

Perbedaan Pengaruh Pemberian Topikal Ekstrak Daun Bakau (*Bruguiera Gymnorrhiza*) dan Gel Bioplacenton Pada Makroskopis Kulit Tikus Putih Jantan (*Rattus Norvegicus*) Galur *Sprague Dawley* Dengan Luka Sayat

Salsabila Nadhifa Akib¹, Evi Kurniawaty²

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

²Bagian Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

Abstrak

Luka adalah hilangnya kontinuitas struktur anatomi jaringan tubuh yang dapat disebabkan proses patologis dari dalam atau luar tubuh. Proses penyembuhan luka terdiri dari empat tahap yaitu hemostasis, inflamasi, proliferasi, dan maturasi. Tanaman bakau jenis *Bruguiera gymnorrhiza* adalah salah satu jenis bakau yang kaya akan kandungan senyawa bioaktifnya. Ekstrak daun bakau *Bruguiera gymnorrhiza* memiliki senyawa bioaktif yang dapat bekerja sebagai antibakteri, antiinflamasi, analgetik dan agen proliferasi sehingga mempengaruhi proses penyembuhan luka. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental murni dengan *post test only control group design*. Sampel terdiri dari 30 ekor tikus terbagi menjadi 3 kelompok intervensi. K-: aquades 0,2 cc topikal, K+: gel bioplacenton 0,2 cc topikal, P1: ekstrak daun *Bruguiera gymnorrhiza* 80% 0,2 cc topikal dengan observasi selama 14 hari. Data hasil pengamatan dicatat dalam lembar observasi dan dianalisis statistik. Hasil penelitian didapatkan topikal ekstrak daun *Bruguiera gymnorrhiza* 80% mempengaruhi makroskopis penyembuhan luka berupa penurunan ukuran panjang luka menjadi sebesar 0,17 cm pada hari ke-14 tetapi uji *Kruskal-wallis* menunjukkan tidak adanya perbedaan signifikan makroskopis penyembuhan luka ($p > 0,05$) antara K-, K+, dan P1. Topikal ekstrak daun *Bruguiera gymnorrhiza* 80% mempengaruhi makroskopis penyembuhan luka berupa penurunan panjang luka sayat tetapi tidak terdapat perbedaan signifikan pada makroskopis penyembuhan luka antara K-, K+, dan P1 pada dosis 0,2 cc / hari.

Kata kunci: *Bruguiera gymnorrhiza*, penyembuhan luka, senyawa bioaktif

Differences In Effects Of Topical Administration Of Mangrove Leaves (*Bruguiera Gymnorrhiza*) And Bioplacenton Gel On The Macroscopic Skin Of Male White Rats (*Rattus Norvegicus*) *Sprague Dawley* Strain With Incision Wound

Abstract

Wound is loss of continuity from tissue's anatomical structure which can be caused by pathological process from within or outside body. Wound healing process consists of four stages, namely haemostasis, inflammation, proliferation, and maturation. *Bruguiera gymnorrhiza* mangrove plant is a type of mangrove that is rich in bioactive compounds. *Bruguiera gymnorrhiza* leaf extract has bioactive compounds that can work as antibacterial, anti-inflammatory, analgesic and proliferative agents which affect wound healing process. This research is pure experimental with post test only control group design. Sample consisted of 30 rats divided into 3 groups. K-: 0,2 cc topical aquades, K +: 0,2 cc topical bioplacenton gel, P1: *Bruguiera gymnorrhiza* leaf extract 80% in 14 days of observation. Observation data were recorded in observation sheet and analyzed statistically. The results showed that topical extract of *Bruguiera gymnorrhiza* leaves 80% affected macroscopic wound healing in form of wound length's reduction to 0.17 cm on 14th day but *Kruskal-wallis* test showed no significant macroscopic difference in wound healing ($p > 0.05$) between K-, K +, and P1. Topical extract of *Bruguiera gymnorrhiza* leaves 80% affected macroscopic wound healing in form of wound length's reduction but there was no significant difference in incision wound healing macroscopically between K-, K +, and P1 at dose 0.2 cc / day.

Keywords: Bioactive compounds, *Bruguiera gymnorrhiza*, wound healing

Korespondensi: Salsabila Nadhifa Akib, alamat Jl. Way Umpu, Kecamatan Enggal, HP 089611336502, e-mail salsabilanadhifa0102@gmail.com

Pendahuluan

Luka adalah hilangnya kontinuitas struktur anatomi jaringan tubuh mulai dari lapisan superfisial yaitu lapisan epitel kulit sampai dengan lapisan yang lebih dalam seperti jaringan subkutis, lemak otot, tulang, tendon, pembuluh darah dan saraf yang dapat disebabkan proses patologis dari dalam atau luar tubuh.^{1,2} Berdasarkan ilmu luka, terdapat dua jenis luka yaitu luka akibat trauma tumpul dan luka akibat trauma tajam. Luka akibat trauma tumpul terbagi menjadi tiga yaitu luka lecet (*Vulnus abrasio*), luka memar (*Vulnus contusio*), dan luka robek (*Vulnus laceratum*). Luka akibat trauma tajam terbagi menjadi luka bacok (*Vulnus caesum*), luka iris (*Vulnus scissum*), dan luka tusuk (*Vulnus punctum*).¹

Tubuh memiliki mekanisme untuk mengembalikan komponen-komponen jaringan yang rusak dengan membentuk struktur baru dan fungsional akibat luka melalui proses penyembuhan luka. Proses penyembuhan luka terdiri dari empat tahap yaitu hemostasis, inflamasi, proliferasi, dan maturasi.³ Tahap hemostasis dimulai setelah terjadi luka. Tubuh merespon luka dengan aktivasi, adhesi, serta agregasi trombosit di daerah luka.^{2,4} Agregasi trombosit akan membentuk massa (*clotting*) dan menyebabkan vasokonstriksi pembuluh darah. Massa tersebut akan mengisi cekungan luka membentuk matriks provisional yang menstimulasi migrasi sel-sel radang pada fase inflamasi.² Tahap inflamasi ditandai dengan kehadiran leukosit di daerah luka akan memicu respon inflamasi yaitu tumor, kalor,

Metode

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental murni dengan desain penelitian *post test only control group design*. Penelitian ini dilaksanakan di Fakultas Kedokteran (FK) dan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan (FMIPA) Universitas Lampung yang berlangsung dari November – Desember 2020. Populasi yang digunakan pada penelitian ini adalah 30 ekor tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* yang terbagi menjadi 3 kelompok termasuk *drop out* sebanyak 10%. Besar sampel pada penelitian ini ditentukan dengan rumus Federer sehingga didapatkan hasil setiap kelompok terdiri dari 9 ekor tikus dan 1 ekor tikus cadangan. Sampel dipilih secara acak dan

rubor, dolor, dan *functio laesa*.^{2, 5} Tahap proliferasi terdiri dari 3 komponen utama yaitu neoangiogenesis, fibroblas, dan re-epitelisasi dengan tujuan menutup jaringan luka. Tahap maturasi ditandai dengan remodeling kolagen yaitu kolagen tipe III mengalami degradasi dan digantikan oleh kolagen tipe I.⁵

Tanaman bakau jenis *Bruguiera gymnorrhiza* adalah salah satu jenis bakau yang kaya akan kandungan senyawa bioaktifnya. Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, senyawa bioaktif pada ekstrak daun bakau *Bruguiera gymnorrhiza* dengan pelarut etanol ditemukan senyawa flavonoid, tanin, fenol hidrokuinon, saponin, steroid, dan triterpenoid.⁶ Flavonoid, tanin, dan fenol hidrokuinon merupakan senyawa fenolik yang berfungsi sebagai antimikroba. Flavonoid juga memiliki fungsi sebagai agen proliferasi, antiinflamasi non steroid dan analgetik. Senyawa steroid memiliki fungsi sebagai antibakteri serta antiinflamasi, sedangkan saponin dan triterpenoid memiliki fungsi sebagai antiinflamasi.^{6,7,8,9,10} Kandungan senyawa bioaktif pada ekstrak daun *Bruguiera gymnorrhiza* dapat mempengaruhi proses penyembuhan luka pada tahap inflamasi dan proliferasi. Ekstrak daun bakau *Bruguiera gymnorrhiza* dengan potensinya sebagai agen antimikroba, antiinflamasi, agen proliferasi dan analgetik maka peneliti ingin mengetahui apakah ekstrak daun bakau *Bruguiera gymnorrhiza* dapat dimanfaatkan sebagai pengobatan luka sayat dan perbedaan pengaruhnya dengan pemberian gel bioplacenton yang dilihat secara makroskopis

memenuhi kriteria inklusi serta eksklusi. Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah secara visual tampak sehat ditandai dengan bulu tidak rontok, tidak kusam, dan aktif bergerak. usia 2 – 3 bulan, dan berat badan 150 – 250 gram sedangkan kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah berat badan hewan coba menurun > 10% setelah masa adaptasi di *animal house* dan mati selama masa perlakuan.

Kelompok intervensi terdiri dari kelompok kontrol negatif (K-), kelompok kontrol positif (K+), dan kelompok perlakuan 1 (P1). K- adalah kelompok yang diberikan aquades sebanyak 0,2 cc secara topikal pada luka sayat, 1 kali per hari. K+ adalah kelompok yang diberikan gel bioplacenton sebanyak 0,2 cc secara topikal pada

luka sayat, 1 kali per hari. P1 adalah kelompok yang diberikan ekstrak daun bakau *Bruguiera gymnorrhiza* 80% sebanyak 0,2 cc secara topikal pada luka sayat, 1 kali per hari.

Prosedur pada penelitian ini terdiri dari tiga tahap yaitu tahap persiapan, tahap pelaksanaan, dan tahap pengamatan. Tahap persiapan terdiri dari aklimatisasi hewan coba dan persiapan alat serta bahan. Aklimatisasi hewan coba dilaksanakan selama 14 hari di *animal house* Fakultas Kedokteran Universitas Lampung sebelum diintervensi. Alat yang digunakan dalam penelitian adalah *handscoen*, masker, gunting, pisau, *blander*, timbangan analitik, *rotary evaporator*, silet cukur, silet *gold*, kamera, pipet tetes, penggaris, kandang, kertas label, sekam kandang tikus, penangas air, gelas ukur pengaduk, kapas alkohol, dan alat tulis. Bahan yang digunakan dalam penelitian adalah daun bakau *Bruguiera gymnorrhiza*, gel bioplacenton, aquades, tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley*, etanol 96%, alkohol 70%, pakan tikus, dan air mineral.

Tahap pelaksanaan terdiri dari pembuatan ekstrak daun *Bruguiera gymnorrhiza* 80%, pembuatan luka sayat pada punggung tikus sepanjang 2 cm dan kedalaman 2 mm yang telah dicukur bulunya dengan diameter 4 cm yang kemudian diberikan anestesi lidocaine secara topikal, dan intervensi serta observasi pada K-, K+, dan P1 dalam 14 hari. Tahap pengamatan merupakan kegiatan pengamatan dan penilaian makroskopis luka sayat pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* dilakukan pada hari ke-1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, dan 14 di *animal house* Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. Hasil pengamatan berupa pengukuran panjang luka sayat dengan penggaris kemudian dicatat dalam lembar observasi untuk dilakukan analisis data. Analisis data penelitian ini dilakukan dengan uji normalitas *Shapiro-wilk*, uji homogenitas *Levenne*, dan uji non parametrik *Kruskal-wallis*.¹¹

Hasil

Data pengukuran panjang luka sayat pada setiap kelompok diperoleh dengan menggunakan penggaris pada hari ke-1, 3, 5, 7, 9, 11, 13 dan 14. Data rata-rata panjang luka sayat setiap kelompok kemudian disajikan dalam bentuk tabel sebagai berikut.

Tabel 1. Rata-rata Panjang Luka Sayat

	Rata-rata panjang luka (cm) pada hari ke:							
	1	3	5	7	9	11	13	14
K-	2	1,56	1,38	1,19	0,77	0,63	0,59	0,53
K+	1,88	1,64	1,27	1,1	0,93	0,66	0,52	0,43
P1	2	1,78	1,52	1,14	0,78	0,43	0,21	0,17

Data panjang luka sayat pada hari ke-14 yang telah diperoleh kemudian dianalisis secara statistik.

Tabel 2. Uji Homogenitas dan Uji Normalitas

Kelompok Intervensi	Uji Normalitas Shapiro-wilk	Uji Homogenitas Levenne
K-	0,034	
K+	0,011	0,266
P1	<0,001	

Tabel 3. Uji *Kruskal-wallis*

	Panjang Luka Sayat Hari ke-14
Asym. Sig.	0,330

Pembahasan

Berdasarkan pengamatan terhadap rata-rata ukuran panjang luka pada hari ke-14 didapatkan K- memiliki rata-rata sebesar 0,53 cm, K+ memiliki rata-rata sebesar 0,43 cm, dan P1 memiliki rata-rata sebesar 0,17 cm. Hasil pengamatan menunjukkan bahwa topikal ekstrak daun bakau *Bruguiera gymnorrhiza* pada konsentrasi 80% dengan dosis 0,2 cc, 1 kali sehari mempengaruhi penyembuhan luka sayat pada kulit tikus putih makroskopis dalam bentuk penurunan panjang luka. Penemuan ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa ekstrak kulit batang bakau *Bruguiera gymnorrhiza* 80% mempengaruhi makroskopis penyembuhan luka sayat pada kulit tikus dalam bentuk penurunan panjang luka dalam rerata waktu 7,6 hari.¹² Penelitian lain oleh Wahyuni menyatakan bahwa pemberian ekstrak daun bakau *Bruguiera gymnorrhiza* dapat memberikan efek penyembuhan area luka bakar.¹³

Rata-rata ukuran panjang luka pada P1 dipengaruhi oleh komponen bioaktif yang

terkandung dalam ekstrak daun *Bruguiera gymnorrhiza* dengan pelarut etanol. Uji fitokimia pada ekstrak daun *Bruguiera gymnorrhiza* dengan pelarut etanol ditemukan senyawa bioaktif berupa senyawa fenolik (flavonoid, tanin, fenol hidrokuinon), senyawa steroid, saponin, dan triterpenoid (Dia *et al.*, 2015). Senyawa fenolik dan senyawa steroid memiliki fungsi sebagai antibakteri. Senyawa fenolik (flavonoid) juga memiliki fungsi sebagai agen proliferasi, antiinflamasi non steroid, dan analgetik sedangkan steroid, saponin, dan triterpenoid berfungsi sebagai antiinflamasi.^{6,7,8,9,10}

Rata-rata ukuran panjang luka pada P1 dipengaruhi oleh komponen bioaktif yang terkandung dalam ekstrak daun *Bruguiera gymnorrhiza* dengan pelarut etanol. Uji fitokimia pada ekstrak daun *Bruguiera gymnorrhiza* dengan pelarut etanol ditemukan senyawa bioaktif berupa senyawa fenolik (flavonoid, tanin, fenol hidrokuinon), senyawa steroid, saponin, dan triterpenoid.⁶ Senyawa

fenolik dan senyawa steroid memiliki fungsi sebagai antibakteri. Senyawa fenolik (flavonoid) juga memiliki fungsi sebagai agen proliferasi, antiinflamasi non steroid, dan analgetik sedangkan steroid, saponin, dan triterpenoid berfungsi sebagai antiinflamasi.^{6,7,8,9,10}

Senyawa fenolik terutama flavonoid dalam ekstrak daun *Bruguiera gymnorrhiza* dianggap sebagai antibiotik spektrum luas yang potensial.¹⁰ Senyawa fenolik ekstrak daun *Bruguiera gymnorrhiza* dapat menghambat pertumbuhan bakteri gram positif (*S. aureus* dan *B. cereus*) dan bakteri gram negatif (*E. coli* dan *P. aeruginosa*).¹⁴ Flavonoid bekerja dengan menghambat biosintesis asam nukleat, enzim (ATPase, fosfolipase A2, prostaglandin siklooksigenase, dan lipoksigenase), beberapa proses metabolisme pada mikroorganisme. Flavonoid juga mempengaruhi permeabilitas membran sel yang menjadi dasar kuat aktivitas bakterisidal.¹⁰

Ekstrak daun *Bruguiera gymnorrhiza* diketahui dapat bekerja sebagai antiinflamasi steroid dan non steroid.^{6,10,15} Steroid menghambat pembentukan asam arakidonat dengan menghambat kerja enzim fosfolipase sedangkan jalur non steroid bekerja melalui *dual blockade* dari enzim siklooksigenase (COX) dan lipooksigenase (LOX).^{15,16} Penghambatan pembentukan asam arakidonat akan menghambat terbentuknya prostaglandin oleh enzim COX serta terbentuknya leukotrien oleh enzim LOX yang memicu tanda-tanda inflamasi (Soleha dan Yudistira, 2016). Ekstrak daun *Bruguiera gymnorrhiza* dapat menghambat produksi COX-1, COX-2, 5-lipoxygenase.¹⁵

Aktivitas analgetik dari steroid, tanin, dan flavonoid dibuktikan melalui penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa semakin tinggi konsentrasi ekstrak daun bakau *Bruguiera gymnorrhiza* yang diberikan maka semakin tinggi daya hambatnya dalam kondisi yang menyebabkan hewan coba menggeliat.¹⁷ Gerakan menggeliat dianggap sebagai respon terhadap nyeri tetapi pengamatan gerakan menggeliat hewan coba tidak dilakukan dalam penelitian ini.¹⁸ Kandungan senyawa fenolik dalam ekstrak daun *Bruguiera gymnorrhiza* juga bekerja sebagai agen proliferasi dengan mempengaruhi fase proliferasi.^{6,10,15,16,17,19}

Flavonoid akan meningkatkan sintesis kolagen melalui peningkatan vaskularisasi sehingga suplai oksigen dan nutrisi ke jaringan luka berlangsung optimal yang mempengaruhi proses penyembuhan luka.¹⁹

Uji *Kruskal-wallis* menunjukkan nilai signifikansi sebesar 0,330 sehingga tidak memenuhi $p < 0,05$ yang berarti tidak adanya perbedaan penyembuhan luka sayat secara makroskopis berupa ukuran panjang luka pada hari ke-14 antara pemberian topikal ekstrak daun bakau *Bruguiera gymnorrhiza* dan gel bioplacenton terhadap tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley*. Perbedaan yang tidak signifikan secara analisis statistik pada makroskopis penyembuhan luka sayat kulit tikus antarkelompok intervensi dapat disebabkan oleh beberapa faktor.

Pemberian topikal gel bioplacenton dengan dosis ± 1 gram didapatkan hasil penutupan luka 100% dalam waktu rata-rata 10,3 hari.²⁰ Penelitian lain juga menyatakan bahwa pemberian topikal gel bioplacenton dengan dosis $\pm 1,5$ gram menunjukkan hasil penutupan luka yang sempurna dalam waktu rata-rata 10,3 hari.²¹ Penelitian di atas tidak sejalan dengan hasil penelitian ini dimana hanya 4 tikus dengan penutupan luka 100% dan 5 tikus belum menutup sempurna dalam 14 hari pengamatan. Hasil tersebut dapat disebabkan oleh pemberian dosis gel bioplacenton pada K+ yang lebih rendah ($\pm 0,2$ gram).

Penelitian oleh Qelina juga menyatakan bahwa pemberian ekstrak kulit batang bakau *Bruguiera gymnorrhiza* 80% pada tikus menunjukkan penyembuhan luka sayat secara makroskopis dalam bentuk penurunan panjang luka sepenuhnya dalam waktu 7,6 hari.¹² Penemuan tersebut tidak sejalan dengan hasil penelitian ini dimana penutupan luka sepenuhnya hanya terjadi 6 dari 9 tikus dalam 14 hari pengamatan. Hasil tersebut disebabkan kandungan senyawa fenolik terutama flavonoid yang lebih kuat pada ekstrak kulit batang daripada ekstrak daun bakau.⁶ Flavonoid diketahui dapat bekerja sebagai antibakteri, antiinflamasi, dan agen proliferasi yang mempengaruhi proses penyembuhan luka sayat.^{6,7,8,9,10} Faktor lain yang dapat menyebabkan penyembuhan luka sayat tidak sempurna pada kelompok intervensi adalah tidak ditutupnya area luka dengan

balutan setelah diberi perlakuan. Balutan area luka mempengaruhi tahap proliferasi dengan

mempercepat re-epitelisasi, sintesis kolagen, dan menginisiasi angiogenesis.²²

Simpulan

Topikal ekstrak daun bakau *Bruguiera gymnorrhiza* 80% dengan pelarut etanol mempengaruhi penyembuhan luka sayat pada kulit tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur

Sprague dawley secara makroskopis dalam bentuk penurunan panjang luka sayat tetapi tidak terdapat perbedaan yang signifikan secara analisis statistik.

Daftar Pustaka

1. Ansori MR. 2015. Talas (*Colocasia esculenta* [L.] schott) sebagai obat herbal untuk mempercepat penyembuhan luka. *J Agromed Unila*. 2(2):108-12.
2. Primadina N, Basori A, Perdanakusuma DS. 2019. Proses penyembuhan luka ditinjau dari aspek mekanisme seluler dan molekuler. *Qanun Medika*. 3(1):31-43.
3. Purnama, H, Sriwidodo, Ratnawulan, S. 2017. Review sistematik: proses penyembuhan dan perawatan luka. *Farmaka*. 15(2):251-8.
4. Schultz GS, Chin GA, Moldawer L, Diegelmann RF. 2011. *Principle of wound healing*. Adelaide: University of Adelaide Press.
5. Gonzalez A, Andrade Z, Costa T, Medrado A. 2016. Wound healing. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 91(5):614-20.
6. Dia S, Nurjanah N, Jacob A. 2015. Chemical composition, bioactive components and antioxidant activities from root, bark and leaf lindur. *Jurnal Pengolahan Hasil Perikanan Indonesia*. 18(2):205–19.
7. Ernianingsih WS, Mukarlina, Rizalinda. 2014. Etnofarmakologi tumbuhan mangrove *achantus ilicifolius* L., *acrostichum speciosum* L. dan *xylocarpus rumphii* mabb. di desa sungai tekong kecamatan sungai kakap kabupaten kubu raya. *Jurnal Protobiont*. 3(2):252-8.
8. P DTW, S IK, Mulawarmanti D. 2015. Pengaruh pemberian ekstrak etanol daun mangrove api-api putih (*Avicennia alba*) terhadap kesembuhan ulkus traumatikus. *Denta Jurnal Kedokteran Gigi*. 9(1):90–100.
9. Anggraini R, Hendri M, Rozirwan. 2018. Potensi larutan bubuk daun mangrove *bruguiera gymnorrhiza* sebagai pengawet alami. *Maspari Journal*. 10(1):51-62.
10. Karim MA, Islam MA, Islam MM, Rahman MS, Sultana S, Biswas S, Hosen MJ, Mazumder K, Rahman MM, Hasan MN. 2020. Evaluation of antioxidant, anti-hemolytic, cytotoxic effects and anti-bacterial activity of selected mangrove plants (*Bruguiera gymnorrhiza* and *Heritiera littoralis*) in Bangladesh. *Clinical Phytoscience*. 6(8):1-12.
11. Dahlan. 2017. *Statistik untuk kedokteran dan kesehatan*. Jakarta: Salemba Medika.
12. Qelina L. 2019. Pemberian ekstrak kulit batang mangrove (*Bruguiera gymnorrhiza*) dalam proses penyembuhan luka sayat pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) Galur Wistar [skripsi]. Bandar Lampung: Universitas Lampung.
13. Wahyuni D. 2019. Uji aktivitas gel ekstrak etanolik terpurifikasi daun lindur (*Bruguiera gymnorrhiza*) terhadap luka bakar pada tikus Wistar jantan [skripsi]. Purwokerto: Universitas Jenderal Soedierman.
14. Haq M, Sani W, Hossain A, Taha R, Monneruzzaman KM. 2011. Total phenolic contents, antioxidant and antimicrobial activities of *Bruguiera gymnorrhiza*. *Journal of Medicinal Plants Research*. 5(17):4112–18.
15. Barik R, Sarkar R, Biswas P, Pattnaik A, Samanta SK, Manisenthikumar KT, Pal M, Karmakar S, Sen T. 2013. Inhibition of arachidonic acid metabolism and pro-inflammatory cytokine production by *Bruguiera gymnorrhiza* leaf. *Oriental Pharmacy and Experimental Medicine*. 13(1):41–9.
16. Soleha TU dan P M. 2016. Blueberry (*Vaccinium corymbosum*) dalam menghambat proses inflamasi blueberry (*Vaccinium corymbosum*) forinhibiting the process of inflammation. *Majority*. 5(1):63–7.

17. Mahmud I, Zilani MNH, Biswas NN, Bokshi B. 2017. Bioactivities of *Bruguiera gymnorrhiza* and profiling of its bioactive polyphenols by HPLC-DAD. *Clinical Phytoscience*. 3(11):1–11.
18. Rashid M, Islam A, Amran A, Hossain M. 2017. Evaluation of analgesic activity by acetic acid induced writhing method of crude extracts of *acacia nilotica*. *Scholars Academic Journal of Pharmacy (SAJP)*. 6(4):126-38.
19. Laut M, Ndaong N, Utami T, Junersi M, Seran, YB. 2019. Efektivitas pemberian salep ekstrak etanol daun anting-anting (*Acalypha indica* Linn.) Terhadap kesembuhan luka insisi pada mencit (*Mus musculus*). *Jurnal Kajian Veteriner*. 7(1):1–11.
20. Handayani G, Mukhriani, Halim R. 2015. The wound healing effect of torch ginger ethanol extract (*Etilingera elatior*) in gel preparation to rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). *Jf Fik Uinam*. 3(2):54–8.
21. Ningsih S, Paturusi A, K NRA. 2015. Uji efek penyembuhan gel ekstrak daun jarak merah (*Jatropha gossypifolia* Linn.) terhadap luka sayat pada kelinci. *Jurnal Farmasi UIN Alauddin Makassar*. 3(3):104–10.
22. Dhivya S, Padma VV, Santhini E. 2015. Wound dressings - A review. *BioMedicine*. 5(4):24–8.