

PENGARUH SEDIAAN TOPIKAL SALEP KSTRAK DAUN JAMBU BIJI (*Psidium guajava* Linn) TERHADAP LUKA INSISI MENCIT DIABETES MELITUS

Dian Arsanti Palupi^{1*}, Noor Laili Agustina², Lilis Sugiarti³

^{1*,2,3}Program Studi Farmasi, STIKES Cendekia Utama Kudus

Jl. Lingkar timur Jl. Raya Pati-Kudus No.km 5 Jepang Kec. Mejobo Kab. Kudus

Email: arsanti_palupi@yahoo.com, lailiagustina49@gmail.com

ABSTRAK

Ulkus kaki diabetik merupakan komplikasi tersering pada pasien diabetes yang tidak terkontrol yang disebabkan oleh pembentukan bekuan darah diarteri yang disebut aterosklerosis. Ulkus diabetik sering muncul di ekstremitas bawah dan gangguan pembuluh darah perifer yang mengakibatkan infeksi, ulserasi, dan/atau kerusakan jaringan kulit lebih dalam pada kaki diabetik (DM). Flavonoid, tanin dan saponin pada daun jambu biji memiliki efek penyembuhan luka. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas salep ekstrak daun jambu biji (EDJB) terhadap penyembuhan luka pada mencit DM. Penelitian ini menggunakan sampel 24 ekor mencit *swiss webster* yang diinduksi aloksan, sehingga kadar gula puasa ≥ 126 mg/dL, kemudian dilukai punggungnya. Kelompok perlakuan terdiri dari K1, K2, K3 dan K4. K1 kontrol negatif diberi basis salep, K2 kelompok dengan luka diberi salep gentamisin, K3 luka diberi salep ekstrak daun jambu biji 600mg dan K4 luka diberi salep ekstrak daun EDJB dosis 1200mg. Pengamatan kesembuhan luka insisi dilakukan selama 12 hari yaitu pada hari ke 3, 6, 9 dan 12. Hasil pengamatan hari ke-12 kelompok yang diberi salep gentamisin angka kesembuhan 77%, salep EDJB dosis 600 mg dengan angka kesembuhan 60% dan kelompok salep EDJB 1200mg dengan angka kesembuhan 80%. Senyawa aktif pada EDJB adalah flavonoid, tanin, saponin dapat menyembuhkan luka mencit DM. Kesimpulan tidak ada perbedaan yang signifikan secara statistik antara salep EDJB 1200mg dibandingkan salep gentamisin, dengan angka kesembuhan 80%.

Kata Kunci : Luka insisi, diabetes melitus, ekstrak daun jambu biji, gentamisin

ABSTRACT

Diabetic foot ulcers are the most common complication in patients with uncontrolled diabetes caused by the formation of blood clots in the arteries called atherosclerosis. Diabetic ulcers often appear in the lower extremities and peripheral vascular disorders resulting in infection, ulceration, and/or deeper skin tissue damage in diabetic feet (DM). Flavonoids, tannins and saponins in guava leaves have a wound healing effect. This study aims to determine the effectiveness of guava leaf extract ointment on wound healing in DM mice. This study used a sample of 24 Swiss Webster mice that were induced by alloxan, so that the fasting sugar level was 126mg/dL, then the back was injured. The treatment group consisted of K1, K2, K3 and K4. K1 negative control was given ointment base, K2 group with wound was given gentamicin ointment, K3 wound was given 600 mg guava leaf extract ointment and K4 wound was given guava leaf extract ointment 1200 mg dose. Observation of incision wound healing was carried out for 12

days, namely the 3rd day, 6th day, 9th day and 12th day. The results of observations on the 12th day of the group given gentamicin ointment had a cure rate of 77%, the guava leaf extract group at a dose of 600 mg with a cure rate of 60% and the guava leaf extract ointment group at a dose of 1200 mg with a cure rate of 80%. The active compound content of guava leaf extract, flavonoids, tannins, and saponins can heal wounds in DM mice. In conclusion, there was no statistically significant difference between guava leaf extract ointment 1200mg and gentamicin ointment, with a cure rate of 80%.

Keywords : *Incision wound, diabetes mellitus, guava leaf extract, gentamicin*

LATAR BELAKANG

DM dikarenakan oleh ketidakmampuan sel beta pankreas dalam memproduksi insulin secara normal, sehingga hormon insulin tubuh tidak bekerja dengan baik dalam memetabolisme protein, lemak dan karbohidrat. Kondisi ini mengarah pada gejala klasik diabetes dan dapat dideteksi dengan mengukur kadar gula darah (WHO, 2016). Prevalensi penderita diabetes di beberapa negara di dunia pada usia 20-79 tahun di 10 negara dengan jumlah penderita diabetes tertinggi, adalah Cina berada di peringkat pertama 116 juta, India peringkat kedua 77 juta, Amerika Serikat peringkat ketiga 31 juta dan Indonesia menduduki peringkat ke-7 dari 10 negara dengan 10,7 juta penderita DM (Kemenkes, 2020). Komplikasi dari DM dapat berupa gangguan vaskuler, baik makrovaskuler maupun mikrovaskuler, serta gangguan sistem saraf atau penyakit saraf. Gangguan makrovaskuler dapat mempengaruhi kerja otak, jantung dan pembuluh darah, sedangkan gangguan mikrovaskuler DM mempengaruhi kerja ginjal dan saraf mata. Komplikasi neuropati juga sering terjadi pada penderita diabetes, baik secara motorik, sensorik, maupun otonom (Perkeni, 2021).

DM meningkatkan risiko infeksi dan memperlambat penyembuhan luka karena gangguan aktivitas metabolisme. Komplikasi DM yang mungkin terjadi adalah ulkus kaki diabetik. Penyebab utama penyakit kaki diabetik adalah neuropati perifer diabetik, penyakit arteri perifer, infeksi sekunder akibat trauma atau ulserasi (Alexiadou & Doupis, 2012). Kejadian keterlambatan proses penyembuhan pada pasien diabetes meningkat secara global karena kurangnya tindakan pencegahan dan pengendalian, sekitar 50% -70% dari semua amputasi ekstremitas adalah karena luka diabetes dan dilaporkan bahwa setiap 30 penderita luka kaki di seluruh dunia diabetes, satu kaki diamputasi karena (Vijayakumar *et al.*, 2019).

Proses penyembuhan biasanya ditandai oleh empat fase berturut-turut yaitu hemostasis (0 jam setelah cedera), peradangan/ inflamasi (1 sampai 3 hari), proliferasi (sampai 21 hari), dan remodeling (21 hari sampai 1 tahun) (Reinke & Sorg, 2012). Pada luka diabetes, sejumlah besar makrofag inflamasi bertahan lebih lama di tempat luka, dibandingkan dengan penyembuhan normal. Makrofag ini meningkatkan proporsi sitokin proinflamasi, seperti TNF α dan interleukin 6 (IL6) dan ROS menyebabkan peradangan persisten, yang mengarah pada stimulasi faktor proliferasi untuk keberhasilan penyembuhan luka (Patel *et al.*, 2019). Hasil uji fitokimia EDJB mengandung flavonoid, tanin, saponin, steroid/ triterpenoid, fenolat, alkaloid (Sudira *et al.*, 2019). Mekanisme kerja flavonoid dapat merusak sel bakteri, mendenaturasi protein, menonaktifkan enzim sehingga menyebabkan lisis. Tanin bermanfaat sebagai agen antibakteri dengan cara mengecilkan dinding dan membran sel, menonaktifkan enzim, dan menonaktifkan fungsi materi genetik bakteri. Saponin memiliki mekanisme kerja antibakteri (Minasari *et al.*, 2016). Peneliti mencoba menemukan ekstrak daun jambu biji dalam sediaan topikal/salep yang belum banyak digunakan di Indonesia, untuk itu, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut terhadap EDJB dalam penyembuhan luka diabetes.

METODE

Metode penelitian ini eksperimental dengan menggunakan hewan uji mencit, dilakukan di Laboratorium Farmasi STikes Cendekia Utama Kudus, yang dilaksanakan pada bulan Maret sampai April 2021. Rancangan penelitian adalah *post test only control group design*. Sampel mencit *swiss webster* jantan, berat badan 20-30 g, sehat dan aktif. Hasil penelitian di analisa statistik dengan uji *One-way Anova*. Penelitian ini dilaksanakan setelah diberikan Izin Etik No. 13/III/2021/Panitia Bioetika oleh Panitia

Bioetika Riset Kesehatan Universitas Muhammadiyah Purwokerto.

1. Persiapan Bahan Baku

Aloksan dengan dosis 250mg/kgBB, ekstrak daun jambu biji (PT.Industri Jamu Borobudur Semarang), salep gentamisin 0,1% (PT. Indo Farma), ketamin dengan dosis 44 mg/kg BB secara intramuskular

2. Skrining Fitokimia

a. Uji Flavonoid

1) Pereaksi *Wilstater*

Ambil sampel ekstrak daun jambu biji sebanyak 1 mL, masukkan 0,5 gram serbuk Magnesium dan tunggu sampai serbuk magnesium tercampur homogen dengan ekstrak encer. 2-3 tetes HCl pekat ditambahkan perlahan-lahan. Perubahan warna sampel dari merah menjadi jingga menunjukkan ekstrak mengandung flavonoid.

2) Pereaksi NaOH 10%

Ambil sampel ekstrak daun jambu biji diambil sebanyak 1 mL, ditambahkan 10% larutan NaOH beberapa tetes. Perubahan warna yang terjadi kuning kecoklatan menunjukkan ekstrak mengandung flavonoid.

b. Pengujian Tanin

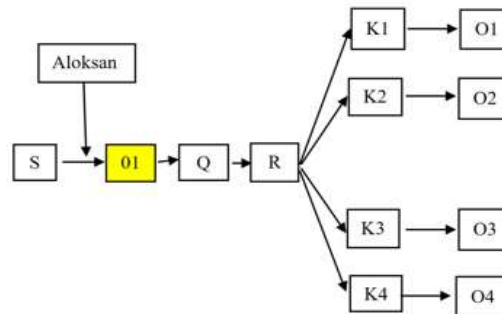
Ambil sampel ekstrak daun jambu biji sebanyak 1 mL, tambahkan 2 tetes larutan FeCl₃. Perubahan warna biru kehitaman menunjukkan ekstrak mengandung tanin.

c. Identifikasi Saponin

Ambil sampel ekstrak daun jambu biji sebanyak 0,5 mL, tambahkan 5 mL akuadest dan 1 tetes HCl 2 N. Kemudian kocok tabung reaksi dengan kuat selama 60 detik. Terbentuknya busa, menunjukkan ekstrak mengandung saponin.

3. Perlakuan Mencit DM dan Luka Insisi pada Hewan Uji

Mencit dipuaskan dan diinduksi aloksan dosis 250mg/KgBB. Mencit dinyatakan DM bila kadar glukosa >126 mg/dL. Pembuatan luka insisi pada K1, K2, K3, K4, dilakukan tiga hari setelah diinduksi aloksan, perlukaan dibuat pada hari ke-4. Sebelum disayat diberikan injeksi ketamin intramuskular dengan dosis 44mg/kgBB, luka insisi dibuat pada punggung mencit yang telah dicukur bulunya dengan panjang 1 cm dan kedalaman 0,3 cm menggunakan pisau bedah steril. Luka didiamkan sampai terbentuk infeksi selama 24 jam.



Gambar 1 Desain Penelitian

Keterangan:

S : Sampel (Mencit)

O1 : Pengecekan gula darah

Q : Pembuatan luka insisi

R : Randomisasi

- K1 : Kontrol negatif. luka diberi basis salep
- K2 : Luka insisi diberi salep gentamisin
- K3 : Luka insisi diberi salep EDJB dosis 600 mg
- K4 : Luka insisi diberi salep EDJB dosis 1200 mg
- O1-O4: Observasi terhadap panjang luka insisi selama 12 hari, pada hari ke 3, 6, 9 dan 12

4. Formulasi Basis Salep dan Salep EDJB

Pembuatan salep dengan ekstrak daun jambu biji dilakukan dengan dosis 600 mg dan 1200 mg. Setiap dosis dibuat hingga 30 gram. Proses pembuatan salep dimulai dengan pembuatan basis salep, pencampuran Adeps lanae dan Vaseline album dengan formulasi standar adeps lanae 15% dan 85% vaselin album. Adeps lanae dan vaselin album dipanaskan dalam *waterbath*, kemudian campuran adeps lanae dan vaselin album dicampur dalam mortar kemudian diaduk hingga homogen dan membentuk dasar salep/ basis salep.

- R/ Ekstrak daun jambu biji 600 mg
- Basis salep ad 30 gram
- R/ Ekstrak daun jambu biji 1200 mg
- Basis salep ad 30 gram

HASIL DAN PEMBAHASAN

1. Uji Fitokimia

Hasil menunjukkan bahwa EDJB mengandung metabolit sekunder yang disajikan pada tabel 1.

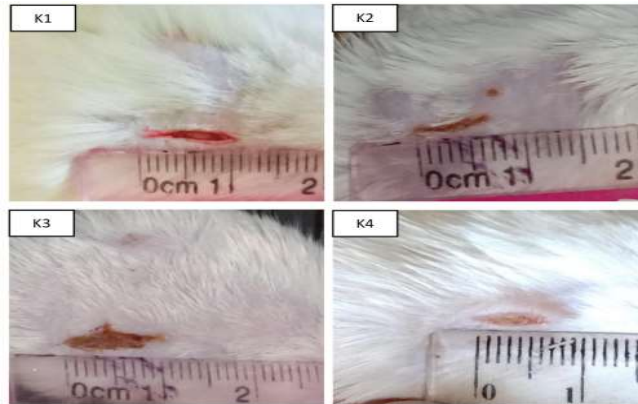
Tabel 1 Hasil Uji Fitokimia Senyawa Flavonoid, Tanin, dan Saponin

No.	Golongan Senyawa	Pereaksi	Hasil	Interpretasi
1.	Flavonoid	<i>Wilstater</i> NaOH 10%	Warna merah jingga Warna kuning coklat	+ +
2.	Tanin	FeCl ₃ 10%	Warna biru kehitaman	+
3.	Saponin	Aquadest dididihkan + HCl 2N	Terbentuk busa dan bila dikocok Selama 5 menit tetap stabil	+

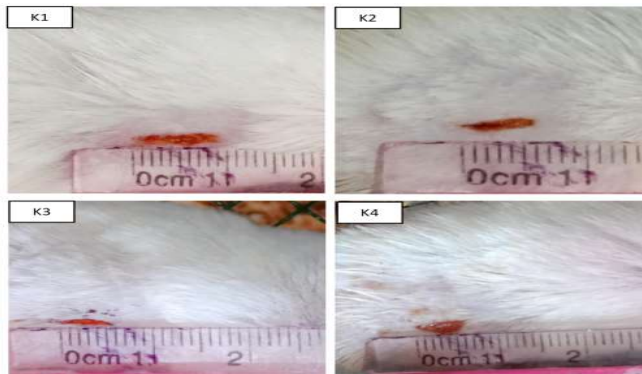
Keterangan : (+) artinya positif mengandung senyawa

2. Hasil Pengukuran Panjang Luka Insisi

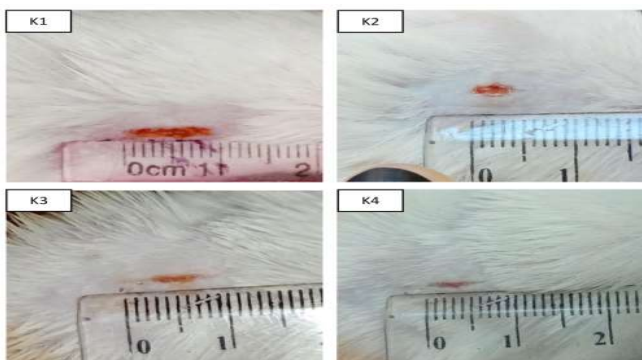
Panjang luka insisi mensit DM pada semua kelompok perlakuan pada hari ke 3, 6, 9 dan 12 disajikan dalam gambar di bawah ini.



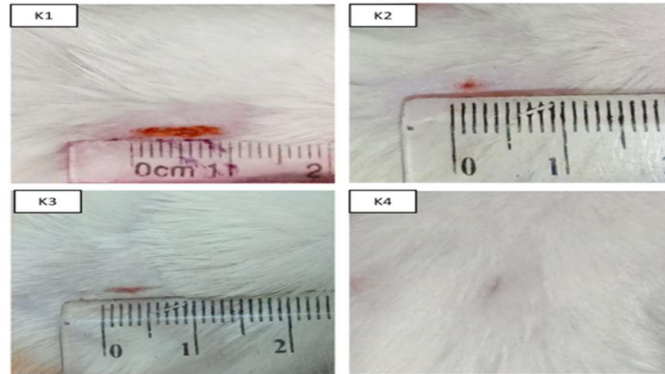
Gambar 2 Perbandingan Panjang Luka Insisi Mencit DM pada Hari Ke-3. K1 Kontrol Negatif Diberi Basis Salep, K2 Kontrol Positif Diberi Salep Gentamisin, K3 Diberi Salep Ekstrak Daun Jambu Biji Dosis 600 mg, K4 Diberi Salep Ekstrak Daun Jambu Biji Dosis 1200 mg



Gambar 3 Perbandingan Panjang Luka Insisi Mencit DM pada Hari Ke-6. K1 Kontrol Negatif Diberi Basis Salep, K2 Kontrol Positif Diberi Salep Gentamisin, K3 Diberi Salep Ekstrak Daun Jambu Biji Dosis 600 mg, K4 Diberi Salep Ekstrak Daun Jambu Biji Dosis 1200 mg



Gambar 4 Perbandingan Panjang Luka Insisi Mencit DM pada Hari Ke-9. K1 Kontrol Negatif Diberi Basis Salep, K2 Kontrol Positif Diberi Salep Gentamisin, K3 Diberi Salep Ekstrak Daun Jambu Biji Dosis 600 mg, K4 Diberi Salep Ekstrak Daun Jambu Biji Dosis 1200 mg



Gambar 5 Perbandingan Panjang Luka Insisi Mencit DM pada Hari Ke-12. K1 Kontrol Negatif Diberi Basis Salep, K2 Kontrol Positif Diberi Salep Gentamisin, K3 Diberi Salep Ekstrak Daun Jambu Biji Dosis 600 mg, K4 Diberi Salep Ekstrak Daun Jambu Biji Dosis 1200 mg

Hasil pengukuran panjang luka insisi rata-rata pada semua kelompok perlakuan pada hari ke 3, 6, 9 dan 12 adalah sebagai berikut:

Tabel 2 Rata-Rata ± SD Panjang Luka Insisi Mencit DM

Kelompok Perlakuan	Rata-rata Panjang luka insisi (cm)					Rata-rata ± SD
	1	3	6	9	12	
Kontrol negatif	1,0	1,0	0,97	0,93	0,90	0,96 ± 0,10*
Salep gentamisin	1,0	0,80	0,60	0,37	0,23	0,60 ± 0,15*
Salep EDJB 600 mg	1,0	0,83	0,70	0,60	0,40	0,71 ± 0,10*
Salep EDJB1200 mg	1,0	0,80	0,60	0,33	0,20	0,59 ± 0,10*

Panjang luka insisi pada mencit DM kelompok salep ekstrak daun jambu biji dosis 1200 mg (K4) pada hari ke-12 menunjukkan penyembuhan yang paling cepat, dengan panjang luka menjadi 0,2 cm.

Persentase penyembuhan luka insisi pada mencit, dihitung dengan rumus:

$$P\% = \frac{d_0 - dx}{d_0} \times 100\%$$

P% : persentase penyembuhan luka

d₀ : panjang luka insisi pada hari ke 0

dx : panjang luka insisi pada hari ke 3, 6, 9 dan 12.

Perhitungan persentase rata-rata penyembuhan luka insisi pada semua kelompok perlakuan pada hari ke 3, 6, 9 dan 12. adalah sebagai berikut:

Tabel 3 Persentase Rata-Rata Penyembuhan Luka Insisi pada Mencit DM

Waktu (Hari)	Salep Gentamisin	Salep EDJB Dosis 600 mg	Salep EDJB Dosis 1200 mg
Ke-3	20%	17%	20%
Ke-6	40%	30%	40%
Ke-9	63%	40%	67%
Ke-12	77%	60%	80%

Angka kesembuhan luka sayat pada tikus DM kelompok salep ekstrak daun jambu biji dosis 1200 mg pada hari ke-12 menunjukkan angka kesembuhan luka tertinggi, dengan angka kesembuhan 80%.

Luka adalah gangguan kontinuitas seluler dan anatomis, dengan gangguan fungsi pelindung atau fisiologis jaringan (Mulisa *et al.*, 2015), dan kemungkinan juga dikarenakan oleh cedera kimia, fisik, termal, mikroba, atau imunologis pada jaringan (Nagar *et al.*, 2016). Penyembuhan luka adalah tubuh alami reaksi yang mengarah pada pemulihan integritas struktural dan fungsional jaringan yang cedera (Yasotha *et al.*, 2021). Ini adalah proses yang kompleks dan dinamis untuk menggantikan struktur seluler dan lapisan jaringan yang rusak dan hilang (Buckner *et al.*, 2016). Ulkus kaki kronis yang tidak sembuh-sembuh terjadi pada sekitar 15% pasien diabetes. Banyak faktor yang berkontribusi terhadap penyembuhan luka yang buruk pada penderita diabetes, khususnya penyakit arteri perifer, termasuk neuropati perifer, keterbatasan mobilitas sendi, deformitas kaki, dan tekanan abnormal pada kaki, trauma ringan, riwayat ulserasi atau amputasi, dan gangguan penglihatan atau penurunan penglihatan. Pengobatan ulkus kaki diabetik yang tidak sembuh-sembuh yang memerlukan amputasi (Andrews *et al.*, 2015).

Ulkus diabetik adalah luka yang muncul pada kaki penderita diabetes, dimana terjadinya gangguan ini dikarenakan diabetes yang tidak terkontrol. Gangguan ini terjadi karena gangguan pembuluh darah, gangguan neurologis dan infeksi (Maryunani, 2015). Luka yang terjadi pada penderita diabetes membutuhkan waktu lebih lama untuk sembuh, karena gangguan respon inflamasi, gangguan pembentukan jaringan granulasi, gangguan angiogenesis dan gangguan apoptosis sel fibroblas (Anggraeni *et al.*, 2018). Peristiwa seluler dan biokimia penyembuhan luka terbagi dalam beberapa fase, yaitu fase inflamasi, proliferasi sel, sintesis faktor-faktor yang membentuk matriks ekstraseluler, dan fase akhir dikenal sebagai fase remodeling (Gonzalez *et al.*, 2016). Penyembuhan luka adalah proses fisiologis yang berhubungan dengan seluler dan kimiawi untuk fase inflamasi, angiogenesis, dan pembentukan kolagen (Rosa *et al.*, 2018). Flavonoid bersifat anti-inflamasi, dapat mencegah kekakuan dan nyeri. Senyawa tersebut dapat menghambat enzim siklooksigenase penanda inflamasi dan mengurangi kerapuhan kapiler, flavonoid dapat meningkatkan kekuatan jaringan ikat dan mengurangi kebocoran kapiler ke interstitium, sehingga mencegah edema. (Mills, 2013).

3. Skrining Fitokimia

Uji fitokimia menunjukkan hasil bahwa EDJB mengandung flavonoid, tanin dan saponin. Hasil ini sejalan dengan penelitian Debora dan Putri (2020) bahwa flavonoid, tanin dan saponin pada daun jambu biji mempunyai aktivitas antibakteri yang bermanfaat untuk menyembuhkan infeksi pada luka. Flavonoid dapat menyembuhkan luka dengan cara mendenaturasi protein dan menghambat pertumbuhan bakteri, tanin mempunyai aktivitas mengecilkan membran sel, menonaktifkan enzim dan dinding sel, saponin dapat menghambat pertumbuhan bakteri gram. Hasil penelitian (Ali *et al.*, 2020), komponen bioaktif EDJB menunjukkan aktivitas lebih tinggi berkorelasi linier dengan konsentrasi yang lebih tinggi dalam menghambat mikroorganisme gram positif daripada mikroorganisme gram negatif. Daun jambu biji mempunyai aktivitas fungistatik, bakteristatik dan antioksidan. Ekstrak etil asetatnya mengandung quercetin yang dapat menghentikan infeksi bakteri, karena aktivitas biologis tersebut, daun jambu biji dapat sangat membantu untuk pencegahan dan pengobatan penyakit (Naseer *et al.*, 2018).

4. Penyembuhan Luka Insisi Mencit DM

Kelompok kontrol negatif yang hanya diberikan salep tidak tampak ada

penyembuhan, tetapi kelompok yang diberikan salep EDJB 600mg dan 1200mg, secara statistik menunjukkan penyembuhan luka yang bermakna. Perbandingan antara kelompok mencit yang mendapat salep ekstrak daun jambu biji 1200mg dengan kelompok salep gentamisin/kontrol positif, tidak ada perbedaan bermakna. Hal tersebut sejalan dengan penelitian (Ulil Abshor, 2019) bahwa penggunaan ekstrak daun jambu biji menunjukkan hasil yang tidak signifikan antara kontrol aktif dengan ekstrak yang diberi pelarut air atau alkohol, ditinjau dari waktu penyembuhan, jumlah neutrofil dan limfosit ($p > 0,05$). Hasil penelitian (Delorino *et al.*, 2021), luka insisi pada semua mencit dengan ekstrak daun jambu biji membentuk bekas luka yang sama seperti pada kontrol positif povidone iodine. Mulai fase pematangan yang mengacu pada fase remodeling yang bertanggung jawab untuk pembentukan epitel baru dan pembentukan jaringan parut.

Gentamisin merupakan antibiotik golongan aminoglikosida yang bersifat bakterisida. Gentamisin melewati membran gram negatif dalam transpor aktif yang bergantung pada oksigen. Karena oksigen sangat diperlukan, maka gentamisin tidak efektif pada bakteri anaerob. Setelah gentamisin berada dalam sitoplasma, gentamisin dan aminoglikosida lainnya berikatan dengan rRNA 16s pada subunit ribosom 30s, mengganggu translasi mRNA dan, dengan demikian, menyebabkan pembentukan protein yang terpotong atau tidak berfungsi, protein terpotong ditempatkan di dinding sel, mengorbankan impermeabilitasnya, dan akumulasi spesies oksigen reaktif, sebagai konsekuensi dari penipisan protein. terlibat dengan reaksi oksidasi-reduksi, dapat menyebabkan kematian bakteri (Beganovic *et al.*, 2018).

SIMPULAN DAN SARAN

Simpulan

1. Ekstrak daun jambu biji, mengandung flavonoid, tanin dan saponin yang dapat menyembuhkan luka insisi.
2. Dosis 1200mg terbukti mempercepat penyembuhan luka dengan tingkat penyembuhan 80%.
3. Tidak terdapat perbedaan yang bermakna secara statistik antara salep EDJB dosis 1200mg dan salep gentamisin dalam mengurangi panjang luka insisi mencit DM, nilai $p = 0,733$.

Saran

Disarankan melakukan uji histopatologi pada luka insisi.

DAFTAR PUSTAKA

- Alexiadou, K., & Doupis, J. (2012). Management Of Diabetic Foot Ulcers. *Diabetes Therapy*, 3(1), 1–15.
- Ali, M., W., T., Abd, A., Mohamed, Y., & Kahwa, I. (2020). Antimicrobial Activities Of Leaf Extracts Of Both Guava (*Psidium Guajava*) And Kafour (*Eucalyptus Camaldulensis*) Against *Escherichia Coli*. *Journalof Pharmacognosy And Phytochemistry*, 9(2), 1935–1939.
- Andrews, K. L., Houdek, M. T., & Kiemele, L. J. (2015). Wound Management Of Chronic Diabetic Foot Ulcers: From The Basics To Regenerative Medicine. *Prosthetics And Orthotics International*, 39(1), 29–39.
- Anggraeni, D., Airin, C. M., & Raharjo, S. (2018). The Effectiveness Of Ethanol Extract Of Binahong Leaves On Diabetic Wound Healing. *Jurnal Kedokteran Hewan - Indonesian Journal Of Veterinary Sciences*, 11(4), 146–152.
- Beganovic, M., Luther, M. K., Rice, L. B., Arias, C. A., Rybak, M. J., & Laplante, K. L.

- (2018). A Review Of Combination Antimicrobial Therapy For Enterococcus Faecalis Bloodstream Infections And Infective Endocarditis. *Clinical Infectious Diseases*, 67(2), 303–309.
- Buckner, C. A., Lafrenie, R. M., Dénommée, J. A., Caswell, J. M., Want, D. A., Gan, G. G., Leong, Y. C., Bee, P. C., Chin, E., Teh, A. K. H., Picco, S., Villegas, L., Tonelli, F., Merlo, M., Rigau, J., Diaz, D., Masuelli, M., Korrapati, S., Kurra, P., ... Mathijssen, R. H. J. (2016). We Are Intechopen , The World ' S Leading Publisher Of Open Access Books Built By Scientists , For Scientists TOP 1 %. *Intech*, 11(Tourism), 13.
- Debora Handarni¹, Selly Harnesa Putri², T. (2020). Skrining Kualitatif Fitokimia Senyawa Antibakteri Pada Ekstrak Daun Jambu Biji (Psidium Guajava L.). *Jurnal Keteknik Pertanian Tropis Dan Biosistem*, 8, 182–188.
- Delorino, S. B., Ogalesco, M. L., Rebadulla, K. R., Rongcales, M. T. A., Salubre V, J. I. A., Talacay, M. K. S., & Tuballas, Z. B. (2021). Wound Healing Efficacy Of Guava Leaf Extract. *Journal Of Pharmaceutical Research International*, 32(41), 27–35.
- Kemenkes. (2020). Infodatin Tetap Produktif, Cegah, Dan Atasi Diabetes Melitus 2020. In *Pusat Data Dan Informasi Kementrian Kesehatan RI* (Pp. 1–10).
- Maryunani, / Anik. (2015). *Perawatan Luka (Modern Woundcare) Terkini Dan Terlengkap : Sebagai Bentuk Tindakan Keperawatan Mandiri*.
- Mills, K. B. And S. (2013). *Principles And Practice Of Phytotherapy Modern Herbal Medicine*. Elsevier Ltd. All Rights Reserved.
- Minasari, Amelia, S., & Sinurat, J. (2016). Efektivitas Ekstrak Daun Jambu Biji Buah Putih Terhadap Pertumbuhan Staphylococcus Aureus Dari Abses E Ffectivity Of White Fruit ' S Guava Leaves Extract Against Staphylococcus Aureus Was Isolated From Abscess Growth. *Jurnal Makasar Dent*, 5(2), 34–39.
- Mulisa, E., Asres, K., & Engidawork, E. (2015). Evaluation Of Wound Healing And Anti-Inflammatory Activity Of The Rhizomes Of Rumex Abyssinicus J. (Polygonaceae) In Mice. *BMC Complementary And Alternative Medicine*, 15(1), 1–10.
- Nagar, H. K., Srivastava, A. K., Srivastava, R., Kurmi, M. L., Chandel, H. S., & Ranawat, M. S. (2016). Pharmacological Investigation Of The Wound Healing Activity Of Cestrum Nocturnum (L.) Ointment In Wistar Albino Rats . *Journal Of Pharmaceutics*, 2016, 1–8.
- Naseer, S., Hussain, S., Naeem, N., Pervaiz, M., & Rahman, M. (2018). The Phytochemistry And Medicinal Value Of Psidium Guajava (Guava). *Clinical Phytoscience*, 4(1).
- Patel, S., Srivastava, S., Singh, M. R., & Singh, D. (2019). Mechanistic Insight Into Diabetic Wounds: Pathogenesis, Molecular Targets And Treatment Strategies To Pace Wound Healing. *Biomedicine And Pharmacotherapy*, 112(January), 108615.
- Reinke, J. M., & Sorg, H. (2012). Wound Repair And Regeneration. *European Surgical Research*, 49(1), 35–43.
- Rosa, S. A., Adi, S., Achadiyahani, Khairani, A. F., & Lantika, U. A. (2018). Efek Gel Kentang Kuning (Solanum Tuberosum L .) Terhadap Proses Penyembuhan Luka Pada Mencit (Mus Musculus) The Effect Of Yellow Potato (Solanum Tuberosum L .) Gel On Wound Healing Process In Mice (Mus Musculus). *Global Medical And Health Communication*, 6(1), 21–27.
- Sudira, I. W., Merdana, I. M., & Qurani, S. N. (2019). Preliminary Phitochemical

- Analysis Of Guava Leaves (*Psidium Guajava* L.) Extract As Antidiarrheal In Calves. *Advances In Tropical Biodiversity And Environmental Sciences*, 3(2), 21.
- Ulil Abshor, S. W. B. (2019). Efek Dambi (Daun Jambu Biji) (*Psidium Guajava* Linn) Terhadap Penyembuhan Luka Pada Kulit. *Biomedika*, 11(2).
- Vijayakumar, V., Samal, S. K., Mohanty, S., & Nayak, S. K. (2019). Recent Advancements In Biopolymer And Metal Nanoparticle-Based Materials In Diabetic Wound Healing Management. *International Journal Of Biological Macromolecules*, 122, 137–148.
- WHO. (2016). *Global Report On Diabetes*.
- Yasotha, P., Sangeetha, K., Rajendran, R., & Vidhyavathi, S. (2021). *Microbiology A Review On Medicinal Plants And Their Wound-Healing Abilities Department Of Costume Design And Fashion . * Corresponding Author*. 11(6), 10–12.