

**PENGARUH PEMBERIAN DAUN MIMBA (*Azadirachta indica* Juss.)
TUMBUK TERHADAP Pengerutan LUKA IKAN ZEBRA**

SKRIPSI

Oleh:

NICHA ULFI NOVIANTY

NPM. 21701061034



JURUSAN BIOLOGI

FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM

UNIVERSITAS ISLAM MALANG

2021

**PENGARUH PEMBERIAN DAUN MIMBA (*Azadirachta indica* Juss.)
TUMBUK TERHADAP Pengerutan Luka Ikan ZEBRA**

**Diajukan Untuk Memenuhi Persyaratan Memperoleh Gelar Sarjana Strata 1
(S-1) Jurusan Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Islam Malang**

Oleh:

NICHA ULFI NOVIANTY

NPM. 21701061034



**JURUSAN BIOLOGI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS ISLAM MALANG**

2021

ABSTRAK

Nicha Ulfi Novianty (NPM. 21701061034) Pengaruh Pemberian Daun Mimba (*Azadirachta indica* Juss.) Tumbuk Terhadap Pengerutan Luka Ikan Zebra.

Pembimbing (1): Dr Nour Athiroh A.S. S.Si., M. Kes.

Pembimbing (2): Dr. Dra. Ari Hayati, M.P.

Mimba (*Azadirachta indica* Juss.) adalah tanaman yang termasuk dalam Suku Meliaceae. Daun mimba mengandung senyawa aktif dan berpotensi sebagai tumbuhan obat. Namun, daun mimba belum dimanfaatkan untuk mendukung kesehatan biota laut (ikan). Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh pemberian daun mimba tumbuk (DMT) terhadap pengerutan luka pada ikan zebra. Penelitian ini bersifat eksperimental laboratorik sungguhan, menggunakan Rancangan Acak Lengkap (RAL) dengan 4 perlakuan dan 7 ulangan. Ikan zebra sebanyak 28 ekor dibagi dalam 4 kelompok dan dilukai gurat sisinya sepanjang 0,3 cm. Kelompok 1 sebagai kontrol (tanpa DMT), kelompok 2, 3 dan 4 sebagai perlakuan dengan konsentrasi DMT 1 gram (10%), 2 gram (20%) dan 3 gram (30%). Data dianalisis menggunakan uji *Analisis Of Varians* (ANOVA) dengan tingkat kepercayaan 95%. Hasil berbeda nyata ($p < 0.05$) dilanjutkan dengan uji lanjut *Tukey post hoc test*. Berdasarkan hasil uji ANOVA didapatkan nilai $p < 0.001$ menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$) antara kontrol dan perlakuan. Kelompok kontrol berbeda signifikan dengan kelompok P1, P2 dan P3. Pemberian DMT terbukti berpengaruh nyata terhadap pengerutan luka ikan zebra. Pemberian DMT terbukti berpengaruh dalam meningkatkan pengerutan luka ikan zebra, yaitu mencapai 0,2 cm pada konsentrasi DMT 30% (3 gram). Pengerutan luka terpanjang 0,2 cm terjadi pada kelompok P3 (DMT 3 gram). Pengerutan luka pada ikan zebra terjadi karena adanya senyawa saponin dan tanin yang berfungsi sebagai senyawa antibakteri, antiinflamasi dan astringen pada tahap proliferasi fase penyembuhan luka.

Kata Kunci : *Pengerutan luka; Ikan zebra; Daun mimba*

ABSTRAK

Nicha Ulfi Novianty (NPM. 21701061034). The Effect off Giving Crushed Neem Leaves (*Azadirachta indica* Juss.) On The Wound Shrinkage in Zebrafish.

Pembimbing (1): Dr. Nour Athiroh A.S. S.Si., M. Kes.

Pembimbing (2): Dr. Dra. Ari Hayati, M.P.

*Neem (*Azadirachta indica* Juss.) Is a plant belonging to the Meliaceae family. Neem leaves contain active compounds and have potential as medicinal plants. However, neem leaves have not been used to support the health of marine biota (fish). This research was conducted to determine the effect of giving crushed neem leaves (DMT) on wound shrinkage in zebrafish. This research was a real laboratory experimental study, using a completely randomized design (CRD) with 4 treatments and 7 replications. 28 zebrafish were divided into 4 groups and injured 0.3 cm in length. Group 1 as a control (without DMT), groups 2, 3 and 4 as treatment with DMT concentrations of 1 gram (10%), 2 grams (20%) and 3 grams (30%). Data were analyzed using the Analysis Of Variance (ANOVA) test with a confidence level of 95%. The results were significantly different ($p < 0.05$) followed by further Tukey post hoc test. Based on the results of the ANOVA test, it was found that p value < 0.001 indicated that there was a significant difference ($p < 0.05$) between the control and treatment. The control group was significantly different from the P1, P2 and P3 groups. The provision of DMT was proven to have a significant effect on the shrinkage of zebrafish wounds. Giving DMT was proven to have an effect in increasing zebrafish wound shrinkage, which reached 0.2 cm at a DMT concentration of 30% (3 grams). The longest wound shrinkage of 0.2 cm occurred in the P3 group (DMT 3 grams). Wound shrinkage in zebrafish occurs due to the presence of saponin and tannin compounds which function as antibacterial, anti-inflammatory and astringent compounds in the proliferation stage of the wound healing phase.*

Keywords: Wound shrinkage, Zebrafish; Neem leaves

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Indonesia merupakan negara megabiodiversitas dengan sumber daya alam hayati yang melimpah, meliputi macam-macam jenis tumbuhan, hewan maupun sumber daya alam yang lain. Banyak tumbuhan yang berpotensi sebagai bahan obat, lebih dari 1.000 jenis tumbuhan yang dimiliki Indonesia dapat digunakan sebagai obat, namun hanya sekitar 300 jenis saja yang telah dimanfaatkan untuk pengobatan tradisional (Takoy *et al.*, 2013). Antara lain, pengetahuan lokal potensi tanaman katuk Di Jawa Timur yang digunakan untuk meredakan panas dan batuk (Hayati *et al.*, 2016). Hal ini turut mengembangkan penerapan konsep kembali ke alam atau *back to nature concept*. Kebanyakan dari tumbuhan-tumbuhan ini digunakan sebagai obat penunjang di luar medis (Kusumaputri *dkk*, 2016). Seperti dalam penelitian Baidarus *dkk* (2019), menunjukkan adanya potensi mimba (*Azadirachta Indica* Juss.) sebagai tumbuhan obat Di Desa Bangsring, Wongsorejo, Banyuwangi, yaitu untuk mengobati kencing manis dan gatal-gatal. Namun, menurut Athiroh *dkk* (2020), pemanfaatan tumbuhan mimba sebagai obat tradisional penyembuhan luka pada biota akuatik, seperti ikan Di Bangsring Underwater belum dilakukan oleh masyarakat setempat.

Mimba (*Azadirachta indica* Juss) termasuk salah satu tumbuhan dengan nilai ekonomis tinggi sebab dapat digunakan sebagai bahan obat-obatan untuk kesehatan maupun pertanian (Susila *et al*, 2014). Mimba (*Azadirachta indica* Juss.) atau yang biasanya disebut neem adalah tumbuhan hijau asli India (Hashmat, *et al.*, 2012). Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan oleh Irshad (2011) menunjukkan hasil bahwa mimba memiliki kandungan alkaloid, flavonoid, triterpenoid, *phenolic compound*, karotenoid, steroid dan keton, serta pada kulitnya terkandung senyawa saponin. Selain itu, pada daun Mimba juga terdapat zat flavonoid dan tanin (Hutapea, 1993; Athiroh *dkk.*, 2019).

Tanamaan mimba merupakan salah satu makhluk Allah yang dapat dimanfaatkan oleh manusia jika manusia itu berfikir. Allah berfirman dalam Al-Qur'an Surat Luqman ayat 10 yang berbunyi :

“Dia menciptakan langit tanpa tiang yang kamu melihatnya dan Dia meletakkan gunung-gunung (di permukaan) bumi supaya bumi itu tidak menggoyangkan kamu; dan memperkembangbiakkan padanya segala macam jenis binatang dan kami turunkan air hujan dari langit, lalu kami tumbuhkan padanya segala macam tumbuh-tumbuhan yang baik” (QS. Luqman:10). Salah satu hasil yang diharapkan dari tanaman adalah pemanfaatannya yang dapat digunakan sebagai obat. Sebagaimana dalam penelitian ini yaitu menggunakan tanaman mimba sebagai subjek penelitian untuk mencari potensi pemanfaatannya sebagai obat luka ikan.

Berdasarkan penelitian daun mimba (*Azadirachta indica* Juss.) memiliki potensi sebagai antibakterial, antifungal, antiinflamasi, dan antioksidan. Daun mimba (*Azadirachta indica* Juss.) diketahui juga lebih dari 4000 tahun telah digunakan dalam pengobatan Ayurvedic dan mempunyai kandungan flavonoid, paraisin, alkaloid, tannin dan saponin serta komponen-komponen minyak atsiri yang mengandung senyawa sulfid (Pandey *et al*, 2014). Daun Mimba juga dapat digunakan sebagai antimikroba jahat yang mencegah atau meperlambat pertumbuhan mikroba tersebut. Kandungan yang ada di daun Mimba mengandung senyawa bioaktif berupa alkaloid, steroid, dan flavonoid, serta tannin yang dapat menghambat pertumbuhan bakteri *Salmonella* dan *Escherichia coli* (Biswas *dkk*, 2002).

Pada biji dan daun tanaman mimba (*Azadirachta indica* Juss.) mengandung beberapa komponen bioaktif hasil produksi metabolit sekunder seperti meliantriol, azadirachtin, flavonoid, saponin, tanin, salanin, nimbin dan nimbidin yang diduga sangat bermanfaat, baik dalam bidang farmasi (kosmetik dan obat-obatan) maupun pertanian (pupuk dan pestisida) (Pandey *et al.*, 2014). Pada bidang kesehatan dan farmasi, mimba dapat digunakan sebagai bahan antiinflamasi, antiartritik, hipoglikemik, antipiretik, diuretik, antigastric ulcer, antifungi, atibakteri, spemisidal, antimalaria, antitumor, immunomodulatory, hepatoprotektif dan antioksidan (Bhowmik *et al.*, 2010; Athiroh *dkk*, 2019). Berdasarkan hasil penelitian, ekstrak

daun mimba terbeukti mampu mepercepat pnyembuhan luka pada mencit *Swiss Webster* jantan (Mustamu *et al.*, 2016).

Menurut Sjamsuhidajat (2005), luka merupakan hilangnya atau rusaknya sebagian jaringan tubuh ataupun rusaknya kesatuan/komponen jaringan dan secara spesifik terdapat substansi jaringan yang rusak atau hilang. Luka lecet (ekskoriasi) dan luka iris (skisum) merupakan luka yang mengenai jaringan kulit dan paling sering terjadi dalam kehidupan sehari-hari. Luka biasanya terjadi pada permukaan tubuh, baik pada manusia maupun hewan darat dan air, diakibatkan oleh faktor lingkungan, trauma benda tajam atau tumpul, perubahan suhu, zat kimia, dan serangan predator atau musuh (pada hewan).

Ikan merupakan biota air yang rentan mengalami luka pada permukaan tubuhnya. Luka ini biasanya diakibatkan oleh adanya serangan musuh/predator ataupun karena bakteri maupun parasit (lingkungan), kepadatan yang terlalu tinggi pada saat pemeliharaan ikan, kualitas air yang menurun karena adanya bahan kimia toksik. Luka merupakan pintu masuk mikroorganisme (bakteri) penyebab penyakit pada ikan (Mariyono dan Sundana, 2002). Luka pada permukaan tubuh ikan akan mengakibatkan perdarahan dan memicu timbulnya bakteri dan parasite pada daerah luka. Akhirnya daya tahan tubuh ikan dan nafsu makan menurun, timbul perubahan morfologi seperti sisik mengelupas, permukaan tubuh kemerahan membengkak, ikan mengalami *stress*, dan apabila berlanjut ikan dapat mengalami kematian (Sjamsuhidajat, 2005).

Pemberian antibiotik sampai dengan pemberian obat antiseptik adalah pengobatan umum yang selama ini banyak dilakukan untuk menyembuhkan luka pada ikan. Padahal, penggunaan obat ini pada skala besar dinilai kurang efisien dan tidak ekonomis serta menimbulkan dampak yang dapat mencemari lingkungan sekitar (Mariyono dan Sundana, 2002). Salah satu pengobatan alternatif yang dapat dilakukan yaitu menggunakan pengobatan secara tradisional dengan tumbuh-tumbuhan yang berkhasiat untuk menyembuhkan luka. Salah satu tumbuhan yang diduga berkhasiat untuk menyembuhkan luka adalah daun mimba (*Azadirachta indica* Juss.).

Penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Purohit *et al* (2013) dengan menggunakan ekstrak etanol daun mimba dalam ointment dapat mempercepat penyembuhan luka pada tikus albino jantan galur Wistar. Kandungan flavonoid, alkaloid dan tannin dalam daun mimba (*Azadirachta indica* Juss.) diduga dapat memicu proses *remodeling* terutama ketika terjadi luka pada jaringan tubuh dan melisiskan sel bakteri yang dapat memicu luka lebih parah sehingga perawatan luka akan lebih mudah.

Menurut penelitian Lestari *et al* (2017) pemanfaatan tanaman sebagai obat tradisional kebanyakan dilakukan dengan cara direbus dan ditumbuk. Jenis penyakit yang diobati dengan cara ini adalah penyakit dengan pengobatan luar (fisik), yaitu penyakit kulit, luka, bekas luka maupun memar. Sehingga pada penelitian ini digunakan daun mimba tumbuk (DMT) sebagai perlakuan. Penelitian mengenai pengaruh pemberian daun mimba tumbuk terhadap luka pada ikan belum pernah dilakukan. Sehingga belum dapat diketahui apakah pemberian daun mimba pada ikan yang terluka juga dapat memberikan pengaruh yang sama dalam mengerutkan luka.

Oleh karena itu dilakukan penelitian dasar di laboratorium menggunakan ikan zebra (*Danio rerio*) untuk mengetahui pengaruh pemberian daun mimba tumbuk (DMT) terhadap pengerutan luka. Ikan zebra digunakan sebagai organisme model karena memiliki homologi tinggi dengan manusia (70%), embrio transparan dengan embryogenesis yang cepat, pemeliharaan yang murah dan sering digunakan untuk penelitian regenerasi (penyembuhan luka). Hasil penelitian ini nantinya akan dimanfaatkan sebagai obat luka alami biota akuatik yang ada di Bangsring Underwater.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut, rumusan masalah pada penelitian ini adalah bagaimanakah pengaruh pemberian Daun Mimba Tumbuk (DMT) terhadap pengerutan luka pada ikan zebra?

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh pemberian daun mimba tumbuk (DMT) terhadap pengerutan luka pada ikan zebra.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Aspek Teoritis

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi kepada akademisi dan peneliti yang lain mengenai pengaruh pemberian daun mimba tumbuk (DMT) terhadap panjang pengerutan luka pada ikan zebra.

1.4.2 Aspek Aplikatif

1. Penelitian diharapkan memberikan informasi ilmiah kepada masyarakat tentang khasiat daun mimba sebagai obat luka alami ikan.
2. Dapat dijadikan acuan bagi tahap penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh pemberian daun mimba tumbuk (DMT) terhadap rerata panjang pengerutan luka pada ikan zebra.
3. Dapat menambah informasi obat luka alami

1.5 Batasan Penelitian

Penelitian ini mempunyai batasan penelitian sebagai berikut :

1. Bagian tanaman mimba yang digunakan dalam penelitian ini adalah daun mimba yang segar dan tidak busuk, ditumbuk untuk perlakuan.
2. Parameter yang diukur dalam penelitian ini adalah rerata panjang pengerutan luka pada ikan zebra.
3. Pada penelitian ini menggunakan ikan zebra yang dilukai sebanyak 28 ekor, dengan 1 kontrol dan 3 perlakuan. Tiap perlakuan terdiri dari 7 ekor ulangan yang diberi perlakuan daun mimba tumbuk (DMT) selama 7 hari.
4. Ikan zebra pada penelitian ini tidak dibedakan kelamin jantan dan betina. Ikan zebra dipilih berdasarkan ukuran tubuh.

BAB V

PENUTUP

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil dan pembahasan mengenai pengaruh pemberian daun mimba tumbuk (DMT) terhadap pengerutan luka pada ikan zebra dapat disimpulkan bahwa pemberian DMT berpengaruh nyata terhadap pengerutan luka ikan zebra. Pemberian DMT terbukti berpengaruh dalam meningkatkan pengerutan luka ikan zebra, yaitu mencapai 0,2 cm pada konsentrasi DMT 30% (3 gram). Semakin tinggi konsentrasi yang diberikan, pengerutan luka yang terjadi juga semakin meningkat. Pengerutan luka tertinggi terjadi pada perlakuan P3 dengan konsentrasi DMT 30% (3 gram). Konsentrasi DMT 1 gram, 2 gram dan 3 gram memiliki potensi yang setara dalam mengerutkan luka ikan zebra.

5.2 Saran

Dari penelitian ini disarankan untuk melakukan pengukuran pengerutan luka ikan menggunakan penggaris khusus ikan serta alat pembesar lup atau mikroskop sehingga dokumentasi yang diperoleh lebih jelas dan hasil pengukuran pengerutan luka lebih akurat. Selain itu, disarankan melakukan penelitian lanjutan menggunakan daun mimba dalam bentuk lain seperti ekstraksi agar dapat diketahui perlakuan dalam bentuk apa yang paling efektif dalam memengaruhi pengerutan luka ikan zebra.

DAFTAR PUSTAKA

- Adyana, I.D.P. 2006. Efek Anti Telomerase Fraksi Alkaloid Terhadap Pembelahan dan Mitosis Sel Mieloma Mencit. Skripsi. Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga.
- Ali Taqwim. 2011 Peran fibroblas pada proses penyembuhan luka. Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember.
<https://dentosca.wordpress.com/2011/04/18/peran-fibroblas-pada-prosespenyembuhan-luka/>
- Ambarwati. 2011. Mimba Sebagai Antibakteri, Antifungi Dan Biopestisida. Jurnal Kesehatan. Vol 4(2):154-163.
- Ambiyani, W. Pemberian Salep Ekstrak Daun Mengkudu (*Morinda citrifolia* L) Meningkatkan Proses Regenerasi Jaringan Luka pada Tikus Putih Galur Wistar (*Rattus norvegicus*) Jantan.Tesis Bidang Ilmu : Biomedik, Universitas Udayana, Bali. 2013.
- Ankush G and Dipetro L. Aging and Wound Healig; World Journal Surgery. 2004; 28:321-326.
- Apristiani, D dan Astuti, P. 2005. Isolasi Komponen Aktif Antibakteri Ekstrak Kloroform Daun Mimba (*Azadirachta indica* A. Juss.) dengan Bioautografi. *Jurnal Biofarmasi*. Vol.3(2):43-46.
- Arisanty, I. P. 2014. Manajemen Perawatan Luka: Konsep Dasar. Jakarta: EGC.
- Asdak, C. 2007. Hidrologi & Pengelolaan Daerah Aliran Sungai. Gadjah Mada University Press. Yogyakarta.
- Asif, M., 2012. Antimicrobial Potential of *Azadirachta indica* Against Pathogenic Bacteria and Fungi. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*. Vol.1(4), pp.78–83.
- Athiroh, N. 2018. Scurulla atropurpurea Decoction to Backbone of Zebra Fish Embryo. *Jurnal BIOTA*. Vol.11(1):13-25.
- Athiroh, N., I. Pujiwati., A.Hayati., A.Baidarus. 2019. Monograf Bioprospeksi Etnoekologi & Etnomedisin Sebagai Penunjang Konservasi Maritim

- Bangsring Underwater (BUNDER) Banyuwangi. Malang: Intelegensia Media.
- Athiroh, N., A. Hayati., dan I. Pujiwati. 2020. Potret Etnomedisin Mimba Terhadap Luka (Pendekatan Riset Dasar pada Biota Akuatik). Malang: Inteligensia Media.
- Athiroh, N., I. Pujiwati, dan A. Hayati. 2020. “Studi Etnoekologi dan Etnomedisin untuk Menjamin Konservasi Maritim di Bangsring Underwater (Bunder) Banyuwangi, Indonesia.” Seri Konferensi IOP: Ilmu dan Teknik Material 846: 012073. doi: 10.1088 / 1757-899X / 846/1/012073.
- Baidarus, A., A. Hayati dan N.A.A. Sjafoer. 2019. Bioprospeksi Mimba (*Azadirachta Indica* Juss.) Sebagai Tumbuhan Obat Di Desa Bangsring Kecamatan Wongsorejo Kabupaten Banyuwangi. *e-Jurnal Ilmiah SAINS ALAMI*. Vol.2(1): 50-56.
- Baidarus, A. 2019. Bioprospeksi Mimba (*Azadirachta indica* Juss.) Sebagai Tumbuhan Obat Di Desa Bangsring Kecamatan Wongsorejo Kabupaten Banyuwangi. [Skripsi]. Malang: Universitas Islam Malang.
- Bhowmik D, Chiranjib, Yadav J. 2010. Herbal remedies of *Azadirachta indica* and its medicinal application. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research.*; Vol.2(1): 62-72.
- Bigoniya, P., Agrawal., & N.K. Verma. 2013. Potential Wound Healing Activity of Euphorbia Hirta Linn Total Flavonoid Fraction. *International Journal of Pharmaceutical Science Review and Research*. Vol.22(2):149-156.
- Biswas, K., Ishita, C., Ranajit, K.B. dan Uday, B. 2002. *Biological Activities And medicinal Properties Of Neem* (*Azadirachta indica*). India: Indian Institute Of Chemical Biology.
- Broughton, G. 2006. The Basic Science of Wound Healing. Plastic and Reconstructive Surgery. Vol.117(7S):12S-34S.
- Cahyono, B. 2001. Budidaya Ikan di Perairan Umum. Yogyakarta: Kanisius.
- Chabner, B.A., D.P.Rian, L.Paz-Ares, R.G. Carbonero, and P. Calabresi. 2001. Antineoplastic Agents In Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis

- of Therapeutics 10th. Edition. McGraw-Hill. Medical Publishing Division. P.1417- 1421.
- Chandranata L,. 2000. editor. Jakarta: EGC.
- Daelami D. 2001. Agar Ikan Sehat. Jakarta: Penebar Swadaya.
- Dahlan MS. Statistika untuk kedokteran dan kesehatan. 4 ed. Jakarta: Salemba Medika; 2009. p. 83-85.
- Dan, Meria, Pinky Sarmah, Dhilleswara Vana, dan Dattatreya Adapa. 2018. "Penyembuhan Luka: Konsep dan Pembaruan dalam Pengobatan Herbal." *Jurnal Internasional Penelitian Medis & Ilmu Kesehatan* 7: 170–81.
- Dewi, A.A. Lidya Nirmala , I W. Karta, N.L. Candra Wati, N.M. Andini Dewi. 2017. Uji Eektivitas Larvasida Daun Mimba (*Azadirachta indica*) Terhadap Larva Lalat Sarcophaga Pada Daging Untuk Upakara Yadnya Di Bali. *Jurnal Sains dan Teknologi*. Vol. 6 (1):126-135.
- Dytha physicaltherapy. Mekanisme Penyembuhan luka. [online] <http://dythaphysicaltherapy.blogspot.com/p/normal-0-false-false-false-en-us-xnone.html>. Diakses tanggal 5 Desember 2014.
- Faílde, L.D., R. Bermúdez, F. Vigliano, G.A. Coscelli, dan M.I. Quiroga. 2014. Morphological, immune histochemical and ultra structural characterization of the skin of turbot (*Psetta maxima* L.). Elsevier (*Tissue and cell*).46: 334–342.
- Fawcett, Don W. Buku Ajar Histologi Ed.12. Alih bahasa oleh Jan Tambayong. 2002. Jakarta: EGC.
- Geethashi A, Manikandan A, Shetty V. 2014. Comparative evaluation of biofilm suppression by plant extracts on oral pathogenic bacteria. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. Vol.4(3):20-23.
- Ghuffran H. dan Kordi K. 2004. Penanggulangan Hama dan Pnyakit Ikan. Jakarta: Pt. Asdi Mahasatya.
- Gurtner, GC,. (2007). Wound Healing, Normal and Abnormal. In Grabb and Smith's Plastic Surgery 6th edition (pp. 15-22). Philadelphia: Elseviers.
- Hagerman, A.E. 2002. Condensed Tannin Structural Chemistry. Department of Chemistry and Biochemistry. Oxford: Miami University.

- Handayani, N., M.W. Wartono, dan K. M. Riskha. 2012. Identifikasi dan uji aktivitas antibakteri fraksi teraktif daun mimba (*Azadirachta indica* A. Juss). *Alchemy Jurnal Penelitian Kimia*. 8(1): 57-69.
- Hannu, L. 2012. Oral Wound Healing : Cell Biology and Clinical Management, Faculty of Dentistry. University of British Columbia. Vancouver – Canada.
- Harborne, J.B. 1987. *Metode Fitokimia*. Terjemahan: Padmawinata, K dan Soediro, Bandung: Institut Teknologi Bandung.
- Hashmat I, Azad H, Ahmed A. 2012. Neem (*Azadirachta indica* A. Juss) - A nature drugstore: An overview. *International Research Journal of Biological Science*. Vol.1(6):76-79.
- Hayati, A., E.L, Arumingtyas., S. Indriyani, dan L. Hakim. 2016. Local Knowledge of Katuk (*Sauropus androgynous* (L.) Merr) in East Java, Indonesia. *International Journal of Current Pharmaceutical Review and Research*. Vol. 7(4):210-315.
- Hidayat, A. A. A. 2014. Pengantar Kebutuhan Dasar Manusia Edisi 2. Jakarta: Salemba Medika.
- Hildebrandt IJ, SU H, Weber WA. 2008. Anesthesia and other considerations for in vivo imaging of small animals. *ILAR J* 49:17-26.
- Hutapea J.R., 1993. *Inventaris Tanaman Obat Indonesia*. Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.
- Huys, G., Kampfer, P., Albert, M.J., Kuhn, I., Denys, R., & Swings, J. 2002. *Aeromonas hydrophila* subsp. dhakensis subsp. nov., isolated from children with diarrhoea in Bangladesh, and extended description of *Aeromonas hydrophila* subsp. *Hydrophila* (Chester 1901) Stanier 1943 (Approved list 1980). *International J. of Systematic and Evolutionary Microbiology*. Vol.52: 705–712.
- Irshad S, Butt M, Younus H. 2011. In vitro antibacterial activity of two medical plants neem (*Azadirachta indica*) and peppermint. *International Research Journal of Pharmaceuticals*. Vol.1(1):9-14.

- Ismarani. 2012. Potensi senyawa tannin dalam menunjang produksi ramah lingkungan. *Jurnal Agribisnis dan Pengembangan Wilayah*, Vol. 3 No. 2 : 46 – 55.
- Jesudoss, R. P. R., Vasanthi, N., & Gayathri, P. (2014). Extraction and antifungal activity of tannin from tamarind husk. *International Journal of Pharmacy and Bio Sciences*. Vol. 5(2), 475- 483.
- Junqueira, et all. 2007. Histologi Dasar Teks dan Atlas. Alih bahasa dr. Jan Tambayong.. Jakarta: EGC.
- Juwita, Harlystiarini, T. Widyaputri, A. Effendi, E.M Kaiin, Nurhidayat. 2010. Tingkat pertumbuhan dan analisa protein sel-sel fibroblas fetal tikus hasil kultur in vitro. Diunduh dari: journal.ipb.ac.id. Home.Vol 1 (2).
- Kalangi, S.J.R., 2011, Peran Integrin pada Angiogenesis Penyembuhan Luka, *Cermin Dunia Kedokteran*, 38(3): 177-181.
- Kanzaki T, Moraski N, Shiina R, Saito Y., 1998. Role of Transforming Growth Factor- β Pathway in The Mechanisme of Wound Healing By Saponin from Gingseng Radix Rubra. *Br.J.Pharmacol* : 125; 255-62.
- Kartika, R. W. 2015. Perawatan Luka Kronis dengan Modern Dressing. *Jurnal Wound Care/Diabetic Center*, 42 (7): 546-550.
- Khafidhoh, Z., Dewi, S.S., dan Iswara, A. 2015. Efektivitas Infusa Kulit Jeruk Pururt (Citrus hystrixDC.) terhadap Pertumbuhan Candida albicansPenyebab Sariawan secara In Vitro. Semarang: Universitas Muhammadiyah Semarang.
- Khotimah, H dan Ali, M.M. 2020. Ikan Zebra (Danio rerio) Sebagai Binatang Model pada Penelitian Biomedis dan Cara Pemeliharaannya. *Sanus Medical Journal*. Vol.1:1-10.
- Kim YS, Cho IH, Jeong MJ, Jeong SJ, Nah SY, Cho YS, et al. Therapeutic Effect of Total Ginseng Saponin on Skin Wound Healing. *J Ginseng Res*. 2011; 35(3): 360–7
- Kristanti AN, Aminah NS, Tanjung M, dan Kurniadi B. 2006. Buku Ajar Fitokimia FMIPA. Surabaya: Universitas Airlangga.

- Kumar P and Clark M. Androgen modulate the inflammatory response during acute wound healing, penerbit Manchester, UK. 2005; 110.
- Kuncoro, E.B. 2008. Aquascape Pesona Taman Aquarium Air Tawar. Yogyakarta. Kanisius.
- Kusumaputri, V.S., Maidina dan Tommy, H. 2016. Bioprospeksi Tumbuhan Obat Tradisional Dalam Peningkatkan Potensi Obat Tradisional Berbasis Kearifan Lokal. *Inovasidan pembangunan Jurnal Kelitbangan* 4(2):133-144.
- Lailis, S. A. (2010). Isolasi dan identifikasi senyawa tanin dari daun belimbing wuluh (*Avverhoa bilimbi* L.). Malang: UIN Maulana Malik Ibrahim Malang.
- Lakhanpal P, Rai DK.. Quercetin: A Versatile Flavonoid. *Internet J Med Update*. 2007; 2(2): 22-37.
- Landén, N. X., Li, D., & Stähle, M. (2016). Transition from inflammation to proliferation: a critical step during wound healing. *Cellular and Molecular Life Sci.*,73(20), p.3861–3885. <https://doi.org/10.1007/s00018-016-2268-0>
- Lawrence, W. T. 2002. Wound healing biology and its application to wound management. *The physiologic basis of surgery*, 107-132.
- Lekshmi, NJCP, Sowmia N, Viveka S, Brindha R, Jeeva S 2012. The inhibiting effect of *Azadirachta indica* against dental pathogens. *Pelagia Research Library, Asian Journal of Plants Science and Research*. Vol.2 (1): 6-10, p.9.
- Lestari Dewi, NK, M, Jamhari, dan Isnainar. 2017. Kajian Pemanfaatan Tanaman Sebagai Obat Tradisional Di Desa Tolai Kecamatan Torue Kabupaten Parigi Moutong. *E-JIP BIOL*. Vol.5(2):92-108.
- Li K, Diao Y, Zhang H, Wang S, Zhang Z, Yu B. Tannin Extracts From Immature Fruits of *Terminalia chebula* Fructus Retz. Promote cutaneous wound healing in rats. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 2011; 1(86): 1-9.
- Lukistyowaty, I. morina R. 2005. *Analisa Penyakit Ikan*. Riau: Universitas Riau Press.
- Malangi, L. P., Paendong, J. J. E., & Sangi, M. S. (2012). Penentuan kandungan tanin dan uji aktivitas antioksidan ekstrak biji buah alpukat (*Persea americana* mill. L.). *Jurnal MIPA UNSRAT Online*. Vol.1(1), 5-10.

- Mangunwardoyo, W., Ratih I., dan Etty R. 2010. Uji Patogenisitas dan Virulensi *Aeromonas Hydrophila* Stanier Pada Ikan Nila (*Oreochromis Niloticus* Lin.) melalui Postulat Koch. *Jurnal Ris. Akuakultur*. Vol. 5 (2) : 245-255.
- Marganof. 2007. Model Pengendalian Pencemaran Perairan di Danau Maninjau Sumatera Barat. Bogor: Institut Pertanian Bogor.
- Mariyono. & Sundana, A. 2002. Teknik Pencegahan dan Pengobatan Penyakit Bercak Merah pada Ikan Air Tawar yang Disebabkan oleh Bakteri *Aeromonas hydrophila*. *Butetin Teknik Pertanian*. Vol.7 (1): 33-36.
- Markham, K.R., 1988. *Cara Mengidentifikasi Flavonoid*. diterjemahkan oleh Kosasih Padmawinata, 15. Bandung: ITB.
- Mescher, A.L. 2016. *Junqueira's Basic Histology Text and Atlas*. Edition 14. McGraw-Hill Education, United States of America.
- Mas rufah. 2020. Uji Aktivitas Ekstrak Etanol Daun Mimba (*Azadirachta indica* A. Juss) Terhadap Bakteri *Propionibacterium acnes*. (Skripsi). Surabaya: Universitas Islam Negeri Sunan Ampel.
- Mercandetti, M. 2015. Wound Healing and Repair.[cited: September 17 2020]. Available at: <http://emedicine.medscape.com/article/1298129-overview#a5>.
- Mills S. Bone K. Principles of Herbal Pharmacology. In : Principles and Practice of Phytotherapy Modern Herbal Medicine. New York : Churchill Livingstone; 2013. p31-3.
- Morison, M. J. 2003. *Manajemen Luka*. Jakarta: EGC.
- Mustamu, H.L., Evacuasiany, E., Liana, L., K. 2016. Efek Berbagai Dosis Ekstrak Etanol Daun Mimba (*Azadirachta Indica* A. Juss) terhadap Penyembuhan Luka Insisi pada Mencit Swiss Webster Jantan. *Journal of Medicine and Health*. Vol. 1 (3): 241-251.
- Mutia, Audina. 2018. "Effect of Giving Fermented Liquid Areca cathecu L. and Surian Leaves (*Toona Sinensis* ROXB) On Tilapia Wounds (*Oreochromis niloticus* L.). *Serambi Biologi*. Vol.3.

- Nagel, R., 2002. DarT: The embryo test with the Zebrafish *Danio rerio*--a general model in ecotoxicology and toxicology. *ALTEX Altern.zu Tierexperimenten*.
- Osuntokun, Oludare. 2020. "Components and Bioactivity of *Ipomoea Batatas*(L.) (Sweet Potato) Ethanolic Leaf Extract." 10:10–26. doi: 10.9734/AJARR/2020/v10i/130232.
- Pandey G., Verma KK., Singh M. 2014. Evaluation of Phytochemical, Antibacterial and Free Radical Scavenging Properties of *Azadirachta indica* (neem) Leaves. *Int J Pharm Pharm Sci*. 6 (2) : 44-47.
- Parichy DM, Elizondo MR, Mills MG, Gordon TN, Engeszer RE. Normal table of post embryonic zebrafish development: staging by externally visible anatomy of living fish. *Dev Dyn*. 2009;238(12): 2975-3015.
- Perdanakusuma D. S. 2007. *Anatomi Fisiologi Kulit dan Penyembuhan Luka*. Surabaya: Airlangga University School of Medicine.
- Primadina, N., A. Basori., dan D.S. Perdanakusuma. 2018. Proses Penyembuhan Ditinjau Dari Aspek Mekanisme Seluler dan Molekuler. *Qanun Medika*. Vol.3(1): 31-43. <https://doi.org/10.30651/jqm.v3i1.2198>.
- Puri, H., 2006. *Neem The Divine Tree*, Available at: harwood academic publishers.
- Purohit SK., Solanki R, Soni R, Mathur V. 2013. Evaluation of Wound Healing Activity of Ethanolic Extract of *Azadirachta indica* Leaves in Male Albino Rats. *Asian J. Pharm. Tech*. vol. 3(2): 73-5.
- Puspitasari, A., Sudarso, dan B.A. Dhiani 2009. Aktivitas antijamur ekstrak etanol soxhletasi dan maserasi daun mimba (*Azadirachta indica*) terhadap *Candida albicans*. *Pharmacy*. 6(2) : 6-13.
- Rahardjo, D. Sjafei, R. Affandi, Sulistiono. 2011. *Iktiologi*. Bandung: Penerbit Lubuk Agung.
- Rahayu, S., W.R.Harto, Noordwijk, M.,S.Indra,V, Bruno. 2009. *Monitoring Air Di Daerah Aliran Sungai*. Bogor: World Agroforestry Centre-Southeast Asia Regional Office.
- Raj M. *The Basic Needs to Achieve Wound Healing*. Jaypee Brothers Medical Publishers Pvt. Ltd; 2011. p133-4

- RatihMS, Praharani D, Purwanto. 2012. Daya antibakteri ekstrak daun pare (*Momordica charantia*) dalam menghambat pertumbuhan *Streptococcus viridans*. Artikel Ilmiah Hasil Penelitian Mahasiswa. 1-5
- Renawati, Enggiana. 2011. Sitotoksisitas Ekstrak Etanol *Aloe vera* Terhadap Sel Fibroblas Sebagai Bahan Medikamen Saluran Akar Secara In Vitro.[Skripsi]. Medan:Universitas Sumatra Utara.
- Robbin. 2007. Buku Ajar Patologi Volume 1. Jakarta : RGC.
- Robinson,T. 1995. Kandungan Organik Tumbuhan Tinggi, Edisi VI, Diterjemahkan oleh Kosasih Padmawinata. Bandung: ITB. Hal 191-216,
- Salmin. 2000. Oksigen Terlarut DO dan Kebutuhan Oksigen Biologi BOD sebagai Salah Satu Indikator Untuk Menentukan Kualitas Perairan. Jakarta: LIPI.
- Sanusi, H. 2004. Karakteristik Kimiawi dan Kesuburan Perairan Teluk Pelabuhan Ratu pada Musim barat dan Timur. Jurnal Ilmu-ilmu Perairan dan Perikanan Indonesia. 2 (1): 4-11.
- Sarjito, S.B, Prayitno., A. H.C Haditomo. 2013. Buku Pengantar Parasit Dan Penyakit Ikan. Semarang : UPT UNDIP Press
- Sary, 2006.Bahan Kuliah Manajemen Kualitas Air. Cianjur :Politehnik vedca.
- Schlegel A and Gut P. 2015. Metabolic insight from zebrafish genetics, physiology, and chemical biology. Cell. Mol. Life. Sci.;72:2249-60.
- Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC. Intisari Prinsip-Prinsip Ilmu Bedah Edisi 6.
- Senja RY, Issusilaningtyas E, Nugroho AK. 2014. Perbandingan metode ekstraksi dan variasi pelarut terhadap rendeman dan aktivitas antioksidan ekstrak kubis ungu (*Brassica oleracea* L. var. capitata f. rubra). *Traditional Medicine Journal*. Vol.19(1):43-48.
- Sfakianakis, D.G., Leris, I. & Kentouri, M. 2011. Effect of developmental temperature on swimming performance of zebrafish (*Danio rerio*) juveniles. *Jur Environ Biol Fish*. 90, 421–427. <https://doi.org/10.1007/s10641-010-9751-5>.
- Sjamsuhidajat R, Jong W. 2005. Luka dan Penyembuhan Luka dalam Buku Ajar Ilmu Bedah. Edisi 3. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC. p67-8.

- Sjamsuhidajat, R. 2017. Buku Ajar Ilmu Bedah Sjamsuhidajat-de Jong: Masalah, Pertimbangan Klinis Bedah, dan Metode Pembedahan Edisi 4 Volume 1. Jakarta: EGC.
- Sodirun, F., A. Hayati, dan H. Zayadi. 2016. Persepsi Masyarakat Tradisional Pulau Mandangin Kabupaten Sampang terhadap Tanaman Mimba (*Azadirachta indica* Juss). *e-Jurnal Ilmiah BIOSAIN TROPIS*. Vol.2(1):11-18.
- Spence R, Fatema MK, Reichard, Huq KA, Wahab MA, Ahmed ZF, et al. The distribution and habitat preferences of the zebrafish in Bangladesh. *Journal of fish biology*. 2006;69: 1435-48.
- Stroncek, John D., dan W. Monty Reichert. 2008. "Ringkasan Penyembuhan Luka pada Berbagai Jenis Jaringan". dalam *Indwelling Neural Implants: Strategies for Contending with the In Vivo Environment*, *Frontiers in Neuroengineering*, diedit oleh William M. Reichert. Boca Raton (FL): CRC Press / Taylor & Francis.
- Sukrasno. 2003. Mimba Tanaman Obat Multifungsi. Tangerang: Tim Lentera.
- Sule, C., E. Gulceri Gulec, and B. Balabanli, 2007. Effect of Epidermal Growth Factor on Lipid Peroxidation and Nitric Oxide Level in Oral Mucosal Ulcer Healing. A time course study *Surg today* (2007) 37; 570-574 Gazi University, Ankara – Turkey.
- Sumbayak, E.M. 2015. Fibroblas : Struktur dan Peranannya dalam Penyembuhan Luka. Bagian Histologi Fakultas Kedokteran. Universitas Kristen Krida Wacana.
- Supriyanto, Simon.BW, Rifa'i.M, Yunianta. 2017. Uji Fitokimia dan Aktivitas Antioksidan Ekstrak Daun Mimba (*Azadirachta indica* Juss). Prosiding SN ATIF Ke- 4. ISBN: 978-602-1180-501.
- Suryani M. Farmakognosi. *academia.edu*. Accessed 10 February 2016.
- Susila, I.W.W., Tjakrawarsa, G., dan Handoko, C. 2014. Potensi Dan Tataniaga Mimba (*Azadirachta indica* Juss) Di Lombok. *Jurnal Penelitian Hutan Tanaman*. Vol.11(2):127-139.

- Susmitha, S. et al., 2013. Phytochemical extraction and antimicrobial properties of *azadirachta indica* (neem). *Global Journal of Pharmacology*, 7(3), pp.316–320.
- Syarmalina dan R. L. Dian. 2005. Uji efek antibakteri ekstrak daun mimba (*Azadirachta indica* A. Juss.) terhadap bakteri. Prosiding Seminar Nasional Tumbuhan Obat Indonesia XXVII. Bogor, 15-16 September 2005. Hlm 274-276.
- Velnar, T. Bailey, & V. Smrkolj, (2009), The Wound Healing Process : an Overview of Cellular and Molecular Mechanism, The J of International Medical Research, p.1528-42.
- Takoy, D.M., Linda, R., dan Lovadi, I. 2013. Tumbuhan Berkhasiat Obat Suku Dayak Seberuang Di Kawasan Hutan Desa Ensabang Kecamatan Sepauk Kabupaten Sintang. *Jurnal Protobiont*. 2 (3):122-128.
- Tjitrosoepomo, Gembong. 1996. Taksonomi tumbuhan (spermatophyta) . Yogyakarta : Gadjah Mada University Press.
- Ummah, M. K. (2010). Ekstraksi dan pengujian aktivitas antibakteri senyawa tanin pada daun belimbing wuluh (*Avverhoa bilimbi* L.). Skripsi. Malang: Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim.
- Waji, RA., dan Sugrani A. 2009. Flavonoid (Quersetin) Program S2 Kimia. Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Hasanuddin.
- Walker Jr. W.F., and Liem K.F. 1994. Functional Anatomy of the Vertebrates. 2nd ed. Fort Worth: Saunders College Publishing. 788 p.
- Werner S, G. R. (2003). Regulation of wound healing by growth factor and cytokines. *Physiol Rev* 83, 835-870.
- Yusuf, M.S. 2014. Efektivitas penggunaan jintan hitam (*Nigella sativa*) dalam proses percepatan penyembuhan luka setelah pencabutan gigi. Bagian Ilmu Bedah Mulut Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Hasanuddin, Makassar. Diunduh dari: repository.unhas.ac.id.