e-ISSN 2615-0441 | p-ISSN 2527-9548

Efektivitas Gel Ekstrak Biji Putat Air *[Barringtonia racemose (L) Spreng]* terhadap Penyembuhan Luka Diabetik di Perawatan Luka Asri Medan

Nur Asnah Sitohang[1*], Effendy De Lux Putra[2]

[1] Fakultas Keperawatan, Universitas Sumatera Utara, Indonesia, 20155
[2] Fakultas Farmasi, Universitas Sumatera Utara, Indonesia, 20155
[1]Email: sitohangnurasnah@gmail.com*
*corresponding author

ARTICLE INFO

Article history
Received : 27-03-2022
Revised : 10-04-2022
Accepted : 17-06-2022

Keywords
Barringtonia racemosa,
Gel
Diabetic wound
Carbopol 940

ABSTRACT

Diabetes mellitus (DM) is a serious chronic disease that occurs when the pancreas does not produce enough insulin (a hormone that regulates blood sugar or glucose), or when the body cannot effectively use the insulin it produces. The basic health research report (RISKESDAS), shows that the prevalence of diabetes mellitus in Indonesia is 6.9%. North Sumatra data on the prevalence of diabetes mellitus is 1.8% or around 160 thousand people. Problems that arise in patients with DM include the emergence of DM ulcers. These diabetic ulcers or wounds usually often occur on the hands or feet of the patient. The prevalence of diabetic wounds in Indonesia is around 15%, the amputation rate is 30%, the mortality rate is 32% and diabetic wounds are the most common cause of hospitalisation at 80%. A natural material that can be used as an alternative biological therapy for wound management is putat air [Barringtonia racemosa (L). Spreng]. This plant contains many saponins that are useful as anti-inflammatory, antinociceptive and help the proliferation process by increasing collagen production. The effectiveness and convenience of using putat air (B. racemosa) seed extract on diabetic wounds is improved by formulating it into a gel dosage form with carbopol 940 as the base material. This study aims to identify the effectiveness of putat air (B.racemosa) seed gel on diabetic wound healing. The research design was quasy experiment pre post design. The number of samples was 32 people. The sampling technique was total sampling. The research was conducted at Asri Wound Clinic Medan. The instrument used for diabetic wound monitoring was Bates Jonson Assessment Tool (BWAT). Data analysis using paired t test. The results of the wound assessment of respondents for 4 times with an interval of 4 days. The 4th observation showed a decrease in score. Based on the BWAT wound healing continuum, the respondents' wound conditions were still in the wound degeneration phase. The majority of the wound area < 80cm; stage 3 depth; clear wound edges, not fused with the wound bed, GOA 2-4 cm > 50%; the edge of necrosis tissue is sticky, soft and there is black false scarring (black eschar); the amount of necrosis tissue > 50% of the wound bed; the skin colour around the wound is dark red; oedematous tissue < 4mm around the wound; granulation tissue 25 and epitalisation < 25%. The statistical test results of the difference in mean 3.782 and P value = 0.001 (<0.05), it can be concluded that there is a significant difference in the wound healing scores of respondents before and after the intervention. This study proves that the gel of putat air (B. racemosa) seed extract can be used as an alternative to diabetic wound healing, especially in the inflammatory phase as auotolysis.

1. Pendahuluan

Diabetes Melitus (DM) adalah penyakit kronis serius yang terjadi karena pankreas tidak menghasilkan cukup insulin (hormon yang mengatur gula darah atau glukosa), atau ketika tubuh tidak dapat secara efektif menggunakan insulin yang dihasilkannya. Diabetes

adalah masalah kesehatan masyarakat yang penting,menjadi salah satu dari empat penyakit tidak menular prioritas yang menjadi target tindak lanjut oleh para pemimpin dunia. Jumlah kasus dan privalensi diabetes terus meningkat selama beberapa dekade terakhir. Data WHO menunjukkan bahwa angka kejadian penyakit tidak menular pada tahun 2004 yang mencapai 48,30% sedikit lebih besar dari angka kejadian penyakit menular,yaitu sebesar 47,50%. Bahkan penyakit tidak menular menjadi penyebab kematian nomor satu di dunia (63,50%) [1].

Estimasi terakhir IDF (*International Diabetes Federation*), pada tahun 2014 terdapat 387 juta orang yang hidup dengan diabetes di dunia. Pada tahun 2035 jumlah tersebut diperkirakan akan meningkat menjadi 592 juta orang. Data tersebut menempatkan posisi Indonesia di peringkat keempat negara dengan jumlah penderita diabetes terbanyak setelah Cina, India, dan Amerika Serikat. Laporan hasil Riset Kesehatan Dasar(RISKESDAS) oleh Departemen Kesehatan, menunjukan bahwa prevalensi diabetes melitus di Indonesia sebesar 6,9%. Data Sumatera Utara prevalensi penderita diabetes melitus sebanyak 1,8 % atau sekitar 160 ribu jiwa.

Masalah yang muncul pada penderita DM diantaranya yaitu adanya timbul ulkus DM. Ulkus atau luka diabetik ini biasanya sering terjadi pada bagian tangan ataupun kaki penderita. Luka dapat didefinisikan sebagai cedera atau gangguan struktur anatomi dan fungsi organ seperti kulit, jaringan subkutan, otot, tendon, saraf, pembuluh darah, dan bahkan ke tulang [2]. Luka diabetik adalah salah satu bentuk komplikasi kronik DM berupa luka terbuka pada permukaan kulit yang dapat disertai adanya kematian jaringan. Luka diabetik merupakan luka terbuka pada permukaan kulit yang disebabkan adanya mikroangiopati sehingga terjadi vaskuler insufisiensi dan neuropati. Luka diabetik mudah berkembang menjadi infeksi karena masuknya kuman atau bakteri dan adanya gula darah yang tinggi menjadi tempat strategis untuk pertumbuhan kuman [3].

Prevalensi penderita luka diabetik di Indonesia sekitar 15% angka amputasi 30%, angka mortalitas 32% dan luka diabetik merupakan sebab perawatan rumah sakit yang terbanyak sebesar 80%. Luka diabetik mudah berkembang menjadi infeksi karena masuknya kuman atau bakteri dan adanya gula darah yang tinggi menjadi tempat strategis untuk pertumbuhan kuman [3]. Luka diabetik adalah luka kronis karena mengalami insfeksi. Luka menunjukkan reaksi yang tidak nyaman seperti kemerahan, bengkak, nyeri, dan menghasilkan lebih banyak nanah, yang secara serius mempengaruhi penyembuhan luka [4].

Penanganan luka yang tidak tepat maka proses penyembuhan luka akan semakin lama dan sepsis akan terus menyebar ke bagian lain bahkan bisa berujung dilakukannya tindakan amputasi. Lingkungan yang lembab akan memberikan dukungan pada pergerakan epitel dan memfasilitasi terjadinya penutupan luka. Teori penyembuhan luka modern menunjukkan bahwa pembalut luka yang ideal harus secara efektif menyerap eksudat berlebih dan zat beracun, menjaga keseimbangan lingkungan pertukaran air dan gas, memberikan penghalang fisik dan menciptakan lingkungan yang ideal untuk regenerasi jaringan dan penyembuhan luka [5][6]. Pemilihan balutan yang baik akan membantu mempercepat penyembuhan luka dengan memberikan lingkungan yang lembab dan kontinu [7].

Luka yang terinfeksi atau luka dengan risiko tinggi infeksi membutuhkan pembalut dengan aktivitas antibakteri [8]. Bahan alam yang dapat digunakan sebagai terapi biologis alternatif untukpenanganan luka adalah putat air [*Barringtonia racemosa*(L).Spreng]. Salah satu spesies di kerajaan *Plantae* dari *genus Barringtonia* yang diklasifikasikan di bawah keluarga *Lecythidaceae* [9]. Kandungan fitokimia tanaman ini berupa senyawa saponin, flavonoid, dan terpenoid [10][11]. Tanaman *B.racemosa* dinyatakan memiliki aktivitas antibakteri, antinociceptive, antioksidan,penghambat *alfa-glukosidase*, anti

inflamasi, anti jamur, anti*mycobacterial* / anti-*tuberkulosis*, anti artritis, antidiare dan antioksidan [9][12][13]. Saponin yang terkandung dalam tanaman dapat merangsang pertumbuhan kolagen pada penyembuhan luka, menghilangkan rasa sakit dan merangsang pembentukan sel baru [14]. Senyawa kimia lain adalah dari tanaman ini yang terdapat pada akar, daun batang pohon, kulit kayu dan buah adalah diterpenas, triterpenoid, flavonoid dan steroid [12][15].

Penggunaan tanaman herbal sebai obat luka lebih baik digunakan karena dapat menyembuhkan penyakit dengan toksisitas yang renah serta biaya lebih murah dibandingkan obat sintetis. Temuan literatur menunjukkan bahwa hampir sepertiga obat tradisional dapat digunakan untuk mengobati luka dan kelainan kulit, dibandingkan dengan hanya 1-3% obat modern sintetik. proses dapat menjadi solusi yang efektif dan menjanjikan [16]. Karena obat sintetik memiliki risiko efek samping yang tinggi, termasuk reaksi alergi dan resistensi obat, senyawa alami menjadi sangat penting dalam pengobatan alternatif penyembuhan luka [17]. Pengobatan herbal alternatif melibatkan penyembuhan luka lembab, yang tidak memerlukan pembalut jangka panjang. Beberapa herbal memiliki sifat antimikroba yang dapat membunuh bakteri dan menghindari infeksi pada luka.

Efektivitas dan kenyamanan dalam penggunaan ekstrak biji putat air pada kulit dapat ditingkatkan dengan cara diformulasikan menjadi bentuk sediaan gel. Sediaan gel secara topikal dapat meningkatkan efektivitas dan kenyamanan dalam penggunaannya yaitu mampu menghantarkan bahan obat dengan baik, mudah merata apabila dioleskan pada kulit, memberikan sensasi dingin, dan tidak menimbulkan bekas di kulit [18].

2. Metode

Tujuan penelitian ini adalah mengidentifikasi efektivitas gel biji putat air terhadap proses penyembuhan luka diabetik. Desain penelitian yang digunakan adalah *quasy eksperiment with pre post design*. Lokasi penelitian dilakukan di Klinik Perawatan Luka ASRI Medan. Populasi dalam penelitian ini adalah pasien dengan luka diabetik. Berdasarkan data rekam medik pada Klinik Asri Juli - Nopember 2021sebanyak 32 orang. Teknik pengumpulan sampel adalah *total sampling*. Jumlah sampel 30 orang. Kriteria inklusi adalah (1) penderita luka diabetik; (2) KGD terkontrol; (3) mendapat terapi DM yang sama; (4) status gizi baik; (5) bersedia menjadi responden. Kriteria eksklusi : (1) menderita komplikasi DM lain selain luka diabetik; (3) malnutrisi; (4) perokok berat; (5) mendapat terapi imunosupresi; (6) KGD tidak terkontrol; (7) lanjut usia; (8) obesitas. Teknik Pengumpulan Data Penelitian dilakukan setelah peneliti mendapat *etichal clereance* dari Komite Etik USU dan izin penelitian dari Klinik Luka Asri Medan. dan calon responden. menandatangani *informed consent* sebagai bentuk pernyataan kesediaan menjadi responden. Selanjutnya peneliti dan dibantu asisten peneliti melakukan perawatan luka kepada setiap responden selama 14 hari. Proses penyembuhan luka diobservasi dengan instrumen *Bates Jonson Assesment Tool (BWAT)*.

Tahapan yang dilakukan adalah a). Pengkajian karakteristik responden dan pengkajian luka (pre test) dan perawatan luka menggunakan gel ekstrak biji putat air (*b.racemosa*) sebagai dressing primer dan sebagai dressing sekunder menggunakan island pad, ortopedic woll (kompresi lapis 1 dan *cohesive bandage* (kompresi lapis ke 2); b). Melakukan dan pengkajian luka dan perawatan luka setiap 4 hari sampai 3 kali pengamatan berikutnya (selama 16 hari untuk setiap responden) dengan menggunakan dressing primer dan sebagai dressing sekunder menggunakan *island pad, ortopedic woll* (kompresi lapis 1 dan cohesive bandage (kompresi lapis ke 2). Analisis data adalah *pairedt test* untuk menguji pengaruh gel *B.racemosa* terhadap penyembuhan luka pada kelompok penelitian.

3. Hasil dan Diskusi

Tabel 1. Karakteristik responden (n = 32)

No	Variabel	f	%
1.	Usia		
	- 45 - 50 tahun	5	1.67

	- 51 - 55 tahun	11	34.3
	- 56 - 60 tahun	8	25.0
	- 61 - 65 tahun	7	21.8
	- 66 – 70 tahun	1	3.1
2.	Jenis kelamin		
	- Perempuan	17	53.1
	- Laki - laki	15	46.9
3.	Pendidikan		
	- SMA	5	15.6
	- S1	17	53.1
	- S2	10	31.3
4.	Penyebab luka		
	- Jatuh	3	9.4
	- Terinjak batu	2	6.3
	- Tertusuk duri, kawat, paku dan kayu	6	18.7
	- Melepuh	13	40.6
	- Tidak tahu	8	25
5.	Hb		
	- 10 gr%	3	9.3
	- 11 gr%	9	28.2
	- 12 gr%	13	40
	- 13 gr%	6	18.7
	- 14 gr%	1	3.1
6.	IMT		
	- Kurang	2	6.3
	- Normal	29	90.6
	- Obesitas	1	3.1
7.	Lama menderita DM		
	- 1-5 tahun	9	28.1
	- 6-10 tahun	17	53.2
	- 11-15 tahun	6	18.7
8.	Kadar KGD terakhir		
	- 150 - 200	5	15.6
	- 201 - 251	8	25
	- 252 - 302	12	37.6
	- 303 - 353	6	18.7
	- 356 - 406	1	3.1
9.	Riwayat merokok		
	- Ya	14	43.8
	- Tidak	18	56.2
10.	Anggota keluarga lain mengalami DM		
	- Ya	18	56.2
	- Tidak	14	43.8

Tabel 2. Skor Pengkajian Luka Responden dengan menggunakan instrumen *Bates Jonson Assesment Tool (BWAT)* (n=32)

No Responden	Skor BWAT				Rata-rata ± STD
	Rawat 1	Rawat 2	Rawat 3	Rawat 4	

1	55	54	52	51	53,00±1,826
2	50	49	49	47	48,75±1,258
3	53	51	50	49	50,75±1,708
4	53	52	51	50	51,50±1,291
5	50	50	49	47	49,00±1,414
6	51	49	48	47	48,75±1,708
7	48	47	46	44	46,25±1,708
8	52	51	50	48	50,25±1,708
9	50	49	48	46	48,25±1,708
10	49	49	48	47	48,25±0,957
11	54	53	50	49	51,50±2,380
12	52	51	49	48	50,00±1,826
13	51	50	48	46	48,75±2,217
14	50	49	47	45	47,75±2,217
15	52	51	49	47	49,75±2,217
16	51	50	49	48	49,50±1,291
17	52	50	49	47	49,50±2,082
18	55	53	50	48	51,50±3,109
19	45	44	43	42	43,50±1,291
20	50	49	48	47	48,50±1,291
21	47	46	45	46	46,00±0,816
22	51	50	49	48	49,50±1,291
23	52	51	49	48	50,00±1,826
24	53	52	50	48	50,75±2,217
25	46	45	44	43	44,50±1,291
26	48	47	46	45	46,50±1,291
27	46	45	43	43	44,25±1,500
28	49	48	46	45	47,00±1,826
29	50	50	49	47	49,00±1,414
30	52	51	50	48	50,25±1,708
31	50	49	47	46	48,00±1,826
32	49	48	47	45	47,25±1,708

Berdasarkan tabel 2 diperoleh data hasil pengkajian luka responden selama 4 kali pengamatan menggunakan instrumen BWAT terlihat ada penurunan skor pada pengamatan ke 4. Berdasarkan kontinum penyembuhan luka BWAT kondisi luka responden masih berada pada fase wound degeneration. Mayoritas luas luka < 80cm; kedalaman stage 3;tepi luka jelas, tidak menyatu denngan dsar luka, GOA 2-4 cm > 50%; tepi jaringan nekrosis lengket, lembut dan ada jaringan parut palsu berwarna hitam (black eschar); jumlah jaringan nekrosis > 50% dari dasar luka; warna kulit sekitar luka merah gelap; jaringan yang edema < 4mm disekitar luka; jaringan granulasi 25 dan epitalisasi < 25%.

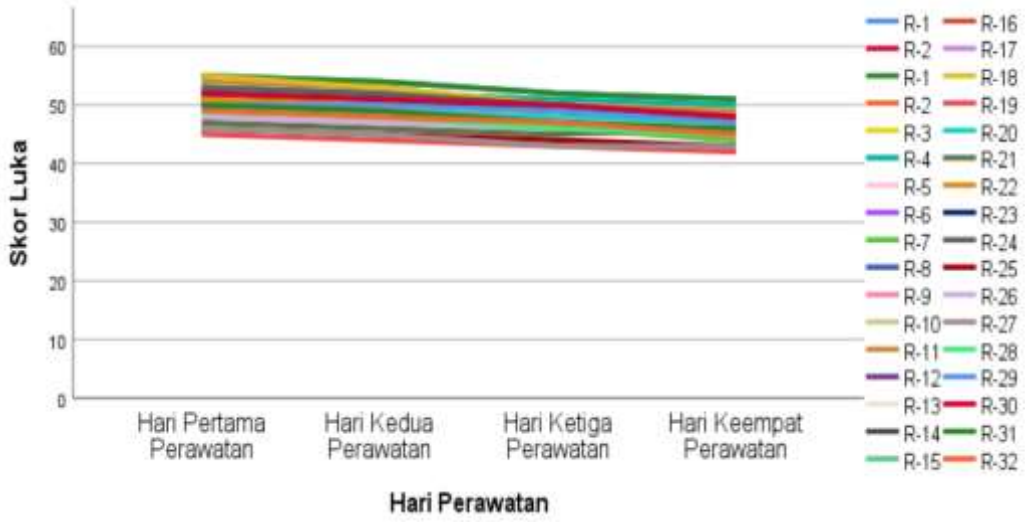
Tabel 3. Rata – rata skor penyembuhan luka berdasarkan hari rawatan

Perawatan	Rata-rata	STD	Rata-rata±STD
Perawatan pertama	50,50	2,476	50,50±2,476
Perawatan kedua	49,47	2,369	49,47±2,369
Perawatan ketiga	48,06	2,184	48,06±2,184
Perawatan keempat	46,72	2,004	46,72±2,004
Total	48,69	2,658	48,69±2,658

Berdasarkan tabel 3. diperoleh data rata skor penyembuhan luka responden pada hari rawatan 1 adalah 50,50 dengan rata – rata ± STD = 50,50±2,476. Rata – rata skor penyembuhan luka

pada perawatan keempat 46,72 dan rata – rata ±STD 46,72±2,004

TIME SERIES BERDASARKAN MASING-MASING RESPONDEN



Gambar 1. Grafik time series penyembuhan luka masing-masing responden selama 4 kali perawatan.

Tabel 4. Efektivitas gel ekstrak biji B.racemosa terhadap penyembuhan luka diabetik (n=32)

Variabel	Mean	SD	Beda mean	95% CI	Nilai P
Skor BWAT Pre Post	50.50 46.72	2.467 2.004	3.782	3.385 4.178	0.001

Berdasarkan tabel 4 diperoleh data rata – rata skor pengkajian luka responden sebelum intervensi 50.50 dan setelah intervensi 46.72 Berdasarkan uji statistik diperoleh beda mean 3.782 dan nilai P = 0.001. Maka dapat disimpulkan ada perbedaan yang signifikan skor penyembuhan luka responden sebelum dan setelah intervensi

Diabetes Melitus (DM) merupakan penyakit kronis yang ditandai dengan hiperglikemia dan intoleransi glukosa yang terjadi karena kelenjar pankreas tidak dapat memproduksi insulin secara adekuat yang atau karena tubuh tidak dapat menggunakan insulin yang diproduksi secara efektif atau kedua-duanya [19]. Penderita DM dapat mengalami komplikasi pada semua tingkat sel dan semua tingkatan anatomik.

Manifestasi komplikasi kronik dapat terjadi pada tingkat mikrovaskular (retinopati diabetik, nefropati diabetik, neuropati diabetik, dan kardiomiopati) maupun makrovaskular (stroke, penyakit jantung koroner, *peripheral vascular disease*).[2,3] Komplikasi lain dari DM dapat berupa kerentanan berlebih terhadap infeksi akibat mudahnya terjadi infeksi saluran kemih, tuberkulosis paru, dan infeksi kaki, yang kemudian dapat berkembang menjadi ulkus atau gangren diabetik [20].

Masalah pada kaki diabetik misalnya ulserasi, infeksi dan gangren.

Perawatan rutin kaki diabetik adalah segala bentuk kelainan yang terjadi pada kaki yang disebabkan oleh diabetes mellitus. Faktor utama yang mempengaruhi terbentuknya kaki diabetik merupakan kombinasi neuropati otonom dan neuropati somatik, insufisiensi vaskuler, serta infeksi. Hasil penelitian diperoleh data penyebab luka mayoritas melepuh (40.6%), tertusuk kawat,paku dan kayu (18,7%), tidak tahu (25%) dan kena batu (6.3%). Luka kaki diabetik umumnya disebabkan oleh trauma kecil yang tidak dirasakan oleh penderita. Hal ini menyebabkan transmisi infeksi terus terjadi dan angka kecacatan semakin tinggi. Etiologi yang menyebabkan ulkus/gangren diabetik meliputi neuropati, penyakit arterial, tekanan dan deformitas kaki. Neuropati disebabkan karena peningkatan kadar gula darah yang lama sehingga menyebabkan kelainan vaskuler dan metabolik. Penderita diabetes mempunyai kemungkinan besar menderita atherosclerosis, terjadi penebalan membrane basalis kapiler, hialinosis arteriolar, dan proliferasi endotel [21]. Patogenesis ulkus DM berupa hilangnya sensasi pada kaki akan menyebabkan tekanan yang berulang, injuri dan fraktur, kelainan struktur kaki, tekanan yang terus menerus dan pada akhirnya terjadi kerusakan jaringan lunak [22].

Hasil penelitian menunjukkan rata – rata KGD responden adalah 265gr%. Pengendalian gula darah responden tidak terkontrol mengakibatkan mengalami komplikasi yaitu terdapat luka di bagian kaki yang tidak sembuh dan bertambah berat. Gejala neuropati menyebabkan hilang atau berkurangnya rasa nyeri dikaki, sehingga apabila penderita mendapat trauma akan sedikit atau tidak merasakan nyeri sehingga mendapatkan luka pada kaki. Hiperglikemia menghasilkan aktivasi jalur poliol, glikosilasi nonenzimatik, dan pembentukan produk akhir glikasi lanjut (AGEs), jalur protein kinase C diasilgliserol-(DAG), dan aktivitas jalur heksosamin yang berlebihan (Luong, 2012; Panda, 2010). Semua 4 jalur mekanistik akan menyebabkan produksi berlebih mitokondria spesies oksigen reaktif (ROS). ROS diketahui meningkatkan disfungsi seluler, sehingga menyebabkan kerusakan sintesis asam deoksiribonukleat, lipid, dan asam amino oksidasi, dan inaktivasi enzim yang terlibat dalam fungsi metabolisme. Selain itu, hiperglikemia juga menyebabkan aktivasi respon inflamasi melalui aktivasi faktor nuklir kappa-light-chain-enhancer sel B teraktivasi [23][24].

4. Kesimpulan

Luka diabetik terus menjadi beban yang signifikan bagi penderita diabetes, pengasuh, dan sistem perawatan kesehatan. Obat-obatan tradisional telah digunakan untuk pengobatan diabetes dan ulkus diabetik dengan kemanjuran klinis yang terbukti. Efektivitas dikaitkan dengan normalisasi kontrol glikemik pada diabetes. Manajemen kadar glukosa darah yang tepat adalah faktor kunci untuk menyembuhkan ulkus diabetik. Kehadiran senyawa flavonoid, triterpenoid, saponin dalam biji *B.racemosa* diduga terlibat dalam 4 fase penyembuhan luka, karena sifat antioksidan, antiinflamasi, dan antibakteri yang luar biasa. Penelitan telah membuktikan bahwa gel ekstrak biji *B.racemosa* efektif terhadap penyembuhan luka diabetik oleh karena itu gel ini dapat digunakan sebagai alternatif penyembuhan luka diabetik.

5. Ucapan Terima Kasih

Penelitian ini dibiayai oleh NON PNBP USU dengan surat perjanjian Nomor: 381/UN5.2.3.1/PPM/SPP-TALENTA USU/2021 untuk itu peneliti mengucapkan terima kasih

kepada bapak Rektor USU.

Referensi

[1] World Health Organization. (2011) Diabetes mellitus. World HealthOrganization.
[2] Cristina. A., Gonzalez. D.O. 2016. Wound Healing- A literature review. An Bras Dermatol, 191(5) 614-620.
[3] Damsir.,Mattalatta., Muzakkir., Irnayanti,R. 2018. Analisis Manajemen Perawatan Luka Pada Kasus Luka Diabetik di Instalasi Gawat Darurat (IGD) Rumah Sakit Arifin Nu‟mang Kabupaten Sidrap. *Jurnal Kesehatan,* 1(2). 116- 124.
[4] Abdelwahab SI, Mohan S, Mohamed Elhassan M, et all. Antiapoptotic and antioxidant properties of *Orthosiphon stamineus* Benth (Cat's whiskers): intervention in the Bcl-2-mediated apoptotic pathway. *Evid Based Complement Altern Med*. 2011;2011(13):156765. doi:10.1155/2011/156765
[5] Boulton AJM. The pathway to ulceration: aetiopathogenesis. Dalam: Boulton AJM, Cavanagh PR, Rayman G, editor. The footand diabetes. Edisi ke-4. Chichester: John Wiley & Sons; 2006. hlm. 51-67 .
[6] Ekmektzoglou KA, Zografos GC. A concomitant review of the effects of diabetes mellitus and hypothyroidism in woundhealing. *World J Gastroenterol WJG*. 2006;12(17):2721-2729. doi: 10.3748/wjg.v12.i17.2721
[7] M.H. Cavanagh, R.E. Burrell, P.L. Nadworny, Evaluating antimicrobial efficacy of new commercially available silver dressings, Int, Wound J. 7 (2010) 394–405, https://doi.org/10.1111/j.1742-481X.2010.00705.x.
[8] Agra LC, Ferro JNS, Barbosa FT, Barreto E. Triterpeneswith healing activity: a systematic review. *J Dermatolog Treat*. 2015;26(5):465-470. doi:10.3109/09546634.2015.1021663
[9] Osman. N.I., Norrijah. J.S., Awal. A. 2015. Pharmacological activities of barringtonia racemosa L. (putat), a tropical medicinal plant species. Journal Pharmaceutical Science and research. Vol. 7(4). 185-188.
[10] Ojewele. J.A.O., Nundkumar.N. 2004. Redalyc molluscicidal cercariacidal, larvicidal and antiplasmodial properties of *barringtonia racemosa* fruit and seed extracts.
[11] Musman, M. 2010. Toxicity of Barringtonia racemosa (L) kernel extract on Pomecea canaliculata (Ampullariidae). Tropical Life Sciences Research, 21 (2) :41-50
[12] Khong. K.W., Junit.S.,Aminudin.n., Ismail.A., Aziz.A.A., 2012. Antioxidant activities and polyphenol from the shoots of Barringtonia racemosa (L). Spreng in a polar to apolar medium system. Food Chemistery.134 (2012).324-332
[13] Patil, K. R., Patil, C. R. 2016. Journal of Traditional and Complementary Medicine Anti-inflammatory activity of bartogenic acid containing fraction of fruits of Barringtonia racemosa Roxb . in acute and chronic animal models of inflammation. *Journal of Traditional Chinese Medical Sciences*, 4–11.
[14] Igbinosa. O.O., Igbinosa. E.O., Aiyegoro. O.A. 2009. Antimicrobial activity and phitochemical screening of stem bark extract of Jatropha eurcof (Linn). Afr. J. Pharm. Pharmaceutical. 3. (2) 58-62
[15] Deraniyagala. S.A., Ratnasoonya. W.D., & Goonasekaya. C. L. 2003. Antinociceptive effect and toxicological study of the aqueous bark extractof barringtonia racemosa on rats. Journal Ethnopharmacology. 86. 21- 26.

[16] Abu-Al-Basal MA. Healing potential of *Rosmarinus officinalis* L. on full- thickness excision cutaneous wounds in alloxan-induced-diabetic BALB/c mice. *J Ethnopharmacol* 2010; 131: 443–450.

[17] Sun, M.-L.; Zhao, F.; Chen, X.-L.; Zhang, X.-Y.; Zhang, Y.-Z.; Song, X.-Y.; Sun, C.-Y.; Yang, J. Promotion of wound healing and prevention of frostbite injury in rat skin by exopolysaccharide from the arctic marine bacterium *Polaribacter* sp. SM1127. *Mar. Drugs* 2020, *18*, 48.

[18] Madan, J., Singh, R. 2010. Formulation and Evaluation of Aloevera Topical Gels. Int.J.Ph.Sci. 2 (2).551-555.

[19] Abrigo. M., McArthur.S.l., Kingshot.P. 2014. Electrospun Nanofibers as dressing for chronic wound care: advances, challengs and future prospects. PubMed, ncbi. 14(6):772-92 Macromolecular bioscience. https:doi.org/10.1002/mabi.201300561

[20] PERKENI. Konsensus pengelolaan dan pencegahan diabetes melitus tipe-2 diIndonesia. Jakarta: Perkumpulan Endokrinologi Indonesia; 2015.

[21] Frykberg RG. Diabetic foot ulcer: pathogenesis and management. Am Fam Physician. 2002;66(9):1655-62.

[22] Amstrong DG, Lavery LA. Diabetic foot ulcer: prevention, diagnosis and classification. Am Fam Physician. 2008;57(6):1337-8. Broughton. G., Janis. J.E., Attinger .C.E., 2006. The Basic Science of Wound Healing. *Plast Reconstructi Surgery*, 117(7S) : 12S-34S.

[23] Giacco F, Brownlee M. Mechanisms of hyperglycemic damage in diabetes. In: *Atlas of Diabetes*. Springer; 2012:217-231.

[24] D'Souza DR, Salib MM, Bennett J, et al. Hyperglycemia regulates RUNX2 activation and cellular wound healing through the aldose reductase polyol pathway. *J Biol Chem*. 2009;284(27):17947-17955. doi:10.1074/jbc.M109.002378

[25] Alam G, Singh MP, Singh A. Wound healing potential of some medicinal plants. *Int J Pharm Sci Rev Res*. 2011;9:136-145.

[26] Allen. L.V. 2002. The art science and technology of Pharmaceutical Compounding,304.309.310.*American PharmaceuticalAssociation*,Washington. D.C

[27] Chen YS, Lee SM, Lin YJ, Chiang SH, Lin CC. Effects of danshensu and salvianolic acid B from *Salvia miltiorrhiza* Bunge (Lamiaceae) on cell proliferation and collagen and melanin production. *Molecules*. 2014;19(2):2029-2041. doi:10.3390/mole cules19022029

[28] Depkes 2014. Farmakope Indonesia. Edisi V. Kementerian Kesehatan Indonesia RI.Jakarta

[29] Fernando ME, Seneviratne RM, Cunningham M, et al. Intensive versus conventional glycaemic control for treating diabetic foot ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(10).

[30] Geethalakshmi R, Sakravarthi C, Kritika T, Arul Kirubakaran M, Sarada DVL. Evaluation of antioxidant and wound healing potentials of *Sphaeranthus amaranthoides* Burm. *Biomed Res Int*. 2013;2013(4):1-7. doi:10.1155/2013/607109

[31] G. Goldberg,S.R, Diegelmann, R. F. 2017. Basic Science of Wound Healing. Critical Limb Ischemia, 131-13

[32] G.P. Barbosa, H.S. Debone, P. Severino, E.B. Souto, C.F. Silva, Design and characterization of chitosan/zeolite composite films — effect of zeolite type and zeolite dose on the film properties, Mater. Sci. Eng. C 60 (2016) 246–254. doi:htt ps://doi.org/10.1016/j.msec.2015.11.034.