

AKTIVITAS GEL EKSTRAK BUAH OKRA (*ABELMOSCHUS ESCULENTUS L.*) TERHADAP LUKA MENCIT HIPERGLIKEMIK BERDASARKAN PARAMETER JUMLAH NEOVASKULARISASI

Pra Panca Bayu Chandra^{1,2*}, Dian Ratih Laksmiawati³, Deni Rahmat³

¹ Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan IKIFA, Jakarta Timur, DKI Jakarta, Indonesia

² Magister Ilmu Kefarmasian Fakultas Farmasi Universitas Pancasila, Jakarta Selatan, DKI Jakarta, Indonesia

³ Fakultas Farmasi Universitas Pancasila, Jakarta Selatan, DKI Jakarta, Indonesia

* prapancabayuc@gmail.com

ABSTRACT

This study aimed to examine the gel activity of okra fruit extract (*Abelmoschus esculentus L.*) in mice with hyperglycemic conditions based on histopathological indicator parameters, namely the amount of neovascularization. Mus musculus strain male mice were hyperglycemic with STZ at a dose of 0.06 mg/gBW. Mice were divided into 8 groups (n=6). Group 1 (Non-DM Control), Group 2 (DM Control), Groups 3 to 8 (Test). The dose of glibenclamide was 5 mg/KgBW, the dose of okra fruit extract was 400 mg/KgBW and the dose of CMC Na was 5 mL/KgBW. Therapy was given once a day (oral and topical) for 15 days of therapy which was seen on days 0, 5, 11 and 15. The results of the study showed an increase in the number of neovascularizations on the 15th day of therapy in the test group compared to the control group. Administration of a combination of topical okra fruit extract gel with okra fruit extract orally for 15 days of therapy was able to increase the amount of neovascularization compared to administration without the combination or only orally. Administration of a combination of topical gel and oral okra fruit extract accelerated the wound healing process in hyperglycemic mice compared to non-combination administration. Management of fasting blood glucose levels has an effect on the success of the diabetic wound healing process.

Keywords: Okra Fruit Extract Gel, Hyperglycemic Mice, Total Neovascularization

PENDAHULUAN

Diabetes Mellitus merupakan penyakit regeneratif disertai hiperglikemik yang merupakan adalah istilah kolektif untuk gangguan metabolisme heterogen. Penyebabnya adalah sekresi insulin yang terganggu atau efek insulin yang terganggu atau biasanya keduanya (Petersmann *et al.*, 2019). Secara global, diperkirakan 422 juta orang dewasa hidup dengan diabetes pada tahun 2014, dibandingkan dengan 108 juta pada tahun 1980. Prevalensi diabetes di dunia telah meningkat hampir dua kali lipat sejak tahun 1980, meningkat dari 4,7% menjadi 8,5% pada populasi orang dewasa. Hal ini mencerminkan peningkatan faktor risiko terkait seperti kelebihan berat badan atau obesitas. Selama beberapa dekade terakhir, prevalensi diabetes meningkat lebih cepat di negara berpendapatan rendah dan menengah daripada di negara berpendapatan tinggi (Khairani, 2019).

Pasien dengan DM berisiko tinggi memperoleh penyakit komplikasi karena adanya gangguan toleransi Glukosa yang dapat menyebabkan kerusakan berbagai sistem tubuh terutama saraf dan pembuluh darah. Salah satu komplikasi DM adalah Luka diabetes (Najihah, 2021). Luka diabetes pada pasien DM berpotensi menyebabkan kerusakan jaringan yang lebih kompleks, hal ini dikarenakan tingginya kadar glukosa darah secara kronis (Marissa and Ramadhan, 2017).

Penggunaan obat-obatan herbal dan fitonutrien terus berkembang pesat di seluruh dunia dengan banyak orang sekarang beralih ke produk berbasis bahan alam, salah satunya penggunaan buah okra untuk menurunkan kadar glukosa darah yang tinggi (kondisi hiperglikemik) melitus (Anjani, 2018)(Ekor, 2014).

Berdasarkan penelitian lain, buah okra mengandung kuersetin yang tinggi yang berpotensi sebagai agen penurun glukosa darah yang tinggi atau antidiabetes dengan mekanisme meningkatkan uptake glukosa di jaringan pada mencit yang diinduksi streptozotocin dengan pemberian dosis kuersetin pada ekstrak 5 dan 10 mg/KgBB. Penelitian tersebut menyatakan bahwa kandungan kuersetin dan metabolit sekunder lain pada buah okra hijau lebih tinggi dibandingkan pada buah okra ungu (Anjani, 2018).

Penelitian lain menyatakan bahwa kandungan flavonoid berperan pada proses percepatan penyembuhan luka melalui pembentukan kolagen, menurunkan makrofag dan meningkatkan fibroblast (Ambiga *et al.*, 2007). Penelitian lain menyatakan, buah okra memiliki aktivitas penyembuhan luka yang kuat, yang bisa menjadi pilihan obat yang baik untuk penyembuhan luka (Farooqui, 2018).

Perbaikan luka dapat dilihat berdasarkan jumlah neovaskularisasi yang semakin meningkat. Hal ini menandakan terjadi proses pembentukan pembuluh darah baru. Jumlah neovaskularisasi yang semakin meningkat disebabkan karena adanya pengendalian terhadap kadar glukosa (Primandari, 2019) (Diandra, 2019). Penelitian ini dilakukan untuk melihat pengaruh aktivitas pemberian gel ekstrak buah okra yang berpotensi sebagai penyembuhan luka terhadap mencit yang hiperglikemik dengan kondisi luka berdasarkan indikator histopatologi jumlah neovaskularisasi.

METODE PENELITIAN

Alat

Alat yang digunakan untuk penelitian ini adalah kandang mencit, sekam, tempat makan, botol minum, timbangan analitik (Ohaus), rotary evaporator (Heidolph), analog viskometer brookfield LVT, lumpang, alu, papan bedah, kapas, jarum suntik, alat penyode oral, haemoglukometer (GlucoDr), *biopsy punch*.

Bahan

Bahan yang digunakan untuk penelitian ini adalah buah tanaman okra (*Abelmoschus esculentus* L.) yang diperoleh dari Kebun Buah Okra yang beralamat di Kawasan Industri Pulogadung, Jl. Rawa Sumur Timur, Jatinegara, Kec. Cakung, Kota Jakarta Timur, DKI Jakarta 13930. Mencit yang diperoleh dari Institut Pertanian Bogor. Basis gel (jenis bahan teknis) dengan formula carbophol, trietanolamin, propilenglikol, fenoksietanol serta aqua dest, bahan kimia penginduksi diabetes yaitu streptozotocin (Sigma), etanol 70% yang sebagai cairan penyari simplisia, larutan *Buffered Neutral Formalin* (BNF), larutan Hematoksin, larutan eosin, larutan pembiru, larutan *Weigert's Iron Hematoxylin*, larutan *Biebrich Scarlet-Acid Fuchsin*, larutan Asam Fosfotungstat-Fosfomolibdat, larutan *Aniline Blue*, larutan Asam Asetat 1% serta bahan reagensia lain.

Pembuatan Ekstrak Buah Okra

Sebanyak 1005,88 gram serbuk simplisia dari buah okra (*Abelmoschus esculentus* L.) diekstraksi dengan cara maserasi selama 24 jam menggunakan pelarut etanol 70% dengan perbandingan 1:1. Kemudian maserat yang diperoleh dipekatkan dengan rotary evaporator sampai didapat ekstrak buah okra.

Formulasi Gel Ekstrak Buah Okra

Tabel 1. Formulasi Gel. Hasil Modifikasi Penelitian Sebelumnya (Nurmala et al., 2019)

komposisi Formula (Dalam Persentase)	asis Gel	F1	F2
Ekstrak Buah Okra	-	6	12
Carbophol	1	1	1,2
Trietanolamin	3	3	3
Propilenglikol	15	15	15
Fenoksietanol	0,5	0,5	0,5
Aqua dest	ad 100	100	100

Pembuatan Gel Ekstrak Buah Okra

Pembuatan gel dilakukan dengan menimbang bahan sesuai dengan formula yang telah dirancang, dispersikan carbophol dalam aqua dest, kemudian campurkan trietanolamin, propilenglikol, dan fenoksietanol gerus sampai homogen. Campuran tersebut ditambahkan ekstrak buah okra, kemudian gerus sampai homogen. Tambahkan aqua dest, kemudian gerus sampai homogen serta masukkan ke dalam kemasan tube gel.

Pembuatan Mencit Hiperglikemik

Sebanyak 48 ekor mencit dipuasakan terlebih dahulu selama 12-16 jam sebelum induksi (Anjani, 2018). Kemudian hewan diinduksi streptozotosin dengan dosis 0,06 mg/gBB secara intra peritoneal (Saputra, 2017)(Moench, 2011). Setelah 3 hari kadar gula darah puasa mencit diukur dengan menggunakan alat haemoglukometer (GlucoDr) (Anjani, 2018). Mencit dengan kadar glukosa darah normal yaitu 62,8 mg/dL sampai 176 mg/dL (Nugrahani, 2012)(Ridwan et al., 2012). Mencit yang dinyatakan hiperglikemia dengan kadar glukosa darah puasa ≥ 200 mg/dL dapat digunakan sebagai hewan coba (Nugrahani, 2012).

Pembuatan Luka Mencit

Pembuatan luka dilakukan apabila mencit sudah mengalami hiperglikemia. Prosedur pembuatan luka terdiri dari: Bulu mencit dicukur terlebih dahulu menggunakan gunting dan alat cukur di daerah punggung bagian atas (dilakukan sehari sebelum pembuatan luka). Pada daerah punggung mencit dilakukan tindakan antiseptik dengan mengoleskan etanol 70%. Pada saat akan dibuat luka, mencit dibius terlebih dahulu dengan ketamin injeksi 2 mg/25 gBB secara intra muscular (i.m). Kulit punggung mencit dicubit dan dilakukan pembuatan luka menggunakan alat biopsy punch berdiameter 5 mm, sehingga akan terbentuk luka pada punggung mencit (Saputra, 2017)(Diandra, 2019).

Pembuatan Preparat Histopatologi

Pembuatan Preparat Histopatologi untuk identifikasi jumlah neovaskularisasi. Kulit mencit pada bagian punggung yang luka dipotong dan direndam dalam larutan formalin 10%. Kulit yang sudah dipotong, dibuat menjadi preparat dengan pewarnaan Hematoksin-Eosin.

Tahapan pewarnaannya adalah jaringan kulit dibilas dengan NaCl fisiologis 0,9%, kemudian direndam dalam larutan dapar normal formalin fisiologis selama 48 jam. Jaringan kulit diiris melintang sepanjang 0,5 cm, kemudian dipindahkan ke dalam etanol 70%, 80%, 90% dan 95%, alkohol absolut 1 dan 2. Setelah itu, dimasukkan ke xylol I dan xylol II. Dipindahkan ke paraffin cair I dan paraffin cair II. Dicetak pada kotak manila karton, didinginkan agar paraffin cairnya membeku, selanjutnya dipotong menggunakan mikrotom. Kaca objek ditetesi cairan Ewit, lalu potongan tersebut diletakkan di atas kaca objek itu, dipanaskan di atas inkubator bersuhu 40-45°C pada posisi miring. Dilakukan pewarnaan dengan Hematoksin-Eosin. Preparat ditutup dengan kaca penutupnya, dan bagian tepi preparat dibersihkan, kemudian diamati menggunakan mikroskop untuk selanjutnya dianalisis.

Penilaian Penyembuhan Luka pada Indikator Histopatologi

Pengamatan pada penelitian ini yaitu dengan menghitung jumlah neovaskularisasi dimulai hari ke-0, 5, 11, dan 15 setelah diberikan perlakuan. Preparat neovaskularisasi dihitung menggunakan *software ImageJ* karena dapat membantu memberi tanda dan menghitung sel-sel pada gambar histopatologi

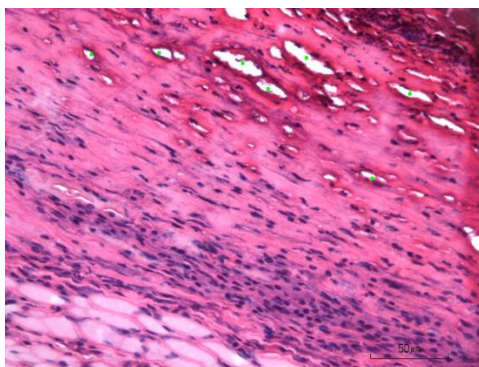
Analisis Data

Analisis data yang dilakukan dalam penelitian ini dilakukan dengan menggunakan metode statistika deskriptif dan metode statistika inferensia. Metode statistika deskriptif digunakan dalam penelitian ini untuk mengetahui profil karakteristik rata-rata hasil pengukuran dari pemberian kelompok perlakuan terhadap persentase indikator histopatologi yaitu jumlah neovaskularisasi.

Metode statistika inferensia dalam penelitian ini digunakan untuk menguji signifikansi perbedaan rata-rata yang dihasilkan dari setiap pemberian kelompok perlakuan yang meliputi kelompok 1 sampai 8 terhadap hasil pengukuran berdasarkan waktu pengamatan hari ke-0, 5, 11 dan 15

HASIL DAN PEMBAHASAN

Indikator histopatologi adalah parameter ukur aktivitas penyembuhan luka pada mencit yang diinduksi streptozotisin terhadap jaringan luka secara mikroskopis yang meliputi jumlah neovaskularisasi.



Gambar 1. Tampilan perhitungan parameter histopatologi menggunakan *software ImageJ* (Perbesaran 50x), neovaskularisasi ditunjukkan oleh titik hijau.

Tabel 2. Gambaran umum jumlah neovaskularisasi

Kelompok Perlakuan	Hari Ke-0	Hari Ke-5	Hari Ke-11	Hari Ke-15
Kelompok 1	7 ± 4.9	8 ± 6.48	3.6 ± 2.88	0.4 ± 0.89
Kelompok 2	1.4 ± 3.13	0.2 ± 0.45	9.8 ± 6.53	5.4 ± 6.99
Kelompok 3	2 ± 3.46	0.4 ± 0.55	3.8 ± 3.63	0 ± 0
Kelompok 4	0 ± 0	19 ± 11.6	6.4 ± 2.07	5.6 ± 3.97
Kelompok 5	3.8 ± 1.92	0 ± 0	7.6 ± 8.17	3 ± 1.22
Kelompok 6	18.6 ± 18.11	0.2 ± 0.45	0 ± 0	3 ± 1.87
Kelompok 7	8.6 ± 2.88	0 ± 0	3.6 ± 3.85	6.2 ± 3.49
Kelompok 8	10.2 ± 7.09	6.6 ± 4.88	0.6 ± 0.89	5.4 ± 2.7
P-Value Uji Normalitas	0.000	0.000	0.001	0.005
P-Value Uji Homogenitas	0.030	0.004	0.573	0.080
P-Value Uji Perbedaan	0.004	0.000	0.003	0.005

Keterangan

Kelompok 1: Kontrol Non DM (Oral CMC Na + Gel Plasebo)

Kelompok 2: Kontrol DM (Oral CMC Na + Gel Plasebo)

Kelompok 3: Uji I (Oral CMC Na + Gel Ekstrak Buah Okra 12%)

Kelompok 4: Uji II (Oral Glibenklamid + Gel Plasebo)

Kelompok 5: Uji III (Oral Glibenklamid + Gel Ekstrak Buah Okra 12%)

Kelompok 6: Uji IV (Oral Ekstrak Buah Okra + Gel Plasebo)

Kelompok 7: Uji V (Oral Ekstrak Buah Okra + Gel Ekstrak Buah Okra 6%)

Kelompok 8: Uji VI (Oral Ekstrak Buah Okra + Gel Ekstrak Buah Okra 12%)

Berdasarkan tabel 1, memperlihatkan bahwa gambaran umum jumlah Neuvaskularisasi yang dihasilkan dari setiap pemberian perlakuan untuk masing-masing waktu pengamatan. Jumlah neuvaskularisasi pada terapi hari ke-0 sampai terapi hari ke-15, menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan pada jumlah neuvaskularisasi yang dihasilkan dari semua pemberian kelompok perlakuan. Hasil ini ditunjukkan dengan nilai P-Value dari uji perbedaan untuk masing-masing waktu pengamatan dengan metode uji Kruskal-Wallis sebesar $0.000 < \alpha = 0.05$. Penggunaan uji Kruskal-Wallis dalam uji perbedaan jumlah neovaskularisasi dikarenakan asumsi normalitas pada masing-masing waktu pengamatan menghasilkan nilai P-Value $< \alpha = 0.05$.

Hasil uji lanjut dengan metode Dunn-Bonferonni pada waktu pengamatan ke-0 menunjukkan bahwa pemberian perlakuan kelompok 4 yang mendapat oral glibenklamid dan gel plasebo menghasilkan jumlah neovaskularisasi yang berbeda signifikan ($p < 0.05$) dengan Kelompok 6 yang mendapat oral ekstrak buah okra dan gel plasebo. Hal ini didasarkan pada penurunan kadar glukosa darah puasa yang lebih cepat pada kelompok 4 yang mendapatkan glibenklamid dibandingkan dengan ekstrak buah okra pada kelompok 6, menyebabkan terkendalinya kadar glukosa darah puasa yang berperan pada proses penyembuhan luka. Proses penyembuhan luka dapat terhambat apabila kadar glukosa darah puasa tidak dapat dikendalikan atau kondisi hiperglikemik (Sulistyo, 2018).

Hasil uji lanjut dengan metode Dunn-Bonferonni pada waktu pengamatan ke-15 menunjukkan bahwa pemberian perlakuan kelompok 7 yang mendapat oral ekstrak buah okra dan gel ekstrak buah okra 6% menghasilkan jumlah neovaskularisasi yang berbeda signifikan ($p < 0.05$) dengan kelompok 1 kontrol Non DM yang mendapatkan oral CMC Na dan gel plasebo. Perbedaan yang signifikan ($p < 0.05$) juga terjadi antara kelompok 8 yang mendapat oral ekstrak buah okra dan gel ekstrak buah okra 12% dibandingkan dengan kelompok 1 kontrol Non DM yang mendapatkan oral CMC Na dan gel plasebo.

Pada penelitian ini, konsentrasi 6% dan 12% memberikan hasil yang berbeda pada jumlah neovaskularisasi. Hal ini dikarenakan kandungan ekstrak buah okra yang terdapat di konsentrasi 12% lebih tinggi dibandingkan 6%. Kandungan ini berpengaruh pada jumlah metabolit sekunder yang terdapat pada gel tersebut. Kandungan ekstrak buah okra yang memiliki peran dalam proses penyembuhan luka adalah flavonoid, fenol dan tanin. Tanin merupakan senyawa fenolik yang biasanya digunakan dalam penyembuhan luka, sedangkan kandungan astringent berfungsi untuk merangsang kontraksi dan mempercepat proses epitelisasi dalam pembentukan jaringan granulasi dan fase remodeling. Selain itu, kandungan ekstrak tanaman dapat mempercepat proses penyembuhan luka dengan proliferasi dan mobilisasi fibroblas dan keratiosit, dan meningkatkan angiogenesis di lokasi luka (Luthfi *et al.*, 2020).

Neovaskularisasi, yaitu proses pembentukan pembuluh darah baru. Fase ini terjadi pada hari ke 3-14 dan ditandai dengan adanya fibroblas di sekitar luka. Pada Neovaskularisasi terjadi angiogenesis. Aktivitas fibroblas dan epitelial membutuhkan oksigen, angiogenesis adalah hal yang penting sekali dalam langkah-langkah penyembuhan luka. Jaringan dimana pembentukan pembuluh darah baru terjadi, terlihat berwarna merah (eritema) karena terbentuknya kapiler-kapiler di daerah itu. Seiring dengan terjadinya proliferasi fibroblas, populasi sel keratiosit dan endotelial ke daerah luka sehingga terjadi angiogenesis. Pembuluh darah yang baru terbentuk ini mengawali peningkatan jumlah fibroblas ke daerah luka untuk memenuhi kebutuhan nutrisi dan untuk memproduksi *plasminogen activator* dan *collagenase*. Setelah pembentukan jaringan yang cukup adekuat, migrasi dan proliferasi sel-sel endotelial menurun, dan sel yang berlebih akan mati dalam proses apoptosis (Widiastuti, 2015).

Penelitian yang dilakukan oleh Primandari dan Ilmi ZN tentang penyembuhan luka pada mencit diabetes terhadap ekstrak yang mengandung metabolit sekunder berupa flavonoid memberikan hasil bahwa neovaskularisasi terjadi pada mencit dengan kadar glukosa yang terkontrol (Primandari, 2019) (Ilmi *et al.*, 2020). Hal ini sejalan dengan hasil penelitian bahwa pemberian terapi oral dan gel ekstrak buah okra memiliki potensi terhadap proses penyembuhan luka melalui proses percepatan pembentukan sel neovaskularisasi sejak hari ke 0. Neovaskularisasi pada pemberian oral glibenklamid pada kelompok 4 baru terjadi pada terapi hari ke 5 yang diberikan hanya oral glibenklamid.

Pemberian kombinasi dengan ekstrak buah okra berperan dalam proses penyembuhan luka. Hal dikarenakan kandungan metabolit aktif yang dimiliki buah okra yaitu flavonoid, fenol dan tanin memiliki aktivitas farmakologi. Tanin merupakan senyawa fenolik yang biasanya digunakan dalam penyembuhan luka, sedangkan kandungan astringent berfungsi untuk merangsang kontraksi dan mempercepat proses epitelisasi dalam pembentukan jaringan granulasi dan fase remodeling. Selain itu, kandungan ekstrak tanaman dapat mempercepat proses penyembuhan luka dengan proliferasi dan mobilisasi fibroblas dan keratiosit, dan meningkatkan angiogenesis di lokasi luka (Luthfi *et al.*, 2020).

Proses penyembuhan luka berkaitan dengan angiogenesis dan jumlah fibroblas adalah karena adanya kandungan flavonoid pada buah okra yang mampu meningkatkan pembentukan kolagen, menurunkan makrofag, dan edema jaringan serta meningkatkan jumlah fibroblast (Luthfi *et al.*, 2020). Onset nekrosis sel dikurangi oleh flavonoid dengan mengurangi lipid peroksidasi. Penghambatan lipid peroksidasi dapat meningkatkan viabilitas serat kolagen, sirkulasi darah, mencegah kerusakan sel dan meningkatkan

sintesis DNA. Kandungan tanin mempercepat penyembuhan luka dengan beberapa mekanisme seluler yaitu membersihkan radikal bebas dan oksigen reaktif, meningkatkan penutupan luka serta meningkatkan pembentukan pembuluh darah kapiler (angiogenesis) juga fibroblast (Daisa, Andrie and Taurina, 2017)

KESIMPULAN

Pemberian kombinasi gel ekstrak buah okra secara topikal dengan ekstrak buah okra secara oral mampu meningkatkan neovaskularisasi pada terapi hari ke 15 dibandingkan dengan pemberian tanpa kombinasi atau hanya gel sehingga terapi secara kombinasi antara oral dengan gel lebih baik dibandingkan tanpa kombinasi.

Pemberian kombinasi antara topikal gel dan oral ekstrak buah okra mempercepat proses penyembuhan luka pada mencit hiperglikemik dibandingkan pemberian non kombinasi. Manajemen kadar glukosa darah puasa berpengaruh dalam keberhasilan proses penyembuhan luka diabetes.

UCAPAN TERIMAKASIH

Ucapan terima kasih ditujukan kepada Pembimbing (Ibu Prof. Dr. apt. Dian Ratih Laksmiawati, M.Biomed dan Bapak Dr. rer. nat. apt. Deni Rahmat, M.Si) yang telah mendampingi selama jalannya penelitian.

PUSTAKA

- Ambiga, S. *et al.* (2007) 'Evaluation of Wound Healing Activity of Flavonoids from *Ipomoea carnea* Jacq.', *Ancient science of life*, 26(3), pp. 45–51.
- Anjani, P. P. (2018) 'Potensi Antidiabetes Ekstrak Okra Ungu (*Abelmoschus esculentus* L.) pada Tikus Model Diabetes yang Diinduksi Streptozotocin', *Journal of Bogor Agricultural Institute*, 1(2), p. 2018.
- Daisa, F., Andrie, M. and Taurina, W. (2017) 'The Effectiveness Test of Oil Phase Ointment Containing Snakehead Fish (*Channa striata*) Extract on Open Stage II Acute Wounded Wistar Strain Male Rats', *Majalah Obat Tradisional*, 22(2), p. 97.
- Diandra, V. (2019) 'Pengaruh Pemberian Topikal Conditioned Medium Sel Punca Masenkim pada Perbaikan Jaringan Luka Tikus Model Diabetes', *Journal of Pancasila University*.
- Ekor, M. (2014) 'The growing use of herbal medicines: Issues relating to adverse reactions and challenges in monitoring safety', *Frontiers in Neurology*, 4 JAN(January), pp. 1–10. doi: 10.3389/fphar.2013.00177.
- Farooqui, M. B. (2018) 'Evaluation of Wound Healing Activity of *Abelmoschus Esculentus* (Linn) in Albino Wistar Rats', *European Journal of Pharmaceutical and Medical Research*, 5(5), pp. 508–511.
- Ilmi, Z. N. *et al.* (2020) 'Characterization of alginate from *sargassum duplicatum* and the antioxidant effect of alginate-okra fruit extracts combination for wound healing on diabetic mice', *Journal of Applied Sciences (Switzerland)*, 10(17). doi: 10.3390/app10176082.
- Khairani (2019) 'Hari Diabetes Sedunia Tahun 2018', *Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI*, pp. 1–8.

- Luthfi, M. *et al.* (2020) 'Expression of Fibroblast Cells after Extraction of Wistar Rat Teeth after Topical Application of Okra Fruit (*Abelmoschus esculentus*) Gel', *Journal of Infectious Disease Reports*, 12, pp. 40–44. doi: 10.4081/idr.2020.
- Marissa, N. and Ramadhan, N. (2017) 'Kejadian ulkus berulang pada pasien diabetes mellitus', *Sel Jurnal Penelitian Kesehatan*, 4(2), pp. 91–99. doi: 10.22435/sel.v4i2.1471.
- Najihah (2021) 'Prevalensi Infeksi Luka Kaki Diabetik pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe II', *Jurnal Penelitian Kesehatan Suara Forikes*, 12(April), pp. 125–127.
- Petersmann, A. *et al.* (2019) 'Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus', *Journal of Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 15(2), pp. 128–134. doi: 10.1007/s11428-019-0460-1.
- Primandari, D. (2019) *Efek Ekstrak Daun Kelor (Moringa oleifera Lam.) Terhadap Kecepatan Penyembuhan Luka Tikus Diabetes yang Diterapi dengan Conditioned Medium Sel Punca Secara Topikal*. Universitas Pancasila.
- Sulistyo, A. A. H. (2018) 'Management of Diabetic Foot Ulcer: a Literature Review', *Jurnal Keperawatan Indonesia*, 21(2), pp. 84–93. doi: 10.7454/jki.v21i2.634.
- Widiastuti, I. G. A. A. (2015) 'Ekstrak Pasta Ubi Jalar Ungu (*Ipomea batatas* L) Meningkatkan Jumlah Fibroblas Soket Mandibula Pada Penyembuhan Luka Pasca Pencabutan Gigi', *Bali Dental Jurnal*, pp. 1–7.