

## Kadar Glukosa Darah dan Penyembuhan Ulkus Mencit Diabetes Setelah Perlakuan Ekstrak Daun Bakau *Bruguiera gymnorrhiza*

### *Blood Glucose Levels and Diabetic Ulcers Amelioration in Mice After Mangrove (*Bruguiera gymnorrhiza*) Leaves Extract Treatments*

Yusril Virda Muttaqien\*, Erlix Rakhmad Purnama

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

\*e-mail: muttaqienyusril@gmail.com

**Abstrak.** Luka fisik yang dialami oleh penderita diabetes dapat berkembang menjadi ulkus diabetikum. *Bruguiera gymnorrhiza* memiliki kemampuan sebagai antioksidan dan antiinflamasi sehingga mampu menurunkan kadar glukosa darah (KGD) dan menyembuhkan ulkus diabetikum. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh perbedaan dosis ekstrak daun *B. gymnorrhiza* terhadap KGD dan penyembuhan ulkus mencit diabetes. Sebanyak 24 ekor mencit dibagi menjadi enam kelompok meliputi kontrol normal (KN), kontrol negatif (K-), dosis I (42 mg/kg BB), dosis II (84 mg/kg BB), dosis III (126 mg/kg BB), kontrol positif (KP) dengan empat pengulangan. Mencit pada setiap kelompok selain KN diinduksi aloksan 2,5 mg/kg BB. Pengukuran KGD mencit menggunakan glukometer. Perhitungan persentase penutupan ulkus dengan mengukur panjang ulkus. Analisis data KGD menggunakan uji *Analysis of Variance* (ANOVA), persentase penutupan ulkus menggunakan uji *Kruskal-Wallis*. Ekstrak daun *B. gymnorrhiza* berpengaruh signifikan terhadap KGD puasa mencit dengan  $p=0,009$  ( $p<0,05$ ). Pemberian ekstrak juga berpengaruh signifikan terhadap persentase penutupan luka dengan  $p=0,0016$  ( $p<0,05$ ). Pengaruh paling optimal terhadap penurunan KGD dan penyembuhan ulkus mencit diabetes ditunjukkan oleh pemberian ekstrak daun *B. gymnorrhiza* dosis II (84 mg/kg BB) dan dosis III (126 mg/kg BB). Dengan demikian, daun *B. gymnorrhiza* berpotensi sebagai bahan obat herbal untuk diabetes melitus dan penyembuhan ulkus diabetikum.

**Kata kunci:** antiinflamasi; antioksidan; *Bruguiera gymnorrhiza*; diabetes melitus; ulkus

**Abstract.** Physical injuries accompanied by hyperglycemia can develop into diabetic ulcers. The potency of *B. gymnorrhiza* as an antioxidant and anti-inflammatory can reduce blood glucose levels (KGD) and heal ulcers. This study aims to determine the effect of different doses of *B. gymnorrhiza* leaf extract on KGD and ulcers. A total of 24 Mice were divided into six groups: normal control (KN), negative control (K-), dose I (42 mg/kg BW), dose II (84 mg/kg BW), dose III (126 mg/kg BW), positive control (KP). Mice in each group other than KN were induced by alloxan 2.5 mg/kg BW. The KGD was measured using a glucometer. The percentage of ulcer closure was calculated by the length of the ulcers. The blood glucose levels data were analyzed using the ANOVA, and the percentage of ulcers using the *Kruskal-Wallis* test. *B. gymnorrhiza* leaf extract significantly affected blood glucose levels and the percentage of ulcers with  $p<0.05$ . The most optimal effect on reducing KGD and ulcer amelioration in mice shown by dose II (84 mg/kg BW) and dose III (126 mg/kg BW) *B. gymnorrhiza* leaf extract. Thus, the leaves of *B. gymnorrhiza* have the potential as a formula in herbal medicine for diabetes and ulcer amelioration.

**Kata kunci:** antiinflammation; antioxidant; *Bruguiera gymnorrhiza*; diabetes mellitus; ulcers

## PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit metabolik yang dicirikan dengan kondisi hiperglikemia kronis akibat kelainan pada proses sekresi insulin, sensitivitas reseptor insulin, atau kombinasi keduanya (*American Diabetes Association*, 2018). Hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) pada tahun 2018 menyebutkan bahwa prevalensi DM di Indonesia berdasarkan diagnosis dokter pada usia  $\geq 15$  tahun sebesar 2%. Kondisi hiperglikemia pada DM menyebabkan stres oksidatif yang akan memperparah kerusakan sel  $\beta$  pankreas (Hendriyani *et al.*, 2018). Kondisi hiperglikemia yang tidak dikendalikan dengan baik dan berlangsung lama selain menyebabkan DM juga akan memicu terjadinya ulkus diabetikum (Safari *et al.*, 2017). Ulkus diabetikum merupakan komplikasi akut diabetes yang ditandai dengan adanya kematian jaringan serta luka pada area integumen yang menyebar hingga jaringan dibawah epidermis, tendon, otot, tulang, dan sendi. Ulkus diabetikum sering kali menjadi faktor utama amputasi dan kematian pada penderita DM (Wijonarko dan Mardiono, 2016).

Ulkus diabetikum terjadi karena faktor iskemia, neuropati dan infeksi. Iskemia menyebabkan gangguan aliran darah ke kaki karena penyempitan pembuluh darah. Gangguan motorik karena faktor iskemia menyebabkan atrofi otot tungkai sehingga mengubah titik tumpu kaki yang menyebabkan ulserasi pada kaki penderita DM. Neuropati menyebabkan gangguan sensorik yang menghilangkan atau menurunkan sensasi nyeri pada kaki, sehingga ulkus dapat terjadi tanpa terasa. Luka yang tidak disengaja atau karena trauma, misalnya kemasukan pasir, tertusuk duri, lecet akibat sepatu atau sandal sempit dan bahan terbuka bisa saja menjadi *trigger* atau pemicu ulkus diabetikum (Kartika, 2017). Ulkus yang terbentuk akan mudah untuk terinfeksi, infeksi ini utamanya disebabkan oleh bakteri *Clostridium perfringens* yang menghasilkan gas gangren yang menyebabkan kematian jaringan (Desalu *et al.*, 2011). Kondisi iskemia yang telah terjadi sebelumnya akan menyebabkan infeksi menjadi sulit diatasi karena terhambatnya aliran darah ke kaki yang menyebabkan transportasi antibiotik ke jaringan ulkus menjadi terganggu. Ulkus diabetikum yang terinfeksi akan berkembang menjadi gangren, yaitu luka pada daerah kaki yang berbau busuk dan berwarna merah kehitaman (Maryunani, 2013).

Mekanisme penyembuhan ulkus melibatkan beberapa proses kompleks yaitu fase hemostasis, inflamasi, proliferasi, dan maturasi (Sumbayak, 2016). Pada fase hemostasis tubuh berusaha menghentikan pendarahan pada jaringan ulkus. Pada fase inflamasi, sel inflamasi akan menjalankan proses kemotaksis dan menyekresikan *growth factor* untuk fibroblas (Humaryanto dan Rahman, 2019). Pada fase proliferasi terjadi peningkatan faktor-faktor penyembuhan ulkus seperti fibroblas yang akan menyekresikan kolagen tipe III saat berproliferasi, selain itu fibroblas juga akan menjadi miofibroblas yang berperan dalam kontraksi luka (Sumbayak, 2016; Humaryanto dan Rahman, 2019). Fase terakhir yaitu maturasi yang berlangsung lebih lama dibanding fase lainnya, pada fase ini kolagen tipe III akan berubah menjadi kolagen tipe I yang mana daya renggangnya lebih besar. Selain itu miofibroblas pada fase ini jumlahnya akan menurun karena terjadi apoptosis (Humaryanto dan Rahman, 2019).

Hasil penelitian Agoes *et al.* (2013) melaporkan bahwa *Bruguiera gymnorrhiza* mengandung steroid, flavonoid, fenol, tanin, saponin, hidroquinon, dan triterpenoid. Kandungan flavonoid dan tanin pada *B. gymnorrhiza* diduga mampu mengobati hiperglikemia dengan cara menurunkan *reactive oxygen species* (ROS) dalam tubuh (Sasmita *et al.*, 2017; Soman *et al.*, 2013). Senyawa fenol mampu menurunkan kadar glukosa darah dengan cara menghambat aktivitas enzim  $\alpha$ -amylase yang berperan dalam pemecahan amilum (Arif *et al.*, 2014). Kandungan flavonoid dan tanin pada *B. gymnorrhiza* juga dipercaya mampu mempercepat penyembuhan ulkus dengan cara melawan proses peradangan yang terjadi dengan menghambat asam arakhidonat dan sekresi enzim lisosom dari endotel sehingga melawan eksudasi akibat peradangan pada fase inflamasi (Fridiana, 2012). Senyawa tanin mampu meningkatkan pembentukan fibroblas dan pembuluh darah kapiler sehingga dapat mempercepat penutupan luka (Sheikh *et al.*, 2011).

Penelitian Karimulla dan Kumar (2011) menunjukkan bahwa pemberian ekstrak etanol akar *B. gymnorrhiza* dengan dosis 400 mg/kg BB pada tikus yang terinduksi diabetes dapat menurunkan kadar glukosa darah hingga 96 mg/dL setelah perlakuan hari ke-21. Penelitian Qelina *et al.* (2021) menunjukkan adanya pengaruh ekstrak kulit batang *B. gymnorrhiza* dalam penyembuhan luka sayat pada tikus putih (*Rattus novvergicus*) galur Wistar.

Penelitian sebelumnya telah banyak membahas potensi akar dan batang *B. gymnorrhiza* dalam mengobati DM, namun masih belum ada penelitian tentang kemampuan daun *B. gymnorrhiza* dalam menurunkan kadar glukosa darah dan menyembuhkan ulkus diabetikum. Oleh karena itu peneliti merasa perlu adanya penelitian empiris untuk membuktikan manfaat ekstrak daun *B. gymnorrhiza* dalam penurunan kadar glukosa darah dan penyembuhan ulkus diabetikum. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh perbedaan dosis ekstrak etanol daun *B. gymnorrhiza* terhadap kadar glukosa darah dan persentase penutupan ulkus diabetikum pada mencit diabetes.

## BAHAN DAN METODE

Penelitian berjenis eksperimental dengan menggunakan Rancangan Acak Lengkap (RAL) dengan 6 kelompok perlakuan dan 4 ulangan. Penelitian dilakukan selama 5 bulan mulai Desember 2022 hingga April 2023. Perlakuan ekstrak daun *B. gymnorrhiza*, pengukuran kadar glukosa darah, dan pengukuran persentase penyembuhan ulkus pada hewan coba mencit dilakukan di Laboratorium Hewan Coba, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Negeri Surabaya.

Alat yang digunakan dalam penelitian ini yaitu kandang, neraca analitik, botol minum ukuran 50 ml, wadah pakan, blender, baskom, kertas saring, *rotary evaporator*, neraca elektrik, spatula, gelas ukur 500 ml, sonde no. 5, jarum lancet, *syringe* 1 ml, glukometer *EasyTouch*, *strip test glucose*, *scalpel*, gunting bedah, dan pinset. Bahan yang diperlukan yaitu daun *B. gymnorrhiza*, alkohol 96%, akuades,

Na-CMC 1%, *alloxan monohydrate* 2,5 mg/kg BB, *sodium citrate buffer* pH 4 0,1M, mencit jantan galur *Deutschland Denken Yoken* (DDY) usia 2-3 bulan dengan berat  $\pm 30$  gram, pakan mencit, kloroform, dan obat glibenklamid.

Proses ekstraksi dilakukan dengan maserasi serbuk daun *B. gymnorrhiza* selama 3x24 jam. Pada proses maserasi yang pertama, sebanyak 500 gram serbuk daun *B. gymnorrhiza* dicampur dengan 1500 ml alkohol 96%. Maserasi kedua dan ketiga masing-masing menggunakan 1000 ml alkohol 96%. Filtrat hasil proses maserasi kemudian dikentalkan dengan *rotary evaporator* untuk selanjutnya dilarutkan dalam Na-CMC 1%. Tujuan pelarutan ekstrak daun *B. gymnorrhiza* dalam Na-CMC 1% adalah untuk membuat variasi dosis ekstrak yang akan digunakan dalam penelitian. Na-CMC dipilih karena sifatnya yang mudah larut dalam air, viskositas yang stabil, dan resisten terhadap pertumbuhan mikroba (Hariningsih, 2019).

Persiapan hewan coba dilakukan dengan terlebih dahulu mengaklimasi mencit selama 7 hari. Mencit dipelihara di dalam kandang dengan alas serbuk kayu yang diganti setiap sehari sekali. Sebanyak lima mencit ditempatkan dalam dua kandang yang berbeda untuk menghindari persaingan yang dapat menyebabkan mencit stres dan luka. Pakan mencit diberikan setiap hari sebanyak 5 gram untuk setiap ekor kecuali ketika akan dilakukan pengukuran kadar glukosa darah puasa. Air minum diberikan secara *ad libitum*.

Induksi diabetes melitus pada mencit mengacu pada penelitian Santun *et al.* (2011), induksi dilakukan menggunakan aloksan dosis 2,5 mg/20 gram BB mencit secara injeksi intraperitoneal dengan sebelumnya dilarutkan ke dalam *sodium citrate buffer* pH 4 0,1M. Setelah 8 jam induksi aloksan, mencit diberi minum larutan gula 10% untuk menghindari hipoglikemia. Kelompok perlakuan yang diinduksi aloksan adalah kelompok dosis I, dosis II, dosis III, KP, dan K-. Kelompok KN tidak diinduksi aloksan.

Pengukuran kadar glukosa darah (KGD) puasa dilakukan setelah 3 hari induksi aloksan. KGD puasa diukur setelah mencit dipuasakan selama 8-12 jam sebelumnya. Sampel darah untuk pengukuran KGD puasa diambil menggunakan jarum lancet melalui vena ekor yang telah disterilkan menggunakan alkohol 70%. Mencit dianggap mengalami diabetes melitus (DM) apabila memiliki KGD puasa >126 mg/dL (Parisa, 2016). Mencit DM kemudian diukur KGD puasa lagi pada hari ke-7, 14, dan 21 perlakuan ekstrak daun *B. gymnorrhiza*.

Pada saat pembuatan ulkus, mencit pada setiap kelompok perlakuan dibius menggunakan kloroform dengan metode inhalasi melalui rongga hidung selama 5-10 detik. Proses pembiusan menggunakan kloroform ini tidak boleh terlalu lama karena jika terlalu lama mencit dikhawatirkan akan mati. Selanjutnya rambut pada bagian dorsal mencit dibersihkan menggunakan gunting bedah agar mempermudah ketika pembuatan ulkus. Ulkus dibuat pada bagian dorsal mencit sepanjang 1 cm menggunakan pisau bedah dan gunting yang diadaptasi dari penelitian Safani *et al.* (2017). Sebelum pembuatan ulkus, alat bedah seperti gunting dan pisau terlebih dulu disterilkan menggunakan alkohol 70%. Bagian kulit yang akan dibuat ulkus juga disterilkan menggunakan alkohol 70% untuk menghindari kontaminasi bakteri pada jaringan ulkus.

Ekstrak daun *B. gymnorrhiza* diberikan per oral pada kelompok mencit dosis I, dosis II, dan dosis III. Mencit yang diberikan ekstrak adalah mencit dengan KGD puasa >126 mg/dL. Pada kelompok dosis I, mencit diberikan ekstrak *B. gymnorrhiza* dengan dosis 42 mg/kg BB. Kelompok dosis II diberikan ekstrak dengan dosis 84 mg/kg BB. Kelompok dosis III diberikan ekstrak dengan dosis 126 mg/kg BB. Pemberian ekstrak pada kelompok dosis I, II, dan III dilakukan selama 21 hari. Kelompok KP diberikan glibenklamid dengan dosis 0,0195 mg/kg BB.

Pengukuran panjang penutupan ulkus menggunakan penggaris dilakukan setiap hari sampai ulkus menutup sempurna. Persentase penutupan ulkus dihitung dengan cara mengurangi panjang luka awal dengan panjang luka akhir kemudian dibagi panjang luka awal dan dikalikan 100%.

Data KGD puasa dan persentase penutupan ulkus dianalisis dengan uji normalitas *Shapiro-Wilk* dan uji homogenitas *Levene's Test*. Data normal dilakukan uji beda ANOVA dan dilanjutkan uji *Post Hoc Duncan*. Data tidak berdistribusi normal dianalisis menggunakan uji beda *Kruskal-Wallis* dan dilanjutkan uji *Post Hoc Dunn-Bonferroni*. Semua analisis statistik dilakukan dengan program R studio.

## HASIL

Proses ekstraksi menggunakan metode maserasi dengan pelarut alkohol 96% dimana dari 500 gram serbuk daun *B. gymnorrhiza* dihasilkan filtrat sebanyak 2100 ml yang kemudian dievaporasi menggunakan *rotary evaporator* untuk memperoleh ekstrak kental. Proses ekstraksi daun *B. gymnorrhiza* menghasilkan ekstrak kental sebanyak 134 gram atau 26,8% dari berat serbuk awal.

Rata-rata kadar glukosa darah (KGD) puasa (Tabel 1) pada hari ke-0 menunjukkan bahwa kelompok dosis I, dosis II, dosis III, KP, dan K- telah mengalami diabetes melitus (DM) karena melebihi batas maksimal kadar glukosa darah puasa normal yaitu sebesar 126 mg/dL (Parisa, 2016). Adapun kelompok KN yang tidak diinduksi aloksan, hasil pengukuran KGD-nya adalah 80,25 mg/dL yang mana lebih rendah dari 126 mg/dL sehingga kelompok KN tidak mengalami diabetes melitus. Pada pengukuran hari ke-21, rata-rata kadar glukosa darah puasa setiap kelompok telah kembali normal dengan kelompok dosis II menjadi yang terendah yaitu sebesar 75 mg/dL dan kelompok K- menjadi yang tertinggi dengan KGD puasa sebesar 124,75 mg/dL.

**Tabel 1.** Rerata kadar glukosa darah menciit diabetes

Kelompok Perlakuan	Rerata Glukosa Darah Puasa Menciit (mg/dL)*			
	Hari ke-0	Hari ke-7	Hari ke-14	Hari ke-21
Dosis I	147,50±5,69 <sup>ab</sup>	155±12,62 <sup>a</sup>	152,25±8,26 <sup>a</sup>	102,50±12,23 <sup>ab</sup>
Dosis II	171,25±35,37 <sup>a</sup>	145,50±18,86 <sup>ab</sup>	164,75±25,72 <sup>a</sup>	75±19,44 <sup>c</sup>
Dosis III	143,50±10,08 <sup>ab</sup>	141,75±11,53 <sup>abc</sup>	145,75±10,59 <sup>ab</sup>	95±12,99 <sup>bc</sup>
KP	138,50±20,92 <sup>b</sup>	136,50±42,40 <sup>abc</sup>	151,50±18,65 <sup>a</sup>	103,25±15,33 <sup>ab</sup>
K-	136,50±11,36 <sup>b</sup>	119,50±15,29 <sup>bc</sup>	153,50±25,51 <sup>a</sup>	124,75±19,43 <sup>a</sup>
KN	80,25±14,03 <sup>c</sup>	109,25±10,72 <sup>c</sup>	119,75±10,94 <sup>b</sup>	95,75±11,41 <sup>bc</sup>

Keterangan: \*)Notasi yang berbeda menandakan perbedaan signifikan ( $p \leq 0,05$ ) berdasarkan hasil uji *Duncan*. Dosis I (42 mg/kg BB), dosis II (84 mg/kg BB), dosis III (126 mg/kg BB), KP (perlakuan obat glibenklamid), K- (induksi aloksan), KN (kelompok normal tanpa perlakuan).

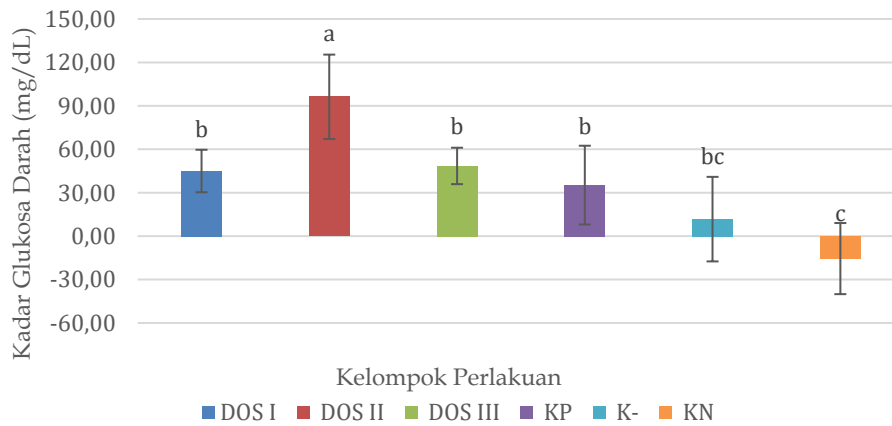
Uji normalitas *Shapiro-Wilk* dan homogenitas pada data rerata kadar glukosa darah puasa menciit menunjukkan bahwa distribusi data adalah normal dan memiliki varian homogen. Hasil uji *Analysis of Variances* (ANOVA) pada data KGD hari ke-0, 7, dan 21 menunjukkan beda nyata dengan  $p \leq 0,05$  yang artinya pemberian ekstrak daun *B. gymnorhiza* berpengaruh signifikan terhadap kadar glukosa darah puasa menciit pada hari ke-21. Hasil uji ANOVA pada data KGD hari ke-14 tidak menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan ( $p > 0,05$ ).

Rerata KGD puasa menciit pada hari ke-7 seperti yang disajikan pada Tabel 1 menunjukkan bahwa kelompok dosis I memiliki rerata yang tertinggi dibandingkan kelompok lainnya dengan nilai sebesar 155 mg/dL, disusul oleh kelompok dosis II dengan 145,5 mg/dL, kelompok dosis III dengan 141,75 mg/dL, kelompok KP dengan 136,5 mg/dL, K- dengan 119,5 mg/dL, dan KN dengan 109,25 mg/dL. Dibandingkan dengan hasil pengukuran KGD puasa hari ke-0, kelompok dosis II mengalami penurunan sebesar 15%, kelompok dosis III mengalami penurunan sebesar 1,2%, kelompok KP mengalami penurunan sebesar 1,4%, dan kelompok K- mengalami penurunan sebesar 12,4%. Kelompok dosis I mengalami kenaikan KGD puasa sebesar 5% dan kelompok KN mengalami kenaikan sebesar 36%.

Hasil pengukuran KGD puasa hari ke-14 menunjukkan bahwa kelompok dosis II, dosis III, KP, K-, dan KN mengalami kenaikan dari hasil pengukuran KGD hari ke-7 dengan kelompok dosis II yang naik sebesar 13%, kelompok dosis III naik sebesar 2,8%, kelompok KP naik sebesar 11%, kelompok K- naik sebesar 28%, dan kelompok KN naik sebesar 9,6%. Kelompok dosis I mengalami penurunan KGD sebesar 1,7% dibandingkan hasil pengukuran KGD hari ke-7.

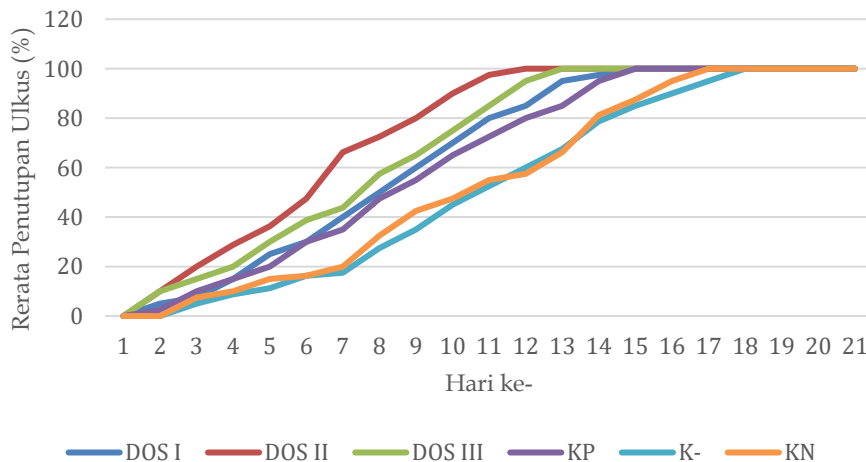
Pada pengukuran hari ke-21, rata-rata kadar glukosa darah puasa setiap kelompok telah kembali turun jika dibandingkan hasil pengukuran pada hari ke-14, dengan rerata kelompok dosis II menjadi yang terendah yaitu sebesar 75 mg/dL dan kelompok K- menjadi yang tertinggi dengan KGD puasa sebesar 124,75 mg/dL.

Selisih rerata kadar glukosa darah puasa pada hari ke-0 dan 21 seperti yang ditampilkan pada Gambar 1 menunjukkan bahwa kelompok dosis I mengalami penurunan KGD puasa sebesar 30,5%. Kelompok dosis II mengalami penurunan tertinggi sebesar 56,2%. Kelompok dosis III mengalami penurunan sebesar 33,8%, kelompok KP mengalami penurunan sebesar 25,45%. Kelompok K- mengalami penurunan sebesar 8,6%. Kelompok KN mengalami kenaikan sebesar 19,31%.



**Gambar 1.** Perbedaan selisih rerata kadar glukosa darah puasa mencit pada hari ke-0 dan 21. Keterangan: DOS I = 42 mg/kg BB, DOS II = 84 mg/kg BB, DOS III = 126 mg/kg BB, KP =perlakuan obat glibenklamid, K- = induksi aloksan, KN = kelompok normal tanpa perlakuan.

Grafik persentase penutupan ulkus dari hari ke-0 hingga hari ke-21 disajikan pada Gambar 2. Penutupan ulkus pada kelompok dosis I, dosis II, dosis III, dan KP dimulai pada hari ke-2 pemberian ekstrak. Kelompok K- dan KN mulai mengalami penutupan ulkus pada hari ke-3 pemberian ekstrak. Semakin besar persentase penutupan ulkus, maka panjang ulkus semakin pendek. Kelompok dosis I dan KP mencapai penutupan ulkus 100% pada hari ke-15 pemberian ekstrak *B. gymnorrhiza*. Kelompok dosis II dan dosis III mencapai penutupan ulkus 100% masing-masing pada hari ke-12 dan 13 pemberian ekstrak. Kelompok K- dan KN mencapai penutupan ulkus 100% masing-masing pada hari ke-18 dan 17 pemberian ekstrak. Pada hari ke-17 pemberian ekstrak, kelompok K- mencapai penutupan ulkus 95% yang artinya kelompok ini mengalami penyembuhan ulkus paling lambat dibandingkan kelompok lainnya. Kelompok dosis II menjadi yang paling cepat dalam proses penyembuhan ulkus karena ulkus menutup 100% pada hari ke-12 pemberian ekstrak.



**Gambar 2.** Grafik rerata presentase penutupan ulkus. Keterangan: DOS I = 42 mg/kg BB, DOS II = 84 mg/kg BB, DOS III = 126 mg/kg BB, KP =perlakuan obat glibenklamid, K- = induksi aloksan, KN = kelompok normal tanpa perlakuan.

Hasil uji normalitas *Shapiro-Wilk* pada data rerata persentase penutupan ulkus mencit menunjukkan bahwa data tidak berdistribusi normal ( $p \leq 0,05$ ). Uji beda *Kruskal-Wallis* (KW) pada data rerata persentase penutupan ulkus menunjukkan adanya beda signifikan ( $p \leq 0,05$ ). Uji lanjutan *Dunn-Bonferroni* pada rerata persentase penutupan ulkus hari ke-7 menunjukkan bahwa kelompok dosis II berbeda signifikan ( $p \leq 0,05$ ) terhadap kelompok K- dan KN, namun tidak ada perbedaan signifikan ( $p > 0,05$ ) terhadap kelompok dosis I, dosis III, dan KP. Uji *Dunn-Bonferroni* pada data hari ke-14 menunjukkan bahwa kelompok dosis II dan dosis III berbeda signifikan ( $p \leq 0,05$ ) terhadap kelompok K-, namun tidak menunjukkan perbedaan signifikan ( $p > 0,05$ ) terhadap kelompok dosis I, KP, dan KN. Pada Gambar 2 dapat dilihat bahwa kelompok dosis II menjadi yang paling cepat dalam mencapai penutupan ulkus 100%, sedangkan kelompok K- menjadi yang paling lambat.

## PEMBAHASAN

Pembuatan kondisi DM pada hewan coba mencit dilakukan dengan menginduksikan aloksan. Aloksan merupakan senyawa penginduksi DM yang digunakan untuk perlakuan diabetes eksperimental (Khatune *et al.*, 2017). Dosis aloksan yang digunakan dalam penelitian ini yaitu 125 mg/kg BB sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Santun *et al.* (2011). Senyawa aloksan dapat menyebabkan DM dengan cara meningkatkan *reactive oxygen species* (ROS) yang memicu kerusakan sel beta pankreas dengan cepat sehingga terjadi hiperglikemia dan ketoasidosis (Dipa *et al.*, 2015). Hasil pengukuran kadar glukosa darah puasa setelah induksi senyawa aloksan (Tabel 1), didapatkan hasil bahwa KGD kelompok mencit dosis I, dosis II, dosis III, K-, dan KP telah melebihi 126 mg/dL. Kondisi berbeda terjadi pada kelompok KN yang hasil pengukuran KGD nya sebesar 80,25 mg/dL, hal ini disebabkan karena kelompok KN tidak diinduksi senyawa aloksan. Dari hasil tersebut maka kelima kelompok induksi aloksan dapat dikatakan mengalami diabetes melitus karena KGD puasanya >126 mg/dL mengacu pada penelitian Parisa (2016). Kelompok mencit dosis I, dosis II, dan dosis III yang telah mengalami diabetes kemudian diberi perlakuan ekstrak daun *B. gymnorrhiza* untuk melihat adakah pengaruh variasi dosis ekstrak tersebut terhadap penurunan kadar glukosa darah mencit diabetes. Pengukuran KGD puasa mencit setelah induksi aloksan menunjukkan hasil yang beragam. Hal tersebut dipengaruhi oleh daya tahan tubuh tiap individu mencit yang berbeda-beda terhadap efek senyawa aloksan sehingga menyebabkan adanya perbedaan kondisi diabetes pada awal perlakuan (Tangkumahat *et al.*, 2017).

Hasil pengukuran KGD puasa mencit kelompok dosis I pada hari ke-7 pemberian ekstrak *B. gymnorrhiza* mengalami kenaikan dibandingkan hasil pengukuran pada hari ke-0. Hal yang sama juga terjadi pada kelompok dosis II, dosis III, KP, K-, dan KN pada pengukuran KGD puasa hari ke-14, dimana kelima kelompok tersebut diketahui mengalami kenaikan KGD dibandingkan hasil pengukuran sebelumnya pada hari ke-7. Fluktuasi dalam hasil pengukuran KGD ini disebabkan karena reaksi fisiologis terhadap rasa cemas yang mempengaruhi fungsi sistem endokrin hipotalamus-hipofisis-adrenal sehingga terjadi kenaikan hormon kortisol yang memberikan dampak antagonis terhadap kerja insulin yang berakibat terhadap buruknya kontrol glukosa darah (Butcher, 2005). Fluktuasi hasil pengukuran KGD juga bisa disebabkan karena perbedaan kadar metabolit sekunder pada masing-masing dosis ekstrak yang diberikan. Dari hasil pengukuran KGD (tabel 1) menunjukkan bahwa dosis ekstrak yang paling tinggi yaitu dosis III (126 mg/kg BB) mampu mencegah kenaikan kadar glukosa darah secara signifikan dibandingkan dosis ekstrak yang lebih rendah yaitu dosis I (42 mg/kg BB) dan dosis II (84 mg/kg BB).

Jika dilihat pada Tabel 1 terkait hasil pengukuran KGD puasa mencit, terdapat inkonsistensi dalam hasil pengukuran KGD puasa mencit kelompok K- (induksi aloksan). Pada hari ke-0 pengukuran KGD, mencit kelompok K- mencatat hasil sebesar 136,5 mg/dL. Namun pada hasil pengukuran hari ke-7 KGD puasa kelompok ini turun ke 119,5 mg/dL, yang mana ini termasuk KGD puasa normal menurut Kadri *et al.* (2015). Pada pengukuran KGD puasa hari ke-14, KGD puasa mencit kelompok K- naik menjadi 153,5 mg/dL sehingga dianggap mengalami diabetes melitus karena melebihi batas KGD puasa normal yaitu 126 mg/dL menurut Parisa (2016). Pada pengukuran hari ke-21 KGD puasa kelompok mencit K- turun lagi menjadi 124,75 mg/dL sehingga KGD puasa normal karena kurang dari 126 mg/dL. Inkonsistensi dalam hasil pengukuran KGD puasa kelompok mencit K- menyebabkan kelompok ini tidak memiliki perbedaan bermakna terhadap kelompok KP yang diberikan perlakuan obat glibenklamid. Kondisi ini dapat disebabkan karena daya tahan tubuh mencit kelompok K- terhadap efek senyawa aloksan, yang mana sel  $\beta$  pankreasnya masih tetap menyekresikan insulin untuk menekan kenaikan kadar glukosa darah meskipun sudah diinduksi aloksan seperti pada penelitian Tangkumahat *et al.* (2017).

Berdasarkan data hasil pengukuran KGD puasa mencit diabetes selama 21 hari pemberian ekstrak daun *B. gymnorrhiza*, telah terjadi kenaikan dan penurunan pada masing-masing kelompok perlakuan. Pada pengukuran hari ke-21, kelompok dosis II (84 mg/kg BB) perlakuan ekstrak daun *Bruguiera gymnorrhiza* mengalami penurunan KGD puasa paling besar dibandingkan kelompok lainnya, yaitu sebesar 56,2% dari yang sebelumnya 171,25 mg/dL menjadi 75 mg/dL. Hal ini sejalan dengan penelitian Karimulla dan Kumar (2011) yang melaporkan bahwa pemberian ekstrak etanol *B. gymnorrhiza* dosis 400 mg/kg BB mampu menurunkan kadar glukosa darah pada tikus diabetes dari yang sebelumnya 237 mg/dL menjadi 96 mg/dL setelah 21 hari perlakuan ekstrak. Kelompok perlakuan dengan penurunan KGD puasa paling kecil yaitu kelompok K- (induksi aloksan) dengan penurunan sebesar 8,6% dari yang sebelumnya 136,5 mg/dL menjadi 124,75 mg/dL. Hasil ini menunjukkan adanya aktivitas hipoglikemik dari ekstrak daun *B. gymnorrhiza*.

Pada Gambar 1 disajikan rerata selisih KGD puasa mencit hari ke-0 dan 21. Dapat dilihat bahwa selisih KGD hari ke-0 dan 21 pada kelompok KP (glibenklamid 5 mg/kg BB) tidak menunjukkan adanya perbedaan bermakna terhadap selisih KGD kelompok dosis I dan dosis III. Kelompok dosis I mengalami penurunan KGD puasa sebesar 45 mg/dL (30,5%), kelompok dosis III turun sebesar 48,5 mg/dL (33,8%), dan kelompok KP turun sebesar 35,25 mg/dL (25,45%). Kerja glibenklamid dalam menurunkan kadar glukosa darah yaitu dengan berikatan pada *ATP sensitif K<sup>+</sup> channel* yang ada pada pankreas sehingga menyebabkan kanal kalium tertutup, setelahnya terjadi depolarisasi sel  $\beta$  pankreas yang akan membuka kanal Ca. Dengan terbukanya kanal Ca maka ion  $Ca^{++}$  akan masuk ke sel  $\beta$  pankreas, merangsang granula yang berisi insulin dan akan terjadi sekresi insulin (Sharma, 2012).

Pembuatan ulkus pada mencit dilakukan dengan memberikan anestesi kloroform melalui rongga hidung mencit selama 5-10 detik kemudian dilakukan penghilangan rambut bagian dorsal dengan gunting bedah. Selanjutnya ulkus dibuat pada bagian dorsal mencit sepanjang 1 cm menggunakan pisau bedah dan gunting (Safari *et al.*, 2017). Penelitian terkait persentase penutupan ulkus dilakukan dengan terlebih dahulu mengukur panjang ulkus menggunakan penggaris, kemudian menghitung selisih panjang ulkus (panjang awal dikurangi akhir) dan membaginya dengan panjang ulkus awal kemudian dikalikan 100%. Persentase penutupan ulkus dicatat setiap hari hingga ulkus menutup sempurna.

Pada data rerata persentase penutupan ulkus tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara kelompok KP, K-, dan KN. Hal ini disebabkan karena kecilnya variasi rerata antar kelompok perlakuan yang menyebabkan data tidak berbeda signifikan.

Mekanisme penyembuhan luka melibatkan beberapa proses yang kompleks, antara lain yaitu fase hemostasis, inflamasi, proliferasi, dan maturasi (*remodeling*) (Sumbayak, 2016). Pada fase hemostasis, terjadi mekanisme pembekuan darah (trombosis) akibat terlepasnya aterosklerosis pada pembuluh darah (Putri, 2014). Fase hemostasis ini berlangsung sesaat setelah pembuatan ulkus pada mencit.

Penutupan ulkus dimulai pada hari kedua pemberian ekstrak *B. gymnorrhiza* dimana persentase penutupan ulkus kelompok dosis I sebesar 5%; dosis II sebesar 10%; dosis III sebesar 10%; KP sebesar 2,5%; K- sebesar 0%; dan KN sebesar 0%, pada hari kedua ini terjadi fase inflamasi. Fase inflamasi merupakan mekanisme peradangan yang berlangsung pada hari pertama hingga keempat setelah munculnya ulkus (Putri, 2014). Pada fase inflamasi, *growth factor* berusaha menarik neutrofil dan makrofag ke daerah luka. Neutrofil akan membersihkan debris pada luka dan melawan bakteri. Monosit akan masuk ke dalam luka, dan berubah menjadi makrofag yang berfungsi untuk mensekresikan enzim-enzim untuk mendegradasi jaringan nekrotik, serta mensekresikan *growth factor* dan sitokin (Zahra, 2017).

Fase proliferasi dimulai pada hari ketiga setelah fase inflamasi dan akan berlangsung hingga minggu kedua (Zahra, 2017). Pada hari ke-7 pemberian ekstrak, persentase penutupan ulkus kelompok dosis I sebesar 40%, dosis II sebesar 66,25%, dosis III sebesar 43,75%, KP sebesar 35%, K- sebesar 17,5%, dan KN sebesar 20%. Pada hari ke-14 pemberian ekstrak persentase penutupan ulkus kelompok dosis I sebesar 97%, dosis II dan dosis III sebesar 100%, KP sebesar 95%, K- sebesar 78,75%, dan KN sebesar 81,25%. Pada saat pengamatan persentase penutupan ulkus hari ke-7 dan 14 ini masih berlangsung fase proliferasi. Karakteristik dari fase proliferasi adalah migrasi fibroblas dan deposisi matriks ekstraseluler. Pada fase proliferasi, terjadi pembentukan pembuluh-pembuluh darah baru (angiogenesis), sintesis kolagen, kontraksi luka oleh sel myofibroblas, dan reepitelisasi (Zahra, 2017). Pada fase ini fibroblas mensekresi kolagen tipe III saat berproliferasi, fibroblas juga akan menjadi miofibroblas yang berperan dalam kontraksi luka (Humaryanto dan Rahman, 2019).

Fase terakhir dalam mekanisme penyembuhan ulkus yaitu fase maturasi, fase ini biasanya berlangsung lebih lama dibandingkan fase lainnya. Fase ini berlangsung dari hari ke-14 hingga tahun ke-2 setelah terjadi ulkus (Zahra, 2017). Kelompok dosis II dan dosis III telah mencapai penutupan ulkus 100% masing-masing pada hari ke-12 dan 13 pemberian ekstrak *B. gymnorrhiza*. Kelompok dosis II dan III memasuki fase maturasi setelah ulkus menutup sempurna. Pada fase ini kolagen tipe III akan berubah menjadi kolagen tipe I yang mana daya renggangnya lebih besar, disamping itu miofibroblas di fase ini jumlahnya akan menurun karena terjadi apoptosis (Humaryanto dan Rahman, 2019).

Berdasarkan grafik rerata persentase penutupan ulkus pada Gambar 2, dapat dilihat bahwa persentase penutupan ulkus kelompok dosis II telah mencapai 100% pada hari ke-12 pemberian ekstrak *B. gymnorrhiza*. Kelompok dosis III mencapai penutupan ulkus 100% pada hari ke-13, kelompok dosis I dan KP pada hari ke-15, kelompok KN pada hari ke-17, dan kelompok K- pada hari ke-18. Dari data tersebut kelompok dosis II menjadi yang paling cepat dalam penutupan ulkus, sedangkan kelompok

K- menjadi yang paling lambat. Lambatnya penutupan ulkus pada kelompok K- disebabkan karena kelompok ini mengalami diabetes melitus, dibuktikan dari hasil pengukuran KGD puasa kelompok K- pada hari ke-14 sebesar 153,5 mg/dL. Pada individu penderita DM terutama stadium lanjut mekanisme penyembuhan ulkus terjadi lebih lama karena struktur jaringan kulit, saraf, pembuluh darah, dan jaringan pendukung lainnya telah rusak sehingga kontrol glukosa darah tidak lagi cukup untuk memperbaiki kondisi tersebut (Rosyid, 2017; Wild *et al.*, 2010). Ulkus yang terbentuk akan mudah untuk terinfeksi, infeksi ini utamanya disebabkan oleh bakteri *Clostridium perfringens* yang menghasilkan gas gangren yang menyebabkan kematian jaringan (Desalu *et al.*, 2011). Penanganan yang lambat terhadap penyakit DM akan meningkatkan risiko timbulnya gangren yaitu luka pada daerah kaki yang berbau busuk dan berwarna merah kehitaman yang menjadi faktor utama penyebab amputasi dan kematian pada penderita DM (Maryunani, 2013; Wijonarko dan Mardiono, 2016).

Kenaikan persentase penutupan ulkus menunjukkan bahwa terdapat pengaruh dari pemberian ekstrak daun *B. gymnorrhiza* terhadap penyembuhan ulkus diabetikum pada mencit. Dari data yang diperoleh, kelompok dosis II (84 mg/kg BB) dan dosis III (126 mg/kg BB) memberikan pengaruh yang paling efektif terhadap penyembuhan ulkus diabetikum dimana pada kelompok ini penutupan ulkus 100% terjadi pada hari ke-12 dan 13 setelah perlakuan ekstrak daun *B. gymnorrhiza* dan menjadi yang tercepat dari semua kelompok perlakuan.

Kadar glukosa darah puasa mencit kelompok dosis I, dosis II, dosis III, K-, dan KP pada hari ke-7 dan 14 (Tabel 1) masih berada di atas ambang batas normal untuk KGD puasa yaitu antara 90-140 mg/dL (Kadri *et al.*, 2015). Kondisi ini jika berlangsung lama akan menyebabkan disfungsi endotel dan otot pembuluh darah, serta penurunan produksi vasodilator oleh endotelium yang mengakibatkan penyempitan pada arteri perifer. Hiperglikemia pada DM meningkatkan tromboksan A<sub>2</sub>, yaitu vasokonstriktor dan trombosit agregat yang menghasilkan peningkatan risiko hiperkoagulabilitas plasma. Kondisi tersebut akan menyebabkan penyakit arteri oklusif yang kemudian menyebabkan iskemia, yaitu terhambatnya aliran darah ke organ karena penyempitan pembuluh darah, dan meningkatkan risiko ulkus. Ulkus yang terbentuk akan mudah terinfeksi dan berkembang menjadi gangren (Clayton & Elasy, 2009; Wild *et al.*, 2010).

Penurunan KGD puasa mencit pada hari ke-21 pemberian ekstrak daun *B. gymnorrhiza* disebabkan karena ekstrak daun *B. gymnorrhiza* memiliki kandungan fenol, tanin, dan flavonoid dalam jumlah yang signifikan (Mahmud *et al.* 2017). Dalam kandungan senyawa ekstrak daun *B. gymnorrhiza* terdapat efek hipoglikemik yaitu kemampuan untuk menurunkan kadar glukosa darah (Zheng *et al.* 2012). Kandungan fenol pada ekstrak *B. gymnorrhiza* dapat menurunkan kadar glukosa darah dengan cara menghambat aktivitas enzim  $\alpha$ -amylase (Arif *et al.*, 2014). Tanin memiliki peran penting dalam mencegah komplikasi DM dengan cara mengurangi produk akhir glikasi (AGE) dan stress oksidatif (Soman *et al.*, 2013). Flavonoid dapat menurunkan kadar glukosa darah dengan kemampuannya sebagai zat antioksidan. Flavonoid bersifat protektif terhadap kerusakan sel  $\beta$  pankreas sebagai penghasil insulin (Sasmita *et al.*, 2017).

Senyawa metabolit sekunder yang ada dalam *B. gymnorrhiza* seperti flavonoid, tanin, dan saponin diduga juga memiliki pengaruh dalam penyembuhan ulkus. Flavonoid memiliki aktivitas antimikroba, antioksidan, antiinflamasi, dan penyembuhan luka (Aslam *et al.*, 2018). Kandungan flavonoid dapat menghentikan pendarahan pada luka dan meningkatkan aktivitas vitamin C sebagai antioksidan (Nabilla, 2014). Flavonoid juga bermanfaat untuk melindungi sel (Anggraini *et al.*, 2018), meningkatkan vaskularisasi dan menurunkan oedema karena khasiatnya sebagai antiinflamasi dan antioksidan sehingga dapat memperpendek waktu inflamasi yang terjadi (Acar *et al.*, 2012). Kandungan tanin mempercepat penyembuhan luka melalui beberapa mekanisme, seperti membersihkan radikal bebas dan oksigen reaktif, meningkatkan pembentukan fibroblas dan pembuluh darah kapiler sehingga mempercepat penutupan luka (Sheikh *et al.*, 2011). Saponin memiliki kemampuan membersihkan atau antiseptik dan memicu *vascular endothelial growth factor* (VEGF) serta meningkatkan jumlah makrofag yang bermigrasi ke luka sehingga meningkatkan produksi sitokin yang mengaktifkan fibroblas pada jaringan luka (Kusumawardhani *et al.*, 2015).

## SIMPULAN

Pemberian ekstrak daun *B. gymnorrhiza* dengan dosis yang berbeda berpengaruh secara signifikan terhadap kadar glukosa darah puasa mencit pada hari ke-21 perlakuan ekstrak dengan nilai  $p=0,009$  ( $p<0,05$ ). Pemberian ekstrak juga berpengaruh signifikan terhadap penyembuhan ulkus diabetikum pada hari ke-14 yang diteliti dari persentase penutupan luka dengan nilai  $p=0,0016$  ( $p<0,05$ ). Perlakuan yang memberikan pengaruh paling optimal terhadap penurunan kadar glukosa



darah dan penyembuhan ulkus mencit diabetes ditunjukkan oleh pemberian ekstrak daun *B. gymnorrhiza* dosis II (84 mg/kg BB) dan dosis III (126 mg/kg BB). Dengan demikian, daun *B. gymnorrhiza* berpotensi sebagai bahan obat herbal untuk diabetes melitus dan penyembuhan ulkus diabetikum.

## DAFTAR PUSTAKA

- Acar T, Tcyolidiz R, Vahapogxlu H, Karakayali S and Aydin R, 2012. Efficansy of Micronized Flavonoid Fraction on Healing in Thermally Injured Rat. *Amal of Burns and Fire Disasters*; 15(1): 2012.
- Agoes MJ, Pipih S and Zahidah, 2013. Chemical Composition, Bioactive Component and Antioxidant Activity of Large-Leafed Mangrove (*Bruguiera gymnorrhiza*). *JPHPI* 2013; 16(1): 1-9.
- American Diabetes Association, 2018. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diab. Care*; 41(1): 13-28.
- Anggraini RR, Hendri MH and Rozirwan R, 2018. Potensi Larutan Bubuk Daun Mangrove *Bruguiera gymnorrhiza* Sebagai Pengawet Alami. *Maspari Jurnal*; 10(1): 51-62.
- Arif T, Bhawana S, Anjum G, Vijay K and Dabur R, 2014. Antidiabetic Agents from Medicinal Plants: A Review. *Chem Biol Lett*; 1: 1-13.
- Aslam MS, Riaz H, Raza SA, Hussain SS, Qureshi OS and Hamzah Z, 2018. *Role of Flavonoids as Wound Healing Agent*. United State: Intech Open Publisher.
- Butcher J, 2005. *A Beginner's Guide To The MMPI-2*. 2nd Edition. Washington DC: American Psychological Association.
- Clayton W and Elasy TA, 2009. A Review of The Pathophysiology, Classification, and Treatment of Foot Ulcers in Diabetic Patients. *Clin Diabetes*; 27(2): 52-8.
- Desalu OO, Salawu FK, Jimoh AK, Adekoya AO, Busari OA and Olokoba AB, 2011. Diabetic Foot Care: Self Reported Knowledge and Practice Among Patients Attending Three Tertiary Hospital in Nigeria. *Ghana Med J*; 45(2): 60-5.
- Dipa IPAW, Sudatri NW dan Wiratmini NI, 2015. Efektivitas Ekstrak Daun Sukun (*Artocarpus communis* forst.) dalam Menurunkan Kadar Glukosa Darah dan Mempertahankan Jumlah Sperma pada Tikus (*Rattus norvegicus* l.). *Jurnal Simbiosis*; 3(1): 317- 321.
- Fridiana D, 2012. *Uji Inflamasi Ekstrak Umbi Rumput Teki (Cyperus rotundus L) pada Kaki Tikus Wistar Yang Diinduksi Karangan*. Jember: Repository Universitas Jember.
- Hariningsih Y, 2019. Pengaruh Variasi Konsentrasi Na-CMC terhadap Stabilitas Fisik Gel Ekstrak Pelepeh Pisang Ambon (*Musa paradisiaca* L.). *J Ilm Farm*; 8(2): 46-51.
- Hendriyani F, Prameswari ES dan Suharto A, 2018. Peran Vitamin C, Vitamin E, dan Tumbuhan Sebagai Antioksidan Untuk Mengurangi Penyakit Diabetes Mellitus. *2-Trik: Tunas-Tunas Riset Kesehatan*; 8(1): 36-40.
- Humaryanto H and Rahman AO, 2019. Effect of Green Coffee Beans Extract Ointments for Wound Healing. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*; 30(3): 169-174.
- Kadri H, Jarit EJ dan Rustam E, 2015. Pengaruh Pemberian Minyak Buah Merah (*Pandanus conoideus* Lam.) terhadap Kadar Glukosa Darah dan Malondialdehid Serum Mencit Yang Diinduksi Aloksan. *Majalah Kedokteran Andalas*; 34(1): 79-87.
- Karimulla SK and Kumar BP, 2011. Antidiabetic and Antihyperlipidemic Activity of Bark of *Bruguiera gymnorrhiza* on Streptozotocin Induced Diabetic Rats. *Asian J Pharm Sci Technol*; 1(1): 4-7.
- Kartika RW, 2017. Pengelolaan Gangren Kaki Diabetik. *Cermin Dunia Kedokteran*; 44(1): 18-22.
- Khatune NA, Rahman BM, Barman RK and Wahed MI, 2016. Antidiabetic, Antihyperlipidemic and Antioxidant Properties of Ethanol Extract of *Grewia asiatica* Linn. Bark in Alloxan-Induced Diabetic Rats. *BMC Complementary and Alternative Medicine*; 16(295):1-9.
- Kusumawardhani AS, Kalsum U dan Rini IS, 2015. Pengaruh Sediaan Salep Ekstrak Daun Sirih (*Piper betle* Linn.) terhadap Jumlah Fibroblas Luka Bakar Derajat IIA pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Galur Wistar. *Majalah Kesehatan FKUB*; 2(1): 16-28.
- Mahmud I, Zilani MNH, Biswas NN and Bokshi B, 2017. Bioactivities of *Bruguiera gymnorrhiza* and Profiling of Its Bioactive Polyphenols by HPLC-DAD. *Clin Phytosci*; 3(1): 11.
- Maryunani A, 2013. *Perawatan Luka (Modern Woundcare) Terlengkap dan Terkini*. Jakarta: In Media.
- Nabilla RF, 2014. *Pengaruh Pemberian Salep Ekstrak Daun Binahong (Anredera cordifolia (Tenore) Steenis) terhadap Re-epitelisasi pada Luka Bakar Tikus Sprague dawley*. Jakarta: Repository Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah.
- Parisa N, 2016. Pengaruh Ekstrak Daun Salam terhadap Kadar Glukosa Darah. *Jurnal Kedokteran Universitas Lampung Edisi Khusus PEPKI VIII*; 1(2): 404-408.
- Putri SA, 2014. *Efek Ekstrak Etanol Daun Cocor Bebek (Kalanchoe pinnata [Lam] Pers.) terhadap Waktu Penyembuhan Luka Sayat pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar*. Bandung: Repository Universitas Islam Bandung.
- Qelina L, Rahmanisa S and Oktarlina RZ, 2021. The Effect of Giving Mangrove (*Bruguiera gymnorrhiza*) Extract When Proses of Healing Wounds in Male Rats (*Rattus norvegicus*) Galur Wistar. *MAJORITY*. 10(1): 68-73.
- Riset Kesehatan Dasar (Risikesdas), 2018. *Riset Kesehatan Dasar*. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Depkes RI.

- Rosyid FN, 2017. International Journal of Research in Medical Sciences. *Int J Res Med Sci*; 5(10): 4206-4213.
- Safani EE, Kunharjito WAC, Lestari A dan Purnama ER, 2017. 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.
- Santun RB, Dewi TSA and Abdullah, 2011. *Hypoglicemia Effect Of Cinnamomum burmnanii Infusion In Fasting Blood Glucose Decrement In Alloxan Induced Mice*. Bandung: Repository Universitas Islam Bandung.
- Sasmita FW, Susetyarini E, Husamah H dan Pantiwati Y, 2017. Efek Ekstrak Daun Kembang Bulan (*Tithonia diversifolia*) terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) Yang Diinduksi Alloxan. *Majalah Ilmiah Biologi BIOSFERA: A Scientific Journal*; 34(1): 22-31.
- Sharma A, 2012. Transdermal Approach of Antidiabetic Drug Glibenclamide: A Review. *International Journal of Pharmaceutical Research and Development*; 3(11): 25-32.
- Sheikh AA, Sayed Z, Siddiqui AR, Pratapwar AS and Sheakh SS, 2011. Wound Healing Activity of *Sesbania grandiflora* Linn. Flower Ethanolic Extract Using Excision and Incision Wound Model in Wistar Rats. *Interneational Journal of PharmTech Research*; 3(2): 895-8.
- Soman S, Rajamanickam C, Rauf AA and Indira M, 2013. Beneficial Effects of *Psidium guajava* Leaf Extract on Diabetic Myocardium. *Exp Toxicol Pathol*; 65: 1-95.
- Sumbayak EM, 2016. Fibroblas: Struktur dan Peranannya dalam Penyembuhan Luka. *Jurnal Kedokteran Meditek*; 21(57): 1-6.
- Tangkumahat FG, Rorong JA dan Fatimah F, 2017. Pengaruh Pemberian Ekstrak Bunga dan Daun Pepaya (*Carica papaya* L.) terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus Wistar (*Rattus norvegicus* L.) Yang Hiperglikemik. *Jurnal Ilmiah Sains*; 17(2): 143-152.
- Wijonarko A dan Mardiono. 2016. Efektivitas Topikal Salep Ekstrak Binahong (*Anredera cordifolia* (Tenore.) Steenis) terhadap Proses Penyembuhan Luka Ulkus Diabetik pada Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*). *Jurnal Ilmiah Kesehatan*; 9(2): 1-11.
- Wild T, Rahbarnia A, Kellner M, Sobotka L and Eberlein T, 2010. Basics in Nutrition and Wound Healing. *Nutrition*; 26: 862-6.
- Zahra FA, 2017. *Formulasi Lotion Ekstrak Flavonoid Daun Kersen (Muntingia calabura L.) Sebagai Antibakteri pada Luka Ulkus Diabetikum Secara in-vitro*. Purwokerto: Repository Universitas Muhammadiyah Purwokerto.
- Zheng T, Shu G, Yang Z, Mo S, Zhao Y and Mei Z, 2012. Antidiabetic Effect of Total Saponins from *Entada phaseoloides* (L.) Merr. in Type 2 Diabetic Rats. *J. Ethnopharmacol*; 139(3): 814-821.

**Article History:**

Received: 6 Juli 2023

Revised: 3 Oktober 2023

Available online: 21 Oktober 2023

Published: 31 Januari 2024

**Authors:**

Yusril Virda Muttaqien, Jurusan Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Negeri Surabaya, Jalan Ketintang Gedung C3 Lt.2 Surabaya 60231, Indonesia, e-mail: [muttaqienyusril@gmail.com](mailto:muttaqienyusril@gmail.com)

Erlix Rakhmad Purnama, Jurusan Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Negeri Surabaya, Jalan Ketintang Gedung C3 Lt.2 Surabaya 60231, Indonesia, e-mail: [erlixpurnama@unesa.ac.id](mailto:erlixpurnama@unesa.ac.id)

**How to cite this article:**

Muttaqien YV dan Purnama ER, 2024. Kadar Glukosa Darah dan Penyembuhan Ulkus Mencit Diabetes Setelah Perlakuan Ekstrak Daun Bakau *Bruquiera gymnorrhiza*. *LenteraBio*; 13(1): 55-64.