

## Studi In Vivo Kombinasi Herbal Keji Beling, Binahong, dan Madu Kelulut terhadap Penyembuhan Luka Diabetik Hewan Model

Ganea Qorry Aina<sup>1\*</sup>, Nursalinda Kusumawati<sup>1</sup>, Tiara Dini Harlita<sup>1</sup>, Wirid Triana Dawam<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Jurusan Teknologi Laboratorium Medis, Poltekkes Kemenkes Kalimantan Timur, Samarinda, Indonesia

email Korespondensi: [ganea.aina@gmail.com](mailto:ganea.aina@gmail.com)

**ABSTRAK.** Diabetes melitus adalah gangguan metabolik yang ditandai dengan tingginya kadar gula dalam darah (hiperglikemia) akibat penurunan sekresi insulin oleh pankreas, berkurangnya sensitifitas insulin, atau keduanya. Salah satu komplikasi yang sering terjadi adalah gangrene/ulkus, yaitu terjadi kerusakan integritas pada kulit yang disebabkan oleh gangguan sirkulasi perifer sehingga jaringan sekitar luka akan mati atau nekrotik dan mengalami pembusukan. Penggunaan bahan herbal sebagai obat luka terus dikembangkan dalam penelitian maupun pemanfaatannya, diantaranya adalah daun binahong (*Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis), keji beling (*Strobilanthes crispus* Bl.), dan madu kelulut. Penelitian ini bertujuan untuk melihat efektifitas pemberian ekstrak daun binahong, daun keji beling, dan madu kelulut terhadap penyembuhan luka diabetik menggunakan hewan uji yaitu mencit putih jantan. Penelitian ini merupakan jenis penelitian eksperimen murni. Setelah mencit diberi perlakuan, pengukuran diameter luka dimulai pada hari ke-0, 5, 10 dan 15. Hasil penelitian ini kemudian dianalisis menggunakan SPSS versi 25. Hasil uji statistik dengan uji One Way Anova menunjukkan nilai  $p < 0,05$  yaitu 0,000 yang berarti pemberian kombinasi herbal memiliki pengaruh terhadap penyembuhan luka diabetes. Selanjutnya dilanjutkan uji lanjutan yaitu Uji Duncan's Multiple Range Test dengan hasil perlakuan yang paling efektif yaitu pemberian kombinasi ekstrak daun binahong dan daun keji beling.

**Kata kunci:** binahong, keji beling, madu kelulut, luka diabetik

**ABSTRACT.** Diabetes mellitus is a metabolic disorder characterized by high blood sugar levels (hyperglycemia) due to decreased insulin secretion by the pancreas, reduced insulin sensitivity, or both. One of the complications that often occurs is gangrene/ulcer, which is damage to the integrity of the skin caused by impaired peripheral circulation so that the tissue around the wound will die or necrotic and experience decay. The use of herbal ingredients as wound medicine continues to be developed in research and utilization, including binahong leaves (*Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis), keji beling (*Strobilanthes crispus* Bl.), and kelulut honey. This study aims to assess the effectiveness of administering binahong leaf extract, keji beling leaves, and kelulut honey on diabetic wound healing in male white mice. This research is a type of pure experimental research (True Experimental Research). The results of this study were then analyzed using SPSS version 25. The results of statistical tests with the One Way Anova test showed a  $p$  value  $< 0.05$ , namely 0.000, which means that the administration of herbal combinations influences diabetic wound healing. Furthermore, Duncan's Multiple Range Test was continued with the results of the most effective treatment, namely the combination of binahong leaf extract and keji beling leaves.

**Keywords:** binahong, keji beling, kelulut honey, diabetic wound



This is an open access article distributed under the terms of [CC BY-NC](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) 4.0 license.

### PENDAHULUAN

Diabetes melitus adalah gangguan metabolik yang ditandai dengan tingginya kadar gula dalam darah (hiperglikemia) akibat penurunan sekresi insulin oleh pankreas, berkurangnya sensitifitas insulin, atau keduanya (Punthakee *et al.*, 2018). Indonesia menempati urutan ketujuh penderita diabetes tertinggi di tahun 2019 dengan jumlah penderita mencapai 10,7 juta penduduk. Prevalensi DM di Indonesia menurut hasil Riskesdas tahun 2018 menunjukkan bahwa ada peningkatan kejadian

diabetes pada usia  $>15$  tahun menjadi 2% (Bingga, 2021).

Salah satu komplikasi yang sering terjadi adalah gangrene/ulkus, yaitu terjadi kerusakan integritas pada kulit yang disebabkan oleh gangguan sirkulasi perifer sehingga jaringan sekitar luka akan mati atau nekrotik dan mengalami pembusukan (Ningsih *et al.*, 2019). Menurut Fuadi & Yanto (2022), luka yang diakibatkan oleh DM adalah luka kronis, luka kronis adalah segala jenis luka yang sembuh dalam jangka panjang dari 4 - 6 minggu. Luka kronis adalah luka yang mengalami fase

penyembuhan dengan sempurna atau mengalami luka berulang selama lebih dari dua minggu.

Penggunaan bahan herbal sebagai obat luka terus dikembangkan dalam penelitian maupun pemanfaatannya. Penelitian ini menggunakan ekstrak etanolik tanaman daun binahong dan daun keji beling serta madu kelulut. Ketiga bahan tersebut memiliki zat aktif yang bermanfaat untuk penyembuhan luka diabetik. Menurut penelitian Dewi & Setiawan (2019), hasil penelitian menunjukkan bahwa gel ekstrak daun binahong dapat menurunkan jumlah sel makrofag dibandingkan kelompok kontrol (gel CMC-Na 2%). Penelitian Azizah *et al.*, (2021) menunjukkan bahwa kandungan zat flavonoid bertanggung jawab melalui mekanisme anti inflamasi, menghambat aktivitas radikal bebas, dan meningkatkan kecepatan epitelisasi. Kandungan tanin dan flavonoid pada ekstrak keji beling (*Strobilanthes crispus* Bl.) mempunyai efek terhadap kecepatan proses penyembuhan luka dengan cara mengurangi radikal bebas pada area luka, meningkatkan kontraksi jaringan, meningkatkan pembentukan pembuluh kapiler dan peningkatan proliferasi fibroblas (Istiyani *et al.*, 2016). Sedangkan menurut penelitian Fuadi & Yanto (2022), kandungan antibakteri dalam madu akan menjaga luka dari infeksi.

Bahan-bahan herbal tersebut memiliki potensi sebagai obat luka, akan tetapi perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk membuktikan efek bahan herbal terhadap luka diabetes. Selain itu perlu dilihat apakah kombinasi bahan tersebut akan mempengaruhi efektifitasnya, mengingat produk herbal biasanya menggunakan kombinasi beberapa tanaman. Oleh karena itu, peneliti tertarik untuk menguji efektivitas pemberian herbal-herbal tersebut terhadap penyembuhan luka diabetes secara *In Vivo* menggunakan mencit.

## METODE

Penelitian ini merupakan jenis penelitian eksperimen murni (*True Experiments Research*). Rancangan penelitian eksperimen yang digunakan yaitu *Pretest-Posttest Design* karena dilakukan pengukuran terhadap diameter luka diabetes pada mencit sebelum diberikan perlakuan dan sesudah diberi perlakuan. Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah mencit (*Mus musculus*) berumur 2-3 bulan dengan berat badan mencit kisaran 20-30

gram. Mencit yang telah di aklimatisasi kemudian diinduksi menggunakan aloksan dengan dosis 2 ml secara subkutan yaitu di bagian bawah kulit daerah tengkuk (leher bagian atas).

### Identifikasi Tanaman

Identifikasi tanaman binahong dan keji beling dilakukan untuk mengetahui famili, ordo, genus, atau spesies tumbuhan yang akan diteliti. Identifikasi tanaman dilakukan di Laboratorium Biologi, Universitas Mulawarman Samarinda. Berdasarkan surat hasil identifikasi tumbuhan nomor 119/UN17.7.025.16/HA/XII/2023 menyatakan bahwa tumbuhan yang digunakan dalam penelitian ini adalah spesies *Strobilanthes crispus* Blume. Sedangkan berdasarkan surat hasil identifikasi tumbuhan nomor : 123/UN17.7.025.16/HA/XII/2023 menyatakan bahwa tumbuhan yang digunakan adalah spesies *Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis.

### Pembuatan Simplisia

Daun binahong dan keji beling masing-masing ditimbang sebanyak 2500 g, kemudian daun dicuci menggunakan air mengalir hingga bersih lalu di tiriskan hingga kering sempurna. Selanjutnya daun dipotong dengan ketebalan  $\pm$  1-2 cm dan dikeringkan menggunakan oven dengan suhu 45°C selama 1 jam. Setelah itu, dihaluskan menggunakan *blender* kemudian disaring menggunakan saringan. Hasilnya ditimbang dan disimpan di tempat yang kering dan tertutup rapat.

### Pembuatan Ekstrak Etanolik

Daun binahong dan keji beling yang telah menjadi simplisia selanjutnya akan dijadikan ekstrak kombinasi menggunakan metode maserasi. Serbuk simplisia ditimbang sebanyak 500 g kemudian dimasukkan ke dalam wadah bertutup rapat. Maserasi simplisia binahong dan keji beling masing-masing direndam menggunakan pelarut etanol 96% sebanyak 2 liter (perbandingan 1:2) selama 24 jam dengan 3 kali pengulangan, mengganti pelarut setiap 24 jam dan dilakukan pengadukan setiap 6 jam. Wadah disimpan pada tempat yang terlindung dari sinar matahari dan tertutup rapat. Setelah proses perendaman selesai hasil maserasi disaring menggunakan kertas saring untuk memisahkan residu dan filtrat. Setelah disaring, filtrat diuapkan menggunakan *rotary evaporator* sehingga diperoleh ekstrak kental. Setelah didapatkan ekstrak kental dari daun binahong, daun keji beling

dan madu kelulut dicampurkan dengan masing-masing kombinasi.

### Uji Bebas Etanol

Ekstrak kental dimasukkan 1 ml ke dalam tabung reaksi, lalu ditambahkan 2 tetes H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> dan 2 tetes asam asetat lalu dipanaskan, jika larutan tidak berbau ester maka ekstrak tersebut telah bebas etanol.

### Induksi Diabetes pada Mencit

Mencit yang telah di aklimatisasi kemudian diinduksi menggunakan aloksan dengan dosis 2 ml secara subkutan yaitu di bagian bawah kulit daerah tengkuk (leher bagian atas). Setelah mencit diinduksi, selanjutnya ditunggu selama 3 hari dan pada hari ke-3 dilakukan pengukuran kadar glukosa darah dengan cara mengambil sampel darah mencit melalui ekor. Sampel darah yang telah diambil kemudian di cek kadar glukosa darahnya menggunakan Point-Of-Care-Testing (POCT).

### Pembuatan Luka pada Mencit

Mencit yang telah diberikan induksi aloksan dan telah dianggap diabetes maka akan segera dibuat luka pada punggung mencit. Pencukuran bulu mencit dilakukan terlebih dahulu pada seluruh mencit agar memudahkan pada saat pembuatan luka dan pemberian sediaan. Mencit dibius menggunakan kloroform yang menyebabkan mencit pingsan kemudian dibuat luka dengan menempelkan selama 5 detik menggunakan solder panas yang ujungnya terdapat lempeng panas.

### Pemeriksaan Makroskopis

Kadar glukosa darah mencit diamati dari sebelum dan setelah induksi aloksan. Diameter luka pada mencit diabetes diukur dimulai dari hari pertama mencit dilukai. Pengukuran diameter luka pada mencit diukur menggunakan jangka sorong pada diameter luka, sehingga didapatkan persentase penutupan luka. Pengamatan luka pada mencit diabetes dilakukan setiap hari dan pengukuran luka diabetes pada mencit dilakukan pada hari ke-5, 10 dan 15.

### Analisis Data

Analisis data pada penelitian ini menggunakan aplikasi SPSS 25. Setiap data yang didapat dilakukan uji normalitas data dengan *Kolmogorov-smirnov* ( $p > 0,05$ ), uji ini digunakan untuk menentukan data hasil penelitian terdistribusi

normal. Kemudian dilanjutkan dengan analisis menggunakan metode *One Way Anova* dengan ( $p < 0,05$ ) untuk mengetahui adanya pengaruh pemberian kombinasi herbal terhadap penyembuhan luka diabetes dan dilanjutkan dengan tes *Duncan's Multiple Range Test* (DMRT) untuk perbandingan antara dua rata-rata dari seluruh nilai rata-rata yang ada.

## HASIL

Penelitian ini menggunakan sampel sebanyak 24 ekor mencit dengan berat rata-rata 20-30 gram yang dibagi menjadi 6 kelompok perlakuan. Data yang disajikan dalam penelitian ini adalah data primer hasil pengukuran diameter luka diabetes pada mencit yang dilakukan pada awal pembuatan luka, hari ke-5, hari ke-10, dan hari ke 15. Adapun hasil penelitian ini adalah sebagai berikut.

Tabel 1. Rata-Rata Diameter Luka Diabetes Pada Mencit

Kelompok Perlakuan	Hari	Rerata (mm)
Kombinasi ekstrak daun binahong dan daun keji beling	0	5,2
	5	4,95
	10	4,47
	15	3,75
Kombinasi ekstrak daun binahong, daun keji beling dan madu	0	5,2
	5	7,3
	10	8,25
	15	9,45
Kombinasi ekstrak daun keji beling dan madu	0	5,2
	5	5
	10	4,7
	15	4,35
Kombinasi ekstrak daun keji beling dan madu	0	5,2
	5	4,92
	10	4,67
	15	4,4

Berdasarkan grafik gambar 1 menunjukkan rata-rata diameter luka diabetes pada mencit pada hari ke-0 yaitu 5,2 mm pada seluruh perlakuan. Pada pemberian kombinasi ekstrak daun binahong dan daun keji beling memiliki efektivitas penyembuhan paling tinggi, pada perlakuan ini mengalami penyusutan diameter luka pada setiap 5 hari yang signifikan sampai dengan hari ke-15.



Gambar 1. Grafik Perubahan Diameter Luka Diabetik Mencit

Kemudian pada 3 variasi perlakuan lainnya menggunakan madu kelulut pada masing-masing kombinasi yaitu, kombinasi ekstrak daun binahong dan madu kelulut, kombinasi ekstrak daun keji beling dan madu kelulut, mengalami penyusutan diameter luka yang hampir sama.

Pada pemberian perlakuan kombinasi ekstrak daun binahong, daun keji beling dan madu kelulut terjadi pelebaran diameter luka dimulai pada hari ke-5 sampai hari ke-15 yang berarti variasi perlakuan ini memiliki efektivitas paling rendah diantara perlakuan lainnya.

## PEMBAHASAN

Penelitian ini menggunakan 6 jenis perlakuan yaitu : kelompok pertama kombinasi ekstrak daun binahong dan daun keji beling; kelompok kedua kombinasi ekstrak daun binahong, daun keji beling dan madu kelulut; kelompok ketiga kombinasi ekstrak daun binahong dan madu kelulut; kelompok keempat kombinasi ekstrak daun keji beling dan madu kelulut; kelompok kelima kontrol positif menggunakan salep Gentamisin; dan kelompok keenam kontrol negatif tidak diberikan perlakuan setelah pembuatan luka.

Jenis ekstrak yang digunakan adalah ekstrak etanolik dengan metode maserasi yaitu perendaman dengan pelarut tertentu, Metode ini dipilih karena alat yang digunakan sederhana dan mudah dalam pengerjaannya (Indarto *et al.*, 2019). Ekstrak kental daun binahong diperoleh sebanyak 81,9 gr dengan rendemen 16,38% dan ekstrak kental daun keji beling diperoleh sebanyak 132,6 g dengan rendemen 26,52%. Kemudian ekstrak kental dari daun binahong dan daun keji beling di uji bebas etanol untuk memastikan tidak ada pelarut yang tersisa pada

ekstrak kental, hasil dari uji bebas etanol pada ekstrak daun binahong dan daun keji beling tidak berbau ester maka ekstrak tersebut telah bebas etanol.

Sebelum diberikan perlakuan, mencit di aklimatisasi selama 7 hari. Hal ini bertujuan agar mencit beradaptasi terhadap lingkungan baru sehingga pada saat dilakukan perlakuan diharapkan hewan sudah tidak stres (Hasanah, 2017). Setelah masa aklimatisasi mencit selesai kemudian mencit di induksi aloksan bertujuan untuk menaikkan kadar gula darah sehingga mencit bisa dikatakan diabetes. Dosis aloksan yang diinduksi pada mencit adalah 2 ml, induksi dilakukan secara subkutan yaitu di bagian bawah kulit daerah tengkuk (leher bagian atas), kemudian ditunggu selama 3 hari dan pada hari ketiga dilakukan pengecekan kadar gula darah menggunakan POCT. Kadar glukosa pada mencit >180 mg/dl dari hasil yang didapat, sehingga mencit dapat dikatakan diabetes.

Pencukuran bulu mencit dilakukan terlebih dahulu pada seluruh mencit agar memudahkan pada saat pembuatan luka dan pemberian perlakuan. Pembuatan luka dilakukan dengan cara membus mencit dengan menggunakan kloroform yang menyebabkan mencit pingsan kemudian dibuat luka dengan menempelkan selama 5 detik menggunakan solder panas yang ujungnya terdapat lempeng panas. Pemberian salep dilakukan setiap hari pada pagi dan sore hari disesuaikan perlakuan masing-masing kelompok. Setelah pembuatan luka terlebih dahulu dilakukan pengukuran diameter luka menggunakan jangka sorong, pengukuran ini dihitung sebagai diameter luka hari ke-0, pengukuran luka dilakukan pada hari ke-0, hari ke-5, hari ke-10, dan hari ke-15.

Pengujian efektivitas pemberian herbal dari masing-masing kelompok pada luka diabetes dikulit punggung mencit dilakukan secara bersamaan antara kelompok kontrol positif, kontrol negatif dan 4 kelompok kombinasi ekstrak daun binahong, daun keji beling dan madu kelulut. Masing-masing mencit diberikan dosis sebanyak 2,5 mg untuk sekali oles. Hal tersebut bertujuan agar dosis salep yang diberikan pada setiap hewan uji dapat terkontrol.

Berdasarkan pengukuran diameter luka diabetes pada mencit yang dilakukan pada hari ke-0, 5, 10 dan 15, pada kelompok mencit dengan pengolesan kombinasi ekstrak daun binahong dan daun keji beling terlihat penyusutan diameter luka

yang paling besar diantara pengolesan pada kelompok mencit yang lain, hal ini berarti kombinasi ekstrak daun binahong dan daun keji beling memiliki efektivitas paling tinggi diantara kombinasi yang lain. Pada kontrol positif didapatkan hasil penyusutan diameter luka lebih besar dari kombinasi ekstrak daun binahong dan daun keji beling dikarenakan pada kelompok kontrol positif menggunakan salep gentamisin yaitu salep antibiotik golongan aminoglikosida yang efektif terhadap bakteri yang masih digunakan secara luas untuk mengobati luka (Vaustina *et al.*, 2019).

Pada kelompok dengan pemberian kombinasi ekstrak daun binahong dan ekstrak daun keji beling proses penyembuhan luka tidak berbeda signifikan dengan kontrol positif. Menurut penelitian Eriadi *et al.*, (2015) tentang ekstrak etanol daun binahong terhadap penyembuhan luka sayat, terdapat senyawa flavonoid pada ekstrak daun binahong yang bersifat anti inflamasi karena kemampuannya mencegah oksidasi dan dapat menyebabkan rusaknya susunan perubahan mekanisme permeabilitas dari dinding sel bakteri yang ada pada luka.

Menurut penelitian Virdyastuti, (2022) tentang efektivitas sediaan salep ekstrak daun keji beling terhadap penyembuhan luka pada kelinci, semakin tinggi konsentrasi sediaan salep maka semakin cepat penyembuhan luka, karena kandungan metabolit sekunder yang terkandung dalam ekstrak juga semakin banyak. Flavonoid memiliki sifat antioksidan dengan mengurangi *Reactive Oxygen Spesies* (ROS) yang berlebihan dan dapat meningkatkan konstruksi luka dengan sifat antibakteri dan astringennya.

Berdasarkan penelitian oleh Rivai *et al.*, (2013) kadar fenol pada ekstrak etanol daun keji beling yaitu 0,773%, kadar tanin sebesar 1,319%, kadar flavonoid sebesar 1,333% dan kadar alkaloid 0,643%. Sehingga flavonoid memiliki efek penyembuhan luka lebih besar dibanding metabolit sekunder lainnya. Namun pada 3 variasi kelompok perlakuan dengan menggunakan kombinasi madu kelulut didapatkan hasil penyusutan luka paling kecil. Hasil penelitian ini tidak sejalan dengan penelitian Marimuthu *et al.*, (2023), yang menyebutkan bahwa madu kelulut juga memiliki kandungan flavonoid yang tinggi dan terbukti ampuh menangkal radikal bebas, serta mengandung asam

askorbat yaitu antioksidan kuat yang membantu melindungi sel dari kerusakan. Hal ini dapat disebabkan adanya sifat antagonis dari kandungan madu kelulut dengan senyawa pada ekstrak daun binahong dan daun keji beling yang menyebabkan turunnya efektivitas dari kombinasi tersebut. Efek antagonistik pada interaksi kimia terjadi ketika dua atau lebih bahan kimia bergabung untuk menghasilkan bahan kimia dengan efek total yang lebih kecil dari jumlah efek masing-masing bahan kimia (Friedl, 2023).

Hasil data yang diperoleh dari pengukuran diameter luka pada hari ke- 0, 5, 10, dan 15 dianalisis dengan SPSS versi 25 dengan menggunakan uji *kolmogorov-smirnov* untuk mengetahui data berdistribusi normal. Setelah data dianalisis didapatkan kesimpulan data terdistribusi normal karena nilai  $p > 0,05$ , sehingga memenuhi syarat uji *One Way Anova* didapatkan nilai  $p < 0,05$  yaitu 0,000 yang artinya data tersebut memiliki perbedaan yang bermakna pada setiap kelompok perlakuan dan dilanjutkan dengan uji *Duncan's Multiple Range Test* (DMRT). Sehingga hasil yang didapatkan dari uji *Duncan's* yaitu untuk kontrol positif memiliki perbedaan yang tidak signifikan dengan kombinasi ekstrak daun binahong dan daun keji beling pada hasil uji *Duncan's* yang berarti pada pemberian kombinasi ekstrak daun binahong dan daun keji beling memiliki efektivitas penyembuhan luka yang hampir sama dengan kontrol positif. Untuk pemberian kombinasi ekstrak daun binahong dan madu kelulut dan pemberian kombinasi ekstrak daun keji beling dan madu kelulut memiliki perbedaan yang tidak signifikan yang artinya memiliki efektivitas yang sama dalam penyembuhan luka diabetes. Sedangkan pada pemberian kombinasi ekstrak daun binahong, daun keji beling dan madu kelulut berbeda signifikan dengan kontrol negatif yang artinya pemberian kombinasi ekstrak daun binahong, daun keji beling dan madu kelulut memiliki efektivitas penyembuhan luka yang sedikit lebih baik dari kontrol negatif.

## SIMPULAN

Berdasarkan data tersebut dapat disimpulkan bahwa pemberian perlakuan memiliki efektivitas penyembuhan luka diabetes, dimana pada pemberian kombinasi ekstrak daun binahong dan madu kelulut, kombinasi ekstrak daun keji beling dan madu kelulut

memiliki efek penyembuhan yang sama antara satu dengan yang lain. Efek penyembuhan luka diabetes yang hampir sama dengan kontrol positif yaitu pemberian kombinasi ekstrak daun binahong dan daun keji beling.

## REFERENSI

- Azizah, L. N., Mashuri, & Abidin, Z. (2021). Study of the use of Binahong ( *Anredera cordifolia* ) herbal as complementary treatment wounds in the Tenger Tribe Study of the use of Binahong ( *Anredera cordifolia* ) herbal as complementary treatment wounds in the Tenger Tribe. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*, 1038((2022) 012065). <https://doi.org/10.1088/1755-1315/1038/1/012065>
- Bingga, I. A. (2021). Kaitan Kualitas Tidur Dengan Diabetes Melitus Tipe 2. *Jurnal Medika Hutama*, 02, 1047–1052
- Eriadi, A., Arifin, H., Rizal, Z., & Barmitoni. (2015). The Effect of Ethanol Extract of Binahong (*Anredera cordifolia* (Tenore) Steen) Leaves on Science Wound Healing in White Male Rats. *Jurnal Farmasi Higea*, 7(2), 162–173.
- Friedl, E. (2023). *Chemical Reactions and The Different Types of Chemical Interactions*. <https://study.com/learn/lesson/synergistic-antagonistic-additiveeffects-chemical-reactions.html>
- Fuadi, A., & Yanto, A. (2022). Penggunaan Madu Dalam Perawatan Luka Kronis Diabetes Mellitus. *Ners Muda*, 3(1), 1–9.
- Hasanah, A. (2017). Efek Jus Bawang Bombay (*Allium Cepa* Linn.) Terhadap Motilitas Spermatozoa Mencit Yang Diinduksi Streptozotocin (Stz). *Saintika Medika*, 11(2), 92. <https://doi.org/10.22219/sm.v11i2.4203>
- Indarto, I., Narulita, W., Anggoro, B. S., & Novitasari, A. (2019). Aktivitas Antibakteri Ekstrak Daun Binahong Terhadap *Propionibacterium Acnes*. *Biosfer: Jurnal Tadris Biologi*, 10(1), 67–78. <https://doi.org/10.24042/biosfer.v10i1.4102>
- Song, H., Jeong, D., & Lee, M. (2021). Bioactivity-Guided Extract Optimization of *Osmanthus fragrans* of Phillyrin. *Plants*, 10(8), 1545.
- Istiyani, Mita, N., & Masruhim, M. A. (2016). Uji Potensi Hemostasis Ekstrak Etanol Daun Keji Beling (*Strobilanthes crispus*) Pada Mencit (*Mus musculus*). *Proceeding of Mulawarman Pharmaceuticals Conferences*, 3(April 2016), 234–242. <https://doi.org/10.25026/mpc.v3i2.113>
- Marimuthu, P., Makhtar, A., Rashid, N. A., Aizah, N., Faheem, N., & Haseeb, A. (2023). Comparative Study Between Malaysian Stingless Bee Kelulut Honey And Medical-Grade Manuka Honey In The Treatment Of Diabetic Foot Ulcer. *BioGecko*, 12(3), 2230–5807.
- Ningsih, A., Darwis, I., & Graharti, R. (2019). Terapi Madu Pada Penderita Ulkus Diabetikum. *Medula*, 9(1), 192–197.
- Punthakee, Z., Goldenberg, R., & Katz, P. (2018). Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes, Prediabetes and Metabolic Syndrome. *Canadian Journal of Diabetes*, 42, S10–S15. <https://doi.org/10.1016/j.cjcd.2017.10.003>
- Rivai, H., Apriyeni, M. Q., & Misfadhila, S. (2013). Analisis Kualitatif dan Kuantitatif dari Ekstrak Heksan, Aseton, Etanol Dan Air Dari Daun Keji Beling. *March*, 1–14. <https://doi.org/10.13140/RG.2.2.20451.60963>
- Vaustina, H., Amat, A. L. S., & Sasputra, I. N. (2019). Perbandingan efektifitas ekstrak pegagan (*Centella asiatica* ( L.) urban) dengan salep gentamisin terhadap penyembuhan luka insisi tikus putih Sparague dawley Sprague dawley. *Cendana Medical Journal*, 18(3), 472–478.
- Virdayastuti, A. (2022). Uji Efektivitas Sediaan Salep Ekstrak Daun Keji Beling (*Strobilanthes crispus*) Terhadap Penyembuhan Luka Pada Kelinci (*Oryctolagus cuniculus*). In *Science* (Vol. 7, Issue 1).