

## Nano-Androcerum: INOVASI WOUND HEALING GEL DARI NANOPARTIKEL DAUN BINAHONG DAN KAYU MANIS PADA LUKA KRONIS

Arief Adi Nugroho<sup>1</sup>, Candra Adianto<sup>1</sup>, Yusuf Patria<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada

Corresponding authors's email: arief.adi.n@mail.ugm.ac.id

### ABSTRAK

Luka kronis merupakan bentuk kerusakan jaringan pada kulit akibat infeksi, trauma berulang, dan sebab sistemik serta membutuhkan waktu lama untuk sembuh. Luka akan memicu mekanisme regenerasi sel yang meliputi tiga fase utama yaitu inflamasi, proliferasi, dan pembentukan jaringan. Akan tetapi, adanya luka kronis akan menghambat penyembuhan luka. Saat ini penggunaan obat sintesis masih menjadi pilihan utama, sedangkan pemanfaatan bahan alam sebagai obat untuk luka masih jarang dioptimalkan menjadi sediaan farmasetis. Selain itu, sifat fisikokimia bahan alam menyebabkan bioaktifnya sulit untuk menembus jaringan kulit. Pengembangan teknologi formulasi sediaan perlu dilakukan untuk mengoptimalkan potensi dari bahan alam dalam menunjang efektivitas pengobatan luka kronis. Formulasi sediaan nano gel dapat menjadi solusi untuk mengatasi hal tersebut. Formulasi tersebut menggunakan kombinasi tiga basis gel, surfaktan, buffer, *co-surfactant*, zat aktif dan akuades dan memiliki keunggulan seperti ukuran partikel kecil, lebih stabil, tidak lengket, memiliki efek pendinginan pada kulit dan secara estetika lebih disukai. Kandungan flavonoid dari daun binahong (*Anredera cordifolia*) diketahui memiliki aktivitas antiinflamasi dengan menghambat enzim siklooksigenase dan lipoksigenase. Kandungan sinamaldehid dari kayu manis (*Cinnamomum verum*) dapat meningkatkan proses angiogenesis melalui *up-regulation* sinyal jalur PI3K dan MAPK dan memiliki aktivitas melawan bakteri gram positif dan negatif. Kombinasi tersebut berpotensi mempercepat regenerasi melalui aktivitas antimikroba, mengurangi inflamasi dan meningkatkan proses angiogenesis. Dengan demikian, gagasan formulasi nano gel kombinasi sinergis dari aktivitas kedua tanaman tersebut diharapkan mampu menunjang dan mempercepat proses *wound healing*.

**Kata kunci:** nano gel, *wound healing*, daun binahong, kayu manis, regenerasi sel.

### ABSTRACT

*Chronic wounds are form of tissue damages to skin due to infections, trauma, and systemic causes and take a long time to heal. The wound will trigger the cell regeneration mechanism which includes three main phases, specifically inflammation, proliferation, and tissue formation. However, the presence of chronic wounds will inhibit wound healing. The use of synthetic drugs is to be main choice currently, while the natural medicines is rarely optimized into pharmaceutical dosage form. In addition, the physicochemical of natural substances makes bioactive difficult to penetrate skin tissue. Development of dosage form technology needs to be conducted to optimize the potential of them in bolstering the effectiveness of chronic wound treatment up. Nano gel formulations can be solution to overcome the problem. The formulation uses a combination of three base gels, surfactants, buffers, co-surfactants, active substances and distilled water and has advantages such as small particle size, more stable, non-sticky, a cooling effect to skin and aesthetically preferred. The flavonoids content of Binahong leaves (*Anredera cordifolia*) are known to have anti-inflammatory activity by inhibiting cyclooxygenase and lipoxigenase. The cinnamaldehyde content of cinnamon (*Cinnamomum verum*) can accelerate the process of angiogenesis through up-regulation of PI3K and MAPK pathway signals and has activity against gram-positive and gram-negative bacteria. This combination has potential to accelerate cell regeneration through antimicrobial activity, reduce inflammation and increase the process of angiogenesis. Thus, the idea of synergistic combination nano gel formulations of the activities of the two plants is expected to support and accelerate the wound healing process.*

**Kata kunci:** nano gel, *wound healing*, binahong leaves, cinnamon, cell regeneration.



## 1. PENDAHULUAN

Kulit memiliki beberapa peran penting, yaitu sebagai pelindung, termoregulator, dan sintesis metabolik. Adanya trauma fisik, kontak langsung dengan sumber panas, pasca operasi maupun karena perubahan kondisi fisiologis dapat menyebabkan kulit mengalami luka yang berakibat pada kerusakan jaringan kulit (Carville, 1998; Morris dan Malt, 1990). Berdasarkan durasi penyembuhannya, luka dapat diklasifikasikan menjadi luka akut dan luka kronis. Pada luka kronis, proses penyembuhan terjadi sangat lambat hingga 12 minggu bahkan lebih dan kemampuan regenerasi sel menurun (Kaplan dan Hentz, 1992). Beberapa penyebab luka kronis misalnya perubahan fisiologis pada penyakit diabetes melitus (DM) dan kanker, infeksi yang terjadi terus-menerus, pengobatan luka yang tidak memadai, dan masalah multifaktor lainnya (Fryberg dan Banks, 2015). Luka kronis ditunjukkan melalui beberapa karakteristik seperti sulit untuk sembuh, nyeri luar biasa, penampakan luka menjijikkan, berbau tidak sedap, dan memproduksi cairan nanah. *Venous leg ulcer*, ulkus diabetikum, ulkus arteri, dan *pressure sore* adalah contoh dari luka kronis ini (Eming *et al.*, 2015).

Pengobatan luka kronis masih didominasi oleh penggunaan bahan kimia hasil sintesis seperti antiinflamasi kortikosteroid dan antibiotik. Obat-obatan produk sintesis dinilai memiliki banyak kekurangan seperti harga relatif mahal, adanya efek samping, dan relatif kurang efektif untuk mengobati luka kronis. Ditambah lagi, obat-obatan tersebut belum mempertimbangkan khasiat *wound healing* dan hanya bertindak sebagai antiseptik atau menginduksi angiogenesis saja (Pereira dan

Paulo, 2106). Proses *wound healing* terdiri atas tiga tahap utama yaitu tahap inflamasi, tahap proliferasi, dan tahap maturasi. Namun, pada luka kronis, proses *wound healing* terhambat bahkan mengalami kegagalan sehingga menghasilkan lapisan biofilm koloni mikroba (Eming *et al.*, 2014). Solusi alternatif yang dapat dilakukan adalah membuat ramuan dari bahan-bahan alam yang telah teruji dalam membantu proses *wound healing* sehingga dapat membantu mempercepat proses regenerasi sel dan relatif lebih aman dibanding obat-obatan sintesis (Pereira dan Paulo, 2016).

Kekayaan sumber daya alam Indonesia, menyediakan berbagai tanaman obat yang sangat bermanfaat dalam pengobatan luka. Sumber daya alam di Indonesia yang secara empiris dapat dikembangkan sebagai *wound healing* yaitu daun binahong dan kayu manis (Rahmat dan Hikmat, 2015). Binahong adalah tanaman merambat yang memiliki daun berbentuk jantung (Rochani, 2009). Kandungan dari daun binahong meliputi saponin triterpenoid, flavonoid dan minyak atsiri (Rachmawati, 2008). Saponin memiliki aktivitas sebagai anti-inflamasi, asam ursolat memiliki aktivitas dalam proses *remodelling matrix* dengan cara mempercepat pembentukan kolagen, dan flavonoid berkhasiat sebagai antioksidan (Hanafiah, 2017). Sementara, kayu manis dikenal sebagai tanaman rempah dan banyak digunakan sebagai herbal terutama pada bagian kulit batangnya. Tanaman ini mengandung sinamaldehyd, eugenol, dan senyawa lainnya. Sinamaldehyd diketahui memiliki aktivitas angiogenesis sehingga dapat mempercepat tahap proliferasi pada proses regenerasi sel (Yuan *et al.*, 2018). Selain itu, sinamaldehyd mempunyai

aktivitas antibakteri dengan spektrum luas dan antibiofilm (Firmino *et al.*, 2017).

Pemanfaatan herbal dalam bentuk sediaan topikal untuk memperbaiki kerusakan jaringan kulit berpeluang besar, namun belum banyak dikembangkan. Teknologi formulasi sediaan penting untuk dilakukan karena telah banyak penelitian-penelitian yang hanya sampai tahap mengkaji ekstrak dari kedua tanaman tersebut sehingga perlu dioptimalkan dengan melakukan suatu inovasi bentuk sediaan, seperti nano gel. Penggunaan bahan alam secara langsung untuk pengobatan luka dapat menimbulkan rasa tidak nyaman serta ukuran partikel yang besar membuat penetrasi dan absorpsi pada kulit kurang efektif (Abdullah *et al.*, 2008). Sediaan nano gel dapat meningkatkan penetrasi dan absorpsi senyawa aktif melalui kulit karena memiliki ukuran nano. Nano gel adalah sediaan yang mengandung nanopartikel *crosslinked* dengan polimer hidrofilik atau amfifilik secara non-ionik ataupun ionik, dan biasanya menggunakan sistem hidrogel (Kabanov dan Vinogradov, 2009). Sistem tersebut sekaligus berperan sebagai *wound dressing*. Sediaan ini dapat diaplikasikan secara topikal pada luka kronis sehingga akan membantu dalam mempercepat

proses regenerasi sel. Polimer kitosan sebagai pembentuk nanoenkapsulasi mampu mempercepat pelepasan zat aktif (Meler *et al.*, 2013). Kombinasi basis gel karbopol 940, gelatin dan CMC menghasilkan bentuk sediaan gel yang baik dan efektif (Edy *et al.*, 2016). Artikel ini bertujuan untuk membahas potensi kombinasi daun binahong dan kayu manis sebagai gagasan dari suatu produk sediaan *wound healing* yang diformulasikan dalam nano gel untuk membantu mempercepat regenerasi sel pada luka kronis.

## 2. PEMBAHASAN

### 2.1 Binahong (*Anredera cordifolia* (T.) Steen)

Tanaman binahong (*Anredera cordifolia* (Tenore) Steen) merupakan tanaman yang tergolong suku *Basellaceae* dan banyak dibudidayakan sebagai anggur hias (Wagner dan Zaganiski, 1996). Tanaman binahong, ditunjukkan pada gambar 1, mempunyai daun dengan ciri-ciri tunggal, bertangkai sangat pendek (*subsessile*), tersusun berseling, berwarna hijau, bentuk jantung, panjang 5-10 cm, lebar 3-7 cm, helaian daun tipis, ujung runcing, pangkal berlekuk, tepi rata, permukaan licin, dan bisa dimakan (Rochani, 2009).



Gambar 1. Tanaman Binahong (BPOM, 2008).



Tanaman binahong mengandung saponin, alkaloid, polifenol, flavonoid, dan polisakarida termasuk L-arabinosa, D-galaktosa, L-ramnosa, D-glukosa. Tanaman ini juga memiliki senyawa tinggi flavonoid dari daun (Rachmawati, 2008). Dalam penelitian sebelumnya, daun binahong diduga mengandung flavonoid 8-glukopiranosil-4',5,7 Trihidroksiflavin dalam ekstrak metanol (Djamil *et al.*, 2012). Senyawa flavonoid dalam daun binahong bersifat sebagai antioksidan. Senyawa saponin dari binahong membantu *remodelling matrix* dengan menstimulasi pembentukan kolagen (Paju, 2013).

## 2.2 Kayu manis (*Cinnamomum verum*)

Pohon kayu manis merupakan tumbuhan asli Asia Selatan, daratan Cina, Asia Tenggara dan Indonesia termasuk didalamnya. Tumbuhan ini dikelompokkan dalam suku *Lauraceae*. Tanaman ini memiliki nilai ekonomi yang tinggi. Hasil utama kayu manis adalah kulit batang yang ditunjukkan

pada gambar 2. dan dahan, sedangkan hasil samping berupa ranting dan daun. Komoditas ini selain digunakan sebagai rempah, hasil olahannya seperti minyak atsiri dan oleoresin banyak dimanfaatkan dalam industri-industri farmasi, kosmetik, makanan, minuman, dan lain-lain (Heyne, 1978).

Kayu manis mengandung sinamaldehyd, eugenol, dan senyawa lain seperti flavonoid dan saponin (Rohmah, 2010). Sinamaldehyd merupakan turunan dari senyawa polifenol yang bersifat sebagai antibakteri dan destilat kulit kayu manis mengandung komponen sinamaldehyd sebesar 68,73%. Sinamaldehyd mampu mempercepat penyembuhan luka dengan menginduksi angiogenesis di area luka melalui mekanisme aktivasi jalur sinyal PI3K dan MAPK (Yuan *et al.*, 2018). Sinamaldehyd dapat menghambat pertumbuhan bakteri gram positif dan negatif serta dapat menghambat pembentukan biofilm (Firmino *et al.*, 2018).



Gambar 2. Kulit dan Bubuk Kayu Manis (Rusli dan Abdullah, 1988).

## 2.3 Sediaan nano gel

Nano gel merupakan nanopartikel dalam bentuk gel yang tersusun dari polimer hidrofilik yang saling berikatan silang. Polimer nano gel kebanyakan tersusun dari bahan sintetik maupun biopolimer. Ukuran nano gel biasanya berdiameter puluhan hingga ratusan nanometer. Sistem hidrogel

menunjukkan pori-pori dalam nano gel dapat diisi dengan molekul kecil atau makromolekul. Pada sediaan nano gel, sangat memungkinkan untuk dirancang sebagai pembawa penghantaran obat yang baik serta dapat mengikat bioaktif melalui pembentukan ikatan garam, ikatan hidrogen, atau

interaksi hidrofobik (Kabanov dan Vinogradov, 2009).

## 2.4 Permasalahan luka kronis

Luka didefinisikan sebagai terputusnya kontinuitas jaringan tubuh oleh sebab-sebab baik fisik, kimia, termal, akibat tindakan medis, maupun perubahan kondisi fisiologis (Morris dan Malt, 1990). Luka dibedakan menjadi dua berdasarkan waktu penyembuhannya yaitu luka akut dan luka kronis. Luka akut yaitu luka yang baru dan penyembuhannya berlangsung kurang dari beberapa hari. Sedangkan, luka kronis dapat didefinisikan sebagai luka yang karena beberapa alasan sehingga proses penyembuhannya terhambat. Setiap terjadi luka, secara homeostasis mekanisme tubuh akan berupaya dalam mengembalikan komponen jaringan yang rusak dengan membentuk struktur baru dan fungsional yang sama dengan keadaan sebelumnya (Maryunani, 2015).

Luka kronis didefinisikan sebagai luka yang belum sembuh setelah 3 bulan dan disebabkan oleh luka bakar luas, gangguan sirkulasi, tekanan yang berlangsung lama, *peripheral vascular disease*, penyakit metabolik (diabetes), disfungsi sistem imun, terapi radiasi, keganasan penyakit dan faktor patologi lainnya (Han dan Ceilley, 2017). Jenis luka kronis yang paling banyak adalah luka diabetes. Di Indonesia resiko terjadinya ulkus kaki diabetik akibat diabetes melitus sebesar 15%, komplikasi amputasi sebanyak 30% dan angka mortalitas 32%. Ulkus diabetik merupakan penyebab perawatan rumah sakit terbanyak (sebesar 80%) untuk kasus diabetes melitus (Riyanto, 2007). Ulkus diabetik merupakan luka terbuka sampai menembus

lapisan dermis dan biasanya terjadi pada telapak kaki. Komplikasi penyakit ini bisa diperparah dengan amputasi kaki karena kaki mengalami pembusukan dan tidak dapat melakukan mekanisme regenerasi sel kulit. Selain ulkus diabetik, *Chronic lower extremity ulcer* adalah ulkus yang tidak berkembang melalui proses penyembuhan secara tepat waktu dan telah menjadi tantangan utama bagi sistem perawatan kesehatan di seluruh dunia. Di Amerika Serikat, luka ini mempengaruhi sekitar 2,4 - 4,5 juta orang. Hal tersebut dapat berdampak pada kualitas hidup penderita. Selain menimbulkan nyeri fisik, dampak lain dari luka kronis ini juga menyebabkan gangren, infeksi lokal dan sistemik, sepsis, sulit tidur, gangguan emosi, rendah diri, depresi, penurunan kualitas hidup bahkan kematian (Frykberg dan Banks, 2015).

Ketika seseorang mengalami luka, tubuh mempunyai kemampuan untuk melindungi dan memulihkan dirinya untuk mengupayakan pengembalian komponen jaringan yang rusak dengan membentuk struktur baru dan fungsional yang sama dengan keadaan semula. Secara umum, *wound healing* melalui tiga proses utama yaitu fase inflamasi, fase proliferasi, dan fase maturasi/*remodeling matrix*. Salah satu yang menjadi ciri khas dari luka kronis adalah jaringan nekrosis baik yang berwarna kuning maupun yang berwarna hitam. Ciri khas lainnya adalah adanya infeksi, lapisan biofilm dan adanya penyulit sistemik yang menghambat penyembuhan luka sehingga manajemen luka kronis menjadi sedikit berbeda dengan manajemen luka akut (Maryunani, 2015).



Penanganan luka kronis menjadi tantangan tersendiri bagi para tenaga kesehatan profesional bidang perawatan luka di seluruh dunia (Brownrigg *et al.*, 2013). Agen yang digunakan secara topikal untuk perawatan luka diantaranya larutan saline steril dan hidrogel mengandung bahan-bahan sintesis seperti povidon iodine, *cadexomer iodine*, asam hipoklorit, dan kolagenase. Agen kortikosteroid juga masih banyak digunakan sebagai antiinflamasi, misalnya triamsinolon asetat yang biasa dipakai dan dikombinasikan dengan oklusi film polietilen. Selain itu, agen antimikroba topikal juga banyak digunakan. Banyak dari produk tersebut menggunakan nano gel silver untuk mengendalikan dan mengurangi kolonisasi bakteri. Namun, produk nano gel dengan silver sendiri dapat membahayakan kesehatan jangka panjang, tidak meningkatkan imunitas, toksik terhadap jaringan otot dan kulit serta ginjal, liver dan paru-paru bila masuk sistemik (Korani *et al.*, 2015). Terdapat produk lain berupa *recombinant human platelet-derived growth factor* (rhPDGF) yaitu becapremin yang sudah disetujui FDA sebagai *angiogenesis growth factor*, tetapi produk ini sangat mahal dan terdapat label peringatan kotak hitam yang menunjukkan beresiko terkena kanker bila digunakan lebih dari tiga botol (Yuan *et al.*, 2018). Kebanyakan sediaan topikal *wound healing* pada luka masih didominasi oleh salep dan solutio. Meskipun ada banyak terapi topikal dan penutup luka (*wound dressing*) yang tersedia, sangat sedikit yang memiliki data prospektif untuk mendukung efektivitas dalam mempromosikan perbaikan luka kronis sehingga diperlukan suatu strategi pengembangan formulasi dan sistem penghantar bagi zat aktif agar terapi yang efektif untuk luka

kronis dapat tercapai (Piaggese *et al.*, 2010). Pengembangan formulasi berupa sediaan nano gel dapat menjadi inovasi yang tepat digunakan karena bentuk sediaan nano gel memiliki kemampuan penyebaran yang baik pada kulit, memberi efek dingin sehingga lebih nyaman dan memiliki kemampuan pelepasan obat yang baik (Lachman dan Lieberman, 1994). Terlebih basis gel yang hidrofilik berupa hidrogel dapat berperan sebagai *wound dressing* yang dapat melindungi dari infeksi bakteri serta mengontrol penguapan air dan difusi oksigen sehingga dapat menjaga kelembaban pada daerah luka (Sun *et al.*, 2011). Selain itu, bentuk nanopartikel memiliki efek penetrasi lebih baik dan mampu menghantarkan zat aktif lebih efektif sehingga proses *wound healing* dapat diakselerasi. Disamping itu beberapa kandungan bioaktif dari daun binahong dan kayu manis sendiri sudah terbukti memiliki aktivitas yang dapat membantu proses *wound healing* pada luka kronis. Oleh karena itu, inovasi baru sediaan topikal berupa nano gel kombinasi daun binahong dan kayu manis dapat menjadi inovasi baru sediaan gel yang berpotensi meningkatkan proses *wound healing* pada luka kronis.

## 2.5 Potensi bahan alam

Produk perawatan luka kronis mulai berkembang saat ini, terlebih terapi tradisional yang didasarkan pada senyawa alam menjadi alternatif yang menarik di dunia *herbal medicine*. Terapi ini menawarkan solusi alternatif untuk pengobatan luka kronis dan memungkinkan mengatasi beberapa keterbatasan pada produk sintesis yang telah dipasarkan, seperti biaya tinggi, waktu produksi yang lama dan keterbatasan

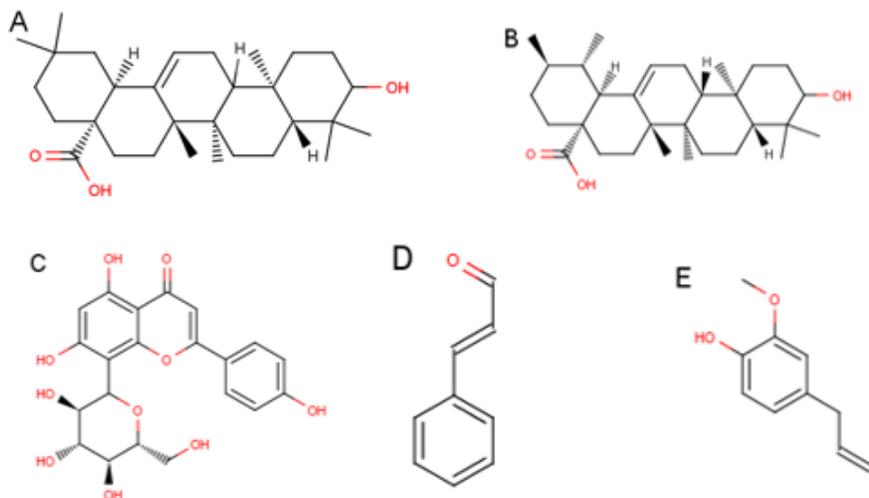
aktivitas sinergis dalam proses *wound healing* (Pereira dan Bartolo, 2016).

Suatu akselerator regenerasi sel sangat dibutuhkan dalam proses *wound healing* terlebih pada luka kronis. Saat terjadi luka kronis, banyak permasalahan yang terjadi berbeda dengan luka biasa yaitu kegagalan proses *wound healing*. Pembentukan lapisan biofilm oleh koloni bakteri dan fungi merupakan salah satunya. Hal tersebut akan menimbulkan bau tidak menyenangkan dan muncul lapisan biasanya berwarna kuning. Selain itu juga, sitokin inflamasi berjumlah banyak di area luka kronis. *Vascular Epidermal growth factor* (VEGF), *transforming growth factor-β* (TGF-β) beserta faktor pertumbuhan lain juga menjadi titik kritis pada luka kronis karena jumlahnya mengalami penurunan. Pembentukan kolagen yang menyiasati maturasi jaringan kulit juga mengalami kegagalan (Bennet dan Gregory, 1993). Beberapa tumbuhan di Indonesia berpotensi sebagai akselerator regenerasi sel dalam *wound healing* pada luka kronis seperti daun binahong dan kayu manis

Penelitian terkait tanaman binahong menunjukkan ekstrak etanol daun binahong dapat

meningkatkan *wound healing* sebesar 100% selama 15 hari dengan konsentrasi 40% lebih bagus daripada povidon iodine sebesar 68,33% pada luka terbuka 2 cm marmut (Miladiyah dan Prabowo, 2012). Pasta daun binahong dapat mengurangi luas area luka sebesar 76,14% lebih tinggi dibandingkan povidon iodine pada insisi punggung tikus (Singh *et al.*, 2011). Penelitian terbaru membuktikan bahwa gel ekstrak etanol daun binahong dengan konsentrasi 30% dapat mengakselerasi *wound healing* sebesar 87,53% pada tikus model ulkus diabetikum selama 19 hari dan lebih baik daripada kontrol positif kloramfenikol (Kintoko *et al.*, 2017).

Salep yang mengandung 3% ekstrak etanol kayu manis 20% dapat menutup luka hingga 2.2 mm selama 14 hari dari 6.91 mm pada hari ke-3 (Farahpour dan Habibi, 2012). Penelitian baru isolat sinamaldehyd dengan dosis 50 mg/kg dari kayu manis mampu mengakselerasi *wound healing* mencapai 107.5% pada mencit *wild-type* selama 12 hari dan mencapai 91.5% pada mencit diabetes selama 16 hari (Yuan *et al.*, 2018).



Gambar 3. Struktur asam oleanik (A), asam urolat(B), 8-glukopiranosil-4',5,7-Trihidroksiflavon (C), sinamaldehyd (D) dan eugenol (E).



Beberapa kandungan bioaktif dari daun binahong dan kayu manis terbukti memiliki aktivitas yang dapat membantu proses *wound healing*. Kandungan dari daun binahong yaitu saponin berupa asam oleanik dan asam ursolat memiliki aktivitas sebagai anti inflamasi dan stimulasi pembentukan kolagen dan flavonoid berupa 8-glukopiranosil-4',5,7 trihidroksiflavon sebagai antioksidan (Djamil *et al.*, 2012). Sedangkan kandungan dari kayu manis yaitu minyak atsiri berupa sinamaldehyd sebagai angiogenesis, antibakteri dan antibiofilm dan eugenol sebagai antifungi (Boonchird dan Flegel, 1982; Firmino *et al.*, 2018; Yuan *et al.*, 2018). Aktivitas bioaktif dari kedua tanaman ini tentu akan memberikan efek sinergis dan mampu mengakselerasi dalam proses *wound healing* pada luka kronis. Struktur bioaktif dari kedua tanaman ini dapat dilihat pada gambar 3.

## **2.6 Desain Nano-Androcerum sebagai akselerator regenerasi sel pada luka kronis**

Nano-Androcerum adalah gagasan dari suatu produk *wound healing* berbentuk gel dengan nano partikel menggunakan kombinasi daun binahong dan kayu manis yang berkhasiat sebagai akselerator regenerasi sel pada luka kronis. Produk ini menjadi solusi alternatif bagi penderita luka kronis, misal ulkus diabetik karena kombinasi bioaktif dari kedua tanaman ini berpotensi mempercepat proses *wound healing* dengan aksi sinergis. Mekanisme ini dimulai dari mengatasi permasalahan utama luka kronis berupa biofilm koloni bakteri dan fungi, mencegah sel nekrosis oleh antioksidan dan mengakselerasi proses

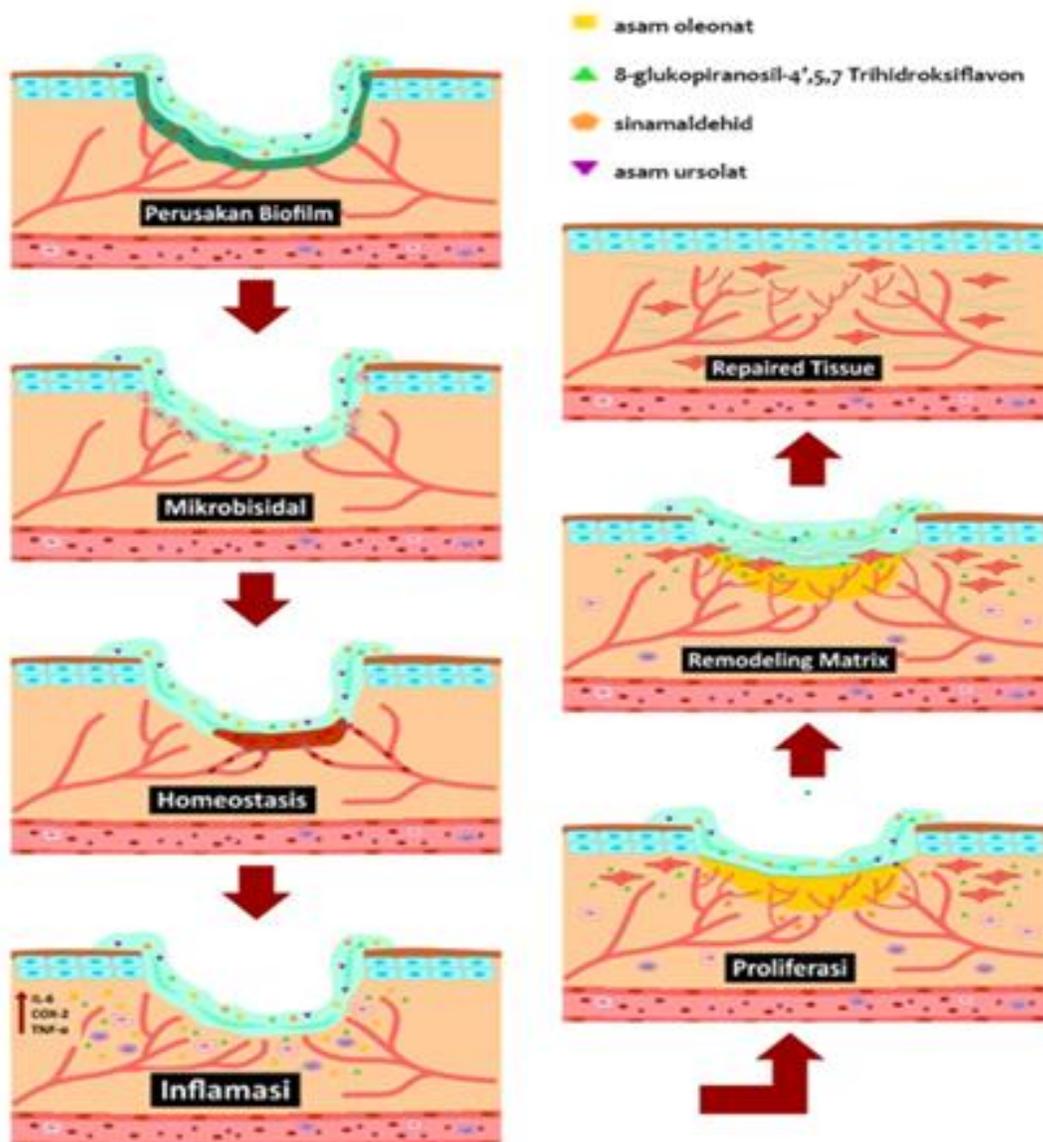
*wound healing* hingga jaringan kulit terbentuk kembali.

Nano gel merupakan suatu sediaan gel yang mengandung nanopartikel. Bentuk sediaan gel dipilih karena mempunyai sifat yang menyejukkan, melembabkan, mudah penggunaannya, mudah berpenetrasi pada kulit sehingga memberikan efek penyembuhan. Gel yang bersifat hidrofilik seperti hidrogel banyak digunakan sebagai basis karena memiliki kemampuan dalam menciptakan kondisi yang lembab pada area luka, menciptakan rasa dingin, mengurangi pembengkakan sekitar luka sehingga akan menurunkan rasa sakit pada sekitar luka dan mempercepat proses penyembuhan luka (Boateng *et al.*, 2008; Leelapornpisid *et al.*, 2014). Selain itu hidrogel juga ideal digunakan sebagai bahan *wound dressing* karena dapat membantu mengabsorpsi jaringan mati, melindungi dari infeksi bakteri, mengontrol penguapan air dan difusi oksigen (Sun *et al.*, 2011). Keuntungan lain seperti penampilan sediaan jernih dan elegan, pada pemakaian di kulit setelah kering meninggalkan film tembus pandang, elastis, pelepasan obat baik dan kemampuan penyebaran baik di kulit (Iachman dan Lieberman, 1994). Nanopartikel disini diindikasikan dengan tipe konsep kapsul dan emulsi berukuran pada level submikron (<1 mikrometer). Alasan pemilihan bentuk nano yaitu untuk meningkatkan luas permukaan kontak sehingga penghantaran bioaktif menjadi lebih cepat dan mudah. Ukuran partikel yang semakin mengecil diharapkan mampu meningkatkan luas kontak partikel dengan membran dan

mempermudah partikel masuk menembus membran (Thassu *et al.*, 2007).

Penggunaan Nano-Androcerum langsung diaplikasikan pada daerah luka kronis. Hidrogel disini akan berperan sebagai *wound dressing* selama aktivitas senyawa dari daun binahong dan kayu manis bekerja. Mekanisme akselerator

regenerasi sel dari Nano-Androcerum dimulai dari proses perusakan biofilm bakteri dan fungi yang berada di luka kronis, mikrobisidal, terjadi homeostasis dan dilanjutkan ke proses *wound healing* serta perlindungan dari antioksidan seperti yang tertera pada gambar 4. Proses *wound healing* terdiri atas tiga fase utama yaitu inflamasi, proliferasi dan maturasi atau *remodelling matrix*



Gambar 4. Mekanisme aksi Nano-androcerum



Tahap awal sinamaldehyd sebagai agen antibiofilm akan merusak lapisan yang diatur oleh mikroba terutama patogen *methicilin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) dan *Pseudomonas aeruginosa* berbentuk matriks polimer ekstraseluler yang tersusun dari protein, lemak dan asam nukleat menempel pada permukaan luka kronis (Firmino *et al.*, 2018). Biofilm ini merupakan suatu proteksi bagi koloni bakteri dan fungi berbentuk gel sehingga menyebabkan pemberian senyawa antibiotik menjadi resisten. Proses dehidrasi pada matriks polimer ekstraseluler oleh sinamaldehyd menuntun kerusakan matriks tersebut dan tentunya menghancurkan lapisan biofilm (Jia *et al.*, 2010). Setelah biofilm mikroba dirusak, sinamaldehyd dan eugenol akan beraksi sebagai antimikroba. Sinamaldehyd terbukti beraktivitas mikrobisidal pada beberapa jenis bakteri yaitu *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pyogenes*, *P. aeruginosa*, dan *E. coli* (Firminno *et al.*, 2018). Sedangkan Eugenol memiliki aktivitas antifungi pada *Candida albicans* (Boonchird dan Flegel, 1982). Mikroba yang telah dibunuh oleh bioaktif ini akan memperkecil kemungkinan kegagalan proses *wound healing* pada luka kronis. Selanjutnya terjadi proses pembekuan pembuluh darah mengaktifkan protrombin menjadi trombosit. Trombosit akan mengaktifkan fibrinogen menjadi fibrin yang akan mengikat trombosit satu dengan yang lain mencegah pendarahan. Proses ini terjadi hingga 60 menit (Rasche, 2001). Aktivitas dari 8-glukopiranosil-4',5,7 Trihidroksiflavin mencegah dan menjaga daerah luka dari kerusakan akibat radikal bebas dan menghambat pertumbuhan bakteri patogen pada luka sehingga sel-sel tidak mati (Hanafiah *et al.*, 2017). Kemudian, proses *wound healing* dimulai dari tahap pertama yaitu

inflamasi yang berlangsung selama 2-6 hari secara normal. Degranulasi platelet melepaskan beberapa kemotaktik bagi sel imun neutrofil dan makrofag seperti PDGF, IGF-1, EGF dan TGF- $\beta$ . Pada kondisi luka kronis, IL-6, TNF- $\alpha$  dan COX-2 berjumlah meningkat (Bennet dan Sehultz, 1993). Asam oleanik akan berinteraksi pada reseptor COX-2 bersaing dengan asam arakidonat. Selain itu, asam oleanik juga dapat menempel pada protein surface pada sel imun dan beraktivitas menurunkan jumlah IL-6 dan TNF- $\alpha$  sehingga dapat menurunkan ambang nyeri. Selanjutnya sel imun ini akan menuju ke lokasi luka dan mensintesis *growth factor* berupa TGF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , bFGF, HB-EGF, tetapi pada luka kronis diperlukan jumlah *growth factor* banyak untuk memberikan sinyal-sinyal terhadap sel epitelial, sel endotelial vaskular, keratinosit dan fibroblas pada tahap selanjutnya. Selain itu juga, saponin dari daun binahong akan meningkatkan aktivitas TGF- $\beta$ 1 yaitu merekrut sel neutrofil dan makrofag menuju ke lokasi luka sehingga dapat mengakselerasi fase inflamasi (Singh *et al.*, 2011). Dalam fase kedua, tahap proliferasi menjadi titik krusial dimana pada luka kronis dibutuhkan banyak sinyal faktor pertumbuhan untuk memicu regenerasi sel-sel seperti fibroblas, sel epitelial, sel endotelial vaskular dan keratinosit. Pasalnya, jaringan yang rusak pada luka kronis sangat parah, bahkan hampir mencapai ke tulang. Dalam tahap ini, Sinamaldehyd mampu mempromosikan angiogenesis via *up-regulation* melalui sinyal PI3K dan MAPK pada lokasi luka kronis. Sinyal tersebut merupakan tahap pengenalan terhadap proliferasi sel dan menstimulasi angiogenesis. Angiogenesis merupakan step penting dalam *wound healing* yang dapat meregenerasi pembuluh darah dan

memungkinkan suplai oksigen dan nutrisi lain yang dibutuhkan untuk perbaikan sel, regenerasi sel dan pertumbuhan pembuluh darah menuju tempat luka. Selain itu juga sinamaldehid meningkatkan ekspresi *vascular endothelial growth factor* (VEGF) sehingga dapat meningkatkan jumlah sel endotelial yang membantu regenerasi pembuluh darah (Yuan *et al.*, 2018). Fase terakhir merupakan tahap maturasi atau *remodelling matrix*. Asam ursolat berefek pada aktivasi dan sintesis *transforming growth factor-β1* (TGF-β1) dan memodifikasi reseptor TGF-β1 dan TGF-β2 pada fibroblast. Aktivasi tersebut merupakan sinyal esensial pada pembentukan matriks kolagen dalam tahap *remodelling matrix* (Hanafiah *et al.*, 2017). Kolagen akan menutup lapisan epidermis kulit sehingga kulit menjadi normal kembali.

Proses normal *wound healing* memakan waktu beberapa minggu hingga jaringan kulit menjadi normal. Akan tetapi, luka kronis justru membutuhkan waktu yang lebih lama, bahkan lebih dari tiga bulan. Nano-Androcerum memiliki bioaktif yang berperan penting dalam proses *wound healing* dan berbentuk nano gel diharapkan dapat mengakselerasi regenerasi sel pada luka kronis kurang dari 15 hari berdasarkan beberapa hasil penelitian. Namun, hal ini perlu dilakukan uji preklinis dan klinis lebih lanjut.

## 2.7 Formulasi Nano-Androcerum

### 1. Ekstraksi daun Binahong

50 gram daun kering binahong diserbuk haluskan dan dimaserasi dengan etanol 70% sebanyak 200 ml selama 90 menit, pada suhu 50°C dan diaduk pada 200 rpm. Hasil maserasi disaring dan dipekatkan sehingga konsentrasi

ekstrak pekatnya yaitu 25% menggunakan *rotary evaporator* (Yuliani *et al.*, 2012).

### 2. Destilasi Kayu Manis

Dua batang kayu manis kering (kira-kira 5,5 g) dihaluskan dan dimasukkan ke dalam labu alas bulat berleher dua ukuran 100 ml, lalu ditambah air 40 ml dan didestilasi. Setelah sekitar 20 ml destilat terkumpul, 20 ml air ditambahkan melalui *dropping funnel*. 20 ml destilat lebih lanjut dikumpulkan kemudian dihentikan proses destilasi. Kedua hasil destilat dicampur ke dalam corong pisah dan diekstraksi dengan dietil eter 20 ml sebanyak dua kali. Fase dietil eter yang ada di lapisan bawah diambil dan ditambahkan magnesium sulfat anhidrat kemudian destilat didekantasi dengan hati-hati. Eter diuapkan menggunakan *rotary evaporator* dan minyak atsiri kayu manis dikumpulkan. Pemilihan metode destilasi lebih dipilih dibandingkan isolasi karena lebih *cost-effective* dan terlebih destilat kayu manis mengandung sinamaldehid dalam jumlah cukup tinggi sebesar 68,73% (Firmino *et al.*, 2010).

### 3. Pembuatan nanopartikel ekstrak daun Binahong dan destilat Kayu Manis

Pembuatan nanoenkapsulasi dari ekstrak daun binahong dan destilat kayu manis dilakukan secara terpisah. Untuk destilat kayu manis, pembentukan nanopartikel menggunakan metode emulsifikasi spontan. Nanoemulsi minyak dalam air diformulasikan menggunakan minyak kayu manis 5%, surfaktan nonionik Tween 80 dan air. Formula nanoemulsi ditunjukkan pada tabel 1. Awalnya emulsi dibuat dengan menambahkan air ke fase organik yang mengandung destilat kayu manis dan Tween 80 dalam rasio 1:1 (v/v) sambil diaduk dengan *magnetic stirrer* pada 400 rpm. Kemudian



emulsifikasi ultrasonic dilakukan menggunakan *Sonicator* 20 kHz dengan output daya maksimal sebesar 750 W. *Sonicator* ini akan menghasilkan *disruptive forces* yang mengurangi ukuran diameter droplet emulsi menjadi nanoemulsi (Lertsutthiwong *et al.*, 2008). Preparasi nanoenkapsulasi kitosan ekstrak daun binahong dilakukan dengan cara melarutkan 200 mg kitosan ke dalam 100 ml larutan asam asetat 1% dengan menggunakan *magnetic stirrer*. Asam asetat 1% memberikan suasana asam dengan pH sekitar 4 sehingga kitosan mudah terbentuk kation sehingga akan membentuk ikatan silang dengan tripolifosfat sebagai crosslinker. Kemudian, 2 g ekstrak daun binahong dilarutkan dalam larutan kitosan 100 ml dengan *magnetic stirrer*. Setelah itu, larutan natrium tripolifosfat 1% dituangkan secara bertahap disertai pengadukan 5000 rpm menggunakan homogenizer selama 30 menit sehingga terbentuk suspensi nanoenkapsulasi bioaktif daun binahong. Natrium tripolifosfat ini akan membentuk *crosslinker* kitosan (Rismana *et al.*, 2014). Kitosan merupakan polimer kation alami yang cukup populer digunakan dalam sistem nanopartikel. Salah satu cara aplikasi kitosan ini adalah dengan cara enkapsulasi dengan keuntungan yaitu dapat berfungsi sebagai proteksi bahan aktif terhadap lingkungan di sekitar target, menjaga bahan aktif selama pemrosesan dan dapat mengontrol pelepasan bahan aktif. Penambahan kitosan 1% terbukti dapat mengakselerasi pelepasan bioaktif (Meler *et al.*, 2013).

#### 4. Formulasi sediaan nano gel

Ekstrak daun binahong dan destilat kayu manis yang telah dibuat nanopartikel diformulasikan menjadi sediaan hidrogel. Hidrogel mampu menciptakan kondisi yang lembab pada

area luka sehingga akan menciptakan rasa dingin yang dapat mengurangi pembengkakan pada sekitar luka dan mempercepat proses *wound healing* serta menurunkan rasa sakit pada sekitar luka dapat meningkatkan kenyamanan pasien (Boateng *et al.*, 2008). Basis yang digunakan dalam membuat hidrogel adalah karbopol 940, gelatin dan CMC sebagai *gelling agent*. Kombinasi tiga *gelling agent* tersebut terbukti efektif dan menghasilkan sediaan yang baik (Edy *et al.*, 2016). Proses pembuatan hidrogel diawali dengan pengembangan setiap basis hidrogel dalam 20 ml aquades selama 24 jam. Karbopol, gelatin dan CMC (massa 1) dimasukkan secara perlahan ke dalam gelas Beker sambil diaduk dengan *mixer*. Dalam keadaan terus diaduk, dimasukkan gliserol dan propilenglikol secara perlahan hingga homogen. Propilen glikol tersebut berfungsi sebagai agen surfaktann dan Gliserol berfungsi sebagai co-surfaktan yang mampu mengurangi tegangan permukaan dan meningkatkan fleksibilitas gel. Propilen glikol dan gliserol dipilih sebagai agen tersebut karena memiliki toleransi terhadap kulit, tidak mengiritasi, dan toksisitas yang rendah dibandingkan dengan alkohol. Trietanolamin dimasukkan secara perlahan sambil terus diaduk dan dilakukan pengukuran pH. Penambahan trietanolamin berfungsi sebagai buffer pH. pH gel yang baik berkisar 7 karena cocok dengan kulit dan tidak mengiritasi. Dimasukkan air secara perlahan sambil terus diaduk dan ditimbang hingga bobot campuran mendekati 95 g. Gelas Beker ditutup menggunakan alumunium foil dan disterilisasi menggunakan autoklaf pada suhu 121°C selama 15 menit (Edy *et al.*, 2016). Massa 2 berupa nanoenkapsulasi ekstrak daun binahong yang telah dipreparasi

sebelumnya. Massa 3 berupa nanoemulsi yang telah dipreparasi sebelumnya. Pembuatan hidrogel dengan bahan aktif dari ekstrak etanol daun binahong dan destilat kayu manis dilakukan dengan mencampurkan massa 2 dan massa 3 ke dalam massa 1 di dalam ruangan steril (Edy *et al.*, 2016). Setelah pembuatan sediaan selesai, dilakukan uji kontrol kualitas terhadap produk Nano-Androcerum meliputi uji organoleptis (warna,

aroma, dan bentuk), pengamatan stabilitas, pH, homogenitas, penentuan viskositas, dan uji daya sebar serta penentuan ukuran partikel. Pengujian kadar 8-glukopiranosil-4',5,7 Trihidroksiflavin, asam oleanik, asam urolat, sinamaldehyd dan eugenol dapat dilakukan secara kromatografi lapis tipis-densitometri, HPLC, spektrofotometri UV-Vis dan spektrofotometri IR.

**Tabel 1.** Formula Nano-Androcerum

Bahan Hidrogel	Formula 1 (%)	Formula 2 (%)	Formula 3 (%)
Karbopol 940	0,834	0,834	1,084
Gelatin	0,417	0,767	0,417
CMC	0,600	0,300	0,300
Propilen glikol	2	2	2
Tri etanolamin	3	3	3
Gliserol	12,5	12,5	12,5
Nanoenkapsulasi ekstrak daun binahong	5	5	5
Nanoemulsi destilat kayu manis	5	5	5
Aquadest ad to	100		
<b>Bahan nanoekstrak daun binahong</b>	<b>Formula</b>		
Ekstrak etanolik daun binahong	5 g		
Kitosan	200 mg		
Asam asetat 1%	100 ml		
Natrium Tripolipospat 1%	40 ml		
<b>Bahan nanoemulsi destilat kayu manis</b>	<b>Formula (%)</b>		
Destilat minyak kayu manis	5		
Tween 80	5		
Aquadest ad to	100		

### 3. SIMPULAN

Nano-Androcerum merupakan gagasan dari suatu produk *wound healing* berbentuk gel dengan nanopartikel menggunakan kombinasi daun binahong dan kayu manis dan dapat berpotensi sebagai akselerator regenerasi sel pada luka kronis. Formula yang dapat digunakan dalam membuat produk nano hidrogel ini dengan

menggunakan kombinasi tiga basis gel (karbopol 940, CMC dan gelatin), agen surfaktan (propilen glikol), buffer agen (tri etanolamin), agen *co-surfactant* (gliserol), zat aktif (nanoenkapsulasi ekstrak daun binahong dan nanoemulsi minyak atsiri kayu manis) dan akuades. Gagasan ini diharapkan dapat diimplementasikan sehingga memberikan solusi alternatif dan dapat



meningkatkan kualitas hidup bagi penderita luka kronis.

## DAFTAR PUSTAKA

Abdullah, Mikrajuddin, Yudistira Virgus, Nirmin & Khairurrijal. (2008) Review: Sintesis Nanomaterial. *Jurnal Nanosains dan Nanoteknologi*, 1(2), 33-57.

Bennet, Neil T. & Gregory S. Schultz. (1993). Growth Factors and Wound Healing: Part II. Role in Normal and Chronic Wound Healing. *The American Journal of Surgery*, 166, 74-81.

Boateng, J. S., Matthews, K. H., Stevens, H. N. E., & Eccleston G. M. (2008). Wound Healing Dressings and Drug Delivery Systems: A Review. *Journal of Pharmaceutica Sciences*, 97, 2892–2923.

Boonchird, C. & T. W. Flegel. (1982). In vitro antifungal activity of eugenol and vanillin against *Candida albicans* and *Cryptococcus neoformans*. *Canadian Journal Microbiology*, 28(11), 1235-1241.

BPOM. (2008). *Informatorium Obat Nasional Indonesia*. Jakarta: Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia.

Brownrigg J. R, Apelqvist J., Bakker K., Schaper N. C., & Hinchliffe R. J. (2013) Evidence-based management of PAD & the diabetic foot. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 45, 673–681.

Carville, K. (1998). *Wound Care: Manual*. 3rd Edition. Australia: St. Osborn Park.

Djamil, Ratna, Wahyudi P. S., Wahono S. & M. Hanafi. (2012) Antioxidant Activity of Flavonoid from *Anredera cordifolia* (Ten) Steenis Leaves. *International Research Journal of Pharmacy*, 3(9), 241-243.

Edy, Hosea Jaya, Marchaban, Subagus Wahyuono, & Agung Endro Nugroho.(2016). Formulasi dan Uji Sterilitas Hidrogel Herbal Ekstrak Etanol Daun *Targetes erecta* L.. *Jurnal Ilmiah Farmasi*, 5, 2302 - 2493.

Eming, Sabine A., Paul Martin & Marjana Tomic-Canic. (2014). Wound Repair and Regeneration: Mechanisms, Signaling, and Translation. *Sci. Transl. Med*, 6(265), 1-36.

Farahpour M. R. & M. Habibi. (2012). Evaluation of The Wound Healing Activity of An Ethanolic Extract of Ceylon Cinnamon in Mice. *Veterinarni Medicina*, 57, 1-5.

Firmino, Diego F., Theodora T. A. Cavalcante, Geovany A. Gomes, Nairley C. S. Firmino, Lucas D. Rosa, Mario G. de Carvalho, & Francisco E. A. Catunda Jr. (2018) Antibacterial and Antibiofilm Activities of Cinnamomum Sp. Essential Oil and Cinnamaldehyde: Antimicrobial Activities. *Scientific World Journal*, 2018, 1-9.

Frykberg, Robert G. & Jaminelli Banks. (2015). Challenges in the Treatment of Chronic Wounds. *Adv. Wound Care*, 4(9), 560-582.

Han, George dan Roger Ceilley. (2017). Chronic Wound Healing: A Review of Current Management and Treatments. *Advance in Therapy*, 34(3), 599–610.

- Hanafiah, Olivia A., Marline Nainggolan, Diana S. Hanafiah, Endang Syamsudin, Eva S. Bayu, Trimurni Abidin & Syafrudin Ilyas. (2017). Quantity Differences of Secondary Metabolites (Saponins, Tannins, and Flavonoids) from Binahong Plant Extract (*Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis) Treated and Untreated with Colchicines that Play a Role in Wound Healing. *World Journal of Dentistry*, 8(4), 296-299.
- Heyne, K. (1978) Tumbuhan Berguna Indonesia. Edisi 2. Jakarta: Yayasan Sarana Wana Jaya.
- Jia, P., Y. J. Xue, X. J. Duan dan S. H. Shao, 2010, Effect of Cinnamaldehyde on Biofilm Formation and sarA Expression by Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Applied Microbiology*, 53, 409–416.
- Kabanov, Alexander V. & Serguel V. Vinogradov. (2009). Nanogels as Pharmaceutical Carriers: Finite Networks of Infinite Capabilities. *Angewandte Chemie International Edition in English*, 48(30), 5418–5429.
- Kaplan, N. E. & Hentz V. R. *Emergency Management of Skin and Soft Tissue Wounds, An Illustrated Guide*. Boston: Little Brown, 1992.
- Kintoko, Hanifah K., Trie Y. E., Ersi A. I., Teguh A.P., Puspawan H., Citra A., & Nurkhasanah. (2017). Pengaruh Kondisi Diabetes pada Pemberian Topikal Fraksi Daun Binahong dalam Proses Penyembuhan Luka. *Trad. Med. J.*, 22(2), 103-110.
- Korani, Mitra, Elham Ghazizadeh, Shahla Korani, Zahra Hami & Afshin Mohammadi Bardbori. (2015). Effects of silver nanoparticles on human health. *European Journal of Nanomedicine*, 7(1), 51-62.
- Kusmana, C. dan Hikmat, A. (2015). Keanekaragaman Hayati Flora di Indonesia. *Journal of Natural Resources and Environmental Management*. 5(2):187.
- Lachman, L., & Lieberman, H. A.. (1994). *Teori dan Praktek Farmasi Industri*. Edisi Kedua. Jakarta: UI Press.
- Leelapornpisid, P., Kiattisin, K., Jantrawut, P., & Phrutivorapongkul, A. (2014). Nanoemulsion Loaded with Marigold Flower Extract (tagetes *Erecta* Linn) in Gel Preparation as Anti-Wrinkles Cosmeceutical. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 6, 231–236.
- Lertsutthiwong, Pranee, Pornchai Rojsitthisak, & Ubonthip Nimmannit. (2008). Preparation of turmeric oil-loaded chitosan-alginate biopolymeric nanocapsules. *Materials Science and Engineering*, C29 (2009), 856–860.
- Maryunani, A. (2015). *Perawatan Luka Modern (Modern Woundcare)*. Jakarta: IN MEDIA.
- Meler, Jan, Maria Szczesniak, Bozena Grimling & Janusz Pluta, 2013, APplication of Chitosan in The Formulation if Hydrogel Applied on Skin. *Progress on Chemistry and Application of Chitin*, 18, 181-186.



- Miladiyah, Isnatin & Bayu Rizky Prabowo. (2012). Ethanol Extract of *Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis Leaves Improved Wound Healing in Guinea Pigs). *Universa Medicina*, 31(1), 4-11.
- Morris, P. J. & R. A. Malt. (1990). *Oxford Textbook of Surgery*. New York: Oxford University Press,.
- Paju, N. (2013) Uji Efektivitas Ekstrak Daun Binahong (*Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis) pada Kelinci (*Oryctolagus cuniculus*) yang Terinfeksi Bakteri *Staphylococcus aureus*. *Jurnal Ilmiah Farmasi UNSRAT*, 2(1), 53.
- Pereira, Ruben F. & Paulo J. Bartolo. (2016). Traditional Therapies for Skin Wound Healing. *Advances in Wound Care*, 5(5), 208-229.
- Piaggese, A., Goretti C., Mazzurco S., Tascini C., Leonildi A., Rizzo L., Tedeschi A., Gemignani G., Menichetti F. & Del Prato S. (2010). A Randomized Controlled Trial to Examine The Efficacy and Safety of A New Super-oxidized Solution for the Management of Wide Postsurgical Lesions of the Diabetic foot. *Journal Lower Extreme Wounds*, 9(1), 10-5.
- Rachmawati, S. (2008). Studi Makroskopik Dan Skrining Fitokimia Daun *Anredera Cordifolia* (Ten) Steenis. Surabaya: Universitas Airlangga (thesis).
- Rasche, H. (2001). Haemostasis and Thrombosis: An Overview. *European Heart Journal Supplements*, 3 (Supplement Q), Q3–Q7.
- Rismana, E., Kusumaningrum, S., Bunga, O., Nizar, & Marhamah. (2014). Pengujian Aktivitas Antiacne Nanopartikel Kitosan-Ekstrak Kulit Buah Manggis (*Garcinia mangostana*). *Media Litbangkes*, 24(1), 19-27.
- Riyanto B. (2007) *Infeksi pada Kaki Diabetik*. Semarang: Badan Penerbit Universitas Diponegoro.
- Rochani, N. (2009). Uji Aktivitas Antijamur ekstrak daun binahong (*Andredera*). Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Surakarta, Surakarta.
- Rohmah, M. (2010) Aktivitas Antioksidan Pada Campuran Kopi Robusta (*Coffea canephora*) dengan Kayu Manis (*Cinnamomun burmanii*). *Jurnal Teknologi Pertanian*, 6(2), 50-54.
- Rusli, S. & Abdullah A. (1988). *Prospek Pengembangan Kayu Manis di Indonesia*. Bandung: Jurnal Litbang Pertanian.
- Singh, Gurwinder Kaur a/p Gurcharan, Novi Vichyani Utami, & Hermin Aminah Usman (2011). Effect of Topical Application of Binahong [*Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis] Leaf Paste in Wound Healing Process in Mice. *Althea Medical Journal*, 1(1), 6-11.
- Sun, G., Xianjie Z., Yu I S., Raul S., Laura D., Karen F., Maura R., Charles S., John H., & Sharon G. (2011). Dextran hydrogel scaffold enhance angiogenic responses and promote complete skin regeneration during

burn wound healing. *Proceedings of the National Academy of Science*, 108(52), 20976-20981.

Thassu, Deepak, Yashwant Vishnupant Pathak & Michel Deleers. (2007). *Nanoparticulate Drug Delivery Systems*. Edisi ke-2. New York: Informa Healthcare.

Wagner, H., Blatt S. & E. M. Zaganiski. (1996), *Plant and Drug Analysis*. 2nd Edition. Berlin: Springer Verlag.

Yuan, Xing, Lin Han, Peng Fu, Huawu Zeng, Chao Lv, Wanlin Chang, R. Scott Runyon,

Momoko Ishii, Liwen Han, Kechun Liu, Taiping Fan, Weidong Zhang & Runhui Liu. (2018). Cinnamaldehyde Accelerates Wound Healing by Promoting Angiogenesis via Up-regulation of PI3K and MAPK Signaling Pathways. *Lab. Invest.*, 98(6), 783-798.

Yuliani, Sri Hartati, Achmad Fudholi, Suwijoyo Pramono & Marchaban. (2012). Physical Properties of Wound Healing Gel of Ethanolic Extract Of Binahong (*Anredera cordifolia* (Ten) Steenis) During Storage. *Indonesian Journal Pharmacy*, 23(4), 203-208.

