

UJI AKTIVITAS PENYEMBUHAN LUKA EKSTRAK ETANOL HERBA MENIRAN (*Phyllanthus niruri* L.) PADA KELINCI JANTAN (*Oryctolagus cuniculus*)

Wound Healing Activity of Meniran Herb Ethanol Extract (Phyllanthus niruri L.) in Male Rabbits (Oryctolagus cuniculus)

Nabila Mufidah¹, Endang Sri Sunarsih^{1*}, Intan Rahmania Eka Dini¹
¹Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro
*Corresponding author : endss2007@yahoo.co.id

ABSTRAK

Luka merupakan kondisi patologi yang terjadi pada jaringan kulit dan membran mukosa jaringan lain. Tanaman meniran mengandung senyawa yang bermanfaat sebagai obat, khususnya untuk penyembuhan luka. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas penyembuhan luka sayat ekstrak etanol 96% herba meniran dan mengetahui kadar ekstrak etanol 96% herba meniran yang efektif di antara kadar 3%, 6%, dan 9% (b/v) dalam penyembuhan luka sayat pada kelinci jantan. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan pengamatan selama 14 hari dengan pemberian obat 2 kali sehari. Uji statistika menggunakan uji *Kruskal Wallis* dan Uji *Post-Hoc*. Rata-rata waktu penyembuhan kelompok kontrol positif dengan ekstrak etanol 96% herba meniran kadar 3%, 6%, dan 9% tidak memiliki perbedaan signifikan karena memiliki hasil sig 1,00 ($P > 0,05$), sedangkan hasil rata-rata skor kriteria Nagaoka seluruh kelompok perlakuan tidak menunjukkan adanya perbedaan. Ekstrak etanol 96% herba meniran (*Phyllanthus niruri* L.) memiliki aktivitas penyembuhan luka sayat pada kelinci dan hasil statistika tidak menunjukkan perbedaan variasi kadar ekstrak etanol 96% herba meniran untuk waktu penyembuhan dan total skor Nagaoka.

Kata Kunci: *Kruskal Wallis*, nagaoka, *post-hoc*, luka sayat

ABSTRACT

Wounds are pathological conditions that occur in skin tissue and mucous membranes of other tissues. Meniran plants contain compounds that are useful as medicine, especially for wound healing. Therefore, this research aims to determine the wound healing activity of 96% ethanol extract of meniran herb and to determine the effective level of 96% ethanol extract of meniran herb between 3%, 6%, and 9% (w/v) in wound healing in male rabbits. This research is an experimental study with 14 days observation with drug administration 2 times a day. The statistical test uses the *Kruskal Wallis* test and the *Post-Hoc* test. The average healing time of the positive control group with 96% ethanol extract of meniran herbs at levels of 3%, 6%, and 9% had no significant difference because it had sig 1,00 ($P > 0,05$), while the average score of the Nagaoka criteria for all treatment groups did not show any difference. The 96% ethanol extract of meniran herb (*Phyllanthus niruri* L.) has wound healing activity in rabbits and the statistical results showed no difference in the variation in the levels of the 96% ethanol extract of meniran herb for healing time and the total Nagaoka score.

Keywords: *Kruskal Wallis*, nagaoka, *post-hoc*, cut

PENDAHULUAN

Luka merupakan kondisi patologi yang terjadi pada jaringan kulit dan membran mukosa jaringan lain. Penyebab luka bisa diakibatkan oleh trauma tajam atau tumpul, ledakan, sengatan listrik, paparan zat kimia, perubahan suhu, dan gigitan hewan (Krisyanella, dkk., 2013). Penyembuhan luka pada kulit merupakan proses yang dinamik kompleks menghasilkan pemulihan anatomik dan fungsi jaringan setelah terjadi adanya perlukaan. Ada beberapa fase proses penyembuhan, yaitu inflamasi, proliferasi, dan remodeling (Maharani, 2015). Penggunaan obat-obatan kimia mempunyai efek samping untuk penggunaannya. Efek samping yang sering timbul di antaranya gatal-gatal, kemerahan, iritasi, dan menyebabkan bengkak pada daerah luka (Imamah, 2017).

Oleh karena itu untuk mengurangi terjadinya risiko dan efek samping dari penggunaan obat-obatan mengandung zat kimia serta mempermudah untuk masyarakat memperoleh pengobatan tradisional digunakanlah herba meniran. Seluruh bagian tanaman meniran bisa digunakan untuk obat. Herba meniran (*Phyllanthus niruri* Linn) mengandung senyawa yang memiliki manfaat untuk pengobatan seperti: flavonoid, alkaloid, steroid, saponin, tannin, minyak atsiri, dan alkaloid (Ervina dan Mulyono, 2019).

Melihat senyawa herba meniran memiliki manfaat untuk berbagai pengobatan terutama untuk penyembuhan luka maka penelitian memiliki tujuan untuk mengetahui potensi ekstrak etanol 96% herba meniran dalam penyembuhan luka sayat pada kelinci jantan dan mengetahui kadar terbaik dari ekstrak etanol 96% dalam penyembuhan luka

sayat pada kelinci jantan dilihat dari kecepatan waktu penyembuhan dan total skor Nagaoka.

METODE PENELITIAN

Alat dan Bahan

Alat yang digunakan yaitu seperangkat alat gelas, *herb grinder*, ayakan, *rotary evaporator*, cawan porselen, oven, kertas saring, lempeng KLT, timbangan analitik, spektro UV-Vis, chamber, penggaris, dan pisau bedah.

Bahan yang digunakan meliputi simplisia herba tanaman meniran, kelinci lokal jenis kelamin jantan putih, iodine, dan CMC, alkohol 70%, etanol 90%, reagen dan kontrol skrining fitokimia, serta eluen KLT.

Pembuatan Simplisia Herba Meniran

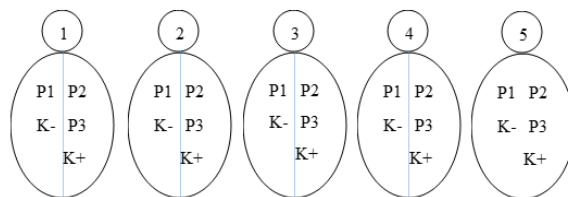
Tanaman meniran dipetik dan dikumpulkan, selanjutnya dilakukan sortasi, pencucian simplisia, pengeringan simplisia, lalu dilakukan sortasi lagi jika simplisia sudah kering untuk memastikan tidak ada pengotor lain yang tidak diperlukan (Mukhriani, 2014). Simplisia kering yang diperoleh ditimbang terlebih dahulu kemudian dihaluskan menjadi serbuk simplisia dengan menggunakan *herb grinder*. Serbuk simplisia yang diperoleh kemudian diayak dengan *mesh* no. 40 lalu disimpan dalam wadah yang kedap udara serta diberikan silika gel untuk menjaga kelembaban serbuk simplisia.

Pembuatan Ekstrak Herba Meniran

Herba meniran diekstraksi menggunakan metode maserasi dan remaserasi selama 5 hari dengan pelarut etanol 96%. Filtrat yang diperoleh kemudian diuapkan menggunakan *rotary evaporator* pada suhu 50°C hingga diperoleh ekstrak kental kemudian dihitung hasil rendemen ekstraknya.

Tabel 1. Kriteria Makroskopis Modifikasi Nagaoka

Parameter dan Deskripsi	Skor
Waktu Penyembuhan Luka	3
• Di bawah 7 hari	2
• Antara 7 -14 hari	2
• Di atas 14 hari	
Infeksi lokal	
• Tidak ada infeksi	3
• Infeksi lokal disertai pus	2
• Infeksi lokal tanpa pus	1
Reaksi Alergi	
• Tidak ada alergi	3
• Reaksi alergi bintik merah di area sekitar luka	1



Gambar 1. Rencana Perlakuan pada Kelinci

Karakterisasi Simplisia dan Ekstrak

Sampel serbuk simplisia dan ekstrak kental dikarakterisasi meliputi kadar air, kadar abu total, kadar abu larut tidak asam, kadar sari larut dalam air, dan kadar sari larut etanol.

Preparasi dan Perlakuan Hewan Uji

Penelitian ini telah lolos uji etik oleh Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro No. 129/EC/H/FK-UNDIP/XI/2021. Sampel ekstrak dibuat dengan variasi kadar 3% (b/v), 6% (b/v), dan 9% (b/v) dengan pelarut CMC Na 0,5%. Sebanyak 5 hewan uji diadaptasi (aklimatisasi) di lingkungan baru (laboratorium) selama 7 hari. Setelah itu, bulu kelinci dicukur hingga bersih dan diberi tanda pada punggung sebagai penanda perlakuan.

Penyayatan dilakukan sesuai tanda dengan panjang sayatan 2 cm dan kedalaman 0,2 cm. Setelah dilakukan penyayatan

terhadap semua hewan uji, dilakukan pengobatan sesuai tanda kelompok uji dan kelompok kontrol. Pengobatan diberikan sebanyak 2 kali sehari pada pagi dan sore hari menggunakan spuit injeksi tanpa jarum sebanyak 0,1 mL (2 tetes) (Putri Nirma, dkk. 2019).

Persentase Penyembuhan Luka Sayat

Pengamatan terhadap luka sayat dilakukan selama 14 hari dengan mengamati rata-rata waktu sembuh dan kriteria makroskopis Nagaoka. Pengukuran panjang luka yang sembuh diukur menggunakan penggaris (Himawan, 2017). Kecepatan penyembuhan luka dapat dihitung menggunakan rumus (Rahman, 2017).

$$\% \text{ penyembuhan luka} = \frac{\text{Area penyembuhan luka}}{\text{Panjang luka awal}} \times 100\%$$

(Rahman, 2017)

Tabel 2. Karakterisasi Serbuk Simplisia dan Ekstrak

Karakterisasi	Hasil	Syarat
Sampel Serbuk Simplisia		
Kadar air	6,643%	< 10 %
Kadar sari larut air	16,76%	> 16 %
Kadar sari etanol	11,33%	> 8 %
Kadar abu total	4,78%	< 7,2 %
Kadar abu tidak larut asam	0,079%	< 1,2 %
Sampel Ekstrak		
Kadar air	12,46%	< 17 %
Kadar abu total	4,40%	< 8,7 %

Analisis Data

Data penelitian yang diperoleh berupa data kuantitatif yang dianalisis dengan menggunakan software *IBM SPSS Statistic* ver. 26 dan data kualitatif yang dianalisis secara deskriptif.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Tanaman meniran diambil pada pukul 09.00 – 12.00 WIB, hal ini dilakukan karena pada waktu pagi menjelang siang terjadi proses fotosintesis. Fotosintesis akan menghasilkan nutrisi berupa karbohidrat dan protein yang berpengaruh pada biosintesis dari metabolit sekunder. Jalur biosintesis metabolit sekunder melalui jalur di luar biosintesis protein dan karbohidrat (Julianto, 2019). Setelah pengambilan tanaman meniran, dilakukan sortasi kering untuk memisahkan tanaman dari pengotornya. Sebanyak 12 kg tanaman meniran yang diperoleh selanjutnya dilakukan pencucian menggunakan air yang mengalir, dengan tujuan untuk menghilangkan tanah serta pengotor dan kemudian dikeringkan selama 8 hari (Wahyuni dan Sembah, 2021). Pengeringan simplisia herba meniran dilakukan dengan cara diangin-anginkan untuk mengurangi kadar air dan meminimalkan senyawa aktif yang rusak akibat suhu tinggi (Himawan, dkk. 2017). Setelah dilakukan pengeringan, dilakukan sortasi kering untuk memisahkannya dari pengotor yang tidak

digunakan. Setelah disortasi, didapatkan simplisia herba meniran kering sebanyak 4,573 kg. Simplisia dibuat serbuk dengan menggunakan *herb grinder*. Selanjutnya, serbuk simplisia diayak menggunakan ayakan no. *mesh* 40, dengan pemerian sesuai dengan literatur yaitu simplisia berwarna hijau dan sedikit kecoklatan dengan bau yang khas (Himawan, dkk. 2017).

Sebanyak 200 gram serbuk simplisia herba meniran dimaserasi dan remaserasi selama 5 hari dengan pelarut etanol 96%. Maserat yang didapatkan diuapkan dengan menggunakan *rotary evaporator* dengan suhu 50°C karena senyawa yang bersifat termolabil akan rusak pada suhu diatas 50°C. Hasil ekstrak yang dihasilkan sebanyak 46,05 gram dengan rendemen 23,25%. Rendemen ekstrak yang diperoleh telah memenuhi persyaratan sesuai standar oleh Farmakope Herbal Indonesia tahun 2017 yang menyatakan bahwa rendemen ekstrak tidak boleh kurang dari 19%.

Serbuk simplisia dan ekstrak yang diperoleh selanjutnya dikarakterisasi dengan tujuan untuk melihat keterjaminan dan keseragaman mutu simplisia dapat memenuhi standar yang berlaku (Farmakope Herbal, 2017). Berdasarkan Tabel 2, hasil karakterisasi menunjukkan simplisia dan ekstrak yang diperoleh dalam penelitian ini telah memenuhi syarat pada standar yang berlaku.

Tabel 3. Skrining Fitokimia

Skrining Fitokimia	Kontrol Positif	Hasil	Reagen	Rf
Flavonoid	Kuersetin	+	HCl pekat, serbuk Mg	0,083
Tanin	Asam Galat	+	FeCl ₃	0,05
Saponin	Daun Waru	+		-
Alkaloid	Kafein	+	Dragendorff	0,25
Steroid	Daun Katuk	+		
Terpenoid	Eugenol	+	Liebermann Burchard	-

Tabel 4. Uji Aktivitas Penyembuhan Dilihat dari Waktu Penyembuhan

Kelompok	Waktu (hari)					Rata-rata Waktu Penyembuhan (hari) ± SD
	Kelinci 1	Kelinci 2	Kelinci 3	Kelinci 4	Kelinci 5	
Perlakuan 1 (P1)	11	12	12	12	12	11,8 ± 0,45
Perlakuan 2 (P2)	11	11	12	11	11	11,2 ± 0,45
Perlakuan 3 (P3)	9	10	10	11	10	10 ± 0,71
Kontrol negatif	13	14	14	14	14	13,8 ± 0,45
Kontrol positif	9	11	11	11	16	11,6 ± 2,61

Skrining Fitokimia

Untuk melihat senyawa yang ada pada herba meniran dilakukan skrining fitokimia menggunakan metode tabung dan KLT. Metode KLT menggunakan fase gerak (eluen) n-heksana : etil asetat dengan perbandingan 6 : 4 dan fase diam silica gel GF₂₅₄. Prinsip dari KLT adalah menotolkan ekstrak menggunakan pipa kapiler pada plat silica gel GF₂₅₄ yang sudah diberi garis 0,5 cm dari tepi bawah (Wagner dan Zgainski, 1984). Berdasarkan Tabel 3, ekstrak herba meniran mengandung senyawa flavonoid, tanin, alkaloid, saponin, dan steroid. Herba meniran diketahui mengandung senyawa yang memiliki manfaat untuk pengobatan seperti: flavonoid, alkaloid, steroid, saponin, tannin, minyak atsiri, dan alkaloid (Mangunwardoyo, dkk., 2009).

Uji Aktivitas Penyembuhan Luka Sayat Waktu Penyembuhan Luka

Jaringan pembuluh darah yang terluka akan terputus sehingga terjadi pendarahan. Reaksi hemostatis merupakan reaksi pertama tubuh ketika terjadi pendarahan yaitu menghentikan pendarahan

dengan mengaktifkan faktor koagulasi baik intrinsik maupun ekstrinsik (Primadina dan Perdanakusuma, 2019).

Proses penyembuhan luka adalah proses yang melibatkan respon seluler serta biokimia baik lokal maupun sistemik (Primadina dan Perdanakusuma, 2019). Proses penyembuhan luka meliputi fase inflamasi, proliferasi, dan fase maturasi. Pada fase awal terjadi fase inflamasi setelah adanya perlukaan sehingga terdapat reaksi hemostatis yang bertujuan menghilangkan jaringan mati serta mencegah adanya infeksi oleh mikroba patogen (Primadina dan Perdanakusuma, 2019).

Pada hari pertama pengamatan terjadi reaksi inflamasi ditandai adanya pembengkakan dan kemerahan. Menurut Suryadi, dkk. (2013) fase inflamasi ini ditandai dengan adanya pembengkakan, panas, nyeri, dan kemerahan. Pada hari ke-3 hingga hari ke-14 telah memasuki fase proliferasi. Pada fase ini ditandai dengan adanya berkurangnya radang, kemerahan, munculnya sel fibroblast, dan pembentukan pembuluh darah baru. Pembentukan pembuluh darah baru ini disebut juga angiogenesis.

Tabel 5. Uji *Post-hoc* Kruskal Wallis Waktu Penyembuhan

Kelompok-Kelompok	Nilai Sig. (p)
P3 – K(+)	1,000
P3 – P2	1,000
P3 – P1	0,157
P3 – K(-)	0,001
K(+)- P2	1,000
K(+)- P1	1,000
K(+)- K(-)	0,178
P2 – P1	1,000
P2 – K(-)	0,189
P1 – K(-)	1,000

Tabel 6. Penyembuhan Luka berdasarkan Total Skor Kriteria Nagaoka

Kelompok	Penyembuhan (Skor)	Infeksi (Skor)	Alergi (Skor)	Total Skor Nagaoka
Perlakuan 1 (P1)	2	3	3	8
Perlakuan 2 (P2)	2	3	3	8
Perlakuan 3 (P3)	2	3	3	8
Kontrol negatif	2	3	3	8
Kontrol positif	1,8	2,8	3	7,8

Berdasarkan Tabel 4, terdapat perbedaan waktu penyembuhan luka pada pasangan kelompok P3 dengan kontrol negatif karena memiliki nilai signifikansi 0,001 ($< 0,05$), sementara pada kelompok pasangan lain tidak terdapat perbedaan antar pasangan kelompok ditandai dengan nilai sig $> 0,05$. Hasil ini dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok kontrol positif dengan ketiga kadar ekstrak etanol herba meniran. Pada tabel 5 juga disebutkan bahwa kontrol positif dan kontrol negatif tidak terdapat perbedaan yang signifikan karena pada kelompok kontrol positif terdapat kelinci yang timbul infeksi sehingga waktu penyembuhannya lebih lama dan waktu penyembuhan dari kontrol negatif waktu sembuhnya hampir sama yaitu sekitar 13 – 14 hari.

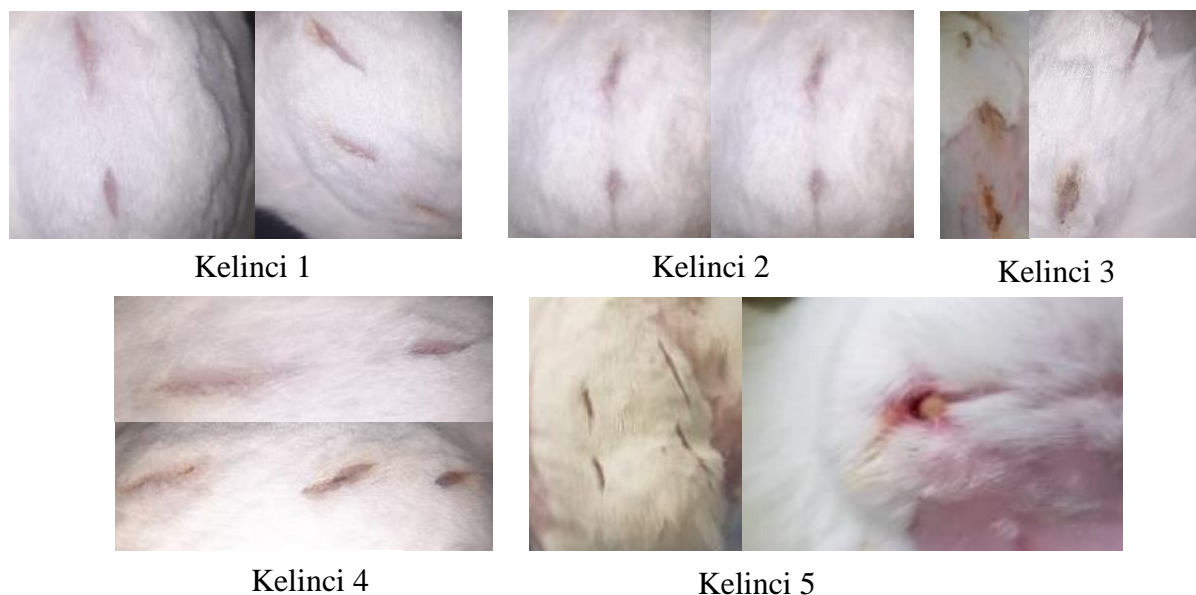
Pengamatan Makroskopis Skor Kriteria Nagaoka

Pengamatan makroskopis dengan kriteria Nagaoka mendapatkan hasil rata-

rata skor 8 pada seluruh kadar kelompok uji yang artinya luka semua kelompok kelinci sembuh di antara hari ke-7 hingga hari ke-14, tidak terdapat infeksi, dan tidak terdapat alergi. Sedangkan pada kontrol positif total skor tergolong rendah yaitu 7,8 yang artinya luka kelinci kontrol positif sembuh lebih dari 14 hari dikarenakan terdapat infeksi disertai pus, tetapi tidak terdapat reaksi alergi. Infeksi ini disebabkan karena perlakuan penyayatan yang terlalu dalam, sehingga kelinci mengalami pembengkakan dan terjadi infeksi nanah. Semakin tinggi total rata-rata skor Nagaoka maka semakin baik penyembuhan luka, dengan ciri waktu penyembuhan luka cepat, tidak terdapat infeksi, dan tidak terdapat alergi. Hasil analisis statistika menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan di antara seluruh kelompok uji dan kelompok kontrol.

Tabel 7. Hasil Uji *Kruskal Wallis* Rata-Rata Skor Kriteria Nagaoka

Kelompok	Rata-rata (skor)	Nilai Sig. (p)
Perlakuan 1 (P1)	8	0,406
Perlakuan 2 (P2)	8	
Perlakuan 3 (P3)	8	
Kontrol negatif	8	
Kontrol positif	7,8	



Gambar 2. Luka Sayat Hari ke-14

Uji *Kruskal Wallis* bertujuan untuk mengetahui adanya perbedaan skor kriteria Nagaoka di antara lima kelompok perlakuan. Hasil uji *Kruskal Wallis* dengan nilai signifikansi 0,406 yang menunjukkan nilai lebih dari 0,05. Hasil ini menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan kriteria Nagaoka di antara kelima kelompok perlakuan.

Meniran mengandung senyawa yang dapat mempercepat penyembuhan luka sayat di antaranya adalah flavonoid, tanin, dan saponin. Tanin dapat digunakan untuk meningkatkan proses penyembuhan luka melalui beberapa mekanisme yaitu pembersihan radikal bebas, mendorong kontraksi luka, peningkatan pembentukan pembuluh kapiler, dan proliferasi fibroblas. Hal ini

menunjukkan senyawa tanin membantu proses penyembuhan pada fase proliferasi (Siahaan dkk, 2017; Kim dkk., 2013). Senyawa saponin dapat meningkatkan ekspresi faktor yang relevan dengan proliferasi sehingga mendorong proses re-epitelisasi luka. Selain itu, pada fase awal secara efektif menghambat reaksi inflamasi (Kim dkk, 2013; Rathee, dkk. 2014). Flavonoid memiliki mekanisme kerja sebagai anti-inflamasi sehingga memberikan efek menguntungkan dalam proses penyembuhan luka, karena senyawa ini meningkatkan migrasi serta proliferasi fibroblast dan eksudatif peradangan (Antunes-Ricardo dkk. 2015). Sebagian besar flavonoid mengerahkan aktivitas antibakteri dan membantu pengendalian infeksi, sehingga senyawa

flavonoid dapat membantu dalam fase inflamasi dan proliferasi (Orlowski, dkk. 2018).

Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian terdahulu dimana pada seluruh kadar ekstrak etanol herba meniran (*Phyllanthus niruri* L.) memiliki aktivitas penyembuhan luka sayat (Wahyuni, 2021). Berdasarkan dari hasil analisis statistika kedua variabel penelitian menunjukkan bahwa seluruh kadar ekstrak etanol herba meniran (*Phyllanthus niruri* L.) dapat dimanfaatkan sebagai alternatif obat penyembuhan luka sayat karena intervensi dari kadar 3%, 6%, 9% tidak terdapat perbedaan yang signifikan dengan kelompok kontrol positif (iodine).

SIMPULAN

Ekstrak etanol 96% herba meniran (*Phyllanthus niruri* L.) memiliki aktivitas percepatan penyembuhan luka sayat pada kelinci jantan (*Oryctolagus cuniculus*). Berdasarkan waktu penyembuhan luka ekstrak herba meniran dengan kadar 9% memiliki waktu tercepat untuk menyembuhkan luka sayat, sedangkan untuk hasil analisis kedua variabel tidak ada satupun kadar yang memiliki perbedaan signifikan.

DAFTAR PUSTAKA

Antunes-Ricardo M, Gutiérrez-Urbe J, Serna-Saldívar SO. (2015) 'Anti-inflammatory glycosylated flavonoids as therapeutic agents for treatment of diabetes-impaired wounds'. *Curr Top Med Chem*, 15(23), pp. 2456-2463. doi: 10.2174/1568026615666150619141702

Ervina, M. N., & Mulyono, Y. (2019) 'Etnobotani Meniran Hijau (*Phyllanthus niruri* L) Sebagai Potensi Obat Kayap Ular (Herpes Zoster) dalam Tradisi Suku Dayak Ngaju'. *Jurnal Jejaring Matematika Dan Sains*,

1(1), pp. 30–38. doi: 10.36873/jjms.v1i1.134

Himawan, H. C., Pramono, P., & Resti, D. A. (2017) 'Uji Farmakologis Ekstrak Kental Daun Meniran (*Phyllanthus niruri* Linn) Untuk Membantu Penyembuhan Luka Sayat Pada Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus* strain Sprague-Dawley)'. *Jurnal Farmamedika (Pharmamedica Journal)*, 2(1), pp. 30–39. doi: 10.47219/ath.v2i1.30

Imamah, N. T. (2017) 'Pengaruh Hydrogel *Centellaasiatica* untuk Penyembuhan Luka Insisi'. *Jurnal Ilmiah Sehat Bebaya*. 1(2), pp. 125-131.

Julianto, T. S. (2019) *Fitokimia Tinjauan Metabolit Sekunder dan Skrining Fitokimia*. Yogyakarta: Universitas Islam Indonesia.

Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2017) *Farmakope Herbal Indonesia* Ed. II. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.

Kim, Y. S., Cho, I. H., Jeong, M. J., Jeong, S. J., Nah, S. Y., Cho, Y. S., Kim, S. H., Go, A., Kim, S. E., Kang, S. S., Moon, C. J., Kim, J. C., Kim, S. H., & Bae, C. S. (2013) 'Therapeutic Effect of Total Ginseng Saponin on Skin Wound Healing'. *Journal of ginseng research*, 35(3), pp. 360–367. doi: 10.5142/jgr.2011.35.3.360

Krisyanella, Susilawati, N., Rivai, H. (2013) 'Pembuatan dan Karakterisasi serta Penentuan Kadar Flavonoid dari Ekstrak Kering Herba Meniran (*Phyllanthus niruri* Linn)'. *Jurnal Farmasi Higea*, 5(1), pp. 6 - 14.

- Maharani, A. (2015) *Penyakit Kulit, Perawatan, Pencegahan, Pengobatan*. Yogyakarta: Pustaka Baru Press.
- Mangunwardoyo, W., Cahyaningsih, E., Usia, T. (2009) 'Ekstraksi dan Identifikasi Senyawa Antimikroba Herba Meniran (*Phyllanthus niruri* L.)'. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 7(2), pp. 57–43.
- Mukhriani, M. (2014) 'Ekstraksi, Pemisahan Senyawa, dan Identifikasi Senyawa Aktif'. *Jurnal Kesehatan*, 8(2), pp. 361-367.
- Orlowski, P., Zmigrodzka, M., Tomaszewska, E., Ranoszek-Soliwoda, K., Czupryn, M., Antos-Bielska, M., Szemraj, J., Celichowski, G., Grobelny, J., & Krzyzowska, M. (2018) 'Tannic acid-modified silver nanoparticles for wound healing: the importance of size'. *International journal of nanomedicine*, 13, pp. 991–1007. doi: 10.2147/IJN.S154797
- Primadina, N., Basori, A., & Perdanakusuma, D. S. (2019) 'Proses Penyembuhan Luka Ditinjau dari Aspek Mekanisme Seluler dan Molekuler'. *Qanun Medika - Medical Journal Faculty of Medicine Muhammadiyah Surabaya*, 3(1), pp. 31. doi: 10.30651/jqm.v3i1.2198
- Putriani, R., Triakoso, N., Yunita, M. N., Yudaniyanti, I. S., Hamid, I. S., & Fikri, F. (2019) 'Efektivitas Ekstrak Daun Afrika (*Vernonia amygdalina*) Secara Topikal Untuk Reepitelisasi Penyembuhan Luka Insisi Pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)'. *Jurnal Medik Veteriner*, 2(1), pp. 30. doi: 10.20473/jmv.vol2.iss1.2019.30-35
- Rahman, N. et al. (2017) 'Wound healing potentials of *Thevetia peruviana*: Antioxidants and inflammatory markers criteria'. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, 7(4), pp. 519–525. doi: 10.1016/j.jtcme.2017.01.005
- Rathee P, Chaudhary H, Rathee S, Rathee D, Kumar V, Kohli K. (2014) 'Mechanism of action of flavonoids as anti-inflammatory agents: a review'. *Inflamm Allergy Drug Targets*, 8(3), pp. 229-235. doi: 10.2174/187152809788681029
- Siahaan, M. S. Y., Pangkahila, W., & Aman, I. G. M. (2017) 'Gel ekstrak daun meniran (*Phyllanthus niruri*) meningkatkan epitelisasi penyembuhan luka pada kulit tikus putih jantan galur Wistar (*Rattus norvegicus*)'. *Jurnal Biomedik (JBM)*, 9(1). doi: 10.35790/jbm.9.1.2017.15314
- Suryadi, I. A., Asmarajaya, A. G., & Maliawan, S. (2013) *Proses Penyembuhan dan Penanganan Luka*. Denpasar: Bagian/SMF Ilmu Penyakit Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar.
- Wagner, H. B. S., Zgainski, C. M. (1984) *Plant Drug Analysis : a Thin Layer Chromatography Atlas*. Tokyo: Springer-Verlag.
- Wahyuni, Aliah, A. I., & Sembah, E. (2021) 'Formula Gel dan Uji Efektivitas Ekstrak Etanol Daun Meniran (*Phyllanthus niruri* L.) terhadap Penyembuhan Luka Sayat pada Kelinci Jantan (*Oryctolagus cuniculus*)'. *Media Kesehatan Politeknik Kesehatan Makassar*, XVI(1), pp. 1–15. doi: 10.32382/medkes.v16i1.1798