Jurnal Penelitian Sains dan Kesehatan Avicenna ISSN 2829-5536

Vol. 2 No.3 September 2023

Pengaruh Ekstrak *Calendula Officinalis* Terhadap Lama Penyembuhan Luka Sayat Pada Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*)

Husnul Khotimah[1], Novida Ariani[2], Lubna Maimunah[3]
[1,2,3,]Program Studi Keperawatan, Institut Teknologi dan Kesehatan Avicenna, Kendari
Email korespondensi: novidaariani@.ub.ac.id

Info Artikel
Sejarah Artikel :
Diterima:
27 Juni 2023
Disetujui:
05 Juli 2023
Dipublikasi: 30 Sept 2023

Kata Kunci:
Calendula, Penyembuhan Luka, Luka Sayat, Tikus Putih

Keywords:
Calendula, Wound Healing, Incision, White Rat

Abstrak

Latar Belakang: Konsep perawatan luka saat ini telah berkembang termasuk juga pemanfaatan jenis obat topikal yang digunakan. Tanaman herbal telah banyak digunakan dan dimanfaatkan sebagai obat topikal untuk dan penyembuhan luka sebagai pengganti antibiotik kimiawi. Bunga calendula diduga merupakan salah satu obat herbal yang dapat dimanfaatkan untuk perawatan dan penyembuhan luka. **Tujuan:** untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak bunga calendula terhadap lama penyembuhan luka sayat pada tikus putih. **Metode:** penelitian merupakan penelitian eksperimental dengan rancangan *Posttest-only control group design* dan dianalisis menggunakan uji statistik *One Way ANOVA*. Jumlah sampel yang diperlukan adalah 20 ekor tikus putih yang terdiri dari kelompok *vaseline* (K-), kelompok *povidone iodine* (K+), kelompok ekstrak calendula konsentrasi 10% (PI), kelompok ekstrak calendula konsentrasi 15% (PII), dan kelompok ekstrak calendula konsentrasi 25% (PIII). Penyembuhan luka sayat diamati setiap hari sampai luka menutup. **Hasil:** uji *One Way ANOVA* didapatkan nilai p=0.077. Konsentrasi terbaik dalam terapi adalah ekstrak bunga calendula 10%, yang dapat mempersingkat waktu penyembuhan luka sayat pada tikus 3,5 hari lebih cepat dibandingkan kelompok kontrol. **Kesimpulan:** ekstak calendula officinalis berpengaruh terhadap lama penyembuhan luka sayat pada tikus putih (rattus novergicus)

Abstract

Background: *The concept of wound care has now developed, including the use of topical drugs used. Herbal plants have been widely used and utilized as topical medicines for and healing wounds as a substitute for chemical antibiotics. Calendula flowers are thought to be one of the herbal medicines that can be used to treat and heal wounds.* ***Purpose:*** *to determine the effect of administering calendula flower extract on the healing time of cut wounds in white rats.* ***Methods:*** *The research is an experimental study with a Posttest-only control group design and analyzed using the One Way ANOVA statistical test. The number of samples required is 20 white mice consisting of the vaseline group (K-), the povidone iodine group (K+), the 10% concentration calendula extract group (PI), the 15% concentration calendula extract group (PII), and the calendula extract group 25% concentration (PIII). Healing of the incision wound is observed every day until the wound closes.* ***Result:*** *One Way ANOVA test obtained p value = 0.077. The best concentration in therapy is 10% calendula flower extract, which can shorten the healing time of cuts in mice by 3.5 days faster than the control group.* ***Conclusion:*** *Calendula officinalis extract affects the length of healing of cuts in white rats (rattus novergicus).*

PENDAHULUAN

Luka didefinisikan sebagai gangguan kontinuitas seluler dan anatomi jaringan yang dapat ditimbulkan oleh gangguan fisik, kimia, termal, mikroba, atau imunologis pada jaringan. Perawatan dan pemeliharaan luka melibatkan sejumlah tindakan termasuk pemberian obat penghilang rasa sakit, penggunaan agen anti-inflamasi, agen antimikroba topikal dan obat khusus penyembuhan luka. Luka subkutan sering disebabkan oleh pembedahan atau akibat trauma. Luka subkutan yang sengaja dibuat dapat berupa sayatan, di mana luka tersebut disebabkan oleh pemotongan bedah ke kulit dengan pisau bedah atau luka insisi yang dibuat ketika bagian dari kulit dipotong (Ukwuani-

Kwaja & Nuhu, 2018).

Proses penyembuhan luka terdiri dari empat tahap, yaitu hemostasis, inflamasi, proliferasi, dan maturasi. Selama proses ini, terjadi trombosis, respons inflamasi akut dan kronis, Neo-vaskularisasi, proliferasi sel, dan apoptosis. Proses fisiologis tersebut dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor, antara lain umur, nutrisi, nekrosis jaringan, teknik perawatan yang tepat, manajemen standar yang digunakan, bantuan intervensi eksternal yang dirancang untuk mendukung penyembuhan luka, pemberian obat, dan infeksi (Utami & Nawangsih, 2017).

Konsep perawatan luka saat ini telah berkembang termasuk juga pemanfaatan jenis obat topikal yang digunakan. Banyak tanaman herbal yang telah digunakan dan dimanfaatkan sebagai obat topikal untuk pengelolaan perawatan dan penyembuhan luka sebagai pengganti antibiotik kimiawi. Bunga calendula (*Calendula officinalis*) merupakan salah satu obat herbal yang telah dipraktikkan oleh masyarakat untuk menjaga kesehatan, mengobati penyakit, serta perawatan dan penyembuhan luka (Sihotang, 2021).

Bunga calendula (*Calendula officinalis*) memiliki berbagai manfaat farmakologis yang telah banyak digunakan dalam sistem pengantaran obat, penyembuhan luka, dan rekayasa jaringan karena efek terapeutiknya seperti koagulasi, antibakteri, antiseptik, anti jamur, antivirus, penghambat radikal bebas, anti-inflamasi, dan aktivitas antioksidan (Rad, 2019). Beberapa penelitian menunjukkan efektivitas penggunaan bunga calendula (*Calendula officinalis*) untuk mengobati dan mencegah komplikasi luka karena mengandung metabolit sekunder yang dapat membantu dalam penyembuhan luka (Givol, 2019). Oleh karena itu, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian tentang "Pengaruh Ekstrak *Calendula officinalis* Terhadap Lama Penyembuhan Luka Sayat pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*).".

METODE

Desain Penelitian

Penelitian merupakan penelitian eksperimental laboratorium dengan rancangan penelitian menggunakan posttest only control goup design dimana pengambilan data dilakukan di akhir atau setelah pemberian perlakuan.

Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini dilakukan selama kurang-lebih 1 bulan pada Januari-Februari 2023 di Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang.

Sampel dan Populasi

Penelitian menggunakan hewan coba tikus putih (Rattus norvegicus) sebagai populasi penelitian. Total subyek secara keseluruhan terdapat 20 ekor tikus yang terbagi dalam 5 kelompok dengan masing- masing 4 ulangan. Yaitu kelompok kontrol *vaseline* (K-) dan *povidone iodine* (K+), kelompok perlakuan ekstrak bunga calendula konsentrasi 10% (PI), ekstrak bunga calendula konsentrasi 15% (PII), dan ekstrak bunga calendula konsentrasi 25% (PIII).

Pembuatan Ekstrak Bunga Calendula

Serbuk bunga calendula (140 gam) diekstraksi dengan maserasi menggunakan etanol 96% sebanyak 140 ml, kemudian diaduk selama kurang lebih 5 menit dan didiamkan selama 5 hari ke depan. Produk hasil ekstraksi disaring sehingga menghasilkan filtrat I dan debris I. Filtrat I diletakkan ke dalam botol plastik, sementara debris I dimaserasi kembali dengan etanol 96% selama 24 jam kemudian disaring, sampai menghasilkan filtrat II dan debris II. Debris II mendapat perlakuan yang sama seperti sebelumnya, sehingga menghasilkan filtrat III dan debris III.

Filtrat I, II, dan III yang diperoleh masing-masing dilakukan proses evaporasi menggunakan *rotary vacuum evaporator* pada suhu 90-100°C dengan kecepatan 30 menit. Selanjutnya dilakukan proses evaporasi menggunakan oven pada suhu 70°C selama 24-48 jam. Ekstrak yang sudah kering dihaluskan dengan menggunakan mortar dan penggerus. Ekstrak yang sudah halus dicampur dengan *vaseline* kemudian dimasukkan ke dalam oven pada suhu 70°C, diaduk hingga homogen.

Pembuatan Salep Berbagai Konsentrasi

Tabel 1. Formulasi Salep

Konsentrasi	Jumlah Ekstrak	Jumlah Basis Salep
10%	3 g	27 g
15%	4,5 g	25,5 g
25%	7,5 g	22,5 g

Analisis Data

Analisis data dilakukan dengan *software* SPSS versi 26 dimulai dengan melakukan uji normalitas dan uji homogenitas, apabila data terdistribusi normal dan homogen maka uji statistika dilanjutkan dengan *One Way ANOVA*, dinyatakan signifikan apabila p<0.05 dan selanjutnya dilakukan uji *Post Hoc* menggunakan *Tukey HSD*. Apabila tidak berdistribusi normal dan homogen maka uji statistika dilanjutkan dengan uji *Kruskal-Wallis*, perbedaan dinyatakan signifikan apabila p<0.05 dan kemudian dilakukan uji *Mann-Whitney*

Gambar 1. Rerata Panjang Luka Sayat

HASIL DAN PEMBAHASAN

HASIL

Rerata Lama Penyembuhan Luka Sayat

Tabel 2. Rerata Lama Penyembuhan Luka Sayat (Hari)

Kelompok	N	$\bar{x}$	±SD
K-	4	12.25	2.217
K+	4	12.00	2.449
PI	4	8.50	1.915
PII	4	9.75	1.893
PIII	4	9.00	2.160

Kelompok perlakuan memiliki rentang waktu penyembuhan luka lebih singkat dibandingkan pada kelompok kontrol. Rata-rata lama penyembuhan luka sayat pada kelompok K- (*vaseline*) adalah 12.25 hari, pada kelompok K+ (*povidone iodine*) adalah 12 hari, pada kelompok PI (ekstrak bunga calendula 10%) adalah 8.5 hari, pada kelompok PII (ekstrak bunga calendula 15%) adalah 9.75 hari, dan pada kelompok PIII (ekstrak bunga calendula 25%) adalah 9 hari.

Analisis Data Lama Penyembuhan Luka Sayat

Hasil penelitian dilakukan uji menggunakan *One Way ANOVA* atas dasar data berdistribusi normal dan homogen. Uji *One Way ANOVA* yang telah dilakukan menunjukkan hasil p=0.077. Karena hasil p-value >0.05, maka dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan antar kelompok. Dikarenakan tidak terdapat perbedaan yang signifikan, maka uji *Post Hoc* tidak dapat dilakukan. Maka dapat disimpulkan bahwa tidak ada perbedaan waktu penyembuhan luka sayat yang signifikan antar kelompok secara statistik.

Rerata Panjang Luka Sayat

Analisis Data Panjang Luka Sayat Panjang Luka Sayat Hari Ke-3

Hasil penelitian dilakukan uji menggunakan uji *Kruskal-Wallis* atas dasar data tidak berdistribusi normal dan tidak homogen. Didapatkan pada hasil uji *Kruskal-Wallis* p=0.015. Karena nilai p<0.05, maka dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna pada rata-rata panjang luka hari ke-3 berdasarkan kelima kelompok perlakuan. Kemudian melakukan uji *Mann-Whitney* diperoleh p-value <0.05 pada kelompok K- dan K+ dengan kelompok PI, PII, dan PIII. Maka dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan.

Panjang Luka Sayat Hari Ke-7

Hasil penelitian dilakukan uji menggunakan *One Way Anova* atas dasar data berdistribusi normal dan homogen. Uji *One Way ANOVA* menunjukkan hasil p=0.004. Karena nilai p<0.05, dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna antara kelompok. Kemudian melakukan uji *Post Hoc* menggunakan *Tukey HSD*, didapatkan hasil bahwa terdapat perbedaan yang signifikan (p<0.05) antara kelompok K+ (*povidone iodine*)

dengan kelompok PI, PII, dan PIII.

Panjang Luka Sayat Hari Ke-14

Hasil penelitian dilakukan uji menggunakan uji *Kruskal-Wallis* atas dasar data tidak berdistribusi normal dan tidak homogen. Didapatkan pada hasil uji *Kruskal-Wallis* p=0.530. Karena hasil p>0.05, dapat ditarik kesimpulan bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan antar kelompok.

PEMBAHASAN

Lama Penyembuhan Luka Sayat pada Tikus Putih dengan Ekstrak Bunga Calendula

Rata-rata lama penyembuhan luka pada kelompok PI dengan ekstrak bunga calendula 10% 8.5 hari, kelompok PII dengan ekstrak bunga calendula 15% adalah 9.75 hari, dan kelompok PIII dengan ekstrak bunga calendula 25% adalah 9 hari. Meskipun pada hasil analisis data tidak ada perbedaan waktu penyembuhan luka sayat yang signifikan antar kelompok secara statistik, namun dapat dilihat bahwa rerata lama hari penyembuhan luka sayat pada kelompok perlakuan memiliki waktu yang lebih singkat untuk sembuh dibandingkan dengan kelompok kontrol. Hal ini disebabkan dalam ekstrak bunga calendula mengandung beberapa metabolit sekunder yang memiliki mekanisme aktivitas penyembuhan.

Studi literatur review yang telah dilakukan oleh Sihotang (2021) pada 15 jurnal, didapatkan hasil bahwasanya penggunaan ekstrak calendula terbukti efektif dalam manajemen penyembuhan luka pada kulit. Disebutkan bahwa calendula dapat mencegah komplikasi luka karena mengandung metabolit sekunder, yang dapat mendukung dalam proses penyembuhan luka.

Sejumlah studi fitokimia telah menunjukkan adanya beberapa golongan metabolit sekunder yang terkandung dalam bunga calendula diantaranya karotenoid, flavonoid, steroid, terpenoid, dan minyak atsiri. kandungan-kandungan tersebutlah yang diduga memiliki peranan aktif dalam penyembuhan luka (Muley, 2009).

Karotenoid merupakan senyawa metabolit sekunder yang memiliki mekanisme aktivitas penyembuhan luka. Karotenoid berfungsi sebagai antioksidan, memiliki sifat anti inflamasi, dan merupakan prekursor vitamin A (Maleta, 2018). Vitamin A mampu meningkatkan jumlah monosit dan makrofag pada daerah luka, meningkatkan respon tubuh pada tahap inflamasi, dan meningkatkan aktivitas kolagen. Pada jaringan yang terluka, vitamin A menstimulasi perubahan epidermal, meningkatkan proses re-epitalisasi, serta mengembalikan struktur epitel. Vitamin A dalam penyembuhan luka juga dapat meningkatkan produksi komponen matriks ekstraseluler kolagen tipe 1 dan fibronektin yang termasuk dalam zat penyusun jaringan, serta meningkatkan proliferasi sel keratinosit yang termasuk dalam bagian dari susunan penting kulit (Polcz, 2018).

Flavonoid merupakan senyawa metabolit sekunder lainnya yang berfungsi membantu dalam proses penyembuhan luka. Flavonoid dikenal sebagai antioksidan yang membantu luka melindungi sel dari kerusakan akibat radikal bebas. Flavonoid juga telah terbukti memiliki aktivitas anti inflamasi dan sifat antibakteri, yang keduanya berkontribusi terhadap penyembuhan luka pada fase inflamasi. Infeksi bakteri yang tidak terpelihara pada fase ini akan akan mengakibatkan waktu penyembuhan luka dan fase inflamasi yang lebih lama (Budiawan, 2021).

Metabolit sekunder lainnya yang memiliki mekanisme aktivitas penyembuhan luka adalah steroid. Kandungan steroid memiliki efek anti inflamasi dan kemampuan dalam meningkatkan sintesis kolagen. Kolagen memainkan peran penting pada proses penyembuhan luka, sebagai komponen utama jaringan ikat, dan menyediakan komponen struktural untuk regenerasi jaringan (Candra, 2019). Steroid juga memiliki fungsi sebagai antioksidan, pembasmi radikal bebas, menekan peroksidasi lipid, menekan nekrosis sel, dan meningkatkan vaskularisasi. Aktivitas antioksidan yang tinggi tersebut dapat membantu dalam proses penyembuhan luka sebab mampu merangsang produksi antioksidan endogen di lokasi luka dan menyiapkan lingkungan yang baik untuk terbentuknya proses penyembuhan luka (Palumpun, 2017).

Menurut Saroja, Santhi & Annapoorani (2012), terpenoid juga didapati memiliki peranan penting dalam mendukung proses penyembuhan luka, karena terpenoid diketahui memiliki sifat antioksida, antimikroba, dan astringen, yang kuat. Fungsi terpenoid sebagai antioksida ini mampu mengikat radikal bebas yang sebelumnya tidak stabil menjadi stabil, sehingga kerusakan pada membran sel perlahan berkurang dan tahap proliferasi akan menjadi lebih cepat. Sedangkan fungsi terpenoid sebagai antimikroba dan astringen berperan dalam kontraksi luka dan peningkatan laju epitalisasi.

Kandungan minyak atsiri memiliki sifat anti inflamasi, mampu meningkatkan kepadatan kolagen, mempercepat re-epitalisasi dan migasi sel seperti myofibroblast, fibroblast, serta makrofag pada penyembuhan luka. Minyak atsiri juga dapat menyeimbangkan warna kulit dan mengurangi kemerahan atau peradangan pada kulit (Novitasari, 2022).

Selain kandungan metabolit sekunder yang terdapat dalam bunga calendula, bunga calendula juga memiliki kandungan senyawa kimia lainnya seperti asam amino yang berperan aktif dalam penyembuhan luka. Corsetti & Rezzani (2010) menyatakan bahwa asam amino apabila diaplikasikan secara topikal dapat menurunkan peradangan pada proses penyembuhan luka dengan meningkatkan aktivitas fibroblas dalam pembentukan jaringan ikat, sintesis kolagen yang dapat mempercepat re-epitelisasi jaringan epidermis, dan meningkatkan jumlah pembuluh darah baru (neokapiler) sehingga dapat mempercepat proses penyembuhan luka.

Panjang Luka Sayat pada Tikus Putih

Menurut analisis data rata-rata panjang luka sayat hari ke-3 didapatkan bahwasanya pada kelompok K- dengan kelompok PI, PII, PIII, dan pada kelompok K+ dengan kelompok PI, PII, PIII terdapat perbedaan yang signifikan. Analisis data rata- rata panjang luka sayat hari ke-7 juga didapatkan bahwasanya pada kelompok K+ dengan kelompok PI, PII, dan PIII terdapat perbedaan yang signifikan.

Penelitian menunjukkan tingkat penyembuhan luka yang berbeda pada kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan pada hari ke-3. Dimana penurunan panjang luka lebih besar ditemukan pada kelompok perlakuan daripada kelompok kontrol. Hal ini dikarenakan beberapa kandungan yang terdapat pada bunga calendula memiliki peran aktif dalam proses penyembuhan luka pada fase inflamasi. Beberapa kandungan tersebut adalah karotenoid, flavonoid, minyak atsiri, dan asam amino.

Karotenoid memiliki sifat anti inflamasi dan merupakan prekursor vitamin A. Vitamin A mampu meningkatkan jumlah monosit dan makrofag pada daerah luka, meningkatkan respon tubuh pada tahap inflamasi, dan meningkatkan aktivitas kolagen (14). Flavonoid juga ditemukan memiliki aktivitas anti inflamasi dan sifat antibakteri, yang mana aktivitas tersebut dapat mendukung dalam proses penyembuhan luka pada fase inflamasi (Budiawan, 2021). Minyak atsiri memiliki sifat anti inflamasi dan dapat menyeimbangkan warna kulit dan mengurangi kemerahan atau peradangan pada kulit (Novitasari, 2022). Selain itu asam amino yang dioleskan secara topikal dapat mengurangi inflamasi/ peradangan saat proses penyembuhan luka (Corsetti & Rezzani, 2010).

Penelitian menunjukkan tingkat penyembuhan luka yang berbeda pada hari ke-7 pada kelompok kontrol (K+) dengan kelompok perlakuan. Dimana kelompok kontrol (K+) memperoleh hasil penurunan panjang luka yang lebih besar daripada kelompok konrtol. Hal ini dikarenakan bunga calendula memiliki beberapa kandungan yang berperan aktif dalam proses penyembuhan luka pada fase proliferasi. Beberapa kandungan tersebut adalah karotenoid, asam amino, terpenoid, dan asam amino.

Karotenoid merupakan prekursor vitamin A, fungsi vitamin A dalam penyembuhan luka adalah meningkatkan produksi komponen matriks ekstraseluler dan meningkatkan proliferasi sel keratinosit yang termasuk dalam bagian dari susunan penting kulit (Polcz, 2019). Asam amino apabila diaplikasikan secara topikal, dapat meningkatkan aktivitas fibroblas atau jaringan ikat.

Terpenoid mampu mengikat radikal bebas yang sebelumnya tidak stabil menjadi

stabil, akibatnya kerusakan pada membran sel akan menurun dan fase proliferasi akan menjadi lebih cepat (Saroja & Annapoorani, 2012). Kandungan minyak atsiri dapat mempercepat re-epitalisasi serta migrasi sel seperti myofibroblast, fibroblast, serta makrofag pada penyembuhan luka (Novitasari, 2022).

Implikasi Pada Bidang Kebidanan

Hasil penelitian mengindikasikan bahwa cenderung terdapat pengaruh dari pemberian ekstrak bunga calendula terhadap lama penyembuhan luka sayat. Penelitian ini masih harus dilakukan uji klinis untuk selanjutnya dapat digunakan kepada pasien dalam lingkup kebidanan. Apabila sudah dilakukan uji klinis lebih lanjut, ekstrak bunga calendula ini dapat dimanfaatkan sebagai obat luka pasca pemasangan dan pelepasan implant. Penelitian juga dapat digunakan sebagai dasar pengembangan ekstrak bunga calendula sebagai alternatif obat topikal untuk penyembuhan luka.

Keterbatasan Penelitian

1. Peneliti hanya mangamati proses penyembuhan luka secara makroskopis saja.
2. Peneliti tidak punya kendali terhadap tingkah laku hewan coba. Seperti tingkah laku tikus yang aktif dapat membuat balutan luka terbuka, olesan obat yang hilang akibat dijilat oleh tikus, dan luka yang kembali terbuka akibat pergerakan tikus yang aktif

KESIMPULAN DAN SARAN

Hasil penelitian menunjukkan bahwa cenderung terdapat pengaruh dari pemberian ekstrak bunga calendula terhadap lama penyembuhan luka sayat. Dan konsentrasi terbaik dalam terapi pemberian ekstrak bunga calendula sebesar 10% yang dapat mempersingkat lama penyembuhan luka sayat pada tikus sebanyak 3,5 hari lebih cepat dibanding kelompok kontrol.

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan rentang dosis yang lebih luas.Perlu dilakukan uji mikroskopis dan molekuler terkait proses penyembuhan luka oleh ekstrak bunga calendula, serta perlu dilakukan uji toksisitas

DAFTAR PUSTAKA

Budiawan, A., Purwanto, A., & Puradewa, L. (2021). Aktivitas Penyembuhan Luka Ektstrak Herba Krokot (Portulaca Oleracea). Pharmaqueous: Jurnal Ilmiah Kefarmasian, 3(1), 1-8.

Candra, S., Susilawati, E., & Adnyana, I. K. (2019). Pengaruh gel ekstrak daun kerehau (Callicarpa longifolia Lam.) terhadap penyembuhan luka pada model tikus diabetes. Kartika: Jurnal Ilmiah Farmasi, 6(2), 70-80.

Corsetti, G., D'Antona, G., Dioguardi, F. S., & Rezzani, R. (2010). Topical application of dressing with amino acids improves cutaneous wound healing in aged rats. Acta histochemica, 112(5), 497-507

Givol, O., Kornhaber, R., Visentin, D., Cleary, M., Haik, J., & Harats, M. (2019). A systematic review of Calendula officinalis extract for wound healing. Wound Repair and Regeneration, 27(5), 548-561

Komakech, R., Matsabisa, M. G., & Kang, Y. (2019). The wound healing potential of Aspilia africana (Pers.) CD Adams (Asteraceae). EvidenceBased Complementary and Alternative Medicine, 2019.

Maleta, H. S., Indrawati, R., Limantara, L., & Brotosudarmo, T. H. P. (2018). Ragam metode ekstraksi karotenoid dari sumber tumbuhan dalam dekade terakhir (telaah literatur). Jurnal Rekayasa Kimia & Lingkungan, 13(1), 40-50.

Muley, B. P., Khadabadi, S. S., & Banarase, N. B. (2009). Phytochemical constituents and pharmacological activities of Calendula officinalis Linn (Asteraceae): a review. Tropical journal of

pharmaceutical research, 8(5).

Novitasari, E., Zain, D. N., & Idacahyati, K. (2022, December). Uji Aktivitas Sediaan Gel Kombinasi Minyak Atsiri Daun Kirinyuh (Chromolaena odorata L.) dengan Curcumin terhadap Penyembuhan Luka Diabetes pada Tikus Galur Wistar. In Prosiding Seminar Nasional Diseminasi Hasil Penelitian Program Studi S1 Farmasi (Vol. 2, No. 1).

Palumpun, E. F., Wiraguna, A. A., & Pangkahila, W. (2017). Pemberian ekstrak daun sirih (Piper betle) secara topikal meningkatkan ketebalan epidermis, jumlah fibroblas, dan jumlah kolagen dalam proses penyembuhan luka pada tikus jantan galur Wistar (Rattus norvegicus). eBiomedik, 5(1).

Polcz, M. E., & Barbul, A. (2019). The role of vitamin A in wound healing. Nutrition in Clinical Practice, 34(5), 695-700.

Rad, Z. P., Mokhtari, J., & Abbasi, M. (2019). Calendula officinalis extract/PCL/Zein/Gum arabic nanofibrous bio-composite scaffolds via suspension, two-nozzle and multilayer electrospinning for skin tissue engineering. International journal of biological macromolecules, 135, 530-543.

Saroja, M., Santhi, R., & Annapoorani, S. (2012). Antioxidant potential of ethyl acetate fraction of Cynodon dactylon against ELA implanted Swiss albino mice. Int. J. Pharm. Biol. Sci, 3(2), 415-419.

Sihotang, H. (2021). Penggunaan Calendula Officinalis sebagai Terapi Penyembuhan Luka di Kulit. Jurnal Penelitian Perawat Profesional, 3(3), 461-470.

Ukwuani-Kwaja, A. N., Dalhatu, R., Senchi, T. J., & Nuhu, U. D. (2018). Analgesic and wound healing effect of Methanolic leaves extract of Pennisetum pedicellatum in Wistar Albino Rat. International Journal of Medicinal Plants and Natural Products (IJMPNP), 4(1), 13-18.

Utami, B. A. F., & Nawangsih, U. H. E. (2017). Perbedaan Waktu Penyembuhan Luka Perineum pada Ibu Postpartum antara Perawatan dengan Nacl 0, 9% dan Air Dtt di Puskesmas Jetis Kota Yogyakarta (Doctoral dissertation, Universitas' Aisyiyah Yogyakarta)