSISI PADA MENCIT (*Mus musculus*)**

*(The Effectiveness of Topical Ointment Containing Ethanolic Extract of Acalypha
Indica Leaves on Wound Healing on Mice (Mus Musculus))*

Meity Laut*¹, Nemay Ndaong¹, Tri Utami², Maria Junersi³, Yovita Bria Seran³

¹Bagian Farmakologi dan Toksikologi FKH Undana Jl. Adisucipto, Penfui –
Kupang

²Bagian Bedah dan Radiologi FKH Undana Jl. Adisucipto – Penfui, Kupang

³Fakultas Kedokteran Hewan Jl. Adisucipto – Penfui, Kupang

*Korespondensi: laut.mm@staf.undana.ac.id

Pemasukan Artikel : 29 November 2018 Direvisi : 17 Mei 2019 Diterima : 7 Juni 2019 Publikasi Daring : 15 Juni 2019

ABSTRACT

Wound healing through regeneration and recovery is a normal physiological process of the body in response to injury. The administration of modern and natural agents can accelerate the healing process. This study aims to determine the macroscopic picture and number of fibroblasts using mice (*Mus musculus*) as wound model. Thirty healthy male mice, aged 3-4 months, body weight ranging from 30-40g were used in this study. Mice were divided into 5 groups which are the control (negative and positive) and the treatment groups. The control groups were given white Vaseline and betadine 10% ointment, respectively. The treatment groups were given ointment containing *A. indica* ethanolic extract with a concentration of 5%, 10% and 20%. Prior to application, incision wound were made in the dorsum area of each mice. The topical ingredients were applied every day for 14 days. The macroscopic feature were examined twice a day and the wound tissue samples were collected on the 3rd, 7th and 14th days. The results showed that the administration of EEDAA ointment with a concentration of 10% showed faster and optimal wound healing compared to 10% betadine ointment, 5% and 20% EEDAA ointment.

Key Words: fibroblasts, betadine, Acalypha indica, hyperemia, wound constriction

PENDAHULUAN

Kulit merupakan bagian eksternal dan organ terluas pada tubuh manusia maupun hewan dengan fungsi penting antara lain

proteksi fisik, sensasi, termoregulator dan insulasi. Gangguan atau cedera pada kulit mengganggu integritas kulit (Azaria *et al.* 2017;

Perdanakusuma 2007). Luka merupakan salah satu gangguan yang menyebabkan kulit kehilangan struktur kompleksnya. Trauma fisik maupun kimiawi dapat menyebabkan terjadinya luka (Pebri *et al.* 2017).

Penyembuhan luka adalah mekanisme tubuh untuk memperbaiki kerusakan yang terjadi dengan membentuk struktur baru dan fungsional. Proses ini bertujuan untuk mengembalikan dan mengoptimalkan fungsi proteksi dan fungsi penting lain dari kulit. Regenerasi dan perbaikan merupakan dua proses penting dalam penyembuhan luka. Regenerasi memerlukan penggantian jaringan yang rusak dengan sel – sel normal dari jenis yang hilang dan hanya mungkin dalam jaringan dengan populasi sel yang aktif membelah seperti epitel, tulang dan hati. Sebaliknya, perbaikan merupakan reaksi “*stop-gap*” yang direncanakan untuk mengembalikan kelangsungan jaringan yang cedera dengan jaringan parut yang tidak berdiferensiasi. Luka yang mengalami komplikasi akan menghambat proses penyembuhan luka dan bahkan memperburuk kondisi luka (Theoret 2017).

Penyembuhan luka berlangsung dalam 3 fase utama yaitu: fase inflamasi, fase proliferasi dan fase maturasi atau *remodelling*. Fase inflamasi terjadi segera setelah perlukaan dan mencapai puncaknya pada hari ketiga. Fase proliferasi berlangsung pada hari keempat hingga hari ketujuh ditandai dengan

adanya fibroblas yang jumlahnya terus meningkat selama fase ini berlangsung. Fibroblas merupakan faktor utama yang mendominasi kesembuhan luka sekaligus sebagai rangka atau struktur dasar untuk menghasilkan kolagen. Fase maturasi merupakan fase kesembuhan luka yang berlangsung dalam jangka waktu lama (3-6 bulan bahkan sampai tahun) (Theoret 2017).

Perawatan luka dapat dilakukan dengan pemberian obat kimia maupun senyawa alami, untuk mengoptimalkan reaksi kesembuhan luka sekaligus mempercepat waktu penyembuhan luka. Agen kimia yang sering digunakan dalam perawatan luka adalah salep betadin 10% dengan kandungan bahan aktif povidon dan iodin. Sedangkan, tanaman anting – anting (*Acalypha indica* Linn.) merupakan salah satu senyawa alami yang digunakan untuk kesembuhan luka. Tanaman ini merupakan gulma yang tersebar luas di negara – negara tropis di Asia, Afrika dan Amerika Tengah, dan telah digunakan sejak jaman dahulu kala di Oman dan India, untuk mengobati berbagai penyakit serta gangguan kesehatan seperti pneumonia, asma, rematik, dan berbagai gangguan kesehatan lainnya. Bagian daun dari tanaman tersebut digiling sampai menjadi pasta dan kemudian ditempel pada luka. Selain itu, bentuk infusa daun juga berkhasiat dalam penyembuhan luka dan berbagai gangguan kulit (Marwah *et al.* 2005; Raja *et al.*

2009; Ayyanar dan Ignacimuthu 2009).

Hasil uji fitokimia ekstrak daun *A. indica* Linn. yang dilakukan oleh Mohideen *et al.* (2012) menggunakan pelarut air maupun etanol menunjukkan adanya kandungan bahan aktif saponin, flavonoid, terpenoid dan glikosida sianogenik. Ekstrak etanol daun tersebut juga menunjukkan adanya kandungan tanin dan steroid. Marwah *et al.* (2005) dalam penelitiannya menemukan kandungan senyawa polifenol, tanin dan glikosida sianogenik yang berkhasiat sebagai antioksidan. Senyawa flavonoid diketahui berkhasiat antiinflamasi, antiulser, antialergi, antivirus dan antikanker. Sedangkan tanin, secara medis digunakan untuk mengobati diare, perdarahan dan hemoroid. Saponin adalah steroid glikosida yang berkhasiat sebagai antioksidan, antikolesterol dan antiinflamasi. Sedangkan terpenoid merupakan senyawa kimia organik yang ditemukan pada hampir semua organisme hidup. Terpenoid pada daun anting – anting berkhasiat antibakteri sedangkan senyawa glikosida sianogenik merupakan pilihan pertama untuk terapi gagal jantung kongestif dan aritmia.

Ekstrak etanol daun anting – anting juga berkhasiat sebagai analgesik dan antiinflamasi, dengan mekanisme aksinya diduga menyerupai kerja obat antiinflamasi

non-steroid (NSAIDs), yaitu dengan menghambat enzim siklooksigenase (COX), suatu enzim yang berperan penting dalam produksi prostaglandin. Prostaglandin merupakan salah satu mediator inflamasi. Dengan menghambat COX maka produksi prostaglandin juga dihambat sehingga proses inflamasi akan terhenti dan proses penyembuhan luka akan dipercepat (Rahman *et al.* 2010). Khasiat antibakteri ekstrak daun anting – anting dievaluasi oleh Saranraj *et al.* (2010), dimana ekstrak etanol daun anting – anting memberikan zona hambat maksimum terhadap bakteri patogen *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* dan *Bacillus subtilis*. Selain aktivitas antibakteri, daun anting – anting juga berkhasiat anti jamur terhadap jenis *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, dan *Aspergillus flavus*. Dari ketiga jenis jamur tersebut, daun anting – anting sangat direkomendasikan untuk terapi *Candidiasis* akibat infeksi *Candida albicans* (Tariq *et al.* 2015).

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas penyembuhan luka insisi pada mencit yang diterapi dengan salep ekstrak etanol daun anting – anting konsentrasi 5%, 10% dan 20% dibandingkan dengan terapi standar salep betadine 10%, dengan mengamati derajat hiperemi, cairan radang dan pertautan tepi luka secara makroskopis serta jumlah fibroblas secara mikroskopis.

METODE PENELITIAN

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah 30 ekor mencit jantan (*Mus musculus*), simplisia daun anting-anting, etanol 95%, aquades, DOLONES^R (Lidokain), salep betadine 10%, vaselin album, *buffered neutral formalin* 10% (BNF 10%), pakan BR2, sarung tangan, masker, dan pewarna hematoksilin-eosin. Sedangkan alat yang digunakan adalah blender, timbangan digital, botol kaca bertutup, *rotary evaporator*, pot salep, obyek gelas, ph stik, spatel, mortar, oven, razor, satu set alat bedah, pot sampel, sudip dan spatel.

Pengumpulan Bahan dan Ekstraksi

Daun anting-anting segar dikumpulkan dari wilayah Kota Kupang. Setelah disortasi kering dan dicuci di bawah air mengalir, daun dikeringanginkan dalam ruangan selama kurang lebih 14 hari. Simplisia daun anting – anting dihaluskan dengan menggunakan blender dan disaring sehingga menghasilkan 400g serbuk daun anting – anting. Simplisia kemudian diekstraksi dengan etanol 95% (perbandingan 1:4) dan dimaserasi selama 4 hari. Maserat yang dihasilkan kemudian dikentalkan dengan *rotary evaporator* pada suhu 40⁰C dan menghasilkan 7g ekstrak kental berwarna hijau pekat. Hewan coba yang digunakan adalah 30 ekor mencit jantan, berumur 3-4 bulan

dengan kisaran BB 30-40g dan telah dinyatakan sehat secara klinis.

Pelaksanaan uji in vivo penyembuhan luka

Penelitian ini telah mendapat persetujuan penggunaan hewan coba dari Komisi Etik Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Nusa Cendana dengan Nomor KEH/FKH/NPEH/2018/005. Hewan coba mencit diadaptasi selama 1 minggu terhadap kondisi laboratorium (diberi pakan *pellet* serta air minum *ad libitum*), sebelum diberi perlakuan. Satu hari sebelum perlukaan, area yang akan dilukai diberi tanda dan dibersihkan dari rambut. Setiap mencit dibuat luka sayat pada area dorsum, dengan panjang luka 1,5 cm serta kedalaman 2 mm.

Mencit dikelompokkan secara acak kedalam 5 kelompok yaitu kelompok kontrol negatif (KN) dan positif (KP), yang masing – masing diberi basis salep vaselin album dan salep betadin 10%. Tiga kelompok yang lain adalah kelompok perlakuan yang masing – masing diberikan salep EEDAA konsentrasi 5% (KP1), 10% (KP2) dan 20% (KP3). Pengamatan kesembuhan luka dilakukan satu kali sehari sedangkan bahan topikal diaplikasikan 2 kali sehari yaitu pagi pukul 08.00 WITA dan sore hari pukul 16.00 WITA, selama 14 hari. Pengambilan sampel jaringan luka dilakukan pada hari ke-

3, ke-7 dan ke-14, sesuai dengan tahapan kesembuhan luka. Sampel yang diperoleh dimasukkan kedalam larutan BNF 10% dan didiamkan selama 24-48 jam sebelum diproses menjadi preparat histopatologi dengan pewarnaan HE. Preparat histopatologi dibuat dilaboratorium Rumah Sakit Siloam Kupang. Parameter yang diamati adalah derajat hiperemi, cairan radang dan pertautan tepi luka secara makroskopis dan jumlah fibroblas secara mikroskopis. Pengamatan dan

perhitungan fibroblas dilakukan pada 6 lapang pandang menggunakan mikroskop Olympus CX21 dan pengambilan gambar menggunakan mikroskop kamera *fluorescence* dengan perbesaran 40X. Preparat *discreening* dengan perbesaran 100X untuk menentukan lapang pandang. Hasil pengamatan secara makroskopis dianalisis secara deskriptif dan disajikan dalam grafik. Sedangkan data pengamatan jumlah fibroblas ditampilkan dalam gambar dan tabel.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hiperemi

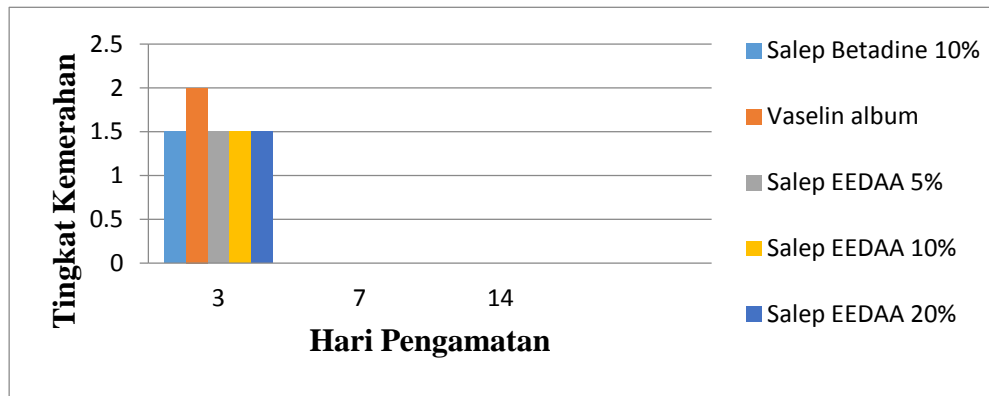
Pengamatan hiperemi dilakukan dengan melihat warna kemerahan pada daerah perlukaan setiap hari hingga hari ke-14. Hiperemi pada semua kelompok muncul pada hari pertama setelah perlukaan. Pada KP1-3 dan KP, hiperemi terlihat hingga hari kedua. Sedangkan pada KN, hiperemi menetap hingga hari ke-5. Hiperemi terjadi akibat perubahan pembuluh darah (vaskular) sebagai respon terhadap inflamasi. Respon ini berlangsung selama 24-48 jam pertama dan dapat menetap hingga 2 minggu pasca perlukaan (Li *et al.* 2007). Pada fase inflamasi, arteriola yang menyuplai darah ke daerah luka mengalami pelebaran sehingga lebih banyak darah yang mengalir ke mikrosirkulasi lokal. Akibatnya kapiler merenggang sehingga cepat terisi penuh dengan darah. Secara klinis, kondisi ini menyebabkan

warna merah lokal yang disebut dengan kongesti atau hiperemi (Hayes dan Kee 1996).

Tingkat kemerahan luka hari pertama dan kedua pasca insisi pada kelompok perlakuan yang diberikan salep EEDAA menunjukkan adanya bercak merah disepanjang luka. Pada hari selanjutnya tidak terlihat adanya kemerahan pada masing-masing kelompok perlakuan. Hal ini disebabkan oleh aktivitas senyawa flavonoid, tanin dan fenol yang berfungsi sebagai antiinflamasi dan antimikroba (Sirait 2007). Sebagai antiinflamasi, flavonoid menghambat COX, lipooksigenase (LOX), dan tirosinoksigenase serta membatasi jumlah sel inflamasi yang bermigrasi ke jaringan luka. Tanin berperan sebagai astringen yang bekerja dengan mengurangi permeabilitas mukosa sehingga ikatan antar mukosa menjadi kuat. Hal ini menyebabkan mikroorganisme dan

zat kimia iritan tidak dapat masuk ke dalam luka (Suprpto 2012). Senyawa tanin juga berfungsi untuk meningkatkan oksigenasi, kontraksi luka dan angiogenesis. Ajizah (2004) menyatakan bahwa tanin membantu

krenasi dinding sel atau membran sel sehingga menghambat perkembangan bakteri. Perbedaan tingkat kemerahan pada kelompok kontrol maupun kelompok perlakuan dapat dilihat pada Tabel 1.



Grafik 1. Perbedaan Tingkat Kemerahan Kesembuhan Luka Insisi Cairan Radang

Pengamatan terhadap cairan radang pada luka insisi yang diberikan salep EEDAA berbagai konsentrasi tidak menunjukkan adanya cairan radang pada hari pertama hingga hari ke-14 *post insisi*. Sedangkan pada KP dan KN ditemukan adanya cairan radang pada hari pertama dan kedua.

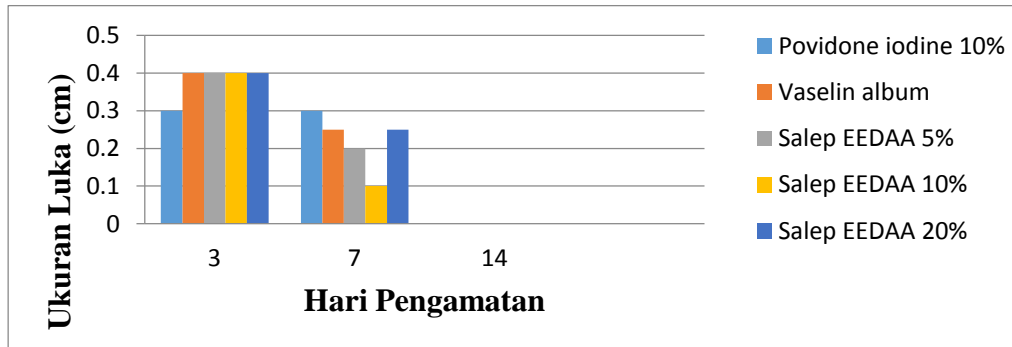
Adanya cairan radang pada kelompok kontrol pada hari pertama dan kedua menunjukkan bahwa luka berada dalam fase inflamasi. Pada fase ini terjadi vasokonstriksi pembuluh darah dan protein mulai menutup luka. Protein dan trombosit yang menutup luka menyebabkan luka menjadi lembab dan lengket karena adanya pembentukan benang – benang fibrin. Kondisi ini menyebabkan luka mudah mengalami infeksi (Fisher *et al.* 2003). Tidak adanya cairan radang pada luka yang diberi perlakuan

salep EEDAA disebabkan peran saponin sebagai antiseptik dan pembersih sehingga membunuh atau mencegah pertumbuhan mikroorganisme yang timbul pada luka. Saponin juga menstimulasi *vascular endothelial growth factor* (VEGF) dan meningkatkan jumlah makrofag yang bermigrasi ke area luka. Makrofag dan neutrofil memproduksi sitokin yang akan mengaktifkan fibroblas di jaringan luka untuk mencegah terjadinya inflamasi (Robinson 1995). Peran lain saponin adalah mempengaruhi kolagen dengan menghambat produksi jaringan luka yang berlebihan (Setyoadi dan Sartika 2010). Selain itu, saponin juga menstimulasi pembentukan sel epitel yang baru atau *re-epitelisasi* sehingga mempercepat proses penyembuhan luka (Prasetyo *et al.* 2010).

Pertautan Tepi Luka

Parameter pertautan tepi luka ditandai dengan semakin mengecilnya ukuran luka serta adanya keropeng atau *scab* yang

mengindikasikan luka sudah mengering hingga terlepasnya *scab*. Hasil pengamatan parameter ini dapat dilihat pada Grafik 2.



Grafik 2. Perbandingan Rataan Pertautan Tepi Luka Kesembuhan Luka Insisi

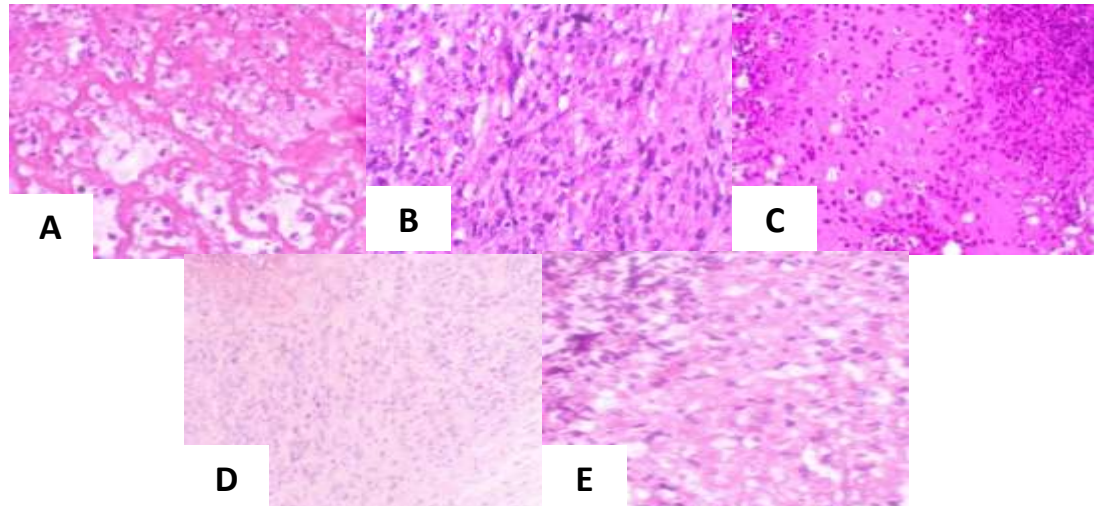
Grafik 2 menunjukkan tingkat pertautan tepi luka pada hari ketiga untuk kelompok perlakuan KP5%, 10%, 20% dan kelompok KN, memiliki ukuran luka yang sama. Sedangkan kelompok KP menunjukkan ukuran luka yang lebih kecil. Pada hari ketujuh, ukuran luka mengalami variasi pada semua kelompok. Kelompok perlakuan salep EEDAA 10% memiliki ukuran luka yang lebih kecil dibandingkan dengan kelompok lainnya. Kelompok KN dan KP20% memiliki ukuran luka yang sama sedangkan kelompok KP memiliki ukuran luka yang paling besar dibandingkan kelompok lainnya.

Pertautan tepi luka yang diterapi dengan salep EEDAA 10% terjadi lebih cepat 3 hari dibandingkan dengan terapi standar salep betadine 10%. Hal tersebut

dikarenakan kandungan flavonoid yang terkandung dalam daun anting-anting. Peran flavonoid pada fase proliferasi dan *remodelling* jaringan yaitu dengan meningkatkan vaskularisasi sehingga suplai oksigen dan nutrisi ke jaringan dan sel yang luka berlangsung maksimal. Dengan demikian, sintesis kolagen meningkat sehingga mempercepat proses penyembuhan luka (Patil *et al.* 2012)

Jumlah Fibroblas

Hasil pengamatan mikroskopis terhadap fibroblas pada hari ketiga, ketujuh dan keempat belas untuk semua kelompok dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Gambaran histopatologi fibroblas pada kelompok kontrol dan perlakuan (H.E.;40X; a. kontrol negatif; b. kontrol positif; c. salep EEDAA 5%; d. salep EEDAA 10%; e. salep EEDAA 20%

Rerata dan standar deviasi hasil perhitungan fibroblas pada semua kelompok pada hari ke-3, hari ke-7 dan hari-14 dapat dilihat pada Tabel 1. Data hasil pengamatan dan

perhitungan fibroblas untuk kelompok kontrol dan perlakuan diuji normalitasnya dengan uji normalitas *Shapiro Wilk* dan hasilnya dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 1. Rerata dan Standar Deviasi (SD) Fibroblas Kelompok Kontrol dan Perlakuan

Kelompok	Hari ke-3	Hari ke-7	Hari ke-14
Kontrol negatif	.0 ± .0	.0 ± .0	24.17 ± 3.37
Kontrol positif	.0 ± .0	11.83 ± 2.48	17.67 ± 6.41
EEDA 5%	.0 ± .0	11.67 ± 2.88	25.00 ± 9.21
EEDA 10%	4.17 ± 2.14	46.67 ± 12.68	16.00 ± 5.48
EEDA 20%	.0 ± .0	19.17 ± 4.07	32.83 ± 14.69

Pada pengamatan mikroskopis, fibroblas ditemukan pertama kali pada hari ketiga proses kesembuhan luka yang diterapi dengan salep EEDAA 10% dan mencapai puncaknya pada hari ketujuh. Hal ini sesuai dengan Singer dan Clark (1999), yang menyatakan bahwa fibroblas pertama kali muncul pada hari ketiga pasca cedera dan mencapai puncaknya pada hari ketujuh. Hal ini disebabkan aktivitas antiinflamasi flavonoid yang

merangsang makrofag untuk menghasilkan *growth factor* dan sitokin sehingga mempercepat memasuki fase proliferasi dan penyembuhan luka. Pada fase proliferasi, fibroblas bermigrasi menuju daerah luka dan merangsang sintesis kolagen secara bertahap. Keadaan ini diikuti oleh 3 proses yang berlangsung berurutan berupa epitelisasi, (menutup permukaan luka), kontraksi luka (merapatkan jarak antar luka) dan pembentukan

kolagen. Proses kontraksi luka dijalankan oleh miofibroblas yang mengikat tepi luka dan menarik lapisan epidermis ke arah dalam sehingga tepi luka dapat saling bertautan (Mallefet dan Dweck 2008). Selain menghasilkan kolagen, fibroblas juga menstimuli makrofag untuk menghasilkan *growth factor* yang kemudian mensintesis vaskularisasi. Adanya vaskular baru akan mempercepat pembentukan jaringan granulasi. Setelah jaringan granulasi memenuhi daerah luka maka vaskularisasi akan berhenti melalui apoptosis (Singer dan Clark 1999). Tidak teramatinya fibroblas pada kelompok KN hingga hari ketujuh disebabkan vaselin album tidak memiliki khasiat sebagai antioksidan, antiinflamasi dan antibakteri seperti halnya kandungan bahan aktif salep EEDAA sehingga proses kesembuhan luka berjalan

secara alami sesuai proses fisiologis tubuh.

Pada penelitian ini, kesembuhan luka pada KP2 berlangsung selama 8 hari, disebabkan kandungan bahan aktif tanaman anting – anting yaitu flavonoid, saponin, dan tanin terhadap peningkatan fibroblas, percepatan fase inflamasi dan proliferasi serta fase maturasi. Kesembuhan luka pada kelompok KP yang diberi salep betadine 10% berlangsung selama 12 hari disebabkan kerja povidone iodine, kandungan bahan aktifnya. Mekanisme kerja povidone iodine dimulai setelah kontak langsung dengan jaringan, maka elemen iodine akan dilepaskan secara perlahan-lahan dengan aktifitas menghambat metabolisme enzim bakteri sehingga mengganggu multiplikasi bakteri yang mengakibatkan bakteri menjadi lemah (Gunawan 2008).

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian, pemberian salep EEDAA 10% menghasilkan persembuhan luka yang lebih cepat dibandingkan kelompok perlakuan lainnya maupun

kelompok kontrol, dimana pada hari ke-8 tanda – tanda peradangan tidak terlihat dan luka berada dalam fase maturasi.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih disampaikan kepada Direktorat Riset dan Pengabdian Masyarakat Kementerian Riset, Teknologi dan

Pendidikan Tinggi Republik Indonesia atas pendanaan penelitian dengan skim penelitian dosen pemula.

DAFTAR PUSTAKA

- Ajizah, A. 2004. Sensitivitas *Salmonella typhimurium* terhadap ekstrak daun *Psidium guajava* L. *Bioscientiae* **1**: 8-31
- Ayyanar M, Ignacimuthu S. 2009. Herbal medicines for wound healing among tribal people in Southern India: Ethnobotanical and Scientific Evidences. *International Journal of Applied Research in Natural Products* **2** (3): 99-42
- Azaria C, Achadiyani, Farenia R. 2017. Topical effect of pineapple (*Ananas comosus*) juice in combustio healing process measured by granulation process, reepitelisation and angiogenesis. *Journal of Medicine and Health* **1** (5): 432 – 444.
- Fisher NM, Marsh E, Lazova R. 2003. Scar-localized argyria secondary to silver sulfadiazine cream. *Journal of the American Academy of Dermatology* **49**(4): 730-2.
- Gunawan SG. 2008. *Farmakologi dan Terapi*. Edisi Kelima. Jakarta: FK Universitas Indonesia.
- Hayes ER, Kee JL. 1996. *Farmakologi: Pendekatan Proses Keperawatan*. Alih Bahasa Peter Anugerah. Jakarta: EGC. Pp 140-151.
- Li J, Juan C, Kirsner R. 2007. Pathophysiology of acute wound healing. *Clinics in Dermatology* **25**: 9-18.
- Mallefet P, Dweck AC. 2008. Mechanism of wound healing examined. *Personal Care* **9** (3): 75 – 83.
- Marwah RG, Fatope MO, Mahrooqi RA, Varma GB, Al Abadi H, Al-Burtamani SKS. 2006. Antioxidant capacity of some edible and wound healing plants in Oman. *J.foodchem* **02** (001) doi:10.1016
- Mohideen SK, Selvan T, Sheriff MA, Azmathullah Md. 2010. Phytochemical Screening of *Acalypha Indica* L. Leaf Extracts. *International Journal of Applied Biology and Pharmaceutical Technology* **3** (2): 158-161.
- Patil MVK, Kandhare AD, Bhise SD. 2012. Pharmacological evaluation of ethanolic extract of *Daucus carota* Linn root formulated cream on wound healing using excision and incision wound model. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*: 646-655.
- Pebri IG, Rinidar, Amiruddin. 2017. Pengaruh pemberian ekstrak daun binahong (*Anredera cordifolia*) terhadap proses penyembuhan luka insisi (*Vulnus incisivum*) pada mencit (*Mus musculus*). *JIMVET-E* **2** (1): 01-11.

- Perdanakusuma DS. 2007. Anatomi fisiologi kulit dan penyembuhan luka. Surabaya: Airlangga University School of Medicine.
- Prasetyo BF, Wientarsih I, Priosoeryanto BP. 2010. Aktivitas sediaan gel ekstrak batang pohon pisang Ambon dalam proses penyembuhan luka pada mencit. *Jurnal Veteriner* 11(2): 70-73.
- Rahman MA, Bachar SC, Rahmatullah M. 2010. Analgesic and antiinflammatory activity of methanolic extract of *Acalypha Indica* Linn. *J. Pharm. Sci.* 23 (3): 256-258
- Raja RV, Ramanathan T, Savitha S. 2000. Studies on wound healing property of coastal medicinal plants. *J Biosci Tech* 1 39.
- Robinson T. 1995. *Kandungan Organik Tumbuhan Tinggi*, diterjemahkan Padnawinata K, Edisi ke-6. Bandung: Institute Technology Bandung: 191-216.
- Saranraj P, Stella K, Stella D, Sathiyaseelan K, Samuel S. 2010. Antibacterial potentiality of ethanol and ethyl acetate extract of *Acalypha indica* against human pathogenic bacteria. *Journal of Ecobiotechnology* 2 (7): 23-27.
- Setyoadi, Sartika DD. 2010. Efek lumatan daun dewa (*Gynura segetum*) dalam memperpendek waktu penyembuhan luka bersih pada tikus putih. *Jurnal Keperawatan Soedirman (The Soedirman Journal of Nursing)* 5(3): 127-135.
- Singer AJ, Clark RA. 1999. Cutaneous wound healing. *NEJM*, 341(1).
- Sirait M. 2007. *Penuntun Fitokimia Dalam Farmasi*. Bandung: ITB press
- Suprpto AK. 2012. Efek salep ekstrak metanol dan salep serbuk daun sosor bebek (*Kalanchoe pinnata* (Lamk)) terhadap penyembuhan luka sayat pada mencit. *Karya Tulis Ilmiah*, Bandung, Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Maranatha.
- Tariq AL, Priya U, Lone RA. 2015. Medicinal plants *Acalypha indica* and *Prosopis glandulosa* an alternative medication for candidiasis. *Int.J.Curr.Microbiol.App.Sci* Vol. 4 (8): 343-351.
- Theoret C. 2017. Chapter 1 Physiology of wound healing in Equine Wound Management. 3thEd. John Wiley and Sons Inc.