

Systematic Review : Efektivitas Ekstrak Daun Kirinyuh (Chromolaena Odorata) Terhadap Penyembuhan Luka Studi In Vivo Dan In Vitro

B O Putry¹, E Harfiani², Y S Tjang³

¹ Program Studi Kedokteran Program Sarjana, FK UPN Veteran Jakarta

^{2,3} Departemen Farmakologi, FK UPN Veteran Jakarta

Jl. RS Fatmawati, Pondok Labu, Jakarta Selatan 12450, Telp. (021) 7656971

E-mail : balqisoktap@upnvj.ac.id

Abstrak. Luka merupakan kondisi dimana terjadi kerusakan jaringan akibat terputusnya kontinuitas jaringan. Tingginya insidensi luka menyebabkan perlunya ditemukan penatalaksanaan luka yang efektif dan efisien. Saat ini, beberapa penelitian menunjukkan bahwa ekstrak *Chromolaena odorata* atau Kirinyuh berpotensi berperan dalam penyembuhan luka. *Systematic Review* ini bertujuan untuk menyajikan publikasi mengenai efektivitas ekstrak daun kirinyuh (*C. odorata L.*) terhadap penyembuhan luka studi *in vivo* dan *in vitro* demi keperluan potensi penggunaannya di masa depan sebagai pengobatan herbal dalam perawatan luka. **Metode :** Systematic Review dengan melakukan pencarian literatur yang membahas mengenai *C.odorata* dalam penyembuhan luka melalui PubMed dan Google Scholar. Pencarian literatur dilakukan menggunakan metode PRISMA-P 2015 dan dilakukan eliminasi jurnal menggunakan JBI *Critical Appraisal Checklist*. **Hasil :** terdapat 7 jurnal dalam kategori baik yang menyimpulkan bahwa *C.odorata* berkontribusi dalam proses penyembuhan luka melalui berbagai mekanisme yang mempengaruhi fase penyembuhan luka. **Kesimpulan :** *Chromolaena odorata* berpotensi efektif mempengaruhi proses penyembuhan luka hewan coba pada studi *in vitro* dan *in vivo*. **Kata Kunci :** *Chromolaena odorata*; ekstrak; penyembuhan luka

1. Latar Belakang

Luka merupakan kondisi dimana terjadi kerusakan jaringan akibat terputusnya kontinuitas jaringan yang disebabkan oleh cedera atau pembedahan¹. Luka seringkali terjadi pada kulit, menyebabkan kerusakan epitel atau kerusakan struktur anatomi normal pada jaringan tersebut². Luka dapat diklasifikasikan berdasarkan sifat, struktur lapisan kulit, proses penyembuhan dan berdasarkan lama penyembuhan luka¹. Di dunia, luka paling banyak disebabkan oleh luka bedah (110.300.000 kasus), diikuti luka lecet (20.400.000 kasus) dan ulkus diabetikum (13.500.000 kasus)³. Terdapat peningkatan insidensi luka di Indonesia dari 7,5% pada tahun 2012 menjadi 8,2% pada tahun 2013⁴. Prevalensi luka paling banyak yaitu luka jenis kronik dengan penyebab DM (66,7%)⁵ dan diikuti luka kanker (24,6%). Sementara untuk luka akut di Indonesia diantaranya terdiri dari luka lecet (70,9%), terkilir (27,5%) dan luka robek (23,2%)⁴. Kulit berperan penting sebagai pelindung tubuh terhadap lingkungan eksternal yang

merugikan sehingga penting untuk segera mengembalikan kondisi kulit menjadi normal melalui proses penyembuhan luka baik dengan penatalaksanaan secara modern maupun tradisional⁶. Sebanyak 80% populasi dunia bergantung pada obat tradisional untuk kebutuhan kesehatan utama mereka⁷. Di Indonesia, sebanyak 49% penduduk memanfaatkan pelayanan kesehatan tradisional dalam mengatasi suatu penyakit karena dipercaya memiliki efek samping yang rendah serta biaya yang terjangkau⁴. Pengobatan tradisional terus dikembangkan termasuk potensi penggunaan tanaman Kirinyuh.

Tanaman Kirinyuh (*C.odorata* L.) merupakan gulma yang mudah tumbuh dan tersebar luas di daerah tropis⁸. Kirinyuh dikenal dapat mengobati luka terbuka, luka bakar dan luka lainnya akibat trauma⁹. Penelitian *in vitro* dan *in vivo* dari ekstrak Kirinyuh menunjukkan bahwa senyawa-senyawa yang dikandungnya dapat meningkatkan proliferasi fibroblast, sel endotel dan keratinosit serta berperan dalam fase hemostasis^{10 11}.

Berbagai penelitian yang dilakukan telah membuktikan peran kirinyuh terhadap penyembuhan luka sehingga untuk memahaminya, tanaman ini harus dinilai secara ilmiah berdasarkan literatur yang tersedia. *Systematic Review* mengenai efektivitas ekstrak daun kirinyuh (*C.odorata* L.) terhadap penyembuhan luka studi *in vivo* dan *in Vitro* perlu dibuat sebagai potensi penggunaannya di masa depan dalam perawatan luka. *Systematic Review* digunakan sebagai standar referensi untuk mensintesis bukti dan mendukung pengembangan pedoman praktik klinis dalam perawatan kesehatan karena metodologi mereka yang ketat¹².

2. Metode Penelitian

2.1. Desain Penelitian

Desain penelitian ini adalah *Systematic Review* atau Tinjauan Sistematis¹³, menggunakan PRISMA-P 2015 (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Protocols*) Checklist¹².

2.2. Strategi Pencarian Literatur

Penelusuran literatur dilakukan melalui basis data elektronik PubMed dan *Google Scholar* pada bulan Mei hingga bulan Juni 2020. Penelusuran literatur dilakukan menggunakan metode PICO (*Population, Intervention, Comparison, Outcome*). *Search string* yang digunakan pada **PubMed** yaitu ("skin"[MeSH Terms] OR "skin"[All Fields]) AND ("wounds and injuries"[MeSH Terms] OR ("wounds"[All Fields] AND "injuries"[All Fields]) OR "wounds and injuries"[All Fields] OR "wound"[All Fields]) AND ("chromolaena"[MeSH Terms] OR "chromolaena"[All Fields] OR ("chromolaena"[All Fields] AND "odorata"[All Fields]) OR "chromolaena odorata"[All Fields]) OR ("thailand"[MeSH Terms] OR "thailand"[All Fields] OR "siam"[All Fields]) AND weed[All Fields] AND ("wound healing"[MeSH Terms] OR ("wound"[All Fields] AND "healing"[All Fields]) OR "wound healing"[All Fields]) OR ("chromolaena"[MeSH Terms] OR "chromolaena"[All Fields] OR ("chromolaena"[All Fields] AND "odorata"[All Fields]) OR "chromolaena odorata"[All Fields]) AND ("antioxidants"[All Fields] OR "antioxidants"[MeSH Terms] OR "antioxidants"[All Fields] OR "antioxidant"[All Fields]) atau menggunakan **kata kunci** "skin wound AND wound AND chromolaena odorata AND wound healing OR chromolaena odorata AND hemostatic OR chromolaena odorata AND antiinflammatory OR chromolaena odorata AND antioxidant". Sedangkan pada **Google Scholar**, *Search string* yang digunakan yaitu "skin wound AND chromolaena odorata AND Wound Healing AND anti inflammatory AND Hemostatic AND antioxidants".

2.3. Ekstraksi Data

Peneliti melakukan ekstraksi data dengan meninjau aspek intervensi, *Outcomes, Result* dan aspek lainnya untuk selanjutnya dimasukkan ke dalam tabel simpulan yang disusun menggunakan *Data extraction form*.

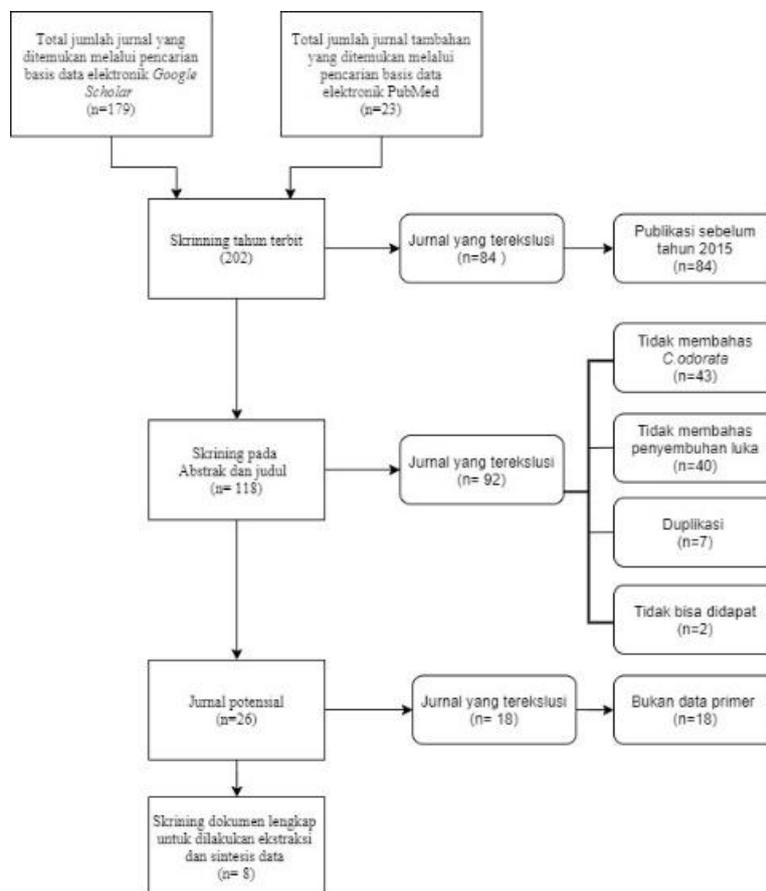
2.4. Penilaian Kualitas Literatur

Peneliti melakukan penilaian kualitas terhadap 15 jurnal yang telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi menggunakan kriteria *JBI Critical Appraisal Checklist*. Jurnal dikatakan baik apabila minimal memenuhi 80%, sedang apabila memenuhi 50–80% dan lemah jika memenuhi kurang dari 50% kriteria. Peneliti hanya menggunakan jurnal dengan kategori baik dan sedang untuk selanjutnya dilakukan sintesis data, yaitu mengelompokkan data- data hasil ekstraksi yang sejenis sesuai dengan hasil yang ingin diukur untuk ditarik kesimpulan

3. Hasil

3.1. Identifikasi dan pemilihan Literatur

Peneliti mengidentifikasi sebanyak 202 jurnal. Pemilihan Literatur menggunakan diagram PRISMA menghasilkan 8 jurnal untuk selanjutnya dilakukan penilaian kualitas jurnal.



Gambar 1. Alur Pemilihan Literatur Menggunakan Diagram PRISMA.

3.2. Penilaian Kualitas Literatur

Dihasilkan sebanyak 7 literatur dalam kategori baik dan 1 literatur dalam kategori lemah. Untuk menjaga kualitas studi literatur yang dibuat, Peneliti hanya menggunakan 7 jurnal dengan kualitas baik dan selanjutnya akan dilakukan ekstraksi data.

4. Pembahasan

4.1. Deskripsi *Chromolaena odorata* L.

Kirinyuh, *Chromolaena odorata* (L.) R.M. King H.Rob, merupakan kelompok tanaman family *Asteraceae*. Tanaman ini merupakan gulma yang mudah tumbuh, tersebar luas dan cepat di daerah tropis sehingga padang rumput tidak bisa ditumbuhi rumput⁸. Di berbagai wilayah, *C. Odorata* L. dikenal sebagai Kirinyuh, Pakoasi, Rumput Belalang, Rumput Putih, Rumput Golkar (Indonesia); Sunflower Family, Christmas Bush, Jack in The Bush, Communist Weed, Siam Weed, Devil Weed (Inggris); Sekou Toure, Acheampong, Jabinde, Matapa, Mighbe (Afrika); Herbe du Laos (Prancis); Siam kraut (German); Kesengesil (Guam); Bagh Dhoka, Tivra Gandha (Hindia); Pokok Kapal Terbang, Rumput Jepun, Rumput Siam (Malayalam); Ropani, Seekhrasarp (Sanskrit); Cariaquillo Santa Maria (Spanyol); Agonoi, Hagonoy, Huluhagonoi (Tagalog); Sab Suea (Thailand); dan Cohoi (Vietnam)^{9,61}.

Kirinyuh memiliki bentuk daun jorong, ujung atas dan bawah berbentuk runcing, tepi daun bergerigi, permukaan atas dan bawah daun berwarna hijau dengan ukuran panjang daun 6,4-11,8 cm, lebar 3,3-5,9 cm, tulang daun menyirip, tekstur daun berbulu halus dan kedudukan daun tunggal berhadapan⁶². Daunnya juga tumbuh berpasangan di sepanjang batang dan cabang serta memiliki batang yang raph dengan tinggi 2-3m⁶¹.

4.2. Proses Penyembuhan Luka

Penyembuhan luka merupakan proses biologis normal dalam tubuh manusia yang bertujuan untuk mengembalikan fungsi dan integritas jaringan yang rusak²⁰. Secara alami, proses penyembuhan luka memiliki empat fase yang saling tumpang tindih, diantaranya fase hemostasis, inflamasi, proliferasi dan remodelling⁶⁰. Dalam prosesnya, penyembuhan luka melibatkan respon seluler dan biokimia (termasuk antioksidan dan sitokin) yang berlangsung secara lokal maupun sistemik^{3,7}.

4.3. Peran Senyawa yang Terkandung dalam Ekstrak *C.odorata* L.

Terdapat lima komponen utama ekstrak. Masing-masing senyawa memperlihatkan persentase >5%. Evaluasi dilakukan menggunakan teknik fitokimia Gas Chromatography-Mass Spectrometry (GCMS) dengan pembuatan ekstrak berdasarkan teknik maserasi yang menggunakan pelarut etanol 96%. Kelima senyawa tersebut diantaranya Germacrene D (23.86%), Trans (beta) –caryophyllene (21.07%), Cadinene (14.30%), Hexadecanoic acid (CAS) Palmitic acid (12.07%) dan Octadecatrienoic acid methyl ester (6.30%)⁹.

Komponen-komponen tersebut berperan penting dalam proses penyembuhan luka. Germacrene D (23.86%) yang merupakan derivat terpenoid, sebagai precursor hidrokarbon¹⁴ dan Trans (beta) –caryophyllene (21.07%) yang dapat diklasifikasikan sebagai terpenoids sesquiterpen. Terpenoids sesquiterpene pada ekstrak daun pakoasi memiliki fungsi sebagai antioksidan yang dapat mengikat radikal bebas tidak stabil yang dapat merusak membrane sel. Ikatan ini membuat radikal bebas tidak stabil menjadi stabil sehingga kerusakan membrane sel akan berkurang dan fase proliferasi akan menjadi lebih cepat¹⁵.

Senyawa lainnya yaitu Cadinene (14.30%) yang juga dapat diklasifikasikan sebagai terpenoids sesquiterpene yang memiliki efek sebagai antimikroba, antifungi dan antibiotic^{16 17} serta Hexadecanoic acid (CAS) Palmitic acid (12.07%) yang merupakan derivat saponin. Saponin memiliki efek antiinflamasi dan antifungal dengan cara menghancurkan struktur dinding sel membrane jamur. Mekanisme tersebut bersinergi dengan senyawa terpenoids sehingga dapat meningkatkan aktivitas antifungi¹⁸. Senyawa terakhir yaitu Octadecatrienoic acid methyl ester (6.30%) yang merupakan asam lemak dan memiliki fungsi sebagai agen antiinflamasi¹⁹.

Pada penelitian lain, ditemukan kandungan senyawa lain, namun peneliti tidak secara gamblang menuliskan hasil persentase kandungan dalam bentuk angka pada masing-masing senyawa yang ditemukan. Dalam penelitian tersebut, ekstrak etanol *C.odorata* L. terbukti kaya akan tiga senyawa yaitu cardiac glycosides, terpenoids dan phenols. Beberapa senyawa lainnya seperti tannins, saponins, flavonoids, betacyanins, quinones, glycosides dan steroid juga ditemukan dalam ekstrak etanol *C.odorata*. Pada ekstrak aqueous *C.odorata*, senyawa saponins, phenols dan alkaloid ditemukan dalam

konsentrasi tinggi, sedangkan senyawa lainnya seperti tannins, flavonoids dan coumarins ditemukan dalam kadar yang lebih rendah. Akan tetapi, ekstrak *C.odorata* dalam aqueous dan etanol memiliki kadar phenol total dan antioksidan yang tinggi serta memiliki aktivitas inhibitor lipid peroksidase pada 100, 200 dan 300 $\mu\text{g/ml}^{20}$. Flavonoids, terpenoids, tannins, coumarins dan alkaloid juga terbukti terdapat pada ekstrak daun *C.odorata* L. dengan pelarut methanol²¹.

Senyawa flavonoid pada *C.odorata* mampu menstabilkan radikal bebas dengan cara mendonasikan gugus hidroksil, metoksil ataupun dengan cara mendukung system konjugasi electron²². Selain flavonoid, alkaloid dan tannins juga termasuk dalam komponen fenolik, dimana komponen fenolik merupakan antioksidan yang kuat²³. Penentuan efek antioksidan pada *C.odorata* dilakukan pada pengujian dengan radikal DPPH dan ABTS, dimana banyak jenis radikal bebas yang disebabkan oleh ROS termasuk radikal DPPH dan ABTS (2,2'-Azinobis-3-Ethylbenzothiazoline-6-Sulfonic Acid)²². Aktivitas DPPH dan ABTS free-radical-scavenging dilakukan untuk menggali potensi antioksidan dengan mengevaluasi kemampuan fraksi polisakarida dalam memberikan hidrogennya pada radikal bebas. Aktivitas ini bisa jadi karena banyaknya senyawa fenolik yang ditemukan²⁴. Coumaric acid yang ditemukan pada *C.odorata* merupakan turunan asam hidroksisinat dapat menghambat XO secara efektif serta dikenal juga sebagai *free radical scavengers* yang kuat terhadap radikal hidroksil. Senyawa-senyawa antioksidan ini menjelaskan penghambatan kuat sitotoksitas radikal O_2^- dan H_2O_2 . Telah dibuktikan secara ilmiah bahwa ekstrak *C. odorata* memiliki khasiat terapeutik dalam beberapa aspek penyembuhan luka. Hasil penelitian menunjukkan bahwa salah satu mekanisme yang mungkin untuk meningkatkan penyembuhan luka oleh *C. odorata* adalah efek antioksidan dari ekstrak karena campuran antioksidan fenolik yang ada²⁵. Antioksidan memainkan peran penting dalam pencegahan kerusakan jaringan dan penghilangan zat oksidan sehingga mempercepat proses penyembuhan luka²⁶. Senyawa aktif seperti flavonoid dan alkaloid memiliki aktivitas sebagai antioksidan sehingga penyembuhan luka yang ditingkatkan oleh *C. odorata* mungkin disebabkan oleh *free radical scavenging action* serta peningkatan kadar enzim antioksidan. Flavonoid dapat mengeleminasi ROS dan radikal bebas, yang merupakan zat antara reaktif yang berpotensi terlibat dalam menunda penyembuhan luka²⁷.

Flavonoid sebagai antioksidan kuat dapat mengurangi lipid peroksidasi sehingga membantu proses reepitelisasi dan antimikroba. Penurunan lipid peroksidasi dalam flavonoid dapat mencegah nekrosis, memperbaiki vaskularisasi dan meningkatkan viabilitas serabut kolagen²⁸. Aktivitas biologis yang ditimbulkan *C.odorata* seperti peningkatan sintesis protein diperkirakan terjadi akibat terkandungnya senyawa flavonoid, terpenoid dan tannins²². Saponin dan terpenoid dalam ekstrak tumbuhan juga telah dikaitkan dengan kontribusi terhadap peningkatan aksi biologis dari banyak tumbuhan obat²⁶. Saponin meningkatkan kemampuan reseptor TGF- β fibroblas berikatan dengan TGF- β . TGF- β merupakan faktor pertumbuhan yang diperlukan fibroblas dalam mensintesis kolagen²⁸ sedangkan tannins diduga berperan dalam pengaturan transkripsi dan translasi vascular endothelial growth factor (VEGF). VEGF bertindak secara parakrin tidak hanya dalam endotel vaskular kulit, tetapi juga keratinosit dan sel imun yang memperlihatkan efek reepitelisasi dan pada saat yang sama memulihkan angiogenesis serta perfusi oksigen²⁹.

Selain itu, flavonoid, tannin dan saponin mampu bertindak sebagai agen hemostatic yang mampu mempercepat proses penyembuhan luka. flavonoid dalam daun *C.odorata* mampu mengagregasi dan mempengaruhi kenaikan jumlah trombosit³⁰ serta mampu bertindak sebagai koagulan darah, mempercepat pembekuan darah melalui jalur intrinsik yang terdeteksi oleh tes APTT (*Activated Partial Thromboplastin Time*)³¹. Flavonoid juga menunjukkan aktivitas penghambatan pengikatan reseptor *platelet-activating factor* (PAF). PAF merupakan mediator penting dalam respon inflamasi³². Pada mekanisme lain, tannin terlibat dalam aktivitas hemostatik tanaman dengan menahan perdarahan dari pembuluh yang rusak atau terluka dengan mengendapkan (mempresipitasi) protein untuk membentuk sumbatan vaskular. Lebih dari itu, saponin telah dilaporkan memiliki sifat pengendapan (presipitasi) dan koagulatif³³.

Senyawa lain yang terkandung di dalam ekstrak *C.odorata* seperti Alkaloid, Flavonoid, Glikosida, Saponin Tanin dan Steroid/Triterpenoid memiliki potensi sebagai antibakteri dan antivirus³⁴. Alkaloid diduga memberikan efek sebagai antibakteri terhadap *Escherichia coli* dan *Staphylococcus aureus*³⁵. Mekanisme kerja tanin sebagai antibakteri adalah menghambat enzim reverse transkriptase dan DNA

topoisomerase sehingga sel bakteri tidak dapat terbentuk, sedangkan flavonoid bekerja sebagai antibakteri dengan membentuk senyawa kompleks dengan protein ekstraseluler dan terlarut sehingga dapat merusak membran sel bakteri dan diikuti dengan keluarnya senyawa intraseluler, selain berperan dalam inhibisi pada sintesis DNA-RNA dengan interkalasi atau ikatan hidrogen dengan penumpukan basa asam nukleat³⁶. Flavonoid juga telah dilaporkan memiliki aktivitas antibakteri dengan mempengaruhi sintesis DNA dan RNA *Staphylococcus aureus* dengan menghambat topoisomerase IV³⁷. Selain *S. aureus*, *C.odorata* juga mampu bertindak sebagai antibakteri pada spesies bakteri yang ada di luka gangrene³⁸.

4.4. Efek Ekstrak Pada Penyembuhan Luka Studi in Vivo

Penelitian penggunaan ekstrak *C.odorata* dilakukan baik dalam bentuk salep dan digunakan secara topical^{9,20,39,40} maupun secara peroral^{11,41}. Penelitian pengaruh ekstrak *C.odorata* L. pada penyembuhan luka studi *in vivo* dapat diamati dari berbagai sisi, diantaranya lama waktu penyembuhan luka, keterlibatan sel, serta perubahan sel baik secara makroskopis ataupun mikroskopis. Studi *in vivo* telah dilakukan oleh berbagai spesies hewan uji diantaranya kelinci (*Oryctolagus cuniculus*), tikus putih jantan dan betina (*Rattus norvegicus*), tikus wistar albino, mencit putih jantan, hingga pengamatan pada sampel darah manusia.

Ekstrak daun Kirinyuh terbukti berperan dalam penyembuhan luka insisi kulit kelinci (*Oryctolagus cuniculus*)⁹. Penelitian tersebut membuktikan bahwa ekstrak daun kirinyuh dapat mempercepat fase inflamasi yang selanjutnya akan mempercepat perpindahan fase inflamasi ke fase proliferasi, yang akhirnya mempercepat proses penyembuhan luka. Akselerasi waktu penyembuhan luka juga terjadi pada luka sayat tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) yang diberi perawatan krim yang mengandung ekstrak *C.odorata* L.⁴⁰. Hal ini terjadi akibat kandungan flavonoid *C.odorata* yang bekerja dalam proses membunuh atau menghambat pertumbuhan mikroorganisme pada jaringan yang hidup seperti pada permukaan kulit, membran mukosa, serta dapat mengurangi Inflamasi⁴².

Penelitian pada tikus putih betina (*Rattus norvegicus*) juga dilakukan²⁰. Penelitian tersebut membuktikan bahwa ekstrak *C.odorata* L. mampu mempercepat proses penyembuhan 4 hari lebih cepat dibandingkan penggunaan betadine. Luka tersebut juga terbebas dari perdarahan, edema, inflamasi dan eksudat, serta terlihat bahwa kulit di sekitar luka tampak normal dan lembut.

Selain mempengaruhi waktu penyembuhan luka, ekstrak *C.odorata* L. mampu mempengaruhi panjang diameter luka. Terbukti bahwa penggunaan ekstrak daun kirinyuh topical dalam penatalaksanaan luka dapat memperkecil diameter luka lebih cepat dibandingkan penggunaan povidone iodine⁹. Pada luka mencit putih jantan, rata-rata panjang diameter radang juga terbukti lebih kecil serta terjadi penurunan volume edema bila diberikan krim ekstrak daun *C.odorata* L.³⁹. Hal tersebut juga berlaku pada spesies tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*)⁴⁰.

Penelitian secara makroskopis lainnya menggunakan parameter volume radang. Variasi ekstrak daun kirinyuh mampu mempercepat penurunan volume radang⁴¹. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian dosis ekstrak *C.odorata* L. memiliki aktivitas sebagai antiinflamasi, yang diduga akibat kandungan flavonoid yang dapat menghambat enzim siklooksigenase sehingga terhambatnya pembentukan prostaglandin pemicu inflamasi. Waktu perdarahan dan waktu pembekuan darah juga merupakan salah satu parameter yang diamati pada identifikasi makroskopis, dimana fase hemostatik merupakan langkah pertama dalam mekanisme penyembuhan luka. Penelitian pada tikus wistar jantan dan betina membuktikan bahwa ekstrak cairan, etanol dan ekstrak mentah *C.odorata* L. mampu mempercepat waktu perdarahan dan waktu pembekuan darah sesuai dosis, namun tidak menunjukkan pengaruh apapun pada Waktu Prothrombin (PT) dan Waktu Tromboplastin Parsial dengan Kaolin (PTTK) sehingga terbukti bahwa property hemostatik *C.odorata* L. lebih banyak berasal dari aktivitas / kualitas fungsi platelet daripada kuantitas (jumlah) atau faktor pembekuan¹¹.

Aktivitas hemostatic yang ditimbulkan oleh *C.odorata* L. disebabkan oleh adanya senyawa tannins dan saponins pada ekstrak daun *C.odorata* L. Tanin telah terlibat dalam aktivitas hemostatik tanaman dimana mereka dapat menahan perdarahan dari pembuluh yang rusak atau terluka dengan mengendapkan (mempresipitasi) protein untuk membentuk sumbatan vaskular. Lebih dari itu, saponin telah dilaporkan memiliki sifat pengendapan (presipitasi) dan koagulatif. Peningkatan rata-rata volume

trombosit (MPV) dalam ekstrak aqueous merupakan indikasi peningkatan kualitas trombosit. Perubahan lebih lanjut dalam MPV tampaknya memainkan lebih banyak peran dalam hemostasis daripada jumlah trombosit³³. Peningkatan rata-rata volume trombosit dapat diamati dengan perubahan trombosit yang lebih besar dan lebih reaktif. Trombosit besar lebih lengket (adhesive) dan cenderung lebih banyak mengagregasi daripada trombosit yang lebih kecil dan mengandung lebih banyak butiran sekret dan mitokondria serta diketahui lebih aktif daripada yang lebih kecil⁴³. Tanaman *C.odorata* juga mampu menstimulasi proses hemostatis dan aktivitas penyembuhan luka dengan menginduksi ekspresi gen, termasuk heme oxygenase-1, tromboksan sintase, dan matriks metalopeptidase agregator anti-platelet 9 (MMP-9)⁴³.

Dari hasil penelitian yang dilakukan, dapat disimpulkan bahwa *C. odorata* meningkatkan penyembuhan luka, dengan menghentikan perdarahan yang mungkin merupakan langkah pertama dalam mekanisme penyembuhan luka. Dalam peranannya, ekstrak daun *C.odorata* ini membantu mempercepat waktu pembekuan darah dalam proses agregasi trombosit serta mempercepat semua reaksi pembekuan darah pada jalur ekstrinsik maupun intrinsik. Dalam kondisi ini, kandungan ekstrak daun *C.odorata* dengan faktor-faktor pembekuan darah pada jalur ekstrinsik dan intrinsik bekerja secara bersama-sama dalam reaksi kompleks yang membantu dalam mempercepat proses pembekuan darah dan saat perubahan prothrombin menjadi trombin. Trombin adalah suatu enzim yang dapat mengubah fibrinogen menjadi fibrin. Fibrin berupa benang-benang halus yang menutup luka sehingga terjadi pembekuan darah dan luka akan tertutup⁴⁵. Tromboksan sintase adalah regulator utama untuk mekanisme hemostasis. Enzim tersebut dapat mengkonversi Prostaglandin H₂ menjadi thromboxane A₂ yang merupakan vasokonstriktor poten dan dapat meningkatkan agregasi platelet⁴⁶.

Penilaian efektivitas ekstrak *C.odorata* L. terhadap penyembuhan luka *in vivo* dapat diamati baik secara makroskopis maupun mikroskopis. Pada penilaian mikroskopis, memperlihatkan hasil histopatologi kulit yang menggunakan ekstrak daun *C.odorata* L. Pemeriksaan yang dilakukan pada hari ke-3 dan ke-7 menunjukkan aktivitas seluler seperti peningkatan sel PMN, pembuluh darah, fibroblast, kolagen dan reepitelisasi⁹. Penelitian seluler lainnya juga dilakukan dan membuktikan bahwa hasil pemberian krim ekstrak etanol daun *C.odorata* L. memperlihatkan kenaikan jumlah sel neutrophil, monosit, dan limfosit³⁹. Peningkatan jumlah pembuluh darah dan peningkatan aktivitas proliferasi yang ditandai dengan peningkatan protein hydroxyproline, hexosamine dan protein total juga dapat dibuktikan setelah penggunaan ekstrak *C.odorata* L²⁰. Hal tersebut mungkin terjadi akibat aktivitas senyawa flavonoid, terpenoid dan tannins yang terkandung dalam ekstrak *C.odorata* diperkirakan menyebabkan peningkatan sintesis protein²².

Setelah fase hemostasis berlangsung, proses penyembuhan luka akan berlanjut pada fase inflamasi. Inflamasi merupakan sebuah respons terhadap cedera jaringan yang disebabkan oleh infeksi, trauma, bahan kimia, panas, atau partikel yang tidak dikenal. Selama respons akut, peradangan menyebabkan masuknya neutrofil ke area luka⁴⁷. Inflamasi/ peradangan dimulai dengan terjadinya peningkatan permeabilitas kapiler yang memungkinkan sel-sel inflamasi (neutrofil dan leukosit) di dalam pembuluh darah untuk mencapai area peradangan yang menyebabkan masuknya cairan⁴⁸. Saat fase inflamasi berlangsung, aktivitas neutrophil sangat diperlukan. Dengan adanya neutrophil, radikal bebas yang berasal dari neutrophil banyak terbebaskan untuk membunuh bakteri^{49,50}. Makrofag dan neutrophil berperan pada saat fase inflamasi, dimana neutrophil akan keluar dari pembuluh darah menuju tempat luka sehingga terjadi peningkatan jumlah neutrophil pada 24 hingga 48 jam⁵¹. Saat fase inflamasi berlangsung, heme protein mendesak aktivitas prooksidatif dan proinflamasi dengan meningkatkan level ekspresi dari adesi molekul, meningkatkan permeabilitas vascular dan meningkatkan infiltrasi leukosit. Heme oxygenase-1 (HO-1) adalah anti inflamasi dan merupakan antioksidan yang terlibat dalam berbagai proses penyembuhan luka. Ekspresi berlebih HO-1 mempercepat penyembuhan luka dengan mengurangi inflamasi, meningkatkan proliferasi dan menghambat apoptosis sel endotel^{52,53}. Efek antioksidan *C.odorata* terhadap agen pengoksidasi pada fibroblas kulit manusia dan keratinosit epidermal mungkin berasal dari peningkatan dari level HO-1 (induksi ekspresi HO-1)^{44, 54}. Teori-teori ini menguatkan hasil penelitian-penelitian yang berhasil dikumpulkan dimana *C.odorata* mampu mempengaruhi proses penyembuhan luka dengan meningkatkan sel limfosit, neutrophil, monosit, limfosit serta meningkatnya jumlah protein total.

Selama fase inflamasi, terjadi penumpukan ROS atau oksidan yang dapat merusak jaringan sekitar dan mampu memperlambat proses penyembuhan luka. Hidrogen peroksida (H₂O₂) dan superoksida (O₂⁻) diproduksi oleh sel leukosit *via* enzim myeloperoksidase atau ketika xanthine oxidase (XO) bekerja pada substrat xantin dan dengan adanya oksigen, menghasilkan pembentukan ion hidroksil (OH), radikal oksigen perusak paling kuat. H₂O₂ dilaporkan menyebabkan cedera fatal pada fibroblas, untuk memblokir pensinyalan sel dengan penghambatan internalisasi reseptor EGF dan untuk menghambat migrasi keratinosit. O₂⁻ juga sangat beracun bagi jaringan dan juga dapat menyebabkan pembentukan radikal bebas jenis lain. Selain itu, sel darah putih yang terperangkap di kapiler kulit juga menghasilkan radikal bebas dan kerusakan sel endotel oleh radikal bebas dengan oklusi kapiler oleh neutrofil yang mengakibatkan iskemia kulit lebih lanjut, yang menyebabkan kematian dan kerusakan kulit lebih lanjut. XO dan radikal bebas oksigen bertanggung jawab atas peningkatan permeabilitas dalam patogenesis edema luka bakar⁵⁵. Oksidan-oksidan ini mampu dieliminasi oleh senyawa antioksidan yang terdapat dalam ekstrak Kirinyuh.

Peningkatan jumlah pembuluh darah disebabkan oleh migrasi sel progenitor endotel menuju sirkulasi darah dan menuju jaringan granulasi menjadi endotelium matur yang akan memulai angiogenesis⁵⁶. Saponin yang terdapat dalam ekstrak *C.odorata* mampu meningkatkan jumlah makrofag yang dapat mensekresi factor pertumbuhan untuk memproduksi dan menarik lebih banyak fibroblast pada area luka, mensintesis kolagen dan meningkatkan proliferasi kapiler¹⁵. Saat fase hemostasis dan fase inflamasi berlangsung, fase proliferasi pun terjadi dan biasanya tumpang tindih dengan fase inflamasi, yang ditandai dengan adanya proliferasi dan migrasi sel epitel di atas matriks sementara di dalam luka (re-epitelisasi) serta meningkatkan formasi kolagen yang akan berlanjut dengan berlangsungnya fase remodeling. *C.odorata* memfasilitasi aktivitas penyembuhan luka ini dapat dimediasi oleh induksi HO-1 pada fibroblast, induksi TXS dan supresi MMP-9 pada sel U937⁴⁴. Teori-teori ini menjelaskan penyebab peningkatan pembuluh darah, fibroblast, kolagen dan reepitelisasi pada penelitian-penelitian yang telah dilakukan.

Pada studi *in vivo* ditemukan bahwa salep dengan konsentrasi ekstrak *C.odorata* L. 10% yang dilarutkan dalam 96% etanol paling efektif digunakan dalam menyembuhkan luka terbuka kulit kelinci (*Oryctolagus cuniculus*)⁹. Hal tersebut didukung oleh penelitian lain yang menyebutkan bahwa pemberian salep ekstrak etanol (dilarutkan dalam etanol 95%) dengan konsentrasi 2,5 %; 5 % dan 10 % dapat menekan inflamasi secara topikal, dimana dengan meningkatnya dosis dapat menurunkan diameter radang, volume odem dan menekan migrasi sel leukosit ke daerah radang secara signifikan pada mencit putih jantan³⁹.

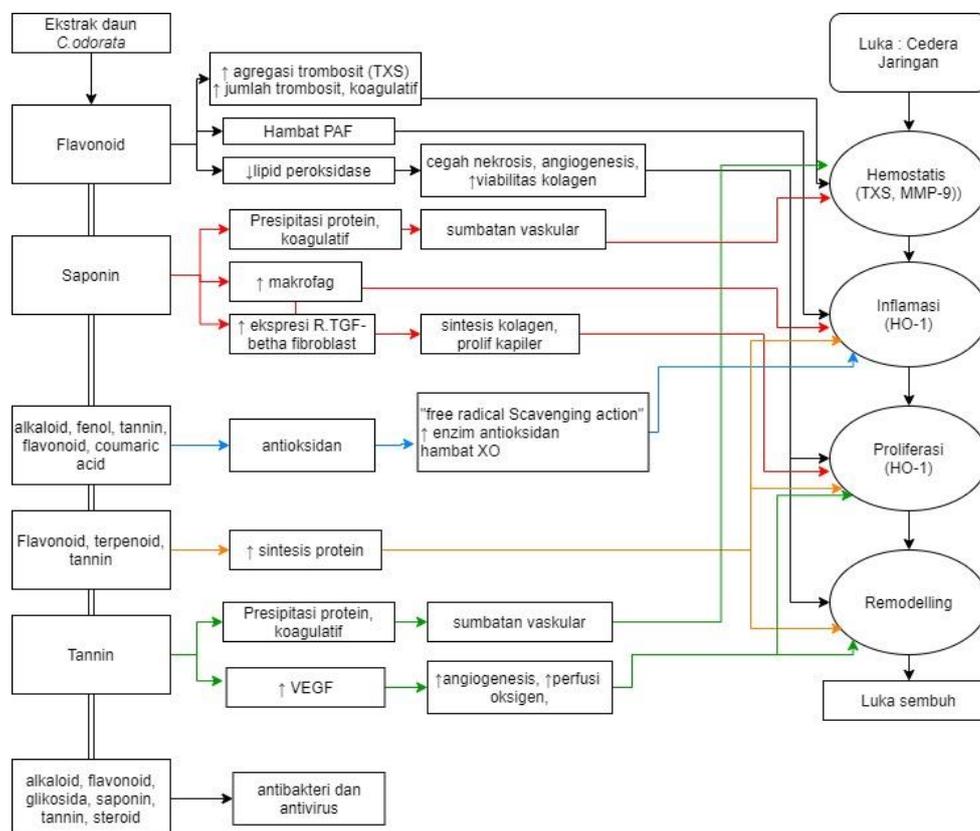
Salep ekstrak etanol *C.odorata* dengan konsentrasi 15% (dilarutkan dalam etanol 96%) merupakan dosis yang paling efektif dalam mempercepat penyembuhan luka sayat tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*)⁴⁰. Hasil dari penelitian tersebut masih sejalan dengan penelitian-penelitian lainnya yang membuktikan bahwa ekstrak dengan konsentrasi 2,5 %; 5 % dan 10 % dapat menekan inflamasi secara topikal, dimana dengan meningkatnya dosis dapat mempengaruhi proses penyembuhan luka lebih lanjut, hingga pada konsentrasi 20% keefektifitasannya dapat dikalahkan oleh konsentrasi 10%⁹. Hal ini mungkin terjadi akibat tingginya konsentrasi senyawa aktif pada dosis tertentu, dimana kadar flavonoid yang tinggi dapat menurunkan sifat antioksidannya⁵⁷ sedangkan kadar saponin yang terlalu tinggi dapat menyebabkan permeabilitas membran sel meningkat, sehingga sel mengalami kematian⁵⁸. Selain itu, Flavonoid juga diduga menunjukkan aktivitas sitotoksik⁵⁹. Namun, terdapat penelitian lain yang membuktikan bahwa konsentrasi 5% merupakan konsentrasi yang paling efektif untuk penggunaan secara topical serta dapat terjadi kematian pada penggunaan ekstrak dengan konsentrasi lebih dari 10%²⁰.

Penelitian secara *in vitro* juga dilakukan untuk menemukan dosis efektif. Sebanyak 75mg/kg ekstrak kirinyuh telah mampu menunjukkan aktivitasnya, dengan ekstrak etanol 300 mg / kg paling efektif menurunkan waktu perdarahan sedangkan ekstrak air 300 mg/ kg merupakan dosis paling efektif menurunkan waktu pembekuan¹¹. Namun, pada penelitian lain, dosis 25mg/KgBB sudah efektif menunjukkan aktivitas antiinflamasi⁴¹.

4.5. Efek Ekstrak Pada Penyembuhan Luka Studi in Vitro

Efektivitas ekstrak *C.odorata* pada proses penyembuhan luka tidak hanya diamati secara *in vivo* melainkan juga diamati melalui studi *in vitro*^{21,11}. Penelitian dilakukan menggunakan sampel darah manusia²¹ dan darah tikus wistar jantan dan betina¹¹.

Penelitian *in vitro* menggunakan sampel darah manusia membuktikan bahwa penggunaan ekstrak pada evaluasi waktu pembekuan darah menggunakan Tes Prothrombin (PT) menunjukkan percepatan waktu pembekuan darah dibandingkan penggunaan ekstrak *Mimosa pudica* dan *Hepigrahis colorata* yang telah terlihat pada penggunaan dosis 1mL²¹. Pada penelitian menggunakan sampel darah tikus wistar jantan dan betina, diamati aktivitas ekstrak *C.odorata* baik secara *in vivo* maupun *in vitro* menggunakan variasi dosis ekstrak sebanyak 75, 150, 300 mg / kg. Pada penelitian lanjutan secara *in vitro* yang dilakukan membuktikan bahwa hanya ekstrak etanol 150 dan 300 mg / mL lah yang menunjukkan aktivitas *in vitro* dengan plasma sitrat dan kalsium klorida, sedangkan pada penelitian *in vivo*, aktivitas *C.odorata* telah terlihat pada dosis 75 mg/kg. Dari penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa dibutuhkan konsentrasi ekstrak *C.odorata* L. yang lebih tinggi untuk dapat mengamati aktivitasnya dalam penyembuhan luka secara *in vitro*¹¹.



Gambar 2. Mekanisme *C.odorata* Pada Proses Penyembuhan Luka

5. Kesimpulan dan Saran

Penelitian menggunakan metode *Systematic Review* ini menghasilkan kesimpulan bahwa ekstrak daun *C.odorata* efektif berperan dalam proses penyembuhan luka pada hewan coba dengan mempengaruhi berbagai mekanisme, terbukti pada studi *in vivo* dan *in vitro* akibat aktivitas berbagai senyawa yang terkandung di dalam ekstrak.

Perlu dilakukannya penelitian lebih lanjut mengenai efektivitas ekstrak daun *C.odorata* dalam penyembuhan luka pada manusia. Selain itu, perlu dilakukannya pembuatan fraksi pada ekstrak daun *C.odorata* ini sehingga dapat diketahui konstituen/metabolit utama yang berperan pada proses

penyembuhan luka. Penggunaan *C.odorata* pada hewan coba telah terbukti aman sebagai agen penyembuhan luka superficial, sehingga penelitian lebih lanjut mengenai aktivitasnya dalam penyembuhan luka internal harus dilakukan untuk mengetahui potensinya dalam memberikan perawatan luka yang terjangkau.

Daftar Pustaka

- [1] Kartika, R. W. *et al* 2015, *Perawatan Luka Kronis dengan Modern Dressing*, Cermin Dunia Kedokteran , Vol. 42, No. 7, pp 546-550
- [2] Putriani R, Triakoso N, Yunita MN, Yudaniyanti IS, Hamid IS, Fikri F 2019, *Efektivitas Ekstrak Daun Afrika (Vernonia amygdalina) Secara Topikal Untuk Reepitelisasi Penyembuhan Luka Insisi Pada Tikus Putih (Rattus novergicus)*. J Med Vet Vol 2(1), p30.
- [3] Primadina N, Basori A, Perdanakusuma DS 2019, *Proses Penyembuhan Luka Ditinjau dari Aspek Mekanisme Seluler dan Molekuler*. Qanun Medika. Surabaya.
- [4] Kemenkes RI 2013, *Riset Kesehatan Dasar*. Badan Penelitian Dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI, pp 47-49
- [5] Saputri, D. I 2016, *Gambaran Karakteristik Luka di Ruang Poliklinik Luka di RS Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar*. Makassar
- [6] Budiman, I., Derick. Aktivitas Kesembuhan Luka Rimpang Kunyit (*Curcuma longa* Linn.) Terhadap Luka Insisi pada Mencit Swiss-Webster Jantan Dewasa. Skripsi, Universitas Kristen Maranatha. Bandung.
- [7] Bhuyan M, Deb P, Dasgupta D 2019, *Chromolaena Odorata: As Nature's Wound Healer*. Int J Curr Pharm Res, Vol 11
- [8] Madhavan M 2015, *Quantitative estimation of total phenols and antibacterial studies of leaves extracts of Chromolaena odorata (L.) King & H.E. Robins*. Int J Herb Med.
- [9] Ramdani F, Sriasih M, Drajat AS 2019, *The Effect of Pakoasi (Chromolaena odorata L.) Leaf Extract in Curing Open Wound of Rabbit Skin (Oryctolagus cuniculus)* pp 457–61.
- [10] Bhuyan M, Deb P, Dasgupta D 2019, *Chromolaena Odorata: As Nature's Wound Healer*. Int J Curr Pharm Res.
- [11] Okoroiwu HU, Atangwho IJ, Uko EK, Maryann OI 2016, *Haemostatic property of Chromolaena odorata leaf extracts: In vitro and in vivo evaluation in wistar rats*. J Biol Res.
- [12] Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al 2015, *Evaluation of ASTM Standard Test Method E 2177, 6 Retroreflectivity of Pavement Markings in a Condition of 7 Wetness*. Syst Rev.pp 1–9.
- [13] Kitchenham, B. *Procedures for Performing 2004, Systematic Reviews*. Eversleigh: Keele University.
- [14] Nils Bulow, Wilfried A Konig 2000, *The role of germacrene D as a precursor in sesquiterpene biosynthesis: investigations of acid catalyzed, photochemically and thermally induced rearrangements*. Phytochemistry Volume 55, Issue 2, September Pp 141-168
- [15] Ardiana T, Andina R. P. dan Muhammad D F 2015, *Efektivitas Pemberian Gel Binahong (Anredera Cordifolia) 5% Terhadap Jumlah Sel Fibroblast Pada Soket Pasca Pencabutan Gigi Marmut (Cavia Cobaya)*. ODONTO Dental Journal. Volume 2. No 1
- [16] Ali N.A, Martina W, Arnold N, Lindequist U, Wessjohan L 2008, *Essential Oil Composition from Oleogum Resin of Soqotraen Commiphora kua*, Rec. Nat. Prod. 2 (3): 70- 75
- [17] Guo L, Jin-zong W, Tin H, Tong C and Khalid R 2008, *Chemical Composition, Antifungal and Antitumor Properties of Ether Extracts of Scapania verrucosa Heeg. and its Endophytic Fungus Chaetomium fusiforme*, Molecules, 13: 2114-2125
- [18] Padmini E.A, Valarmathi A, and Rani M.U 2010, *Comparative Analysis of Chemical Composition and Antibacterial Activities of Mentha spicata and Camellia sinensis*. Asian J. Exp. Biol. Sci, 1

- (4) : 772 – 781
- [19] Mei Dong, Yukiko Oda, Mitsuru Hirota 2000, *10E,12Z- 90Hdroxy-10,12,15-octadecatrienic acid Methyl Ester as an Anti-Inflammatory Compound From Ehretia dicksonii*. The United Graduate Sholl of Agricultural Science, Gifu University, Japan. Biosci. Biotechnol, Biovhem., 64 (4), 882-886.
- [20] Vijayaraghavan K, Rajkumar J, Seyed MA 2017, *Efficacy of Chromolaena odorata leaf extracts for the healing of rat excision wounds*. Vet Med (Praha).
- [21] Mathew JJ, Vazhacharickal PJ, Sajeshkumar N., Joy JK 2016, *Phytochemical Analysis and Invitro Hemostatic Activity of Mimosa Pudica, Hemigraphis Colorata and Chromolaena Odorata Leaf Extracts*. CIBTech J Pharm Sci. 5(3):16–34.
- [22] Putri, D. A. and Fatmawati, S 2019, *A New Flavanone as a Potent Antioxidant Isolated from Chromolaena odorata L. Leaves*, Evidence-based Complementary and Alternative Medicine.
- [23] Uhegbu FO, Imo C, Onwuegbuchulam CH, Friday C, Uhegbu 2016, *Lipid lowering, hypoglycemic and antioxidant activities of Chromolaena odorata (L) and Ageratum conyzoides (L) ethanolic leaf extracts in albino rats*. J Med Plants Stud. 4(2):155–9.
- [24] Boudjeko T, Megnekou R, Woguia AL, Kegne FM, Ngomoyogoli JEK, Tchapoum CDN, et al 2015, *Antioxidant and immunomodulatory properties of polysaccharides from Allanblackia floribunda Oliv stem bark and Chromolaena odorata (L.) King and H.E. Robins leaves*. BMC Res Notes.
- [25] Hashim PW, Ferneini AM 2017, *Wound healing. In: Complications in Maxillofacial Cosmetic Surgery: Strategies for Prevention and Management*.
- [26] Oso B, Abey N, Oyeleke O, Olowookere B 2018, *Comparative Study of the in vitro Antioxidant Properties of Methanolic Extracts of Chromolaena odorata and Ageratum conyzoides used in Wound Healing*. Int Ann Sci. 6(1):8–12.
- [27] Pitakpawasutthi Y, Thitikornpong W, Palanuvej C and Ruangrunsi N 2016, *Chlorogenic acid content, essential oil compositions, and in vitro antioxidant activities of Chromolaena odorata leaves*. J Adv Pharm Technol..Res 7:37-42
- [28] Putriani R, Triakoso N, Yunita MN, Yudaniyanti IS, Hamid IS, Fikri F 2019, *Efektivitas Ekstrak Daun Afrika (Vernonia amygdalina) Secara Topikal Untuk Reepitelisasi Penyembuhan Luka Insisi Pada Tikus Putih (Rattus norvegicus)*. J Med Vet.2(1):30.
- [29] Pastar, I., Stojadinovic, O., Yin, N. C., Ramirez,H., Aron, G. N 2013, *Epithelization in Wound Healing a Comperehensive Review*. Advances in Wound Care, 3 (7) p 451
- [30] Sundaryono A 2011, *Penggunaan batang tanaman betadin (Jatropha multifida lin) untuk meningkatkan jumlah trombosit pada musculus*. Media Medika Indonesia, vol. 45, no.2
- [31] Pandith H, Thongpraditchote S, Wongkrajang Y, Gritsanapan W 2012, *In vivo and in vitro hemostatic activity of Chromolaena odorata leaf extract*. Pharm Biol. 50(9) pp 1073–7.
- [32] Ling SK, Pissar MM, Man S 2007, *Platelet-activating factor (PAF) receptor binding antagonist activity of the methanol extracts and isolated flavonoids from Chromolaena odorata (L.) King and Robinson*. Biol Pharm Bull.
- [33] Kavitha V, Mohamed S, Maruthi R 2013, *Studies on phytochemical screening and antioxidant activity of Chromolaena Odorata and Annona squamosa*. Int J Innov Res 2 pp 7315-21.
- [34] Hidayatullah ME. Stikes PKU Muhammadiyah Surakarta 2018, *Potensi Ekstrak Etanol Tumbuhan Kirinyuh (Chromolaena odorata) sebagai Senyawa Anti-Bakteri* [Internet] Available from: www.eol.org
- [35] Munte N, Sartini S, Lubis R 2016, *Skrining Fitokimia Dan Antimikroba Ekstrak Daun Kirinyuh Terhadap Bakteri Staphylococcus Aureus Dan Escherichia coli* *Phytochemicals And Antimicrobial Screening Extracts Kirinyuh Leaf On Bacteria Staphylococcus aureus and Escherichia coli*. J Biol Lingkungan, Ind dan Kesehat.

- [36] Dewi HE, Ayu WD, Rusli R 2019, *Formulasi Krim Antibakteri Fraksi Etil Asetat Daun Kirinyuh (Chromolaena odorata)*. *J Sains dan Kesehat*. 31;2(2):100–6.
- [37] Rofida S, Nurwahdaniati 2015, *Antibacterial Activity of Chromolaena odorata (L) King Leaves with Bioautography*. Pharmacy.
- [38] Yutika M, Rusli R, Ramadhan AM. Aktivitas Antibakteri Daun Kirinyuh (Chromolaena Odorata (L.) R.M.King & H.Rob.) Terhadap Bakteri Gangren. In 2015.
- [39] Arifin H, Silvia R. Efek Antiinflamasi Krim Ekstrak Etanol Daun Kirinyuh (Chromolaena Odorata (L) R.M. King & H. Rob)Secara Topikal Dan Penentuan Jumlah Sel Leukosit Pada Mencit Putih Jantan. Vol. 9, Jurnal Farmasi Higea. 2017.
- [40] Rizkiyah dan Oktavina Kartika Putri N, Farmasi Putra Indonesia Malang A. Effectiveness Of Ointment Ethanol Extract Kirinyuh Leaf (Eupatorium Odoratum L.) Extract In Accelerating Healing Of Small Slice Injury The Male Rat (Rattus Norvegicus).2017.
- [41] Sahrangi L, Dyah Ayu W, Amir Masruhim Laboratorium Penelitian dan Pengembangan Farmaka Tropis M. Prosiding Seminar Nasional Tumbuhan Obat Indonesia Ke-50, Samarinda. 2016
- [42] Harris, M., Penentuan Kadar Flavanoid Total dan Aktivitas Antioksidan dari Getah Jarak Pagar dengan Spektrofotometer UV-Visibel, Skripsi, Fakultas Farmasi. Universitas Andalas, Padang, 2011;
- [43] Martin JF, Plumbs J, Kilbey RS, Kish YT. Changes in volume and density of platelets in myocardial infarction. *Brit Med J* 1983;287:456-9.
- [44] Pandith H, Zhang X, Liggett J, Min K-W, Gritsanapan W, Baek SJ. Hemostatic and Wound Healing Properties of Chromolaena odorata Leaf Extract . *ISRN Dermatol*. 2013;2013:1–8.
- [45] Menantika D. Potensi Daun Tekelan (Chromolaena odorata) Terhadap Hasil Pembekuan Darah Metode Clotting Time (Lee And White). Manuscript. 2018;
- [46] R. Vezza, A. M. Mezzasoma, G. Venditti, and P. Gresele, “Prostaglandin endoperoxides and thromboxane A2 activate the same receptor isoforms in human platelets,” *Thrombosis and Haemostasis*, vol.87, no.1, pp. 114–121, 2002;
- [47] Parimata
- [48] Harfiani E, Suci RN, Basah K, Arsianti A, Bahtiar A. Functional analysis of Ageratum conyzoides L. (Babandotan) leaves extract on rheumatoid arthritis model rat. *Asian J Pharm Clin Res*. 2017;10(3):429–33.
- [49] Phan T. T., Hughes M. A., Cherry G. W., *J. Alt. Comp. Med.*, 2, 335— 343,1996;
- [50] L.Fialkow, Y.Wang, and G.P.Downey, “Reactive oxygen and nitrogen species as signaling molecules regulating neutrophil function,” *Free Radical Biology and Medicine*, vol.42, no.2, pp. 153–164, 2007;
- [51] Regan, M.C., and Barbul, A., *The Cellular Biology of Wound Healing in Fibrin Sealing in Surgical and Nonsurgical Fields*, 1994;
- [52] F.A.D.T.G.Wagener, H.E.van Beurden, J.W. vondenHoff, G. J. Adema, and C. G. Figdor, “The heme-heme oxygenase system: a molecular switch in wound healing,” *Blood*, vol.102, no. 2, pp. 521–528, 2003
- [53] Grochot-Przeczek A, Lach R, Mis J, Skrzypek K, Gozdecka M, Sroczynska P, et al. Heme oxygenase-1 accelerates cutaneous wound healing in mice. *PLoS One*. 2009;
- [54] Thang PT, Patrick S, Teik LS, Yung CS. Anti-oxidant effects of the extracts from the leaves of Chromolaena odorata on human dermal fibroblasts and epidermal keratinocytes against hydrogen peroxide and hypoxanthine-xanthine oxidase induced damage. *Burns*. 2001;
- [55] Hashim PW, Ferneini AM. Wound healing. In: *Complications in Maxillofacial Cosmetic Surgery: Strategies for Prevention and Management*. 2017.
- [56] Icha Nofikasari, Afifah Rufaida, Chynintia Dewi Aqmarina, Failaso, Annisa Rahmi Fauzia, Juni Handajani. 2016. Efek aplikasi topikal gel ekstrak pandan wangi terhadap penyembuhan luka

- gingiva. *Majalah Kedokteran Gigi Indonesia* Vol 2 No 2 – Agustus 2016 ISSN 2460-0164 (print), ISSN 2442- 2576
- [57] Paramita, A., Pengaruh Pemberian Salep Ekstrak Daun Binahong (*Anredera cordifolia* (Ten) Steenis) Terhadap Kepadatan Kolagen Tikus Putih (*Rattus novergicus*) yang mengalami luka bakar [Skripsi]. Fakultas Kedokteran Hewan. Universitas Airlangga. Surabaya. 7-25,2016;
- [58] Indraswary, R, Efek Konsentrasi Buah Adas (*Foeniculum vulgare* Mill.) Topikal pada Epitelisasi Penyembuhan Luka Gingiva Labial Tikus *Sparague Dawley* in vivo. Fakultas Kedokteran Gigi. Universitas Islam Sultan Agung. Semarang.2014;
- [59] Dhar R, Kimseng R, Chokchaisiri R, Hiransai P, Utaipan T, Suksamrarn A, et al. 2',4-Dihydroxy-3',4',6'-trimethoxychalcone from *Chromolaena odorata* possesses anti-inflammatory effects via inhibition of NF- κ B and p38 MAPK in lipopolysaccharide-activated RAW 264.7 macrophages. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2018;
- [60] Wathoni N. Alasan Kurkumin Efektif Mempercepat Penyembuhan Luka di Kulit. *Farmasetika.com* (Online). 2016;1(3):1.
- [61] Sirinthipaporn A, Jiraungkoorskul W. Wound healing property review of siam weed, *Chromolaena odorata*. *Pharmacognosy Reviews*. 2017.
- [62] Erlianda Ance P, Wijaya S, Kurnia Setiawan H. Standarisasi dari Daun Kirinyuh (*Chromolaena odorata*) dan Simplisia Kering dari Tiga Daerah yang Berbeda. Vol. 5, *Journal Of Pharmacy Science And Practice* I. 2018

Acknowledgments

Acknowledgments section immediately following the last numbered section of the paper.