

Pengaruh Ekstrak Daun Turi Merah (*Sesbania grandiflora* L.) terhadap Panjang Ulkus dan Jumlah Leukosit Mencit Diabetik

Effect of Red Turi Leaf (Sesbania grandiflora L.) Extract on The Length of Ulcers and Leukocyte Count in Diabetic Mice

Sabila Cahya Novianti*, Nur Kuswanti, Firas Khaleyla

Jurusan Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Univeristas Negeri Surabaya

*e-mail: sabila.18029@mhs.unesa.ac.id

Abstrak. Hiperglikemia pada diabetes melitus mengganggu proses penyembuhan ulkus dan respon imun tubuh. Daun turi merah (*Sesbania grandiflora* L.) mengandung metabolit sekunder yang berpotensi mendorong penyembuhan ulkus diabetik. Tujuan penelitian ini yaitu untuk mengetahui pengaruh ekstrak etanol daun turi merah terhadap panjang ulkus dan jumlah leukosit mencit diabetes. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan Rancangan Acak Lengkap (RAL), menggunakan 24 ekor mencit jantan yang dibagi menjadi enam kelompok perlakuan yaitu kontrol negatif (KN), kontrol positif (KP), Glibenklamid (GLB), DI (250 mg/kgBB), DII (400 mg/kgBB) dan DIII (500 mg/kgBB). Mencit diabetes melitus diinduksi dengan aloksan 130 mg/kgBB secara intraperitoneal. Ekstrak etanol daun turi merah (*Sesbania grandiflora* L.) diberikan secara oral selama 14 hari. Panjang ulkus diukur pada H1, H7 dan H14. Leukosit dihitung pada hari ke-15 (pasca perlakuan). Data dianalisis secara statistik. Hasil analisis menunjukkan bahwa ekstrak daun turi merah berpengaruh signifikan terhadap panjang ulkus ($p < 0,05$) dan jumlah leukosit ($p < 0,05$). Penyembuhan ulkus diabetik dan mengontrol jumlah leukosit paling optimal ditunjukkan oleh DII (400 mg/kgBB). Ekstrak etanol daun turi merah disimpulkan berpotensi sebagai obat penyembuhan ulkus dan mengontrol jumlah leukosit pada mencit diabetes.

Kata kunci: inflamasi; aloksan; penyembuhan luka; hiperglikemia; reactive oxigen species

Abstract. Hyperglycemia in diabetes mellitus interferes with ulcer healing process and the body's immune response. Red turi leaf contains secondary metabolites with potential to promote healing of diabetic ulcers. The purpose of this study was to determine the effect of ethanolic extract of red turi leaf (*Sesbania grandiflora* L.) on ulcer length and leukocyte counts in alloxan-induced mice. This study was an experimental research using a completely randomized design (CRD) with 24 male mice which were divided into six treatment groups, negative control (KN), positive control (KP), Glibenclamid (GLB), DI (250 mg/kgBW), DII (400 mg/kg), DIII (500 mg/kgBW). Mice were induced diabetes melitus by injected alloxan 130 mg/kgBW intraperitoneally. Ethanolic extract of red turi leaf (*Sesbania grandiflora* L.) was administered orally for 14 days. Ulcer lengths were measured on the H1, H7 and H14. Leukocytes were counted on the 15th day (after treatment). Data were analyzed statistically. The results showed that red turi leaf extract had an effect on ulcer length ($p < 0,05$) and leukocytes count ($p < 0,05$). The optimal dose for diabetic ulcers and maintains leukocyte count was for DII (400 mg/kgBW). Ethanolic extract of red turi leaves could be concluded to have potential for ulcer healing agent and able to maintains leukocytes count of diabetic mice.

Keywords: inflammation; alloxan; wound healing; hyperglycemia; reactive oxygen species

PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) merupakan kondisi serius yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah. Salah satunya karena ketidakmampuan tubuh memproduksi insulin dengan cukup. Prevalensi DM tahun 2019 diperkirakan meningkat seiring penambahan umur penduduk menjadi 9,65% atau 111,2 juta orang pada umur 65-79 tahun. Penderita DM diprediksi terus meningkat hingga mencapai 578 juta di tahun 2030 dan 700 juta di tahun 2045 (IDF, 2019). Menurut Zheng *et al.* (2017) 1 dari 11 orang dewasa di dunia menderita diabetes melitus dengan proporsi tertinggi jenis diabetes melitus tipe 2 yaitu sebesar 90% dari jumlah penderita. Penderita diabetes melitus mengalami gangguan sekresi insulin dengan penyebab utama disfungsi pada sel β pankreas (Defronzo *et al.*, 2015; Eizirik *et al.*, 2020).

Ciri khas dari DM adalah hiperglikemia. Hiperglikemia merupakan keadaan ketika glukosa darah naik melebihi kadar normal yaitu >126 mg/dl untuk kadar gula darah puasa dan >200 mg/dl pada kadar gula darah sewaktu (Widyastuti & Suarsana, 2011; Hadi *et al.*, 2018). Kegagalan sel β pankreas dalam memproduksi insulin yang cukup menyebabkan terjadinya kondisi hiperglikemia. Insulin merupakan hormon anabolik yang disintesis oleh sel β pankreas. Fungsi utama insulin yaitu mengontrol kadar glukosa dalam darah pada konsentrasi yang tepat (Shen *et al.*, 2019). Hiperglikemia meningkatkan produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS) dan menimbulkan stres oksidatif. Senyawa ROS diketahui merusak komponen utama sel seperti DNA, protein dan lemak. Senyawa ROS juga bisa menyebabkan disfungsi sel β pankreas yang berperan memproduksi insulin. Hal ini terjadi melalui beberapa mekanisme seperti aktivasi protein kinase, penghambatan *mammalian target of rapamycin* (mTOR) dan aktivasi *c-Jun N-terminal kinase* (JNK) pada sel β pankreas (Eguchi *et al.*, 2021).

Salah satu komplikasi yang dapat terjadi pada penderita DM akibat tingginya kadar ROS adalah *Diabetik foot ulcers* (DFUs) atau dikenal dengan ulkus diabetik. *International Diabetes Federation* (IDF) melaporkan bahwa 9,1-26,1 juta orang pengidap diabetes mengalami ulkus diabetik setiap tahun. Sebesar 13-14% pasien cenderung mengalaminya sepanjang hidup (IDF, 2019; Edmonds *et al.* 2017). Perawatan ulkus diabetik membutuhkan biaya lebih besar dibandingkan dengan pasien DM tanpa ulkus (Samsell *et al.*, 2019). Ulkus diabetik dapat berakibat pada amputasi yang akan mempengaruhi kualitas hidup dan meningkatkan risiko kematian dini (IDF, 2019). Ulkus diabetik dapat mengalami infeksi akibat kolonisasi mikroba yang dapat menyebar ke jaringan sekitarnya. Infeksi yang parah meningkatkan risiko rawat inap dan amputasi ekstremitas bawah (Shettigar & Murali, 2020).

Peningkatan jumlah leukosit dapat mengindikasikan adanya inflamasi dan infeksi. Hal ini sering terjadi pada penderita penyakit kronis seperti DM (Chmielewski & Strzelec, 2018). Inflamasi pada DM juga dikaitkan dengan stres oksidatif yang mengakibatkan kerusakan pada jaringan. Kerusakan jaringan akibat dari stres oksidatif maupun kekurangan oksigen akan meningkatkan inflamasi dan berakibat pada kematian sel. Inflamasi menginduksi pelepasan leukosit ke dalam sirkulasi darah dan jaringan lain sehingga terjadi peningkatan jumlah leukosit dan mengaktifkan leukosit lain ke wilayah terjadinya inflamasi sebagai bentuk pertahanan tubuh (Handayati *et al.*, 2020). Respon inflamasi sistemik akan menstimulasi sistem hemopoietik terutama sumsum tulang belakang untuk melepaskan leukosit ke dalam sirkulasi darah sehingga terjadi peningkatan jumlah leukosit (Ardina, 2018). Peningkatan leukosit yang berlebihan menyebabkan kondisi stres oksidatif dengan adanya jumlah *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang tidak terkontrol. Hal ini menyebabkan kerusakan sel dan jaringan yang mendorong terjadinya inflamasi kronis (Ayutama *et al.*, 2020; Chelombitko, 2018).

Penanganan ulkus seringkali menggunakan antibiotik untuk mengendalikan infeksi pada area tersebut. Terapi awal bersifat empiris, yaitu antibiotik dengan spektrum luas kemudian dilanjutkan dengan antibiotik yang sesuai sensitivitas hasil uji kultur spesimen (Embil *et al.*, 2018). Akan tetapi penggunaan antibiotik dapat menyebabkan resistensi. Beberapa jenis antibiotik yang telah diketahui menimbulkan resistensi terhadap bakteri ulkus diabetik yaitu metisilin, sefotaksim, seftriakson dan siprofloksasin (Gaol *et al.*, 2017). Berkaitan dengan hal tersebut perlu adanya alternatif obat penyembuh ulkus diabetik non antibiotik. Salah satu alternatif bahan yang berpotensi untuk mengatasi infeksi dan luka tersebut adalah ekstrak bahan alam. Daun turi merah (*Sesbania grandiflora* L.) umumnya digunakan sebagai obat tradisional untuk anti peradangan, antimikrobia, antikanker, antioksidan dan imunomodulator serta digunakan untuk mengatasi penyakit pernapasan dan ginjal (Jiraungkoorskul & Jiraungkoorskul 2015).

Dalam penelitian Panigrahi *et al.* (2016), ekstrak daun *Sesbania grandiflora* L. dinyatakan mampu menurunkan kadar serum glukosa darah dan meningkatkan rasio berat pankreas. Analisis fitokimia menunjukkan ekstrak daun turi mengandung metabolit sekunder seperti flavonoid, tanin, saponin, fenolik dan steroid. Ekstrak daun turi bekerja sebagai antihiperglikemia dengan menghambat aktivitas enzim α -amylase dan α -glucosidase (Rao *et al.*, 2018). Daun turi merah diketahui memiliki aktivitas antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus* dan antifungi karena mengandung saponin dan flavonoid (Tivani & Amananti, 2020; Tivani *et al.*, 2021).

Berdasarkan uraian sebelumnya, ekstrak daun turi merah berpotensi sebagai anti hiperglikemia, antibakteri, antiinflamasi dan mendorong penyembuhan luka sehingga perlu dilakukan penelitian terkait potensi daun turi merah (*Sesbania grandiflora* L.) Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh berbagai dosis ekstrak etanol daun turi merah (*Sesbania grandiflora* L.) terhadap penyembuhan ulkus diabetik dan jumlah leukosit pada model hewan diabetik hasil diinduksi aloksan.

BAHAN DAN METODE

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental menggunakan Rancangan Acak Lengkap (RAL) dengan enam kelompok perlakuan yaitu perlakuan ekstrak etanol daun turi merah DI (250 mg/kgBB), DII (400 mg/kgBB), DIII (500 mg/kgBB), GLB (glibenklamid), KP (kontrol positif) dan KN (kontrol negatif). Penelitian dilaksanakan pada Februari-April 2022 di Laboratorium Fisiologi, Jurusan Biologi, FMIPA, Universitas Negeri Surabaya.

Bahan yang dibutuhkan yaitu daun turi merah (*Sesbania grandiflora* L.), Na-CMC 1%, *alloxan monohydrate* 130 mg/kgBB, *sodium citrate buffer* pH 4 0,1 M, mencit jantan usia 8-11 minggu dengan kisaran berat badan 20-25 gram, pakan mencit, sekam, *ethyether*, *ethylenedinitrilo tetraacetic acid disodium salt dihydrate* (EDTA), alkohol 70%, etanol 96% dan akuades.

Daun turi merah (*Sesbania grandiflora* L.) diambil dari Desa Pademawu Barat, Kecamatan Pademawu, Kabupaten Pamekasan, Madura. Pengumpulan daun dilakukan dengan cara mengambil daun muda yang sehat dari 5-7 nodus paling atas. Daun turi merah sebanyak 500 gram dibersihkan dan dikeringanginkan. Setelah kering, daun dihaluskan sehingga didapatkan 200 gram simplisia. Maserasi mengacu pada metode Mabruroh *et al.* (2019) dengan cara simplisia halus sebanyak 200 gram dimaserasi secara bertahap selama 3x24 jam. Maserasi pertama dilakukan dengan perbandingan 1:3 yaitu 200 g simplisia dalam 600 ml etanol 96%. Maserasi kedua dilakukan dengan perbandingan 1:2 yaitu endapan hasil maserasi pertama direndam dalam 400 ml etanol 96%. Maserasi ketiga dilakukan dengan cara yang sama menggunakan endapan dari maserasi kedua. Filtrat hasil maserasi dievaporasi dengan *rotary evaporator* hingga diperoleh 50 ml ekstrak kental.

Sebanyak 24 ekor mencit (*Mus musculus*) diaklimasi selama 7 hari sebelum diberi perlakuan agar mampu beradaptasi pada lingkungan laboratorium. Mencit dipelihara dalam kandang plastik dengan alas sekam. Pemberian pakan dan minum dilakukan secara *ad libitum* (Ceriana *et al.*, 2022).

Mencit (*Mus musculus*) dibuat menjadi menderit diabetes melitus dengan diinduksi senyawa *alloxan monohydrate*. Berdasarkan uji pendahuluan diperoleh dosis efektif untuk hewan coba mencit (*Mus musculus*) sebesar 130 mg/kgBB (Zulham *et al.*, 2019). Induksi *alloxan monohydrate* dilakukan secara intraperitoneal dengan melarutkannya terlebih dahulu ke dalam *sodium citrate buffer* 0,1 M dengan pH 4. Induksi dilakukan pada semua kelompok perlakuan kecuali kontrol negatif. Setelah 6 jam induksi air minum diganti dengan larutan sukrosa 10% selama 48 jam untuk menghindari terjadinya hipoglikemia pada mencit (Furman, 2021). Mencit yang telah diinduksi kemudian dibiarkan selama tiga hari. Hal ini bertujuan memfasilitasi kerja aloksan agar mencit mengalami hiperglikemia secara konsisten. Waktu yang dibutuhkan aloksan untuk merusak sel β pankreas secara selektif yaitu dua sampai tiga hari (Maliangkay *et al.*, 2018).

Kadar glukosa darah puasa diukur sebanyak tiga kali yaitu pada hari ke-0 (pasca induksi aloksan), ke-7 dan ke-15. Mencit dipuasakan terlebih dulu selama 8 jam dengan hanya diberi air minum, kemudian diukur glukosa darahnya melalui sampel darah yang diambil dari vena ekor (*vena caudalis*) menggunakan lancet. Sampel darah diperiksa dengan glukometer (Gungor & Kara, 2020; Wahyuni *et al.*, 2022).

Model ulkus diabetik pada hewan coba dibuat pada bagian dorsal. Sebelum dilukai, rambut dihilangkan dan, kulit disterilkan terlebih dahulu dengan diusap alkohol 70%. Ulkus dibuat dengan insisi sepanjang 1 cm menggunakan gunting bedah (Safari *et al.*, 2019). Proses penyembuhan luka normal melewati beberapa tahap yaitu haemostasis yang terjadi pada hari pertama sesaat setelah terjadinya luka. Tahap reepitelisasi terjadi pada hari ke-7 dan *remodelling* terjadi 2-3 minggu setelah terjadinya luka (Stilwell *et al.*, 2020). Berdasarkan hal ini pengamatan makroskopis panjang ulkus mencit dilakukan pada hari ke-1, ke-7 dan ke -14 dengan menggunakan penggaris (Choi *et al.*, 2018).

Penghitungan jumlah sel leukosit pada mencit dilakukan dengan pengambilan darah pada hari ke-15 (pasca perlakuan). Mencit dikorbankan dengan kloroform kemudian dibedah. Darah mencit diambil dari jantung (*intracardial*) sebanyak ± 1 ml menggunakan *syringe*. Darah yang telah diambil kemudian dimasukkan ke dalam *microtube* yang sudah diberi antikoagulan EDTA (Lebang *et al.*, 2021).

Darah dalam *microtube* dihisap menggunakan pipet thoma leukosit sampai angka 0,5 kemudian ditambahkan larutan turk sampai pada angka 11 lalu dihomogenkan selama 3 menit. Sebanyak 1-2 tetes larutan dalam pipet dibuang dan tetes berikutnya dimasukkan ke kamar hitung *hemocytometer* yang telah ditutup *cover glass*. Cairan dibiarkan selama 2 menit agar leukosit di dalamnya mengendap. Penghitungan dilakukan pada empat kotak besar dan 64 kotak sedang pada kamar hitung *hemocytometer* di bawah mikroskop dengan perbesaran 40x10. Hasil yang diperoleh merupakan jumlah leukosit total dalam setiap mm³ atau ml darah mencit (Maheshwari *et al.*, 2017; Uthia *et al.*, 2021).

Sebagai acuan, jumlah leukosit normal pada mencit yaitu berkisar 2000-10000 sel/mm³ darah (Hussein & Kathem, 2020).

Jumlah leukosit per mm³ darah dihitung menggunakan rumus sebagai berikut (Asri *et al.*, 2019; Lubis *et al.*, 2016):

$$\sum \text{Leukosit} = \frac{N \times P}{V} = \frac{N \times 20}{0,4} = N \times 50$$

Keterangan:

N = jumlah total leukosit pada 4 kotak hitung sedang (sel/mm³ darah)

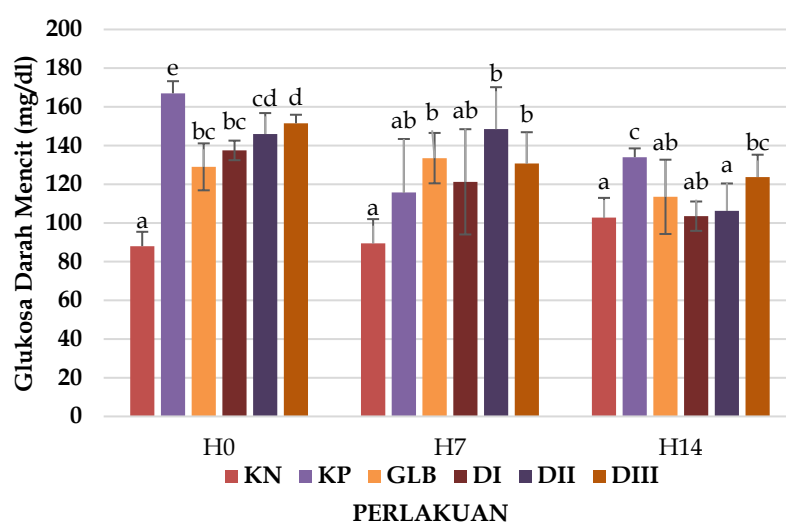
P = pengenceran

V = volume

Data kadar glukosa darah, panjang ulkus dan jumlah leukosit mencit dianalisis menggunakan program SPSS. Data terlebih dahulu dianalisis normalitasnya menggunakan uji *Kolmogorov-smirnov* dan diuji homogenitasnya menggunakan uji *Homogeneity of Variances*. Data kadar glukosa darah normal dan homogen, kemudian dianalisis menggunakan uji ANOVA untuk mengetahui nilai signifikan perbedaannya. Data kadar glukosa darah diketahui berbeda secara signifikan ($p < 0,05$) diuji *post hoc Duncan* untuk mengetahui perbedaan antar perlakuan. Data ulkus diabetik diketahui tidak homogen sehingga dianalisis dengan uji *post hoc Tukey* untuk mengetahui nilai perbedaannya. Data jumlah sel leukosit tidak berdistribusi normal ($p < 0,05$) sehingga dianalisis dengan uji *Kruskal-Wallis* dan signifikan ($p < 0,05$) sehingga dilanjutkan dengan uji *post hoc Mann-Whitney* untuk mengetahui perbedaan antar perlakuan.

HASIL

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan diperoleh data kadar glukosa darah setiap perlakuan pada H0 (pasca induksi), H7 dan H14. H0 menunjukkan kadar glukosa darah pada perlakuan KP, GLB, DI, DII dan DIII mengalami hiperglikemia akibat induksi aloksan dengan dosis 130 mg/kgBB. Perlakuan KN tidak mengalami hiperglikemia karena tidak diinduksi senyawa aloksan. H7 perlakuan ekstrak menunjukkan GLB, DII dan DIII masih mengalami hiperglikemia. H14 menunjukkan semua perlakuan mengalami kadar glukosa darah normal kecuali kelompok KP. Kadar glukosa darah terendah pada H14 ditunjukkan oleh perlakuan KN yaitu 102 mg/dL sedangkan kadar glukosa darah paling tinggi ditunjukkan oleh perlakuan KP yaitu 134 mg/dL. Perlakuan DII menunjukkan kadar glukosa darah yang paling mendekati KN yaitu 103,5 mg/dL. Rata-rata kadar glukosa darah mencit menghasilkan data yang tersaji pada **Gambar 1**.



Gambar 1. Kadar glukosa darah mencit. Keterangan: Notasi berbeda menunjukkan perbedaan bermakna ($P < 0,05$) dengan uji *Duncan*. KN (Kontrol Negatif), KP (Kontrol Positif), GLB (Glibenklamid), DI (250 mg/kgBB), DII (400 mg/kgBB), DIII (500 mg/kgBB). H0 (Hari ke-0 pasca induksi), H7 (Hari ke-7), H14 (Hari ke-14).

Hasil uji ANOVA dan *post hoc* Duncan menunjukkan data berbeda nyata secara signifikan dan ada perbedaan nyata antar perlakuan pada H14. Hal ini menunjukkan pemberian ekstrak etanol daun turi merah (*Sesbania grandiflora* L.) pada DI, DII dan DIII berpengaruh secara signifikan ($p < 0,05$) terhadap kadar glukosa darah mencit diabetik. Hasil paling baik ditunjukkan oleh perlakuan DII dibandingkan perlakuan lainnya untuk menurunkan kadar glukosa darah yaitu $103,5 \text{ mg/dL}$.

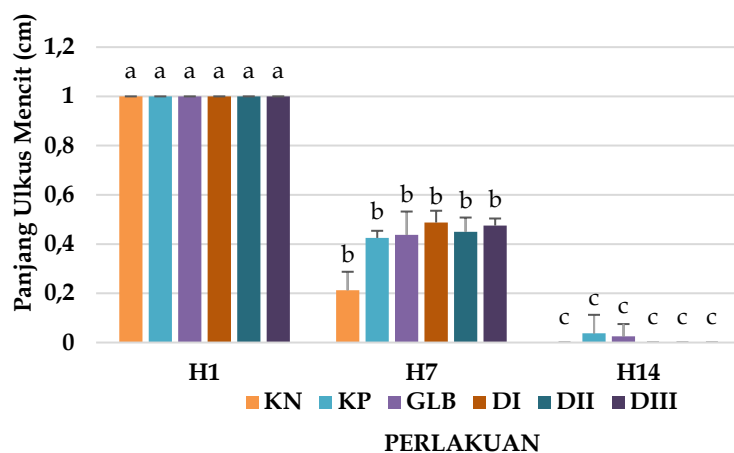
Berdasarkan pengamatan makroskopis data H4 sampai H14 menunjukkan semua perlakuan mengalami pemendekan ulkus. Data menunjukkan bahwa setelah H1 ulkus pada semua perlakuan lebih pendek dari H1, namun panjangnya berbeda-beda. H7 panjang ulkus berkurang terutama pada perlakuan KN yaitu $0,212 \pm 0,075 \text{ cm}$ namun perlakuan lainnya belum menunjukkan pemendekan yang sama dengan KN. H14 perlakuan menunjukkan ulkus perlakuan KN, DI, DII dan DIII mengalami pemendekan paling cepat dibandingkan perlakuan lain yaitu $0,000 \pm 0,000 \text{ cm}$ sedangkan perlakuan KP dan GLB belum mengalami penutupan ulkus dengan panjang $0,037 \pm 0,075 \text{ cm}$ dan $0,025 \pm 0,050 \text{ cm}$. Data panjang ulkus diabetik mencit dapat dilihat pada **Tabel 1**, sedangkan perbedaan panjang ulkus mencit disajikan dalam grafik pada **Gambar 2**.

Tabel 1. Rata-rata panjang ulkus diabetik mencit setelah perlakuan ekstrak daun turi merah

Hari	Panjang Ulkus Diabetik Mencit (cm)					
	KN	KP	GLB	DI	DII	DIII
H1	$1,000 \pm 0,000^a$	$1,000 \pm 0,000^a$	$1,000 \pm 0,000^a$	$1,000 \pm 0,000^a$	$1,000 \pm 0,000^a$	$1,000 \pm 0,000^a$
H7	$0,212 \pm 0,075^b$	$0,425 \pm 0,028^a$	$0,437 \pm 0,094^a$	$0,487 \pm 0,047^a$	$0,450 \pm 0,057^a$	$0,475 \pm 0,028^a$
H14	$0,000 \pm 0,000^a$	$0,037 \pm 0,075^a$	$0,025 \pm 0,050^a$	$0,000 \pm 0,000^a$	$0,000 \pm 0,000^a$	$0,000 \pm 0,000^a$

Keterangan: Notasi berbeda menunjukkan perbedaan bermakna ($P < 0,05$) dengan Uji Duncan dan Mann-Whitney di hari yang sama antar kelompok. KN (Kontrol Negatif), KP (Kontrol Positif), GLB (Glibenklamid), DI (250 mg/kgBB), DII (400 mg/kgBB), DIII (500 mg/kgBB). H1 (Hari ke-1), H4 (Hari ke-4), H6 (Hari ke-6), H7 (Hari ke-7), H10 (Hari ke-10), H14 (Hari ke-14).

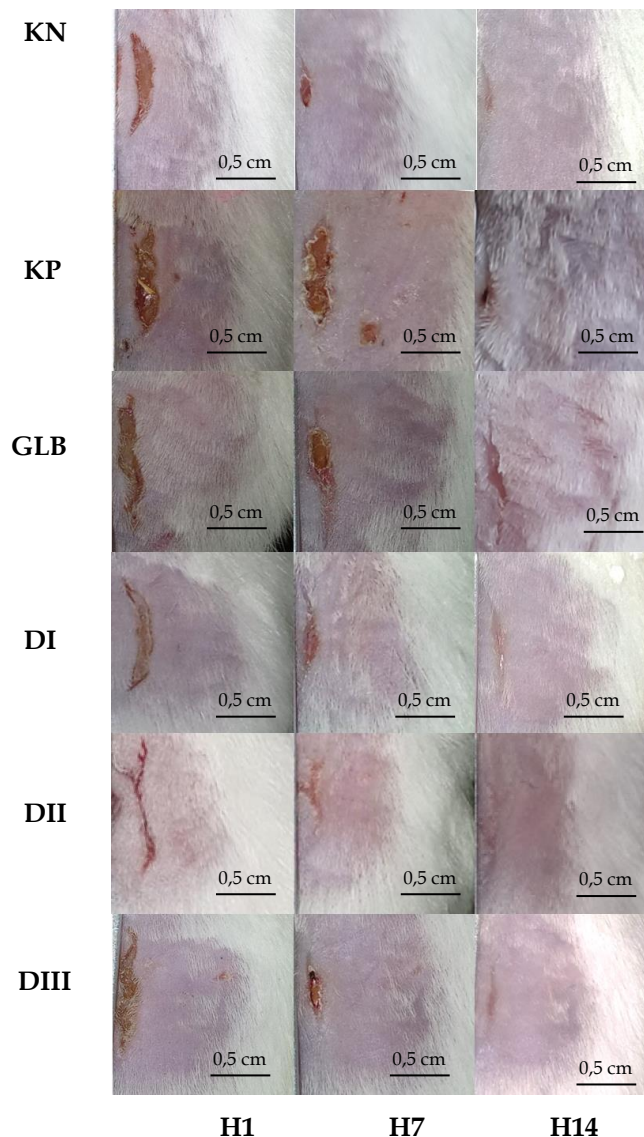
Data panjang ulkus didukung oleh grafik pada **Gambar 2**. H1 menunjukkan semua perlakuan memiliki panjang ulkus sebesar $1,000 \pm 0,000 \text{ cm}$. Data H1 sampai H14 menunjukkan perlakuan KN mengalami proses pemendekan ulkus paling cepat sedangkan ulkus perlakuan KP dan GLB tidak mengalami penutupan ulkus hingga H14. Data ulkus juga menunjukkan ada perbedaan nyata panjang ulkus diabetik pada H7.



Gambar 2. Perbedaan panjang ulkus diabetik mencit. Keterangan: Notasi berbeda menunjukkan perbedaan bermakna ($P < 0,05$) dengan Uji Tukey. KN (Kontrol Negatif), KP (Kontrol Positif), GLB (Glibenklamid), DI (250 mg/kgBB), DII (400 mg/kgBB), DIII (500 mg/kgBB). H1 (Hari ke-1), H4 (Hari ke-4), H6 (Hari ke-6), H7 (Hari ke-7), H10 (Hari ke-10), H14 (Hari ke-14).

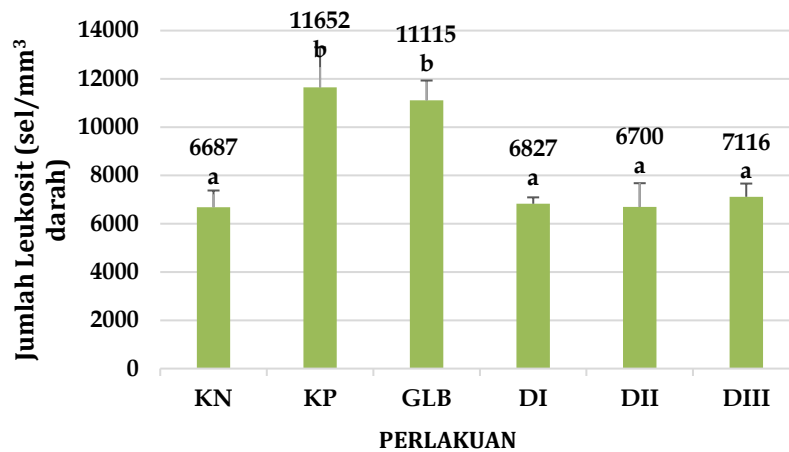
Berdasarkan hasil uji *post hoc* Tukey data berbeda nyata secara signifikan dan ada perbedaan nyata antar perlakuan pada H7. Hal ini menunjukkan pemberian ekstrak etanol daun turi merah (*Sesbania grandiflora* L.) berpengaruh signifikan ($p < 0,05$) terhadap pemendekan ulkus mencit diabetik. Hasil paling baik ditunjukkan oleh perlakuan DII dibandingkan perlakuan lainnya untuk mendorong pemendekan ulkus diabetik hingga menutup sempurna dengan panjang $0,000 \pm 0,000 \text{ cm}$ pada H14.

Pengambilan gambar ulkus dilakukan pada H1, H7 dan H14 untuk memperjelas proses pemendekan ulkus. Pada perlakuan KN, DI, DII dan DIII sembuh bersamaan di hari ke-14 yang ditunjukkan dengan tidak adanya kemerahan pada luka serta terbentuk *scar*. Ulkus perlakuan KP mengalami pemendekan paling lambat dibandingkan dengan perlakuan lain. Ulkus perlakuan GLB tidak mengalami pemendekan sempurna di hari ke-14. Hal ini ditunjukkan oleh ulkus yang tampak kemerahan dan masih terdapat keropeng serta belum terbentuk *scar* di seluruh area ulkus pada perlakuan KP dan GLB. Gambaran proses penyembuhan ulkus dapat dilihat pada **Gambar 3**.



Gambar 3. Perbedaan panjang ulkus diabetik mencit. Keterangan: KN (Kontrol Negatif), KP (Kontrol Positif), GLB (Glibenklamid), DI (250 mg/kgBB), DII (400 mg/kgBB), DIII (500 mg/kgBB). H1 (Hari ke-1), H4 (Hari ke-4), H6 (Hari ke-6), H7 (Hari ke-7), H10 (Hari ke-10), H14 (Hari ke-14).

Pengamatan jumlah leukosit dilakukan pada hari ke-15 pasca perlakuan. Hasil pengamatan menunjukkan jumlah leukosit pada perlakuan KN, DI, DII dan DIII berada dalam jumlah normal. Perlakuan KP dan GLB menunjukkan jumlah leukosit tidak normal yaitu 11652 sel/mm³ dan 11115 sel/mm³. Jumlah leukosit paling rendah ditunjukkan oleh perlakuan KN yaitu 6687 sel/mm³ sedangkan jumlah paling tinggi ditunjukkan oleh perlakuan KP yaitu 11652 sel/mm³. Jumlah leukosit mencit yang dihitung pada setiap perlakuan menghasilkan data yang tersaji pada **Gambar 4**.



Gambar 4. Rata-rata jumlah leukosit mencit setiap perlakuan. Keterangan: Notasi berbeda menunjukkan perbedaan bermakna ($P < 0,05$) dengan uji *Mann-Whitney*. KN (Kontrol Negatif), KP (Kontrol Positif), GLB (Glibenklamid), DI (250 mg/kgBB), DII (400 mg/kgBB), DIII (500 mg/kgBB).

Hasil penelitian menunjukkan bahwa ada pengaruh pemberian ekstrak etanol daun turi merah (*Sesbania grandiflora* L.) terhadap jumlah leukosit secara signifikan ($p < 0,05$) pada DI, DII dan DIII. Perlakuan DII menunjukkan jumlah leukosit yang mendekati kelompok normal (KN) dibandingkan dengan perlakuan lainnya yaitu 6700 sel/mm³ sehingga ditetapkan menjadi dosis optimum untuk mengontrol jumlah leukosit.

PEMBAHASAN

Pada penelitian ini, hewan coba yaitu mencit diinduksi *alloxan monohydrate* dengan dosis 130 mg/kgBB (Singh & Kumar, 2019). Induksi *alloxan monohydrate* bertujuan untuk membuat model hewan coba diabetes. Aloksan telah digunakan untuk menginduksi hewan coba pada eksperimen diabetes karena dapat merusak sel β pankreas secara selektif. Kerusakan sel β pankreas akibat injeksi aloksan menyebabkan kondisi hiperglikemia yang terjadi satu hingga 48 jam setelah induksi (Rohilla & Ali, 2012). Kondisi hiperglikemia akut menyebabkan kondisi stress oksidatif dan peningkatan kadar radikal bebas yaitu *reactive oxygen species* (ROS). Peningkatan ROS yang tidak terkontrol dapat menyebabkan kematian sel dan kerusakan jaringan (Volpe *et al.*, 2018). Kondisi ini mirip dengan disfungsi sel β pankreas pada diabetes melitus tipe 2 akibat ROS. Setelah induksi aloksan, mencit (*Mus musculus*) dapat mengalami hipoglikemia sementara yang disebabkan peningkatan kadar insulin plasma akibat degenerasi sel β pankreas sehingga kadar glukosa darah menurun. Untuk mencegah hipoglikemia, mencit diberi larutan glukosa (Vieira *et al.*, 2020).

Secara umum terdapat 4 fase dalam proses penyembuhan luka yaitu haemostasis, inflamasi, proliferasi dan *remodeling*. Haemostasis terjadi sesaat setelah terjadinya luka. Haemostasis berfungsi untuk menghentikan kehilangan darah dengan vasokonstriksi pembuluh darah dan membentuk *clot* (Wilkinson *et al.*, 2020). Fase inflamasi terjadi dengan adanya peningkatan produksi leukosit untuk membunuh mikroba dan sel-sel mati dengan fagositosis (Shedoeva *et al.*, 2019). Proliferasi merupakan tahap pembentukan kolagen oleh fibroblas, angiogenesis dan proses reepitelisasi untuk pembentukan jaringan baru. Tahap ini ditandai oleh adanya faktor antiinflamasi yang diproduksi leukosit sehingga proses reepitelisasi dapat berjalan. Sebagian leukosit mengalami apoptosis sehingga jumlahnya berkurang (Sanchez *et al.*, 2018).

Remodeling merupakan tahap akhir dari proses penyembuhan luka yang terjadi kurang lebih 3 minggu sejak terjadinya luka dan dapat berlangsung hingga satu tahun. Angiogenesis mengalami penurunan pada fase ini dan terjadi pergantian kolagen kemudian membentuk *scar* pada daerah luka (Ellis *et al.*, 2018). Proses penyembuhan luka melibatkan respon seluler dan kimia baik secara sistemik maupun lokal yang saling berkaitan. Luka dapat dikatakan sembuh jika proses reepitelisasi berlangsung sempurna yang ditandai dengan pembentukan jaringan epitel hingga menutupi seluruh permukaan luka (Primadina *et al.*, 2019).

Data H7 menunjukkan KN mengalami penurunan signifikan namun perlakuan lainnya belum menunjukkan penurunan panjang ulkus yang sama dengan KN. Hal ini disebabkan pada kondisi normal (tidak diabetes) tahap proliferasi umumnya terjadi 2-5 hari setelah terjadinya luka sehingga tahap penyembuhan berlangsung lebih cepat dibandingkan perlakuan lain (Ellis *et al.*, 2018).

Data H14 menunjukkan ulkus perlakuan KN, DI, DII dan DIII menutup sempurna secara bersamaan. Perlakuan GLB menunjukkan belum terjadi penutupan ulkus sempurna pada H14 serta perlakuan KP mengalami pemendekan ulkus paling lambat (**Gambar 2**). Hal ini dapat disebabkan oleh kondisi hiperglikemia pada perlakuan KP (**Gambar 1**). Kondisi hiperglikemia pada diabetes melitus dapat menyebabkan peningkatan produksi ROS di dalam sel. Peningkatan ROS terjadi melalui metabolisme glukosa dengan beberapa jalur utama seperti metabolisme sorbitol, metabolisme hexosamine, produksi α -ketoaldehyde, aktivasi PKC (Protein Kinase C) dan fosforilasi oksidatif (Forrester *et al.*, 2018). *Reactive Oxygen Species* (ROS) awalnya berperan dalam mendorong proses penyembuhan luka yaitu sebagai stimulator saat terjadinya angiogenesis namun jika jumlahnya berlebih akan mengakibatkan kondisi stress oksidatif. Hiperglikemia pada DM dapat mengakibatkan penyembuhan luka terhambat (Huang *et al.*, 2019).

Produksi ROS yang berlebihan pada diabetes melitus menyebabkan terganggunya kontraksi luka dan memperpanjang respon inflamasi, sehingga dapat menyebabkan kerusakan pada proliferasi *Extracellular Matrix* (ECM) (Deng *et al.*, 2021). Kelebihan jumlah ROS dalam jangka waktu lama dapat menyebabkan inflamasi kronis dan kerusakan sel yang mengakibatkan terhambatnya proses penyembuhan luka (Yao *et al.*, 2019). Mekanisme lain yang dapat terjadi yaitu terhambatnya angiogenesis yang ditandai dengan penurunan vaskularisasi sehingga menghambat proses reepitelisasi secara signifikan (Javed *et al.*, 2019). Hiperglikemia juga menyebabkan disfungsi endotel. Disfungsi endotel menyebabkan berkurangnya *nitrous oxide* (NO) yang merupakan vasodilator dan inhibitor proliferasi otot polos. Terjadinya proliferasi otot polos berpotensi mengakibatkan penyempitan pembuluh darah yang kemudian menghambat perfusi jaringan (Ibrahim, 2018). Kondisi ini didukung oleh data glukosa darah perlakuan KP yang selalu di atas normal sejak hari ke-0 hingga ke-14 (**Gambar 1**). Kadar glukosa darah puasa yang selalu di atas normal menyebabkan terhambatnya proses penyembuhan ulkus (Huang *et al.*, 2019). Perlakuan KP dan GLB juga menunjukkan proses pelepasan keropeng yang lebih lambat dibandingkan perlakuan lain (**Gambar 3**). Proses pembentukan dan pelepasan keropeng dapat menjadi indikator sejauh mana proses penyembuhan luka berlangsung. Tanda kemerahan perlakuan KP dan GLB pada H14 juga mengindikasikan masih terjadi inflamasi di area luka (Desiyana *et al.*, 2016).

Perlakuan DII mengalami pemendekan ulkus yang mendekati perlakuan KN (**Tabel 1**). Hal ini juga didukung oleh terbentuknya *scar* paling baik dibandingkan perlakuan lain (**Gambar 3**). Terbentuknya *scar* atau jaringan parut menandakan terjadinya proses maturasi jaringan sehingga mendorong terbentuknya anatomi kulit kembali seperti semula meskipun tidak mencapai 100% seperti kondisi awal. Jaringan parut atau *scar* memiliki karakteristik pucat, tipis, lemas, dan mudah digerakkan dari dasarnya (Primadina *et al.*, 2019). Berdasarkan hal ini, ekstrak etanol daun turi merah (*Sesbania grandiflora* L.) dengan dosis 400 mg/kgBB dapat mendorong proses penyembuhan ulkus diabetik secara optimal. Analisis fitokimia ekstrak daun turi merah (*Sesbania grandiflora* L.) diketahui mengandung metabolit sekunder flavonoid, fenol, steroid dan terpenoid yang bersifat antibakteri (Padmalochana & Rajan, 2014; Arun *et al.*, 2014). Beberapa jenis senyawa golongan flavonoid yang ditemukan dalam jumlah yang tinggi yaitu quercetin dan kaempferol. Terdapat senyawa golongan terpenoid yang telah diidentifikasi seperti vomifoliol dan loliolide (Thissera *et al.*, 2020).

Kaempferol diketahui memiliki aktivitas penyembuhan luka dengan meningkatkan kadar *hydroxyproline* pada jaringan yang berperan dalam regulasi formasi kolagen dan kolagen fibril. Formasi kolagen fibril sangat penting dalam proses penyembuhan luka. Kaempferol juga meningkatkan rasio kontraksi dan epitelisasi yang penting dalam penyembuhan luka (Özay *et al.*, 2019). Penelitian Fu *et al.* (2020) menunjukkan quercetin mampu mempercepat penyembuhan ulkus diabetik. Quercetin dapat menghambat faktor inflamasi dan meningkatkan faktor angiogenesis di area luka.

Terpenoid berperan sebagai astrigen dan antimikroba. Senyawa ini dapat membantu proses reepitelisasi jaringan yang terluka dengan meningkatkan maturitas jaringan kolagen dan meningkatkan massa jaringan granulasi (Irham & Hardiyanti, 2021). Hal ini didukung oleh data glukosa darah perlakuan DII yang mengalami penurunan di hari ke-14 (**Gambar 1**). Ekstrak daun *Sesbania grandiflora* L. dinyatakan mampu menurunkan kadar glukosa darah dengan mekanisme efek penghambatan aktivitas enzim *a-amylase* dan *a-glucosidase*. Kaempferol memiliki sifat antidiabetes melalui peningkatan metabolisme glukosa pada otot rangka dan menghambat proses glukogenesis di hati (Alkhalidy *et al.*, 2018). Kadar glukosa darah yang terkontrol menyebabkan penyembuhan luka berjalan normal (Huang *et al.*, 2019).

Berdasarkan hasil analisis jumlah leukosit, perlakuan KP dan GLB tidak berbeda nyata namun berbeda nyata dengan perlakuan DI, DII, DIII dan KN. Leukosit pada perlakuan KP dan GLB melebihi

jumlah normal (**Gambar 4**). Jumlah leukosit diatas normal pada perlakuan KP terjadi akibat kondisi hiperglikemia (**Gambar 1**). Hiperglikemia menyebabkan peningkatan ROS sehingga terjadi inflamasi kronis dengan mekanisme aktivasi pelepasan sitokin yang berlebihan dan merangsang migrasi leukosit ke daerah inflamasi (Gushiken *et al.*, 2021). Disamping itu saat fase inflamasi terjadi pelepasan sitokin yang menyebabkan peningkatan jumlah leukosit pada sirkulasi darah dan jaringan (Ellis *et al.*, 2018).

Neutrofil merupakan salah satu leukosit yang berperan dalam proses fagositosis antigen dan patogen untuk menghindari adanya kemungkinan infeksi pada luka (Gushiken *et al.*, 2021). Selain neutrofil terdapat makrofag yang berperan dalam proses penyembuhan luka. Makrofag terakumulasi dalam waktu 24-48 jam setelah terjadinya luka (Rodrigues *et al.*, 2019). Makrofag berperan dalam proses fagositosis neutrofil yang mengalami apoptosis dan merangsang pembentukan pembuluh darah baru untuk transisi memasuki fase proliferasi (Ellis *et al.*, 2018). Kondisi hiperglikemia pada diabetes menyebabkan fase inflamasi yang terus-menerus diiringi oleh pelepasan sitokin berlebihan. Pelepasan sitokin yang berlebihan menyebabkan kadar leukosit meningkat. Peningkatan kadar leukosit akan merangsang produksi ROS. Produksi ROS berlebih dapat menyebabkan kerusakan sel di sekitarnya (Gushiken *et al.*, 2021). Kerusakan jaringan baru akan merangsang fase inflamasi baru dengan peningkatan produksi dan replikasi leukosit yang dapat berkembang menjadi inflamasi kronis (Ellis *et al.*, 2018).

Peningkatan jumlah leukosit menjadi indikator adanya inflamasi. Leukosit merupakan sel darah yang berperan ketika zat asing masuk dan muncul sel yang abnormal (Rahma *et al.*, 2019). Berdasarkan hasil analisis, jumlah leukosit pada perlakuan DI paling mendekati KN setelah 14 hari perlakuan (**Gambar 4**). Hal ini menunjukkan pada perlakuan DI ekstrak etanol daun turi merah (*Sesbania grandiflora* L.) dengan dosis 250 mg/kgBB paling optimal untuk menjaga jumlah leukosit mencit diabetik dalam jumlah normal. Hal ini disebabkan oleh pengaruh antiinflamasi kandungan senyawa golongan flavonoid seperti kuercetin dan kaemferol pada ekstrak daun turi merah (*Sesbania grandiflora* L.). Kandungan flavonoid diketahui mampu memodulasi protein kinase dengan menghambat faktor transkripsi yang berperan dalam produksi sitokin. Sitokin sangat berperan dalam mekanisme terjadinya proses inflamasi dan peningkatan jumlah leukosit. Produksi sitokin yang terkontrol akan menjaga jumlah leukosit dalam batas normal. Flavonoid juga berperan sebagai antioksidan dengan menghambat produksi ROS pada daerah inflamasi sehingga tidak terjadi kerusakan jaringan (Nourozi *et al.*, 2019). Senyawa terpenoid juga menunjukkan aktivitas antinflamasi dengan menghambat aktivitas sitokin. Hal ini akan menghambat peningkatan jumlah leukosit pada sirkulasi darah dan jaringan serta menekan produksi leukosit sehingga jumlah leukosit berada pada batas normal (Park *et al.*, 2019).

Perlakuan GLB menunjukkan jumlah leukosit melebihi normal, yaitu 11115 mm³ (**Gambar 4**). Glibenklamid merupakan obat yang digunakan secara oral sebagai agen antidiabetik. Glibenklamid bekerja dengan merangsang sel β pankreas untuk menghasilkan insulin (Muliawan, 2019). Glibenklamid juga berperan sebagai antiinflamasi dengan menghambat produksi sitokin dan mengurangi jumlah ROS (Zhang *et al.*, 2017). Jumlah leukosit yang tidak normal pada perlakuan GLB menunjukkan glibenklamid tidak efektif mengontrol jumlah leukosit. Hal ini terjadi kemungkinan akibat kondisi stres pada mencit (*Mus musculus*) perlakuan GLB hingga hari pasca perlakuan. Stres dan trauma diketahui dapat mempengaruhi jumlah leukosit (Chmielewski & Strzelec, 2018). Hormon stres dapat menyebabkan peningkatan jumlah leukosit pada sirkulasi darah dan jaringan (Ince *et al.*, 2019).

SIMPULAN

Pemberian ekstrak etanol daun turi merah (*Sesbania grandiflora* L.) berpengaruh terhadap panjang ulkus diabetik mencit dan jumlah leukosit dengan dosis optimal yaitu 400 mg/kgBB. Saran penelitian ini yaitu perlu dilakukan penelitian lanjutan terkait identifikasi jumlah jenis leukosit yang berkontribusi. Perlu dilakukan pengamatan histologi untuk mengetahui ada tidaknya efek samping pada jaringan dan organ lainnya.

DAFTAR PUSTAKA

- Ardina R, 2018. Respon Inflamasi Pada Perokok Pasif Di Kecamatan Pahandut Kota Palangka Raya Ditinjau Dari Jumlah Leukosit Dan Jenis Leukosit. *The Journal Medical Labory Technologist*; 1(2): 31-41.
- Arun A, Karthikeyan P, Sagadevan P, 2014. Phytochemical Screening of *Sesbania Grandiflora* (Linn). *International Journal of Biosciences and Nanosciences*; 1 (2): 33-36.
- Asri R, Handayani D dan Sundaryono A, 2019. Profil Fitokimia Dan Pengaruh Ekstrak Tangkai Daun Talas Kemumu (*Colocasia Gigantea* Hook.F) Terhadap Jumlah Leukosit Mus Musculus. *Jurnal Pendidikan dan Ilmu Kimia*; 3(1); 48-56.

- Ayutama W, Rizkianti T dan Fauziah C, 2020. Hubungan Jumlah Leukosit Dengan Motilitas Spermatozoa Pada Analisis Semen Pria Di Sammarie Family Healthcare 2019. *Jurnal Muara Sains, Teknologi, Kedokteran dan Ilmu Kesehatan*; 4(2): 335-342.
- Ceriana R, Elsaputri N, Nadia R, Yulia S, Indah I, Mulyana S, ... & Utami SR, 2022. Antipiretik Ekstrak Etanol Daun Kemangi Aceh (*Ocimum sanctum* folium) Pada Mencit. *Journal of Pharmaceutical and Health Research*; 3(1): 15-18.
- Chelombitko MA, 2018. Role of reactive oxygen species in inflammation: a minireview. *Moscow University Biological Sciences Bulletin*; 73(4): 199-202.
- Chmielewski PP dan Strzelec B, 2018. Elevated Leukocyte Count as a Harbinger of Systemic Inflammation, Disease Progression, and Poor Prognosis: A Review. *Folia Morphologica (Poland)*; 77 (2): 171-78.
- Choi SM, Lee KM, Kim HJ, Park IK, Kang HJ, Shin HC, ... & Lee JW, 2018. Effects of structurally stabilized EGF and bFGF on wound healing in type I and type II diabetic mice. *Acta biomaterialia*; 66: 325-334.
- Defronzo RA, Ferrannini E, Groop L, Henry RR, 2015. Type 2 Diabetes Mellitus. *Nature Reviews Disease Primers*; 1 (July): 1-23.
- Deng L, Du C, Song P, Chen T, 2021. The Role of Oxidative Stress and Antioxidants in Diabetic Wound Healing. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*; 2021: 1-11.
- Desiyana LS, Husni MA, & Zhafira S, 2016. Uji efektivitas sediaan gel fraksi etil asetat daun jambu biji (*Psidium guajava* Linn) terhadap penyembuhan luka terbuka pada mencit (*Mus musculus*). *Jurnal natural*; 16(2): 23-32.
- Edmonds M, Lázaro-martínez JL, Alfayate-garcía JM, Martini J, Petit J, Rayman G and Lobmann R, 2017. Sucrose Octasulfate Dressing versus Control Dressing in Patients with Neuroischaemic Diabetic Foot Ulcers (Explorer): An International, Multicentre, Double-Blind, Randomised, Controlled Trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*; 8587 (17): 1-11.
- Eguchi N, Vaziri ND, Dafoe DC and Ichi H, 2021. The Role of Oxidative Stress in Pancreatic β Cell Dysfunction in Diabetes. *International Journal of Molecular Sciences*; 22 (4): 1-18.
- Eizirik LD, Pasquali L, Cnop M, 2020. Pancreatic β -Cells in Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus: Different Pathways to Failure. *Nature Reviews Endocrinology*; 16 (7): 349-62.
- Ellis S, Lin EJ and Tartar D, 2018. Immunology of Wound Healing. *Current Dermatology Reports*; 7 (4): 350-58.
- Embil JM, Albalawi Z, Bowering K and Trepan Elly, 2018. Foot Care. *Canadian Journal of Diabetes*; 42: S222-27.
- Forrester SJ, Kikuchi DS, Hernandez MS, Xu Q and Griendling KK, 2018. Reactive Oxygen Species in Metabolic and Inflammatory Signaling. *Circulation Research*; 122 (6): 877-902.
- Fu J, Huang J, Lin M, Xie T and You T, 2020. Quercetin Promotes Diabetic Wound Healing via Switching Macrophages From M1 to M2 Polarization. *Journal of Surgical Research*; 246: 213-23.
- Furman BL, 2018. Streptozotocin-Induced Diabetic Models in Mice and Rats. *Current Protocols*; 1 (4): 1-21.
- Gaol YEL, Erly E and Sy E, 2017. Pola Resistensi Bakteri Aerob Pada Ulkus Diabetik Terhadap Beberapa Antibiotika Di Laboratorium Mikrobiologi RSUD Dr. M. Djamil Padang Tahun 2011 - 2013. *Jurnal Kesehatan Andalas*; 6 (1): 164.
- Gungor H and Kara H, 2020. Effects of Selenium , Zinc , Insulin and Metallothionein on Cadmium-Induced Oxidative Stress and Metallothionein Gene Expression Abstract : *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*; 31 (2): 1-10.
- Gushiken LFS, Beserra FP, Bastos JK Jackson CJ and Pellizzon CH, 2021. Cutaneous Wound Healing: An Update from Physiopathology to Current Therapies. *Life*; 11 (7): 1-15.
- Hadi TI, Sulendri NKS, Luhtiyah F, dan CN A, 2018. Pemberian Buah Naga (*Hylocereus Polyrhizus*) Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah Pasien DM Di Wiayah Kerja Puskesmas Tanjung Karang. *Jurnal Gizi Prima*; 3 (2): 131-38.
- Handayati A, Anggraini AD dan Roaini S, 2020. Hubungan Kadar Glukosa Darah Dengan Jumlah Eritrosit Dan Jumlah Leukosit Pada Penderita Diabetes Melitus Baru Dan Lama. *Prosiding Seminar Nasional Kesehatan Politeknik Kesehatan Kementerian Kesehatan Surabaya*; 7: 1-7.
- Huang S, Wu C, Chiu M and Wu C, 2019. High Glucose Environment Induces M1 Macrophage Polarization That Impairs Keratinocyte Migration via TNF- α : An Important Mechanism to Delay the Diabetic Wound Healing. *Journal of Dermatological Science*; 96 (3): 159-67.
- Hussein SA and Kathem SH, 2020. Evaluation of the Possible Immuno-Protective Effect of Nigella Sativa Seed Oil on Cyclophosphamide- Induced Myelosuppression in Mice. *Iraqi Journal of Pharmaceutical Sciences*; 29 (1): 253-59.
- Ibrahim MA, 2018. Diabetic Foot Ulcer: Synopsis of the Epidemiology and Pathophysiology. *International Journal of Diabetes and Endocrinology*; 3 (2): 23.
- International Diabetes Federation, 2019. *IDF Diabetes Atlas Ninth Edition 2019*. Edited by Suvi Karuranga, Belma Malanda, Pouya Saeedi, and Paraskevi Salpea. 9th ed. International Diabetes Federation.
- Ince LM, Weber J, Scheiermann C, Hidalgo A, Mendez-ferrer S and Ince LM, 2019. Control of Leukocyte Trafficking by Stress-Associated Hormones. *Frontiers in Immunology*; 9 (January): 1-9.
- Irham WH dan Hardiyanti R, 2021. Wound Healing Bioactivity of Curcuma Longa Linn. *Rasayan Journal of Chemistry*; 14 (4): 2386-91.
- Javed F and Romanos GE, 2019. Chronic Hyperglycemia as a Risk Factor in Implant Therapy. *Periodontology*; 2000 81 (1): 57-63.

- Jiraungkoorskul K and Jiraungkoorskul W, 2015. Sesbania Grandiflora: New Nutraceutical Use as Antidiabetic. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*; 7 (7): 26–29.
- Lebang RTA, Latuconsina VZ, Rahawarin H, Hutagalung I, 2021. Hasil Penelitian Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Alga Cokelat (Sargassum Sp .) Terhadap Hitung Jenis Leukosit Mencit (Mus Musculus) Pasca Diinduksi Stres Akut The Effect of Ethanol Extract of Brown Algae (Sargassum Sp .) on the Calculation of Leukoc. *Pameri: Pattimura Medical Review*; 3 (2): 8-24.
- Lubis NG, Sugito S, Zuhrawati Z, Zuraidawati Z, Asmilia N, Hamny H dan Balqis U, 2016. Efek Peningkatan Suhu Terhadap Jumlah Leukosit Ikan Nila (Oreochromis Niloticus) (The Effect of Temperature Increase on Leukocyte Count of Nile Tilapia (Oreochromis Niloticus)). *Jurnal Medika Veterinaria*; 10 (1): 31.
- Mabruroh EQ, Mursiti S & Kusumo E, 2019. Isolasi dan Identifikasi Senyawa Flavonoid dari Daun Murbei (Morus alba Linn). *Indonesian Journal of Chemical Science*; 8(1): 16-22.
- Maheshwari H, Sasmita AN, Farajallah A, Achmadi P dan Santoso K, 2017. Pengaruh Suhu Terhadap Diferensial Leukosit Serta Kadar Malondialdehyde (MDA) Burung Puyuh (Coturnix Coturnix Japonica). *Bioma*; 13 (2): 22–30.
- Maliangkay HP dan Rumondor R, 2018. Uji Efektifitas Antidiabetes Ekstrak Etanol Kulit Buah Manggis (Garcinia Mangostana L) Pada Tikus Putih (Rattus Norvegicus) Yang Diinduksi Alokasan. *Chemistry Progress*; 11 (1): 15-21.
- Muliawan IKDI, 2019. Efek Pemberian Kombinasi Jus Aloe Vera Dan Glibenklamid Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah Pada Model Tikus Diabetes Yang Diinduksi Dengan Streptozotocin Dan Nikotinamid." *Intisari Sains Medis*; 10 (2): 527–31.
- Nourozi E, Hosseini B, Maleki R and Mandoulakani BA, 2019. Iron Oxide Nanoparticles: A Novel Elicitor to Enhance Anticancer Flavonoid Production and Gene Expression in Dracocephalum Kotschy Hairy-Root Cultures. *Journal of the Science of Food and Agriculture*; 99 (14): 6418–30.
- Özay Y, Güzel Y, Yumrutaş Ö, Pehlivanoglu B, Erdoğan IH, Yildirim Z, Türk BA, and Darcan S, 2019. Wound Healing Effect of Kaempferol in Diabetic and Nondiabetic Rats. *Journal of Surgical Research*; 233: 284–96.
- Padmalochana K and Rajan MSD, 2014. Antimicrobial Activity of Aqueous , Ethanol and Acetone Extracts of Sesbania Grandiflora Leaves and Its Phytochemical Characterization. *International Journal of Pharma Sciences and Research*; 5 (12): 957–62.
- Panigrahi G, Panda C, and Patra A, 2016. Extract of Sesbania Grandiflora Ameliorates Hyperglycemia in High Fat Diet-Streptozotocin Induced Experimental Diabetes Mellitus. *Scientifica*; 2016: 1-10.
- Park SH, Kim DS, Kim S, Lorz LR, Choi E, 2019. Loliolide Presents Antiapoptosis and Antiscratching Effects in Human Keratinocytes. *International Journal of Molecular Sciences*; 20 (3): 651.
- Primadina N, Basori A dan Perdanakusuma DS, 2019. Proses Penyembuhan Luka Ditinjau Dari Aspek Mekanisme Seluler Dan Molekuler. *Qanun Medika*; 3 (1): 31–43.
- Rahma F, Ardriaria M dan Panunggal B, 2019. Pengaruh Pemberian Ubi Jalar Ungu (Ipomoea Batatas L. Poir) Terhadap Kadar Leukosit Total Tikus Wistar Jantan (Rattus Norvegicus) Yang Dipapar Asap Rokok. *Journal of Nutrition College*; 8 (2): 65–72.
- Rao BSB, Saisree S, Srinivasulu N, Sudhakara G, Mallaiah P dan Rames B, 2018. Effect of Sesbania Grandiflora Methanolic Leaf Extract on In Vitro Studies of α -Amylase , Glucose Uptake in Muscle and Adipose Tissue of Male Sprague Dawley Rat Model . *International Journal of Research and Analytical Reviews*; 5 (3): 276–80.
- Rodrigues M, Kosaric N, Bonham CA dan Gurtner GC, 2019. Wound Healing: A Cellular Perspective. *Physiological Reviews*; 99 (1): 665–706.
- Rohilla A and Ali S, 2012. Alloxan Induced Diabetes : Mechanisms and Effects. *International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Science*; 3 (2): 819–23.
- Safani EE, Kunharjito WAC, Lestari A dan Purnama ER, 2019. Potensi Ekstrak Daun Bandotan (Ageratum Conyzoides L.) Sebagai Spray Untuk Pemulihan Luka Mencit Diabetik Yang Terinfeksi Staphylococcus Aureus. *Biotropic : The Journal of Tropical Biology*; 3 (1): 68–78.
- Samsell B, J Mclean J, Cazzell S, Dorsch K, Moyer PM and Moor M, 2019. Health Economics for Treatment of Diabetic Foot Ulcers: A Cost-Effectiveness Analysis of Eight Skin Substitutes. *Journal of Wound Care*; 28 (9): 14-26.
- Sanchez, Mariola Cano, Steve Lancel, Eric Boulanger, and Remi Nevriere. 2018. Targeting Oxidative Stress and Mitochondrial Dysfunction in the Treatment of Impaired Wound Healing: A Systematic Review. *Antioxidants*; 7 (8): 1–14.
- Shedoeva A, Leavesley D, Upton Z and Fan C, 2019. Wound Healing and the Use of Medicinal Plants. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*; 2019: 1-30.
- Shen Y, Prinyawiwatkul W and Xu Z, 2019. Insulin: A Review of Analytical Methods. *Analyst*; 144 (14): 4139–48.
- Shettigar K and Murali TS, 2020. Virulence Factors and Clonal Diversity of Staphylococcus Aureus in Colonization and Wound Infection with Emphasis on Diabetic Foot Infection. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*; 39 (12): 2235–46.
- Singh RK and Kumar V, 2019. Effect of Physical Treatment on the Physicochemical, Rheological and Functional Properties of Yam Meal of the Cultivar 'Ngumvu' From Dioscorea Alata L. of Congo. *International Journal of Recent Scientific Research*; 10 (October): 30693–95.
- Stilwell G and Laven RA, 2020. Comparison of two topical treatments on wound healing 7 days after disbudding

- of calves using thermocautery. *New Zealand veterinary journal*; 68(5): 304-308.
- Thissera B, Visvanathan R, Khanfar MA, 2020. Sesbania Grandiflora L. Poir Leaves: A Dietary Supplement to Alleviate Type 2 Diabetes through Metabolic Enzymes Inhibition. *South African Journal of Botany*; 130: 282-99.
- Tivani I dan Amananti W, 2020. Uji Efektivitas Antifungi Perasan Daun Turi (Sesbania Grandiflora (L.) Pers.) Terhadap Jamur Candida Albicans. *Pharmacy: Jurnal Farmasi Indonesia (Pharmaceutical Journal of Indonesia)*; 17 (1): 35.
- Tivani I, Amananti W dan Putri AR, 2021. Uji Aktivitas Antibakteri Handwash Ekstrak Daun Turi (Sesbania Grandiflora L) Terhadap Staphylococcus Aureus. *Jurnal Ilmiah Manuntung*; 7 (1): 86-91.
- Uthia R, Ananda ER dan Ifora I, 2021. Aktivitas Ekstrak Etanol Daun Sambung Nyawa (Gynura Procumbens (Lour.) Merr.) Terhadap Titer Antibodi, Jumlah Dan Persentase Sel Leukosit Mencit Putih Jantan. *Jurnal Akademi Farmasi Prayoga*; 6 (1): 29-41.
- Vieira GT, de Oliveira TT, Carneiro MAA, Cangussu SD, Humberto GAP, Taylor JG and Humberto JL, 2020. Antidiabetic effect of Equisetum giganteum L. extract on alloxan-diabetic rabbit. *Journal of ethnopharmacology*; 260 (4): 112898.
- Volpe CMO, Villar-Delfino PH, Anjos PMFD and Nogueira-Machado JA, 2018. Cellular Death, Reactive Oxygen Species (ROS) and Diabetic Complications Review-Article. *Cell Death and Disease*; 9 (2): 1-19.
- Wahyuni DU dan Sunoko HR, 2022. Pengaruh Pemberian Infusa Kelopak Bunga Rosella (Hibiscus Sabdariffa L .) Sebagai Penurun Kadar Glukosa Darah Pada Mencit Putih Jantan (Mus Musculus Galur Swiss-Webster) Yang Diinduksi. *Journal of Research in Pharmacy*; 1 (2): 54-60.
- Widyastuti S dan Suarsana IN, 2011. Ekstrak Air Tapak Dara Menurunkan Kadar Gula Dan Meningkatkan Jumlah Sel Beta Pankreas Kelinci Hiperglikemia . *Jurnal Veteriner*; 12 (1): 7-12.
- Wilkinson HN, Hardman MJ and Wilkinson HN, 2020. "Wound Healing : Cellular Mechanisms and Pathological Outcomes. *Open Biology*; 10 (9): 200223.
- Yao Y, Zhang H, Wang Z, Ding J, Wang S, Huang B, Ke S and Gao C, 2019. Reactive Oxygen Species (ROS)-Responsive Biomaterials Mediate Tissue Microenvironments and Tissue Regeneration. *Journal of Materials Chemistry B*; 7 (33): 5019-37.
- Zhang G, Lin X, Zhang S, Xiu H, Pan C and Cui W, 2017. A Protective Role of Glibenclamide in Inflammation-Associated Injury. *Mediators of Inflammation*; 2017: 1-11.
- Zheng Y., Ley SH, and Hu FB, 2017. Global Aetiology and Epidemiology of Type 2 Diabetes Mellitus and Its Complications." *Nature Reviews Endocrinology*; 14 (2): 88-98.
- Zulham Z, Hendrarti W & Wahyuni N, 2019. Antihyperglycemic Activity of Muntingia calabura L. on Alloxan-Induced Diabetic Rats. *Journal of Pharmaceutical and Medicinal Sciences*; 3(2).

Article History:

Received: 7 Juli 2022

Revised: 8 September 2022

Available online: 31 Januari 2023.

Published: 31 Januari 2023

Authors:

Sabila Cahya Novianti, Jurusan Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Negeri Surabaya, Jalan Ketintang Gedung C3 Lt.2 Surabaya 60231, Indonesia, e-mail: sabila.18029@mhs.unesa.ac.id

Nur Kuswanti, Jurusan Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Negeri Surabaya, Jalan Ketintang Gedung C3 Lt.2 Surabaya 60231, Indonesia, e-mail: nurkuswanti@unesa.ac.id

Firas Khaleylya, Jurusan Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Negeri Surabaya, Jalan Ketintang Gedung C3 Lt.2 Surabaya 60231, Indonesia, e-mail: firaskhaleylya@unesa.ac.id

How to cite this article:

Novianti SC, Kuswanti N, dan Khaleylya F, 2023. Pengaruh Ekstrak Daun Turi Merah (Sesbania grandiflora L.) terhadap Panjang Ulkus dan Jumlah Leukosit Mencit Diabetik. *LenteraBio*; 12(1): 70-81.