

PENGARUH GEL NANOTRANSFERSOME EKSTRAK KULIT JERUK NIPIS (*Citrus aurantifolia* Swingle) DENGAN METODE ENKAPSULASI TERHADAP PENINGKATAN KOLAGEN PADA PENYEMBUHAN LUKA ULKUS TIKUS WISTAR

Nenny Prasetyaningrum¹, Diena Fuadiyah¹, Khusnul Munika Listari², Chung Ji Na³

¹Departemen Biologi Oral, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Brawijaya, Malang 65145

²Departemen Periodonsia, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Brawijaya, Malang 65145

³Program Studi Sarjana Kedokteran Gigi, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Brawijaya, Malang

Korespondensi: Nenny Prasetyaningrum; Email: nenyprasetyaningrum@gmail.com

ABSTRAK

Pendahuluan: Kulit jeruk nipis dapat digunakan sebagai obat penyembuh luka dengan kandungan flavonoidnya dan dapat ditingkatkan efektivitasnya dengan mengubahnya menjadi bentuk nanotransfersome dengan metode enkapsulasi. **Tujuan:** Untuk mengetahui pengaruh nanotransfersome gel ekstrak kulit jeruk nipis (*Citrus aurantifolia* Swingle) dengan metode enkapsulasi terhadap peningkatan kolagen dalam penyembuhan luka ulkus tikus wistar. **Metode:** Berdasarkan hasil perhitungan tersebut, hewan coba yang dibutuhkan dalam penelitian ini minimal 4 ekor tikus putih pada setiap kelompok. Penelitian ini terdiri dari 6 kelompok perlakuan yang membutuhkan 24 ekor tikus putih danantisipasi 1 ekor tikus per kelompok perlakuan. **Hasil:** Hasil uji statistik menunjukkan bahwa ada perbedaan yang signifikan antara semua kelompok. **Kesimpulan:** Rata-rata skor kolagen pada kelompok kontrol memiliki nilai terendah diikuti oleh rata-rata jumlah fibroblas pada kelompok perlakuan ekstrak kulit jeruk nipis, kemudian kelompok perlakuan jamu terstandar, dan gel nanotransfersome ekstrak kulit jeruk nipis yang memiliki skor tertinggi pada kelompok perlakuan ke-3 dan ke-7.

Kata kunci: ekstrak kulit jeruk nipis, enkapsulasi, nanotransfersome gel, peningkatan kolagen, ulkus.

THE EFFECT OF NANOTRANSFERSOME GEL LIME PEEL EXTRACT (*Citrus aurantifolia* Swingle) USING THE ENCAPSULATION METHOD ON INCREASING COLLAGEN IN THE HEALING OF WISTAR RATS ULCERS

ABSTRACT

Introduction: Lime peel can be used as a wound healing agent with its flavonoid content and its effectiveness can be increased by converting it into nanotransfersome form by encapsulation method. Therefore, this study was conducted to examine the effect of nanotransfersome gel of lime peel extract (*Citrus aurantifolia* Swingle) by encapsulation method on increasing collagen in wound healing of wistar rats ulcers. **Objective:** To determine the effect of nanotransfersome gel of lime peel extract (*Citrus aurantifolia* Swingle) by encapsulation method on increasing collagen in wound healing of wistar rats ulcers. **Methods:** Based on the results of these calculations, the experimental animals needed in this study were a minimum of 4 white rats in each group. This study consisted of 6 treatment groups that required 24 white rats and anticipated 1 rat per treatment group. **Results:** The results of statistical tests showed that there were significant differences between all groups. **Conclusion:** The average score of collagen in the control group had the lowest value followed by the average number of fibroblasts in the lime peel extract treatment group, then the standardized herbal medicine treatment group, and lime peel extract nanotransfersome gel which had the highest score on 3rd and 7th.

Keywords: lime peel extract, encapsulation, nanotransfersome gel, collagen enhancement, ulcer.

PENDAHULUAN

Ulkus merupakan lesi terbuka pada mukosa rongga mulut yang menyebabkan sebagian struktur epitel hilang hingga melebihi membran basalis. Ulkus umumnya dipicu oleh berbagai penyebab, antara lain trauma mekanik, trauma klinis, agen infeksi, gangguan sistem imun, defisiensi nutrisi, serta berbagai fungsi kelainana sistemik lainnya. *Stomatitis Aptous Recurrent* (SAR) adalah lesi ulserasi yang sering dijumpai pada rongga mulut.¹ Selain SAR, ulser traumatic juga memiliki prevalensi yang tinggi. Dari beberapa penelitian yang telah dilakukan, prevalensi ulser traumatik pada mukosa rongga mulut cukup tinggi yaitu sekitar 83,6%.²

Penyembuhan luka merupakan proses pergantian dan perbaikan fungsi jaringan-jaringan yang rusak. Sifat penyembuhan pada semua luka bergantung pada lokasi, keparahan dan luas cedera.³ Proses penyembuhan luka dibagi menjadi empat fase, yaitu homeostasis, inflamasi, proliferasi, dan remodelling. Tujuan utama dari pengobatan luka adalah memperbaiki dan mengembalikan fungsi dan bentuk jaringan kulit sehingga dapat kembali normal dengan komplikasi seminimal mungkin.⁴

Salah satu proses fase penyembuhan luka yang dapat dijadikan parameter yaitu pada fase proliferasi dimana terjadi re-epitalisasi. Re-epitelisasi merupakan tahap perbaikan luka yang meliputi mobilisasi, migrasi, mitosis dan diferensiasi sel epitel.⁵ Penyembuhan luka tercapai jika tidak terjadi komplikasi yaitu kekurangan ataupun kelebihan komponen penyembuhan luka terutama kolagen dan sel epitel. Hal seperti ini dapat dilihat lebih jelas pada fase remodeling. Tahap proliferasi dari fibroblas dan sintesis kolagen berlangsung selama dua minggu.⁶ Obat yang dapat digunakan untuk mengobati ulkus ini adalah gel herbal terstandarisasi, gel ini diindikasikan untuk kasus stomatitis aftosa, lesi minor, luka lecet dan traumatik yang disebabkan oleh kawat gigi atau gigi palsu yang tidak cekat. Untuk menggunakan obat ini, oleskan 1 atau 2 tetes gel pada daerah lesi untuk menutupi seluruh ulkus atau lesi mulut. Tidak ada faktor yang dapat meningkatkan penyembuhan luka, oleh karena itu sekarang ini banyak dilakukan penelitian terhadap tanaman herbal yang memiliki senyawa kimia alami dan mempunyai kelebihan yaitu dapat membantu penyembuhan luka.

Jeruk nipis (*Citrus aurantifolia*) merupakan salah satu bahan alami yang dapat digunakan untuk menghambat proses inflamasi. Kandungan di dalam jeruk nipis yang dapat mengobati antiinflamasi adalah flavonoid. Flavonoid pada jeruk nipis terdistribusikan pada daun, buah dan kulit.⁷ Dalam bidang medis, jeruk nipis dimanfaatkan sebagai penambah nafsu makan, diare, antipireutik, antiinflamasi, diare dan antibakteri. Diduga bahwa flavonoid bersifat anti inflamasi dan memiliki mekanisme kerja dengan menghambat proses peroksidasi lemak yang berfungsi mengurangi radikal bebas sehingga dapat memperlambat kematian jaringan, meningkatkan vaskularisasi, kolagen, mencegah kerusakan sel dan meningkatkan sintesa DNA.⁸

Jeruk nipis cukup terkenal di kalangan masyarakat dengan kegunaannya sebagai obat herbal, yaitu karena mudah didapatkan dan masyarakat lebih percaya dengan pengobatan tradisional yang dianggap aman dan tidak memiliki efek samping yang cukup berbahaya.⁹ Penggunaan obat alami ini lebih memungkinkan apabila diaplikasikan langsung pada daerah yang mengalami luka, agar proses penyembuhan luka pun lebih cepat terjadi. Transfersome merupakan suatu vesikel fleksibel yang memiliki inti akuatik

yang dikelilingi oleh kompleks lipid bilayer. Teknologi transfersome dikembangkan agar obat dapat melewati dermal barrier. Surfaktan berfungsi agar obat yang ada dalam bentuk transfersome akan lebih mudah menembus jaringan kulit.¹⁰

Nanopartikel merupakan partikel berukuran 1-100 nanometer. Nanopartikel berfungsi untuk mengatasi kelarutan zat aktif yang sukar larut, obat dapat langsung menuju daerah yang spesifik, meningkatkan stabilitas zat aktif, memperbaiki absorpsi suatu senyawa makromolekul, dan mengurangi efek iritasi zat aktif pada saluran cerna dan kemampuan untuk menembus ruang-ruang antar sel yang dapat ditembus oleh partikel koloidal.¹¹ Metode enkapsulasi efektif untuk meningkatkan umur simpan molekul sensitif dan menargetkan pelepasan zat bioaktif yang telah diterapkan di industri farmasi, makanan dan kosmetik.¹¹ Sistem enkapsulasi nano telah menjadi pertimbangan karena banyak keunggulan, seperti stabilitas tinggi, kemampuan bioavailabilitas tinggi, dan permeabilitas yang baik.¹² Karena bioaktif senyawa menghadirkan degradasi yang cepat dalam berbagai kondisi (cahaya, udara dan panas), hilang nilai nutrisinya, sifat biologis dan bahkan teknologinya.¹³

Berdasarkan hal tersebut, limbah kulit jeruk nipis dapat dimanfaatkan sebagai penyembuhan luka dengan kandungan flavonoid yang dimilikinya dan dapat ditingkatkan efektivitasnya dengan mengubahnya menjadi bentuk nanotransfersom dengan metode enkapsulasi. Maka dari itu penelitian ini dilakukan untuk menguji pengaruh gel nanotransfersom ekstrak kulit jeruk nipis (*Citrus aurantifolia* Swingle) dengan metode enkapsulasi terhadap peningkatan kolagen pada penyembuhan luka ulkus tikus wistar.

METODE PENELITIAN

Desain penelitian yang digunakan dalam penelitian ini adalah dengan pendekatan Eksperimental Laboratoris (berdasarkan tempat penelitian) dan True Experimental (berdasarkan tujuan penelitian). Penelitian ini menggunakan rancangan penelitian randomized post test only control group design di laboratorium secara in vivo.

Variable bebas dari penelitian ini adalah gel nanotransfersom ekstrak kulit jeruk nipis (*Citrus Aurantifolisa* Swingle) dan obat herbal terstandarisasi gel. Sedangkan variable terikat dalam penelitian ini adalah peningkatan kolagen.

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas

Kedokteran Universitas Brawijaya selama ± 5 bulan dimulai pada bulan Maret sampai bulan Juli tahun 2021

4. Prosedur Penelitian

a. Pembuatan Ekstraksi Kulit Jeruk Nipis

Pembuatan ekstrak kulit jeruk nipis dilakukan dengan menggunakan metode maserasi menggunakan larutan etanol melalui 2 tahapan yaitu ekstraksi dengan etanol dan hasilnya kemudian dilanjutkan dengan evaporasi untuk memisahkan ekstrak jeruk nipis dengan pelarut etanol, hasil ekstraksi yang berupa pasta inilah yang akan digunakan untuk penelitian dan kemudian disimpan di dalam lemari pendingin untuk dipakai saat penelitian

b. Pembuatan Gel Nanotransfersom Ekstrak Kulit Jeruk Nipis

Pembuatan gel adalah carbopol dikembangkan dalam mortir dengan aquadest panas yang bersuhu 80°C selama 15 menit, kemudian gerus kuat sampai homogen dan mengembang. Metilparaben dilarutkan dalam propilenglikol. Masukkan campuran tersebut dalam larutan carbopol yang sudah mengembang sedikit demi sedikit sambil digerus kuat sampai terbentuk basis gel yang homogen. Tambahkan nanotransfersome ekstrak kulit jeruk

nipis (*Citrus aurantifolia* Swingle) ke dalam mortir sedikit demi sedikit. Gerus dan aduk sampai homogen dan merata. Masukkan ke wadah gel dan beri tanda. Lalu kemudian evaluasi Sediaan dan Uji Stabilitas Sediaan Gel Nanotransfersome Ekstrak Kulit Jeruk Nipis (*Citrus aurantifolia* Swingle). Evaluasi sediaan gel yang dilakukan meliputi : Uji Organoleptis, Uji pH, Uji Homogenitas, Uji Daya Sebar, Uji Daya Lekat, Uji Iritasi dan Uji Sineresis. Uji stabilitas dengan metode Cycling Test.

c. Induksi Termal dan Pembedahan Hewan Uji

Ulser dibuat menggunakan instrument semen stopper yang dipanaskan pada bunsen selama 1 menit. Instrument semen stopper yang telah dipanaskan kemudian ditempelkan selama 1 detik pada mukosa labial tikus yang telah ditentukan sebelumnya. Pada hari kedua dilakukan pengamatan ulkus yang ditandai lesi berbentuk oval, berwarna putih dengan sentral kekuningan yang berisi eksudat fibrinosa dengan tepi kemerahan. Kemudian pada hari ke-3 dan hari ke-7 setelah perlakuan, setiap kelompok termasuk kelompok kontrol negatif dikorbankan dengan menggunakan ketamin sebagai anestesi. Kemudian mukosa labial bawah dipotong sampai sudut mulut tikus mengikuti bagian yang ulser dan bagian yang

normal dimasukkan kedalam larutan fiksasi. Hewan uji diberi beberapa perlakuan yaitu diberi ekstrak kulit jeruk nipis (*Citrus aurantifolia* Swingle) dan diberi gel nanotransfersome ekstrak kulit jeruk nipis menggunakan cotton bud dengan konsentrasi 100% dan diaplikasikan pada daerah luka sebanyak 2 kali sehari sampai hari ke-3 dan ke-7 sesuai kelompok perlakuan.

d. Pembuatan Preparat

Pengorbanan hewan dilakukan di hari ke 3 dan 7. Persiapkan larutan buffer formalin 10% ke dalam wadah kecil berukuran 20 ml, setiap wadah diberi nama lalu wadah ditutup. Fiksasi jaringan menggunakan larutan buffer formalin 10% selama 24 jam, dekalsifikasi dengan larutan asam format (rapid dekal), dan kemudian dilakukan pembuatan blok parafin. Jasad tikus dikuburkan secara layak. Pewarnaan adalah proses pemberian warna pada jaringan yang telah dipotong sehingga jaringan dapat dikenali dan memudahkan dalam pengamatan jaringan dengan mikroskop. Pewarna yang digunakan adalah Masson's Trichrome.

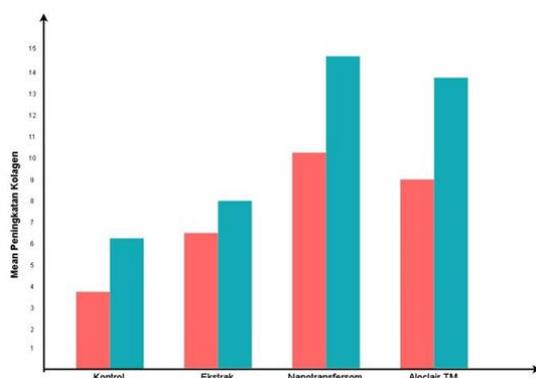
HASIL

Setelah dilakukan penelitian dengan menghitung jumlah peningkatan kolagen pada mukosa labial bawah tikus wistar menggunakan mikroskop cahaya

dengan perbesaran 400x, pengamatan dilakukan dengan melihat lima lapang

Kelompok		Rata-rata peningkatan kolagen	Standar deviasi
Hari ke-3	K3	0.95	0.1915
	P3A	2.55	0.1000
	P3B	2.55	0.1000
	P3C	1.80	0.3000
Hari ke-7	K7	1.55	0.1000
	P7A	2.00	0.5657
	P7B	3.70	0.3830
	P7C	3.20	0.3786

pandang preparat histologis dengan pemberian pewarnaan Masson Tri-Chrome (MT). Hasil penghitungan jumlah dan rata-rata peningkatan kolagen pada kelompok kontrol (K(-)3 dan K(-)7, perlakuan 3A (P3A), 3B (P3B), dan 3C (P3C), dan perlakuan 7A (P7A), 7B (P7B), dan 7C (P7C) ditunjukkan pada Gambar 5.1.

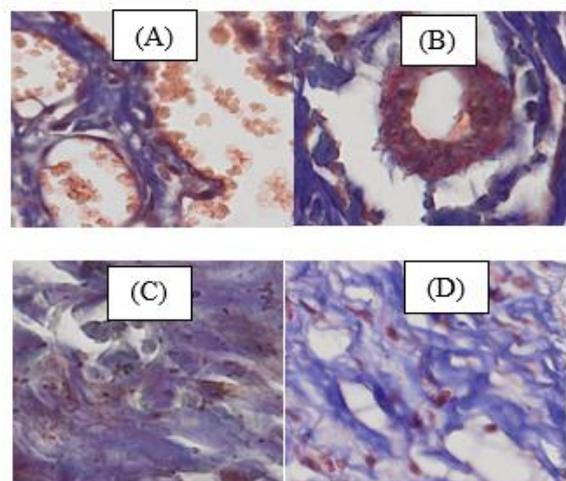


Gambar 1. Rata-rata jumlah peningkatan kolagen kelompok kontrol

(K(-)3 dan K(-)7, perlakuan 3A (P3A), 3B (P3B), dan 3C (P3C), dan perlakuan 7A (P7A), 7B (P7B), dan 7C (P7C)

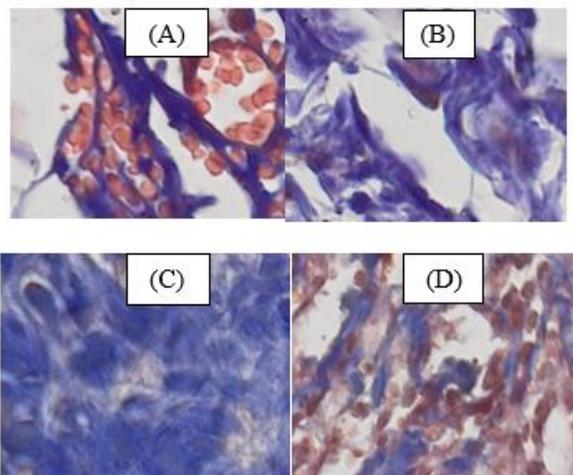
Tabel 1. Rata-rata dari jumlah peningkatan kolagen

Rata-rata jumlah peningkatan kolagen pada hari ke-3 diketahui tertinggi pada kelompok nanotransfersome gel ekstrak kulit jeruk nipis (P3B) dengan mean 10.2, obat herbal terstandarisasi (P3C) dengan mean 9, ekstrak kulit jeruk nipis (P3A) dengan mean 6.4 serta kontrol (K3) dengan mean 3.8. Pada hari ke-7 juga diperoleh rata-rata yang semakin meningkat pada kelompok nanotransfersome gel ekstrak kulit jeruk nipis (P7B) dengan mean 14.8, obat herbal terstandarisasi (P7C) dengan mean 13.8, ekstrak kulit jeruk nipis (P7A) dengan mean 8 serta kontrol (K7) dengan mean 6.2.



Gambar 2. Gambaran kepadatan kolagen pada mukosa labial tikus wistar dengan pewarnaan MT pada hari ke-3 dalam satu lapang pandang dengan perbesaran 400x: (A) Kelompok Kontrol; (B) Kelompok Perlakuan Ekstrak; (C) Kelompok Perlakuan Nanotransfersome; (D) Kelompok Perlakuan Obat Herbal Terstandarisasi.

Pada Gambar 5.2 menunjukkan gambaran histologi perbedaan kepadatan pembentukan kolagen pada hari ke-3 setelah pemberian gel ekstrak kulit jeruk nipis, nanotransfersome gel ekstrak kulit jeruk nipis, dan obat herbal terstandarisasi antara kelompok kontrol serta kelompok perlakuan P3A, P3B, dan P3C.



Gambar 3. Gambaran kepadatan kolagen pada mukosa labial tikus wistar dengan pewarnaan MT pada hari ke-7 dalam satu lapang pandang dengan perbesaran 400x: (A) Kelompok Kontrol; (B) Kelompok Perlakuan Ekstrak; (C) Kelompok Perlakuan Nanotransfersome; (D) Kelompok Perlakuan Obat Herbal Terstandarisasi.

Pada Gambar 5.3 menunjukkan gambaran histologi perbedaan kepadatan pembentukan kolagen pada

hari ke-7 setelah pemberian gel ekstrak kulit jeruk nipis, nanotransfersome gel ekstrak kulit jeruk nipis, dan obat herbal terstandarisasi antara kelompok kontrol serta kelompok perlakuan P3A, P3B, dan P3C.

Data perhitungan jumlah peningkatan kolagen diuji normalitas terlebih dahulu lalu apabila data berdistribusi normal dilakukan uji homogenitas menggunakan Levene test, tapi apabila tidak normal maka dilakukan uji Kruskal-Wallis, lalu uji lanjut menggunakan uji parsial menggunakan Mann-Whitney Test.

Tabel 2. Hasil Uji Normalitas

Tests of Normality				
	Kelompok	Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.
Data	K(-3)	.863	4	.272
	P3A	.	4	.
	P3B	.630	4	.001
	P3C	.630	4	.001
	K(-7)	.630	4	.001
	P7a	.827	4	.161
	P7B	.863	4	.272
	P7C	.791	4	.086

PEMBAHASAN

Pada hasil uji menunjukkan bahwa kelompok data memiliki perbedaan yang signifikan secara simultan pada pemberian gel nanotransfersome ekstrak kulit jeruk nipis untuk peningkatan kolagen pada penyembuhan luka ulkus

tikus wistar. Pada uji Mann-Whitney menunjukkan bahwa hampir seluruh kelompok data memiliki perbedaan yang signifikan.

Hasil penelitian juga menunjukkan bahwa kelompok perlakuan dengan menggunakan gel nanotransfersome ekstrak kulit jeruk nipis, obat herbal terstandarisasi, dan ekstrak kulit jeruk nipis mengalami peningkatan skoring kolagen dibandingkan dengan kelompok kontrol pada hari ke-3 dan ke-7.

Pada penelitian ini perbedaan skoring peningkatan kolagen pada penyembuhan luka ulkus traumatik mukosa labial tikus wistar antara kelompok kontrol, ekstrak kulit jeruk nipis, gel nanotransfersome ekstrak kulit jeruk nipis, dan obat herbal terstandarisasi didapatkan melalui hasil uji Mann-Whitney. Hasil dari penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Yun¹⁴ yang menyatakan bahwa hal tersebut diatas sesuai dengan teori sintesis kolagen, dimana sintesis kolagen dimulai pada hari ke 3 setelah perlukaan dan berlangsung cepat pada minggu ke 2 – minggu ke 4. Hasil penelitian ini juga sejalan dengan Anshori¹⁵ yang menyatakan bahwa flavonoid merupakan antioksidan yang kuat, berperan dalam melindungi tubuh melawan Reactive Oxygen Species (ROS) dan meningkatkan fungsi dari antioksidan

endogen, dan memperbesar level enzim antioksidan dalam jaringan granulasi. Salah satu antioksidan yang ada didalam tubuh adalah asam askorbat. Yang mana, asam askorbat ini merupakan bahan yang diperlukan dalam sintesis kolagen. Flavonoid memiliki kandungan yang dikenal dengan antiskorbut, yang dapat melindungi asam askorbat dari ROS. Flavonoid melindungi asam askorbat dari ROS dengan cara menghambat siklooksigenase dan lipooksigenase, sehingga terjadi pembatasan jumlah sel inflamasi yang bermigrasi ke jaringan luka. Yang mana, hal ini akan menyebabkan reaksi inflamasi dan waktu terpaparnya jaringan luka terhadap ROS menjadi lebih singkat. Sehingga kadar asam askorbat di dalam tubuh dapat tetap dipertahankan dan proses sintesis kolagen dapat berjalan dengan lancar. Selain itu terdapat kandungan kuersetin yang sejalan dengan penelitian Violeta¹⁶ yang menjelaskan bahwa kuersetin merupakan salah satu senyawa kelompok antioksidan flavonoid. Sifat antioksidan ini diduga dapat mempercepat proses penyembuhan luka 57 melalui modulasi status oksidasi dan memperbaiki mikrostruktur kulit. Selain aktivitas antioksidan, Kuersetin ditemukan mampu memicu pembentukan kolagen, meningkatkan

Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), anti inflamasi dan antibakteri.

Penelitian yang dilakukan oleh Isrofah¹⁷ juga sejalan dengan penelitian ini yang menyatakan bahwa obat herbal terstandarisasi telah digunakan sebagai obat ulkus yang memiliki kandungan Polyvinylpyrrolidon (PVP) yang memiliki aktivitas mukoprotektif. PVP ini bekerja dengan membentuk lapisan diatas ulkus yang akan melindungi ujung saraf yang terkena sehingga dapat mencegah iritasi dan mengurangi rasa nyeri pada ulkus. Kandungan asam hialuronat pada obat herbal gel ini mengandung polisakarida pada ekstrak Aloe vera yang mampu meningkatkan pembentukan kolagen dan re-epitelisasi sehingga dapat mempercepat proses penyembuhan luka.¹⁷

Penghitungan uji korelasi Spearman menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara peningkatan kolagen pada hari ke-3 dan hari ke-7. Hasil dari koefisien korelasi yang diperoleh pada hari ke-3 dan ke-7 bertanda positif yang menunjukan bahwa rata-rata peningkatan kepadatan kolagen semakin meningkat seiring dengan lama waktu perlakuan diberikan. Hasil penelitian ini sesuai dengan proses penyembuhan luka yang mulai memproduksi kolagen pada hari ke-3 setelah terjadinya luka. Menurut

penelitian yang dilakukan Ikaputri pada tahun 2017, pada hari ke-3 terjadi proliferasi fibroblas yang mampu mensintesis kolagen sebagai komponen matriks ekstraseluler. Kepadatan serabut kolagen pada hari ke-3 terlihat sel-sel inflamasi dan eritrosit yang masih tersebar di sekitar area perlukaan. Hal ini dikarenakan pada hari ke-3 terjadi overlapping antara fase inflamasi dan fase proliferasi penyembuhan luka. Pada hari ke-3 setelah perlukaan mulai terjadi migrasi dan proliferasi fibroblas yang berperan dalam sintesis kolagen ke area luka sehingga serabut kolagen mulai tampak pada area luka. Pada hari ke-3 setelah perlukaan sudah terbentuk serabut kolagen baru di area luka dan diantara hari ke-5 hingga hari ke-20 setelah perlakuan kolagen akan terdeposisi secara berlanjut, cepat, dan diikuti dengan peningkatan tensile strength jaringan.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa gel nanotransfersome ekstrak kulit jeruk nipis (*Citrus aurantifolia* Swingle) dapat meningkatkan kolagen pada penyembuhan luka ulkus mukosa labial.

DAFTAR PUSTAKA

1. Dianastri, Rr Nektara Titan; Astuti, Pudji; Prasetya, Rendra Chriestedy. Daya Hambat Ekstrak Biji Kopi Robusta (*Coffea canephora*) Terhadap Bakteri *Porphyromonas gingivalis* (in vitro). *Stomatognatic. Jurnal Kedokteran Gigi*. 2021, 18.2: 69-73.
2. Wulandari DT, Karsini I, Mulawarmanti D. Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun Mangrove Api-Api Putih (*Avicennia Alba*) Terhadap Kesembuhan Ulkus Traumatikus. *Denta Jurnal Kedokteran Gigi*. 2015; 9(1).
3. Anshori NH, Widayati N, Ardiana A. Pengaruh Perawatan Luka Menggunakan Madu terhadap Kolonisasi Bakteri *Staphylococcus aureus* pada Luka Diabetik Pasien Diabetes Mellitus di Wilayah Kerja Puskesmas Rambipuji Kabupaten Jember. *E-Jurnal Pustaka Kesehatan*. 2019; 2(3), 499–506.
4. Budhiarta AAG, Tenggara A. Pemberian ekstrak daun cincau (*Mesona palustris* BL) oral meningkatkan jumlah sel β pankreas dan menurunkan gula darah puasa pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Wistar diabetes. Program Pascasarjana Anti-Aging Medicine Depart. 2017.
5. Gumawan WH. Pemanfaatan Vesica Urinaria Babi sebagai Extracellular Matriks terhadap Proses Penyembuhan Luka Terbuka pada Tikus Putih. *Buletin Veteriner Udayana Volume*, 2020, 12.1: 74-79.
6. Violeta BV, Hartomo BT. Tata Laksana Perawatan Ulkus Traumatik pada Pasien Oklusi Traumatik. 2020;8(30), 86–92.
7. Amalia A, Jufri M, Anwar E. Preparasi dan Karakterisasi Sediaan Solid Lipid Nanoparticle (SLN) Gliklazid. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*. 2015;13(1), 108–114.
8. Diana AR. Pengaruh pemberian ekstrak etanol 80% biji jintan hitam (*Nigella sativa* L.) Indonesia terhadap kadar sod dan mda tikus (*Rattus norvegicus*) model DM tipe 2. Diss. Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim, 2017.
9. Soelaeman M. Uji Efektifitas Antimikroba Ekstrak Kulit Jeruk Nipis (*Citrus aurantifolia*) Terhadap Bakteri *Salmonella Typhie*. Program Studi Sarjana Kedokteran. 2018.
10. Mujayanto R, Poetri AR, Mujayanto CR. Ekstrak Daun Salam Dalam

- Meningkatkan Ekspresi Fibroblast Growth. 2020;7, 90–97.
11. Amita K, Balqis U, Iskandar CD. Gambaran histopatologi penyembuhan luka sayat pada mencit (*mus musculus*) menggunakan ekstrak daun binahong (*anredera cordifolia* (tenore) steenis). 2017;01(3), 584–591.
 12. Tresia E. The Influence of Maltodextrin Concentration in The Making Natural Dyes from Reddish Grey Fruit Skin (*Syzygium cumini*) Powder Using Spray Dryer. 2020;75–76.
 13. Antini A, Trisnawati I, Darwanti J. Efektivitas senam kegel terhadap waktu penyembuhan luka perineum pada ibu post partum normal. *Suara Forikes*. 2016;7.4: 212-216.
 14. Yun J. A 60% Edible Ethanol Extract of *Ulmus davidiana* Inhibits Vascular Endothelial Growth Factor-Induced Angiogenesis 2021;1–13.
 15. Anshori NHA, Widayati N, Ardiana A. Pengaruh Perawatan Luka Menggunakan Madu terhadap Kolonisasi Bakteri *Staphylococcus Aureus* pada Luka Diabetik Pasien Diabetes Mellitus di Wilayah Kerja Puskesmas Rambipuji Kabupaten Jember. *E-Jurnal Pustaka Kesehatan*. 2017;2(3), 499–506.
 16. Violeta, Bayu V, Hartomo, Bambang T. Tata Laksana Perawatan Ulkus Traumatik pada Pasien Oklusi Traumatik: Laporan Kasus. *e-GiGi*, 2020, 8.2.
 17. Isrofah, Sagiran, Afandi M. Efektifitas Salep Ekstrak Daun Binahong (*Anredera Cordifolia* (Ten) Steenis) Terhadap Proses Penyembuhan Luka Bakar Derajat 2 Termal pada Tikus Putih (*Rattus Novergicus*). *Muhammadiyah Journal of Nursing*. 2015.
 18. Astuti S. Kekayaan Bahan Baku Jamu. *Jurnal Magrobis*. 2014
 19. Benigna M. Uji Daya Hambat Ekstrak Daun Keji Beling (*Srobilanthes Crispa Bl.*) terhadap Pertumbuhan Bakteri *Salmonella typhi* Secara In Vitro. In Skripsi. Yogyakarta: Fakultas Keguruan Dan Ilmu Pendidikan Universitas Sanata Dharma. 2015.
 20. Bornado B, Christina H, Fransisca C, Kristin K, Caroline, Sudiono J. Peran Monosit (Makrofag) Pada Proses Angiogenesis Dan Fibrosis. *Seminar Nasional Cendekiawan*. 2015;254–259.

21. Drosou CG, Krokida MK, Biliaderis CG. Encapsulation of bioactive compounds through electrospinning/electrospraying and spray drying: A comparative assessment of food-related applications. *Drying Technology*. 2017;35(2), 139–162.
22. Dwiyantri RD, Nailah H, Muhlisin A, Lutpiatina L. Efektivitas Air Perasan Jeruk Nipis (*Citrus aurantifolia*) dalam Menghambat Pertumbuhan *Escherichia coli*. *Jurnal Skala Kesehatan*. 2018.
23. Asmara, Diany SS, Hikmah, Nuzulul, Kurniawati, Atik. Potensi Ekstrak Biji Kakao pada Penyembuhan Ulkus Traumatikus (Potential Traumatic Ulcers Healing of Cocoa Seed Extract). 2019.
24. Farid N. Formulasi Sediaan Gel Basis HPMC Ekstrak Etanol Daun Jarak Cina (*Jatropha multifida*) Sebagai Penembuhan Luka Sayat pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*). *Sasambo Journal of Pharmacy*. 2020.
25. Faridi EA, Jafari SM. Biopolymer nano-particles and natural nano-carriers for nano-encapsulation of phenolic compounds. In *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2016.
26. Fathi M, Martin A, McClements DJ. Nanoencapsulation of Food Ingredients using Carbohydrate Based Delivery Systems. In *Trends in Food Science & Technology*. Elsevier Ltd. 2014.
27. Fatimatuzzahroh F, Firani K, Kristianto H. Efektifitas Ekstrak Bunga Cengkeh (*Syzygium aromaticum*) terhadap Jumlah Pembuluh Darah Kapiler pada Proses Penyembuhan Luka Insisi Fase Proliferasi. *Majalah Kesehatan FKUB*. 2016;2(2), 92–98.
28. Glim JE, Egmond MV, Niessen FB, Everts V, Beelen RHJ. Detrimental dermal wound healing: What can we learn from the oral mucosa? In *Wound Repair and Regeneration*. 2013.
29. Hadian I. Ketotifen Mempengaruhi Jumlah Fibroblas dan Kepadatan Sel Kolagen Luka Insisi Tikus Wistar. Universitas Sebelas Maret, Surakarta. 2018.
30. Haestidyatami VL, Sugiritama IW, Linawati NM. Pengaruh ekstrak krim *Morinda citrifolia* terhadap jumlah fibroblas pada penyembuhan luka tikus Wistar. *Intisari Sains Medis*. 2019.

31. Han SK. Innovations and advances in wound healing-Interactive Wound Dressings. In Innovations and Advances in Wound Healing. 2015.
32. Hidayah N. Pemanfaatan Senyawa Metabolit Sekunder Tanaman (Tanin dan Saponin) dalam Mengurangi Emisi Metan Ternak Ruminansia. Jurnal Sain Peternakan Indonesia. 2016.
33. Hidayatullah, Dicky M, Sutadipura, Nugraha, Argadireja, Dadi S. Pengaruh Pemberian Infusa Sirih Merah Secara Topikal Terhadap Waktu Penyembuhan Luka Insisi Pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar. Prosiding Pendidikan Dokter. 2015; 867-873.
34. Imanda YL, Armande R, Rasyad AA. Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun Jeruk Nipis (*Citrus aurantifolia*) Terhadap Kadar Kolesterol Total Tikus Putih Jantan Yang Diberi Diet Tinggi Lemak Dan Glukosa. Jurnal Ilmiah Bakti Farmasi. 2018;1, 53–60.
35. Kurniandari N, Susantiningsih T, Berawi KN. Efek Ekstrak Etanol Kulit Jeruk Nipis *Citrus aurantifolia* sebagai Senyawa Nefroprotektor terhadap Gambaran Histopatologis Ginjal yang Diinduksi Cisplatin. Majority.2019;4, 140–143.
36. Mahecha AM, Wang H. The influence of vascular endothelial growth factor-A and matrix metalloproteinase-2 and -9 in angiogenesis, metastasis, and prognosis of endometrial cancer. OncoTargets and Therapy. 2017;10, 4617–4624.
37. Murti AD. The Effectivity Excretion of Jatropha Salve (*Jatropha curcas*L) to Ephetelization Phase of Mice (*Mus musculus*) Cutaneous Wound Healing With Masson Trichrome Stain). Jurnal Ilmiah Mahasiswa Veteriner, 2017, 1.3: 465-472
38. Napsiah H. Pengaruh Pemberian Gel Ekstrak Daun Pacar Kuku (*Lawsonia Inermis* L.) Terhadap Penyembuhan Luka Sayat Pada Tikus Putih (*Rattus novergicus*), 2018; 9–37.
39. Nasution SY. Uji Aktivitas Formulasi Sediaan Shampo Ekstrak Etanol 96% Daun Pare (*Momordica Charantia* L.) Terhadap Pertumbuhan Rambut Pada Kelinci. Diss. Institut Kesehatan Helvetia, 2019.
40. Nugrahini S. Peningkatan Aktivitas Sel Epitel Pada Kasus Denture Stomatitis Oleh Gel Epigallocatechin gallate 0, 5%. Interdental Jurnal Kedokteran Gigi (IJKG), 2018, 14.2.

41. Parama PW, Sukrama IDM, Handoko SA. Uji efektifitas antibakteri ekstrak buah jeruk nipis (*Citrus aurantifolia*) terhadap pertumbuhan *Streptococcus mutans* in vitro. Bali Dental Journal. 2019;3(1), 45–52.
42. Pelarut E, Dan E, Vitro IN. Merah Terhadap Jamur *Candida albicans*. 2018.
43. Berlian, Zainal. Penggunaan perasan jeruk nipis (*Citrus aurantifolia*) dalam menghambat bakteri *Escherichia coli* pada bahan pangan. Bioilmi: Jurnal Pendidikan, 2016, 2.1.
44. Prasetyo YA, Husni P, Mita SR. Pengaruh Natural Binder pada Hasil Granulasi Parasetamol. Farmaka Farmaka. 2017;15, 237–247.
45. Prastiwi SS, Ferdiansyah F. Kandungan Dan Aktivitas Farmakologi Jeruk Nipis (*Citrus aurantifolia* Swingle). In Farmaka. 2017.
46. Pratiwi D, Suswati I, Abdullah M. Efek Anti Bakteri Ekstrak Kulit Jeruk Nipis (*Citrus Aurantifolia*) Terhadap *Salmonella Typhi* Secara In Vitro. Sainika Medika. 2017.
47. Purnomo W, Khasanah LU, Anandito BK. Pengaruh Ratio Kombinasi Maltodekstrin, Karagenan dan Whey Terhadap Karakteristik Mikroenkapsulan Pewarna Alami Daun Jati (*Tectona Grandis* L. F.). Jurnal Aplikasi Teknologi Pangan. 2014.
48. Rafika N. Pengaruh Nanotransfersome Ekstrak Kulit Jeruk Nipis (*Citrus Aurantifolia* Swingle) Terhadap Epitelisasi Pada Penyembuhan Luka Mukosa Labial Tikus Wistar. Universitas Brawijaya. 2019.
49. Ramin B, Li, Jin W, An Y, He L, Li Z. Food Hydrocolloids Preparation and optimization of Pickering emulsion stabilized by chitosan-tripolyphosphate nanoparticles for curcumin encapsulation. Food Hydrocolloids. 2016;52, 369–377.
50. Rohma SC, Umayah E, Holiday D. Pengaruh Gel Binahong (*Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis) terhadap Penyembuhan Luka Tikus Diabetes yang Diinduksi Aloksan (The Effect of Binahong (*Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis) Gel on Wound Healing Process of Diabetic Rats Induced by Allox. E-Jurnal Pustaka Kesehatan. 2015;3(3), 414–418.
51. Santoso B. Pemanfaatan Jeruk Nipis sebagai Elektrolit dalam Sistem Sel

- Volta dan Implementasinya Pada Praktikum Sel Volta. 2016;9–22.
52. Sella AP. Efek Ekstrak Etanol Daun Cocor Bebek (*Kalanchoe Pinnata* [Lam] Pers.) Terhadap Waktu Penyembuhan Luka Sayat Pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar. *Journal Of Chemical Information And Modeling*. 2019;53(9), 1689–1699.
53. Septiana dan Linda. "Efek *Nigella Sativa* Oil Terhadap Ukuran Diameter Ulkus Traumatikus Pada Male Wistar Rats Secara In Vivo." *Odonto: Dental Journal* 3.2 (2016): 94-97.
54. Setiawan MA, Hasnawati H, Sernita S, Sulistia L. Uji Daya Hambat Antibakteri Fungi Endofit Kulit Jeruk Nipis (*Citrus aurantifolia*) Terhadap Bakteri *Staphylococcus aureus*. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*. 2016.
55. Soejanto AS. Pemberian Krim Ekstrak Metanolik Buah Delima Merah (*Punica granatum*) Menghambat Penurunan Jumlah Kolagen Dermis Kulit Mencit (*Mus gusculus*) Yang Dipapar Sinar Ultraviolet B. *Indonesian Journal of Anti Aging Medicine*. 2017;1(1).
56. Suharto IP, Etika A. Ekstrak Jahe (*Zingiber Officinale* Roscoe) Berpengaruh Terhadap Kepadatan Serabut Kolagen Luka Insisi. 2018;7(1), 27–36.
57. Trojanowska A, Giamberini M, Tsibranska I, Nowak M, Marciniak Ł, Jatrzab R, Tylkowski B. Microencapsulation in food chemistry. In *Journal of Membrane Science and Research*. 2017.
58. Zhang J, Guan J, Niu X, Hu G, Guo S, Li Q, Xie Z, Zhang C, Wang Y. Exosomes released from human induced pluripotent stem cells-derived MSCs facilitate cutaneous wound healing by promoting collagen synthesis and angiogenesis. *Journal of Translational Medicine*. 2015.