

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK KULIT BATANG *MANGROVE*  
(*Bruguiera gymnorrhiza*) DALAM PROSES PENYEMBUHAN LUKA SAYAT  
PADA TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) GALUR WISTAR**

**(Skripsi)**

**Oleh  
LIA QELINA**



**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS LAMPUNG  
BANDAR LAMPUNG  
2019**

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK KULIT BATANG *MANGROVE*  
(*Bruguiera gymnorrhiza*) DALAM PROSES PENYEMBUHAN LUKA SAYAT  
PADA TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) GALUR WISTAR**

Oleh  
**LIA QELINA**

Skripsi  
Sebagai Salah Satu Syarat untuk Memperoleh Gelar  
**SARJANA KEDOKTERAN**

Pada  
Program Studi Pendidikan Dokter  
Fakultas Kedokteran Universitas Lampung



**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS LAMPUNG  
BANDAR LAMPUNG  
2019**

## ABSTRACT

### THE EFFECT OF GIVING *MANGROVE BARK (Bruguiera gymnorrhiza)* EXTRACT IN THE PROCESS WOUND HEALING AT WHITE RATS (*Rattus norvegicus*) STRAIN WISTAR

By

LIA QELINA

**Background:** The wound is damage or loss of body tissues due to a factor that disrupt the body's protection system. These factors include trauma, temperature changes, chemicals, electric shock, or animal bites. *Mangrove* extract can be used for treatment because it has several compounds such as alkaloids, flavonoids, steroid, diphenoid dan saponins.

**Method:** This research is an experimental study with research design *post tes only control grup design*. Before the treated white rats are injured using a razor blade to a depth of 2 mm and length wound 2 cm. This study used 30 white rats which is divided into five groups, the negative control group (k-) which was only given normal saline, the positive control group (k+) wh which was given silver sulfadiazine, the firts experimental group (p1), the second experimental group (p3) and the third experimental group (p3) which were given *mangrove* extract with 20% concentration respectively, 40% concentration and 80% concentration. This research was conducted for 14 days.

**Result:** The results obtained there are differences in the median value in the fifth group with  $p=0,000$  ( $p<0,05$ ) at *Kruskall Wallis* test. In *the post hoc Mann Whitney test* there were significant differences between the group of 20% *mangrove* extract concentration, 40% concentration and 80% concentration towards positive control group (k+) and the negative control group (k-). The median score of each group systematically is k- for 8, k+ for 5, p1 for 7, p2 and p3 for 6

**Conclusion:** There is an effect of giving *mangrove* bark extract to the wound healing process in white rats but it is no more effective than giving 1% silver sulfadiazine

**Keyword :** *Bruguiera gymnorrhiza*, *mangrove* ,wound healing

## ABSTRAK

### **PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK KULIT BATANG *MANGROVE* (*Bruguiera gymnorrhiza*) DALAM PROSES PENYEMBUHAN LUKA SAYAT PADA TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) GALUR WISTAR**

OLEH

LIA QELINA

**Latar Belakang:** Luka adalah rusak atau hilangnya jaringan tubuh karena suatu faktor yang mengganggu sistem perlindungan tubuh. Faktor-faktor ini termasuk trauma, perubahan suhu, bahan kimia, sengatan listrik, atau gigitan hewan. Ekstrak *mangrove* dapat dimanfaatkan untuk pengobatan karena memiliki beberapa kandungan senyawa seperti alkanoid, flavonoid, steroid, difenoid dan saponin.

**Metode:** Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental murni dengan desain penelitian *post tes only control group desain*. Sebelum diberi perlakuan tikus terlebih dahulu dilukai menggunakan silet dengan kedalaman luka 2 mm dan panjang luka 2 cm. Penelitian ini menggunakan 30 tikus yang dibagi menjadi lima kelompok yaitu kelompok kontrol negatif (k-) kelompok hanya diberi normal saline, kelompok kontrol positif (k+) diberi silver sulfadiazine, kelompok perlakuan satu (p1), kelompok perlakuan dua (p2) dan kelompok perlakuan tiga (p3) diberi ekstrak *mangrove* dengan masing-masing konsentrasi 20%, konsentrasi 40% dan konsentrasi 80%. Penelitian ini dilakukan selama 14 hari.

**Hasil:** Hasil yang diperoleh terdapat perbedaan nilai median pada kelima kelompok dengan nilai  $p=0,000$  ( $p<0,05$ ) pada uji *Kruskal Wallis*. Pada uji *post hoc Mann Whitney* terdapat perbedaan signifikan antar kelompok konsentrasi ekstrak *mangrove* 20%, konsentrasi 40% dan konsentrasi 80% terhadap kelompok kontrol positif (k+) dan kelompok kontrol negatif (k-). Didapatkan nilai median dari setiap kelompok secara berurutan adalah K- sebesar 8, K+ sebesar 5, P1 sebesar 7, P2 dan P3 sebesar 6

**Simpulan:** Terdapat pengaruh pemberian ekstrak kulit batang *mangrove* (*Bruguiera gymnorrhiza*) terhadap proses penyembuhan luka sayat pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur wistar namun tidak lebih efektif dibandingkan dengan pemberian silver sulfadiazin 1%.

**Kata kunci :** *Bruguiera gymnorrhiza*, *mangrove*, penyembuhan luka

Judul Skripsi

**: PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK KULIT  
BATANG MANGROVE (*Bruguiera gymnorrhiza*)  
DALAM PROSES PENYEMBUHAN LUKA  
SAYAT PADA TIKUS PUTIH (*Rattus  
norvegicus*) GALUR WISTAR**

Nama Mahasiswa : Lia Qelina

No. Pokok Mahasiswa : 1518011031

Program Studi : Pendidikan Dokter

Fakultas : Kedokteran

**MENYETUJUI**

1. Komisi Pembimbing



**Soraya Rahmanisa, S.Si., M.Sc**  
**NIP.198504122010122002**

**dr. Rasmi Zakiah Oktarlina, S.Ked., M.Farm**  
**NIP.198410202009122005**

2. Dekan Fakultas Kedokteran



**Dr. Dyah Wulan SRW., SKM., M.Kes**  
**NIP. 197206281997022001**

**MENGESAHKAN**

**1. Tim Penguji**

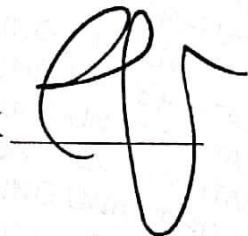
**Ketua : Soraya Rahmanisa, S. Si., M. Sc**



**Sekretaris : dr. Rasmi Zakiah Oktarlina, S.Ked., M.Farm**



**Penguji  
Bukan Pembimbing : dr. Dwi Indria Anggraini, S.Ked., M.Sc., Sp.KK**



**2. Dekan Fakultas Kedokteran**

**Dr. Dyah Wulan SRW., SKM., M.Kes  
NIP. 197206281997022001**



**Tanggal Lulus Ujian Skripsi: 28 Juni 2019**

## LEMBAR PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan dengan sebenarnya bahwa:

1. Skripsi dengan judul **“PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK KULIT BATANG MANGROVE (*Bruguiera gymnorizha*) DALAM PROSES PENYEMBUHAN LUKA SAYAT PADA TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) GALUR WISTAR”** adalah hasil karya saya sendiri dan tidak melakukan penjiplakan atas karya penulis lain dengan cara tidak sesuai etika ilmiah yang berlaku dalam masyarakat akademik atau yang disebut plagiarisme.
2. Hak intelektualitas atas karya ilmiah ini diserahkan sepenuhnya kepada Universitas Lampung.

Atas pernyataan ini, apabila di kemudian hari ternyata ditemukan adanya ketidakbenaran, saya bersedia menanggung akibat dan sanksi yang diberikan kepada saya.

Bandar Lampung, Mei 2019

Pernyataan,  
  
Lia Qelina

## **RIWAYAT HIDUP**

Penulis dilahirkan di Desa Jagaraga pada 06 Januari 1998 sebagai putri kedua dari 3 bersaudara dari pasangan Ayahanda Aris Munandar dan Ibunda Nursilawati.

Penulis menyelesaikan pendidikan di SD Negeri 1 Jagaraga pada tahun 2009, SMP Negeri 1 Sukau pada tahun 2012, dan SMA Negeri 1 Sukau pada tahun 2015, penulis terdaftar sebagai mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Lampung melalui jalur Seleksi Nasional Bersama Masuk Perguruan Tinggi Negeri (SNMPTN). Sebagai mahasiswa penulis aktif di Forum Studi Islam (FSI) Ibnu Sina periode 2017/2018 sebagai anggota muda.



## SANWACANA

Puji syukur Penulis ucapkan kehadiran Allah SWT, karena atas rahmat dan hidayah-Nya skripsi ini dapat diselesaikan. Sholawat serta salam semoga selalu tercurahkan kepada Nabi Muhammad S.A.W. Skripsi dengan judul “Pengaruh Pemberian Ekstrak Kulit Batang *Mangrove (Bruguiera gymnorizha)* dalam Proses Penyembuhan Luka Sayat pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Galur Wistar” adalah salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana Kedokteran Universitas Lampung.

Dalam kesempatan ini penulis mengucapkan terimakasih kepada:

1. Prof. Dr. Ir. Hasriadi Mat Akin, M.P., selaku Rektor Universitas Lampung.
2. Dr. Dyah Wulan SRW, S.KM., M.KM, selaku dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.
3. Soraya Rahmanisa, S.Si., M.Sc, selaku pembimbing utama yang selalu bersedia menyempatkan waktu untuk membimbing, memberi masukan dan nasihat selama proses penyelesaian penelitian.
4. dr. Rasmi Zakiah Oktarlina, S.Ked., M.Farm, selaku pembimbing kedua atas kesediaannya untuk membimbing, memberikan masukan dan nasihat selama proses penyelesaian skripsi.

5. dr. Dwi Indria Anggraini, S.Ked., M.Sc., Sp.KK, selaku pembahas yang telah bersedia meluangkan waktu untuk memberikan masukan, saran dan nasihat yang bermanfaat dalam proses penyelesaian skripsi ini.
6. dr. Dian Isti Anggraini S.Ked., M. P. H selaku pembimbing akademik yang selalu memberi bimbingan dan saran.
7. Ibu Nuriyah dan Mba Yani yang sudah memberikan pengetahuan dan membantu dalam proses pengenceran ekstrak.
8. Mba dan teman-teman yang telah membantu dalam proses pembuatan ekstrak kulit batang *mangrove*.
9. Seluruh dosen dan karyawan FK Unila atas ilmu, pengalaman yang amat sangat berharga dan bimbingan yang selalu diberikan semoga kelak dapat digunakan sebagai bekal dalam menjalankan tugas sebagai dokter.
10. Ayah dan Mama tercinta, Ayah Aris Munandar dan Mama Nursilawati, yang selalu memberikan dukungan material, emosional dan spiritual. Kakak dan adik ku tersayang Dhani Restu Faisal Munanadar dan Anna Septiana Munandar yang selalu memberikan semangat.
11. Kakak ipar dan keponakan tersayang, Masnadi dan Anindita Keisha Syakila, yang selalu memberikan motivasi dan semangat tak henti-hentinya.
12. Omak dan Obak, Omak Dewi Kartini dan Obat Yohanes yang sudah ku anggap sebagai ibu dan bapak kedua ku, yang selalu memberi dukungan emosional dan spiritual.
13. Seluruh keluarga besarku yang turut memberikan dukungan, terutama nenekku tersayang yang memberikan bantuan yang begitu spesial melalui do'a.

14. Teman-teman seperjuanganku Endomisium yang terus saling memberi semangat selama menjalani pendidikan di FK Unila.
15. Sahabat-sahabatku, Yati, Sari, Rach dan Angie yang tulus menemani perjuanganku semenjak menginjak kaki di Fk unila, ini adalah teman yang senantiasa siap siaga menghibur dan membatuku.
16. Teman satu daerah, Geta Okta Prayogi, S.Ked yang tak henti memimbing, menasehati, memberi saran dan kritik dalam menempuh pendidikan di Fk Unila.
17. Mami Achisna Rahmatika S.Ked yang hadir di masa-masa sulitku, memberi semangat tak henti dan terima kasih tak berhenti peduli pada ku.
18. Teman penelitian, Darna, Azizah, Helen, Amel dan Dea, teman-teman seperjuanagan di *animal house*.
19. Teman kos, Wo Julia, Mba Qory, Kak Liana, Cek Sita, Mba Rara, Mba Erica, Mba Tia, Mba Windi, Dela, Yeli, Tika, Nova, Desi, Sophia, Kintan, Emil yang sudah menemani suka dan duka menjadi anak rantau.
20. Teman BBQ, Hafifah, Suci, Aas, Nai, Nanda, Mei dan Ani,
21. Murobiku, Umi Nurza dan dr.Nisa Karimah, yang senantiasa memberikan dukungan spiritual, motivasi yang terus membangun dan semangat untuk terus berjuang.
22. Sahabat karibku sedari Zaman SD, SMP, SMA dan Perguruan Tinggi, Pio, Eti Etong, Yeli con yang senantiasa terus bersama-sama dalam berjuang menggapai mimpi , bersedih dan tertawa kita selalu bersama.
23. Teman Ku, Rindu, Reandi, Sukma, Chika, Anggita terimakasih sudah menguatkan disaat kita sedang terpuruk mengulang blok.

24. Teman-teman Sekelas saat SMA, yang komunikasi masih terjaga dengan baik,  
Terutama Enik, Rani, Ninut, Novia, Apriyansah, Yola, Angga, dan Dwiki.

Akhir Kata, Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan.  
Akan tetapi, sedikit harapan semoga skripsi yang sederhana ini dapat berguna dan  
bermanfaat bagi kita semua. Aamiin

Bandar Lampung, 23 Mei 2019  
Penulis

Lia Qelina

## DAFTAR ISI

	<b>Halaman</b>
<b>DAFTAR ISI</b> .....	i
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	iii
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	iv
<b>BAB I PENDAHULUAN</b>	
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian .....	3
1.4 Manfaat Penelitian .....	3
1.4.1 Manfaat Bagi Penulis .....	3
1.4.2 Bagi mahasiswa .....	4
1.4.3 Bagi Universitas Lampung.....	4
1.4.4 Bagi Masyarakat.....	4
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b>	
2.1 Mangrove .....	5
2.1.1 Klasifikasi Tanaman.....	5
2.1.2 Deskripsi Tanaman.....	5
2.1.3 Kandungan dan Manfaat Kulit Batang <i>Mangrove</i> .....	7
2.2 Struktur Anatomi Kulit dan fungsi kulit.....	9
2.3 Absorpsi obat melalui kulit.....	11
2.4 Luka Sayat .....	12
2.4.1 Pengertian Luka Sayat.....	12
2.4.2 Penyebab Terjadinya Luka.....	13
2.4.3 Klasifikasi luka.....	14
2.5 Proses Penyembuhan Luka .....	15
2.5.1 Fase Hemostasis .....	15
2.5.2 Fase Inflamasi.....	16
2.5.3 Fase Proliferasi .....	17
2.5.4 Fase Akhir ( <i>Remodeling</i> ).....	18
2.6 Faktor yang Mempengaruhi Penyembuhan Luka.....	19
2.7 Tikus Putih.....	22
2.7.1 Tikus Putih Jantan ( <i>Rattus Norvegicus</i> )Galur Wistar .....	22
2.8 Kerangka Teori .....	24

2.9 Kerangka Konsep.....	25
2.10 Hipotesis.....	25

### **BAB III METODE PENELITIAN**

3.1 Jenis Penelitian .....	28
3.2 Tempat dan Waktu.....	28
3.3 Populasi dan Sampel.....	29
3.3.1 Populasi .....	29
3.3.2 Sampel .....	29
3.3.3 Kriteria Inklusi.....	30
3.3.4 Kriteria Eksklusi.....	30
3.4 Variabel Penelitian.....	30
3.4.1 Variabel Bebas .....	30
3.4.2 Variabel Terikat.....	30
3.4.3 Variabel Kontrol.....	31
3.5 Definisi Oprasional .....	31
3.6 Alur Penelitian .....	32
3.7 Prosedur penelitian .....	33
3.7.1 Tahap Persiapan .....	33
3.7.2 Tahap Pelaksanaan .....	34
3.7.3 Tahap Pengamatan .....	37
3.7.4 Analisis Data Statistik .....	37
3.8 Etika Penelitian .....	38

### **BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN**

4.1 Gambaran Umum Penelitian.....	40
4.2 Hasil Penelitian .....	40
4.2.1.2 Waktu Penyembuhan Luka Sayat .....	41
4.3 Pembahasan .....	43
4.4 Keterbatasan Penelitian.....	46

### **BAB V PENUTUP**

5.1 Simpulan .....	47
5.2 Saran .....	47

### **DAFTAR PUSTAKA**

### **LAMPIRAN**

## DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Definisi Operasional.....	31
2. Sebaran Nilai Median, Nmax, Nmin, Waktu Penyembuhan Luka pada Tikus Akibat Perlakuan Luka Sayat .....	41
3. Hasil Uji <i>Kruskal-Wallis</i> .....	42
4. Uji <i>Mann Whitney</i> .....	42

## DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Pohon <i>Bruguiera gymnorrizha</i> .....	6
2. Daun dan Hipokontil <i>Brugiera gymnorrizha</i> . .....	7
3. Strukur Kulit .....	10
4. Absorpsi Obat Melalui Kulit.....	12
5. Fase Inflamasi Penyembuhan Luka .....	17
6. Fase Proliferasi Penyembuhan Luka.....	18
7. Fase <i>Remodelling</i> Penyembuhan Luka .....	19
8. Tikus Galur Wistar.....	23
9. Kerangka Teori.....	24
10. Kerangka Konsep. ....	25
11. Alur Penelitian .....	33



# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Luka adalah rusak atau hilangnya jaringan tubuh yang terjadi karena adanya suatu faktor yang mengganggu sistem perlindungan tubuh. Faktor tersebut seperti trauma, perubahan suhu, zat kimia, ledakan, sengatan listrik, atau gigitan hewan. Bentuk dari luka berbeda-beda tergantung penyebabnya, ada yang terbuka dan ada yang tertutup. Salah satu contoh luka terbuka adalah luka sayat atau insisi. Luka sayat yaitu luka yang terdapat robekan linier pada kulit dan jaringan di bawahnya (Halim, 2014).

Luka sayat adalah luka yang dapat disebabkan oleh cedera traumatik berupa pisau dan benda tajam lainnya. Luka merupakan gangguan dari kontinuitas sel tubuh manusia (Kurniawati *et al.*, 2018). Luka diklasifikasi menjadi dua yaitu luka akut dan luka kronis. Luka akut memiliki serangan yang cepat dan waktu penyembuhan sesuai dengan yang diperkirakan, misalnya luka jahit karena pembedahan, luka sayat, luka bakar, luka tusuk dan *crush injury*. Luka kronik adalah luka yang gagal sembuh pada waktu yang dapat diperkirakan, misalnya ulkus diabetes, ulkus venousus (Qomariah, 2014). Apabila terjadi luka pada bagian tubuh manusia maka tubuh akan melakukan kompensasi sebagai bentuk proses penyembuhan luka secara alami, namun proses

penyembuhan luka juga dapat terhambat akibat faktor yang bersifat lokal atau sistemik (Kurniawati *et al.*, 2018).

Indonesia merupakan negara yang memiliki ekosistem *mangrove* terbanyak di dunia yang memiliki ekosistem *mangrove* yang luas kuantitas wilayah 42.550 km<sup>2</sup> dan memiliki lebih dari 45 spesies (Bahagia, 2018). Luas wilayah ekosistem *mangrove* terbagi dalam dua wilayah yaitu pantai Timur Lampung seluas 89.163,9a Ha dan pantai Selatan seluas 1.200 Ha (Hidayatullah, 2018). Hutan *mangrove* di Indonesia merupakan salah satu sumber daya alam yang dimanfaatkan oleh masyarakat sebagai sumber pangan, obat-obatan dan manfaat ekologi. Salah satu jenis *mangrove* yang dimanfaatkan masyarakat sebagai obat adalah *Bruguiera gymnorhiza* (Ernianingsih *et al.*, 2014).

Menurut Renaldi *mangrove* dapat dimanfaatkan untuk obat karena terdapat kandungan beberapa senyawa seperti *alkanoid*, *flavonoid*, *steroid*, *terfenoid* dan *sapronin* (Renaldi *et al.*, 2018). Pada penelitian sebelumnya *Bruguiera gymnorhiza* juga memiliki beberapa kandungan senyawa yang dapat dimanfaatkan sebagai obat antiinflamasi, seperti senyawa *flavoid*, *fenolik* yang diduga memiliki fungsi untuk menghambat enzim *lifoksigenase COX*, melancarkan peredaran darah dan mencegah terjadinya sumbatan pada pembuluh darah. *Flavonoid* memiliki fungsi untuk menghilangkan rasa nyeri pada daerah yang cidera saat fase inflamasi (Ernianingsih *et al.*, 2014). Pemakaian secara empiris ekstrak kulit batang *mangrove* dimasyarakat dimanfaatkan sebagai obat luka bakar, obat diare dan lain sebagainya (Dia *et al.*, 2015). Penelitian tentang manfaat ekstrak kulit batang *mangrove*

*Bruguiera gymnorrizha* sebagai obat luka sayat belum pernah dilakukan. Penulis mencoba untuk membuktikan bahwa ekstrak kulit batang *mangrove* dapat digunakan sebagai obat luka sayat yang diaplikasikan pada tikus putih galur wistar.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan uraian latar belakang diatas maka dapat dirumuskan masalah yaitu :

Apakah pemberian ekstrak kulit batang *mangrove Bruguiera gymnorrizha* berpengaruh dalam proses penyembuhan luka sayat pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur wistar.

## **1.3 Tujuan Penelitian**

Berdasarkan rumusan masalah penelitian maka tujuan dari penelitian ini adalah :

Untuk mengetahui apakah pemberian ekstrak kulit batang *mangrove Bruguiera gymnorrizha* berpengaruh dalam proses penyembuhan luka sayat pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur wistar.

## **1.4 Manfaat Penelitian**

### **1.4.1 Manfaat Bagi Penulis**

Penelitian ini bermanfaat untuk memperkaya pengetahuan dan pengalaman belajar mandiri terutama tentang pemanfaatan tumbuhan *mangrove* sebagai obat yang berpotensi untuk penyembuhan luka sayat. Bagi peneliti lain diharapkan penelitian ini dapat digunakan sebagai bahan untuk pertimbangan penelitian selanjutnya.

#### **1.4.2 Bagi mahasiswa**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah pengetahuan masyarakat akan manfaat kulit batang *mangrove* sebagai obat yang berpotensi untuk menyembuhkan luka sayat.

#### **1.4.3 Bagi Universitas Lampung**

Bagi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung, penelitian ini dibuat sebagai perwujudan dukungan visi dan misi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung untuk menjadi fakultas kedokteran dengan kekhususan *agromedicine*.

#### **1.4.4 Bagi Masyarakat**

Penelitian ini dapat dijadikan referensi untuk menambah wawasan pembaca mengenai manfaat *mangrove Bruguiera gymnorrhiza* bagi kesehatan.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Mangrove**

##### **2.1.1 Klasifikasi Tanaman**

*Mangrove* diklasifikasikan berdasarkan tingkatan sebagai berikut:

(Noor *et al.*, 2006).

Kingdom : *Plantae*

Subkingdom : *Tracheobionta*

Super Divisi : *Spermatophyta*

Divisi : *Magnoliophyta*

Kelas : *Magnoliopsida*

Sub Kelas : *Rosidae*

Ordo : *Myrtales*

Famili : *Rhizophoraceae*

Genus : *Bruguiera*

Species : *Bruguiera gymnorrhiza*

##### **2.1.2 Deskripsi Tanaman**

Hutan *mangrove* atau yang bisa lebih dikenal sebagai hutan bakau merupakan tanaman yang dapat ditemukan di sepanjang pesisir pantai dan sungai. Tumbuhan ini dipengaruhi oleh pasang surut air laut

(Podungge *et al.*, 2015). *Mangrove* merupakan tanaman yang dapat hidup di daerah yang cenderung berlumpur, berpasir dan tumbuh di daratan maupun di lautan (Desmania, 2017). *Mangrove* memiliki jenis yang berbeda-beda, namun sebagian besar *mangrove* dimanfaatkan sebagai salah satu tanaman untuk pengobatan karena terdapat kandungan beberapa senyawa seperti *alkanoid*, *flavonoid*, *steroid*, *fenol*, *terfenoid* dan *sapronin* (Renaldi *et al.*, 2018).



**Gambar 1.** Pohon *Bruguiera gymnorrhiza* (sumber: Noor *et al.*, 2006).

*Bruguiera gymnorrhiza* biasa dikenal di masyarakat dengan nama lindur, putut dan tumo. Jenis *mangrove* ini dapat tumbuh dengan ketinggian mencapai 30 m. Pohon yang selalu berwarna dengan permukaan yang halus hingga kasar, berwarna abu-abu tua samapi coklat (warna dapat berubah-ubah). Pada bagian pangkal pohon tampak melebar seperti papan. Daun bakau berwarna hijau pada lapisan atas dan hijau kekuningan pada bagian bawah dengan bercak-bercak hitam. Ukuran daun yaitu 4,5-7 x 8,5-22 cm dengan bentuk elips dan meruncing pada bagian ujungnya. Bunga bakau bergelantungan dengan panjang tangkai bunga 9-25 mm yang terletak di ketiak daun.



**Gambar 2.** Daun dan Hipokontil *Bruguiera gymnorizha* (sumber: Noor *et al.*, 2006).

Daun mahkota terdiri dari 10-14 daun berwarna putih dan jika sudah tua akan berwarna coklat berukuran 13-16mm. Kelopak bunga terdiri dari 10-14 kelopak berwarna merah muda hingga merah. Buah melingkar spiral, bundar melintang yang panjangnya 2-2,5 cm dengan hipokontil lurus, tumpul dan berwarna hijau keunguan. Ukuran hipokontil 12-30 cm berdiameter diameter 1,5-2cm (Noor *et al.*, 2006).

### 2.1.3 Kandungan dan Manfaat Kulit Batang *Mangrove*

Menurut Jacob (2016) Kulit batang *mangrove* spesies *Bruguiera gymnorizha* mengandung beberapa senyawa kimia seperti saponin, flavonoid, steroid atau triterpenoid dan alkaloid (Jacob *et al.*, 2016). Sedangkan menurut Anggraini (2018). *Bruguiera gymnorizha* merupakan tanaman yang memiliki kandungan senyawa bioaktif seperti glikosida, alkaloid, flavonoid, terpenoid, saponin, alkaloid, tanin dan triterpenoid (Anggraini *et al.*, 2018). Senyawa-senyawa ini yang

digunakan sebagai antioksidan, pengobatan luka bakar, obat diare dan malaria (Dia *et al.*, 2015).

*Flavonoid* adalah senyawa yang juga dapat ditemukan pada jenis tanaman lain. *Flavonoid* memiliki atom karbon sebanyak 15 atom. Senyawa ini juga hampir tersebar di seluruh komponen tumbuhan seperti batang, akar, daun dan buah. Manfaat *flavonoid* adalah untuk melindungi struktur sel, meningkatkan efektivitas vitamin C, antiinflamasi, antiradang dan untuk mencegah keroposnya tulang. Selain itu juga *flavonoid* memiliki manfaat sebagai antioksidan, antibakteri, antivirus, antialergi dan antikanker (Anggraini *et al.*, 2018). Mekanisme *flavonoid* adalah mampu menghambat proses terjadinya radang dengan menghambat asam arakhidonat dan sekresi enzim lisosom dari endotelial sehingga akan menghambat proliferasi dan eksudasi dari proses radang (Fridiana, 2012).

*Saponin* juga memiliki fungsi sebagai antiseptik, antiinflamasi, antifungi dan antibakteri. Dalam proses penyembuhan luka *saponin* memiliki mekanisme yaitu meningkatkan produksi kolagen. Kolagen merupakan suatu struktur protein yang berfungsi dalam proses penyembuhan luka. Kandungan *saponin* yang terdapat dalam tumbuhan dapat meningkatkan permeabilitas membran sehingga dapat memicu terjadinya hemolisis sel, sedangkan *tanin* dapat menginaktivasi enzim, adhesi mikroba dan transport protein (Zahriana, 2017).

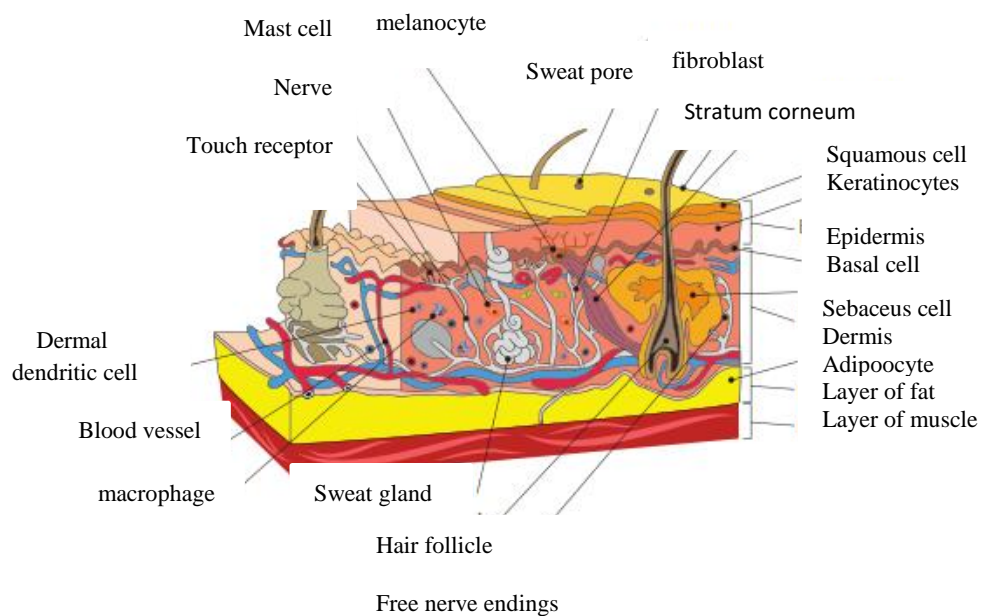


## 2.2 Struktur Anatomi Kulit dan fungsi kulit

Kulit adalah organ terbesar manusia yang melapisi permukaan tubuh dan sebagai pembatas antara lingkungan luar tubuh dengan lingkungan dalam tubuh. Kulit memiliki berat sekitar 15-20% dari berat total tubuh, selain sebagai organ terbesar bagi tubuh kulit juga merupakan organ terluar dari tubuh. Kulit memiliki fungsi berfungsi sebagai pelindung dari abrasi mekanik berupa gesekan dari luar tubuh, indra peraba, mengatur pengeluaran garam, air dan zat organik lainnya dan berperan dalam pembentukan vitamin D dalam tubuh (Paramita, 2016), sedangkan menurut Delley kulit (fasia) adalah materi penyusun tubuh yang memiliki fungsi sebagai pembungkus, pengemas dan insulasi pada struktur *profunda* tubuh. Fasia *profunda* merupakan suatu lapisan jaringan ikat yang terorganisasi, padat dan tidak terdiri dari lemak yang menutupi seluruh bagian tubuh yang sejajar dengan jaringan subkutan bagian sebelah dalam kulit (Moore *et al.*, 2013).

Fungsi spesifik kulit menurut Mescher yaitu sebagai proteksi, sensoris, termoregulatorik, metabolik dan sinyal seksual. Fungsi kulit sebagai proteksi terhadap rangsangan termal dan mekanis seperti gaya gesekan dan kebanyakan patogen potensial dan lainnya. Respon imun akan meningkat, leukosit serta sel penyaji antigen pada kulit akan teraktivasi apabila mikroorganisme akan bervenetrasi di kulit. Kulit melindungi tubuh dari bahaya sinar ultraviolet menggunakan melanin gelap yang terdapat di epidermis. Kulit memiliki sifat permeabel yang spesifik memungkinkan sejumlah obat lipofilik seperti hormon steroid tertentu dan obat-obatan yang diberikan melalui koyo (Mescher, 2011).

Kulit tersusun atas dua lapisan utama, yaitu pada bagian luar disebut epidermis dan lapisan jaringan ikat di bawahnya disebut korium atau dermis. Pada bagian bawah kulit terdapat jaringan ikat longgar yang disebut sebagai jaringan subkutan atau hipodermis. subkutan berfungsi untuk mempertautkan kulit dengan fascia dan otot kerangka di bawahnya (Paramita, 2016).



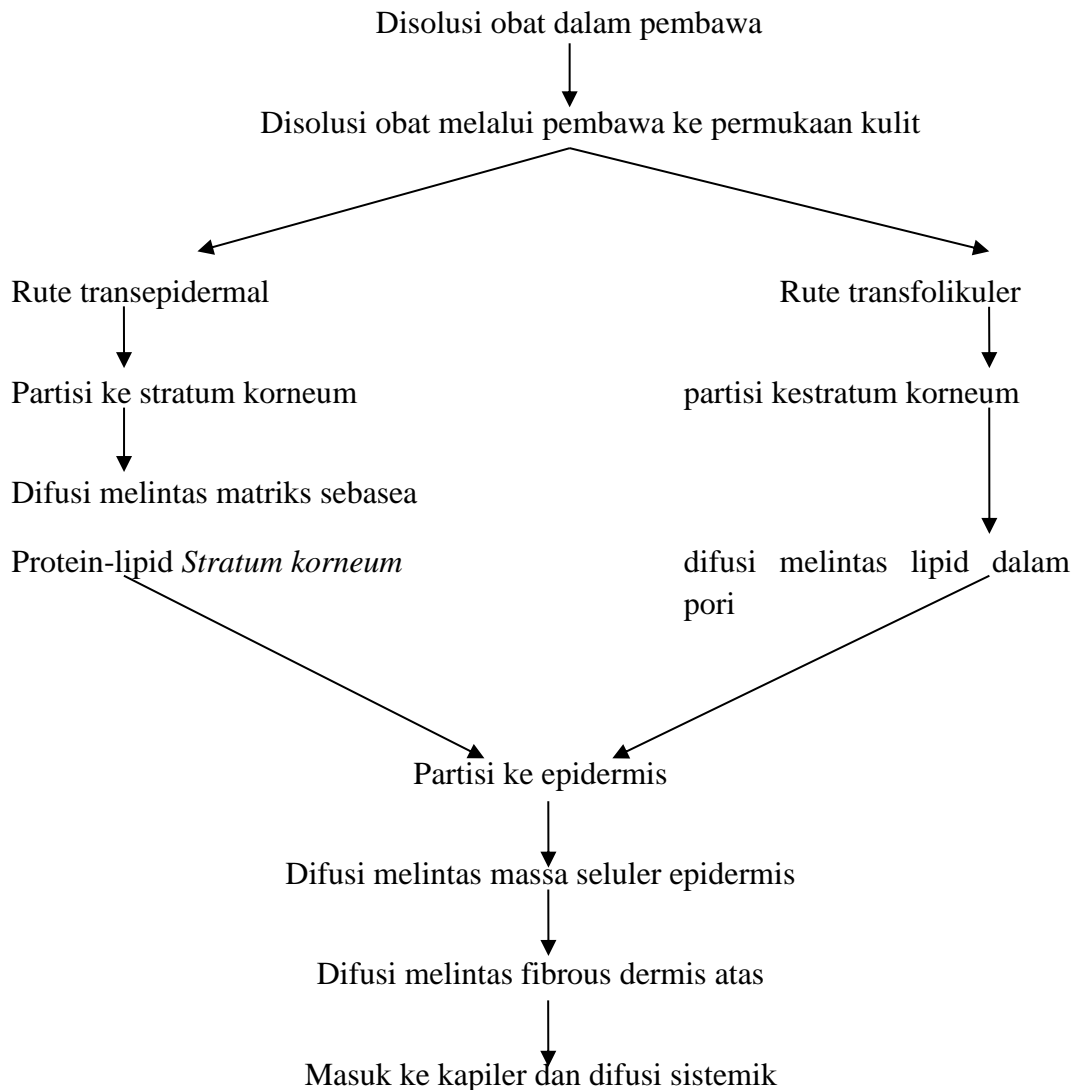
**Gambar 3.** Struktur Kulit (O'Sullivan *et al*, 2018)

Epidermis terdiri atas epitel berlapis gepeng dengan lapisan tanduk. Epidermis tersusun dari jaringan epitel saja, tidak memiliki pembuluh darah ataupun limfe, oleh sebab itu semua nutrisi dan oksigen dapat diperoleh pada lapisan dermis. Lapisan epitel gepeng penyusun epidermis memiliki keratin yang disebut keratinosit. Sel-sel epidermis terdiri dari 4 jenis sel yaitu, keratinosit, sel langerhans, melanosit dan sel merkel, sedangkan untuk lapisan epidermis dari luar ke dalam tersusun dari lima lapisan yaitu, stratum basal, stratum spinosum, stratum granulosum, stratum lucidum dan stratum korneum (Kalangi, 2013).

Dermis tersusun oleh serabut kolagen dengan jumlah yang paling banyak, Selain kolagen pada dermis juga dapat ditemukan adneksa kulit yang berasal dari epidermis, fibroblas, makrofag dan sel mast. Dermis merupakan komponen terbesar yang menyusun kulit dan membuat kulit mempunyai kemampuan elastisitas serta dapat diregangkan. Lapisan dermis juga memiliki fungsi untuk melindungi tubuh dari trauma mekanik, mengikat air, membantu dalam regulasi suhu tubuh dan mengandung reseptor sensoris. Dermis terdiri dari dua regio yaitu papila dermis dan retikulo dermis (Murlistryarini, 2018). Subkutan yang juga disebut hipodermis atau fascia superficialis terdiri atas jaringan ikat longgar yang berfungsi untuk mengikat organ-organ yang berada di bawahnya, yang memungkinkan kulit bergeser di atasnya. Lapisan ini mengandung sel-sel lemak dengan jumlah yang bervariasi sesuai dengan daerah pada bagian tubuh dan berukuran sesuai status gizi seseorang. Daerah subkutan memiliki suplai vaskular yang luas sehingga dapat meningkatkan ambilan insulin dan obat yang akan disuntikkan ke dalam jaringan ini secara tepat (Mescher, 2009).

### **2.3 Absorpsi obat melalui kulit**

Absorpsi obat pada kulit memiliki prinsip yaitu proses yang terjadi pada substansi dari daerah suatu sistem ke daerah lain dan terjadi penurunan kadar gradien kemudian di ikuti Bergeraknya molekul. Obat yang dapat menembus lapisan kulit tergantung pada karakteristik obat, kelarutannya dalam air dan koefisiensi partisi minyak dan air. Bahan yang dapat larut dalam air atau minyak untuk berdifusi melalui *stratum korneum*.



**Gambar 4.** Absorpsi Obat Melalui Kulit (Hidayati, 2009).

## 2.4 Luka Sayat

### 2.4.1 Pengertian Luka Sayat

Luka sayat adalah rusak atau hilangnya sebagian kulit dari jaringan tubuh, ditandai terdapat tepian luka menyerupai garis lurus dan beraturan. Kulit mempunyai fungsi yang sangat kompleks maka dari itu sangat penting mengembalikan integritas dari kulit secepat mungkin. Apabila tubuh mengalami luka akan dapat menimbulkan beberapa efek pada tubuh seperti hilangnya sebagian atau keseluruhan fungsi organ,

responsers simpatik, perdarahan dan pembekuan darah, kontaminasi bakteri sampai dengan kematian sel (Hasanah, 2017). Sedangkan menurut Zahriana luka sayat adalah kerusakan mukosa membran kulit, tulang atau organ tubuh lainnya (Zahriana, 2017).

#### 2.4.2 Penyebab Terjadinya Luka

Menurut Zahriana terdapat beberapa faktor yang dapat menyebabkan terjadinya luka, antara lain sebagai berikut (Zahriana, 2017) :

- a. *Vulnus ekskoriasi* atau luka lecet atau gores merupakan cedera yang terjadi pada permukaan epidermis akibat bersentuhan secara langsung dengan benda yang memiliki permukaan kasar atau runcing. Luka seperti ini dapat terjadi akibat kecelakaan lalu lintas, terbentur dengan benda tajam ataupun tumpul maupun juga akibat terjatuh.
- b. *Vulnus incisivum* merupakan luka sayat atau iris, pada tepian luka terlihat garis lurus dan beraturan. Luka jenis ini dapat terjadi dalam kehidupan sehari-hari seperti terkena pisau di dapur, sayatan benda tajam (seng dan kaca).
- c. *Vulnus laseratum* atau luka robek merupakan luka yang pada bagian tepinya tidak beraturan atau terlihat compang camping, cedera seperti ini dapat disebabkan oleh kecelakaan lalu lintas. pada jenis luka seperti ini kedalaman luka bisa mencapai lapisan mukosa hingga lapisan otot.

- d. *Vulnus punctum* luka tusuk merupakan jenis luka yang disebabkan karena tertusuk benda dengan permukaan yang runcing, misalnya tertusuk pisau yang dapat menembus lapisan otot, paku dan lain sebagainya. Pada keadaan seperti ini tepian luka tidak terlalu lebar.
- e. *Vulnus morsum* merupakan jenis luka yang disebabkan oleh gigitan binatang, bentuk luka mengikuti gigi hewan yang menggigit.
- f. *Vulnus combustio* merupakan luka karena terbakar oleh api, listrik maupun cairan panas. Jenis luka ini memiliki bentuk yang tidak beraturan dan kerusakan dapat mencapai epitel kulit dan mukosa kulit.

### 2.4.3 Klasifikasi luka

Luka dapat diklasifikasikan berdasarkan sifat, proses penyembuhan dan lama penyembuhan. Berdasarkan sifatnya luka terdiri dari: abrasi, kontusio, insisi, laserasi, terbuka, penetrasi, puncture, sepsis dan lain sebagainya. Berdasarkan proses penyembuhan, luka diklasifikasikan menjadi tiga, sebagai berikut:

- a. Penyembuhan primer (*healing by primary intention*)

Tepi luka dapat menyatu kembali, permukaan bersih, tidak terdapat jaringan yang hilang. Penyembuhan luka berlangsung dari internal ke eksternal.

- b. Penyembuhan sekunder (*healing by secondary intention*)

Proses penyembuhan pada bentukan jaringan granulasi di daerah dasar luka dan sekitarnya. Proses penyembuhan pada fase ini menyebabkan hilangnya sebagian jaringan tubuh.

c. Penyembuhan tersier (*healing by tertiary intention*)

Pada fase ini luka dapat disertai infeksi menyebabkan penyembuhan luka belangsung lama dan diperlukan penutupan luka secara manual.

Lamanya penyembuhan luka dapat dibedakan menjadi akut dan kronis. Luka akut adalah luka dengan proses penyembuhan terjadi dalam 2-3 minggu, sedangkan luka kronis berlangsung lebih dari 4-6 minggu. Berdasarkan derajatnya luka dibagi menjadi empat, yaitu :

- a. Stadium 1 : kerusakan hanya pada lapisan kulit saja.
- b. Stadium 2 : kerusakan kulit pada lapisan epidermis sampai lapisan dermis bagian atas.
- c. Stadium 3 : kerusakan kulit pada lapisan dermis bagian bawah dan lapisan subkutis.
- d. Stadium 4 : Kerusakan kulit pada seluruh lapisan kulit sampai otot  
(Putri, 2014).

## **2.5 Proses Penyembuhan Luka**

Proses penyembuhan luka terdiri dari beberapa fase yang terdiri dari fase hemostasis, inflamasi, proliferasi dan maturasi.

### **2.5.1 Fase Hemostasis**

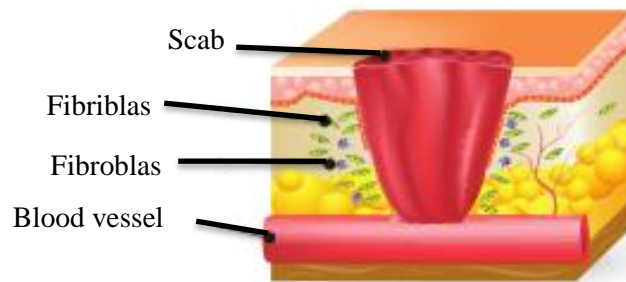
Luka menyebabkan perdarahan akibat terputusnya atau robeknya pembuluh darah. Pada fase ini akan terjadi, trombosis dapat terjadi akibat terlepasnya arteriosklerosis pada pembuluh darah. Pada beberapa proses yaitu, pembekuan darah (koagulasi), agregasi trombosit dan

plasma yang menyebabkan terjadi pembentukan atau disolusi trombosit (Putri, 2014).

### **2.5.2 Fase Inflamasi**

Fase ini terjadi setelah 24 sampai 48 jam dan pada keadaan tertentu dan dapat menetap hingga 2 minggu (Putri, 2014). Reaksi inflamasi dapat terjadi karena adanya kerusakan sel, sebagai suatu reaksi akibat adanya kerusakan sel maka sel tersebut akan membebaskan enzim-enzim lisosom leukosit, asam arakhidonat dan terjadi sintesis berbagai eukosinoid (Katzung *et al.*, 2013). Asam *arakhidonat* merupakan mediator radang dan sebagai komponen utama dari lipid yang sebagian besar berada di fosfolipid membran sel dan sebagian kecil dalam keadaan bebas. Akibat adanya kerusakan yang terjadi pada membran sel menyebabkan enzim *fosfolipase* mengubah *fosfolipid* menjadi asam *arakhidonat*. Asam *arakhidonat* yang dalam keadaan bebas akan diaktifasi oleh enzim *lipooksigenase* dan *siklooksigenase* sehingga asam *arakhidonat* berubah kedalam bentuk yang tidak stabil (*hidroperoksida* dan *endoperoksida*) yang kemudian akan di metabolisme menjadi *leukotrin*, *prostaglandin*, *prostasiklin*, dan *tromboksan* (Ruth, 2018).





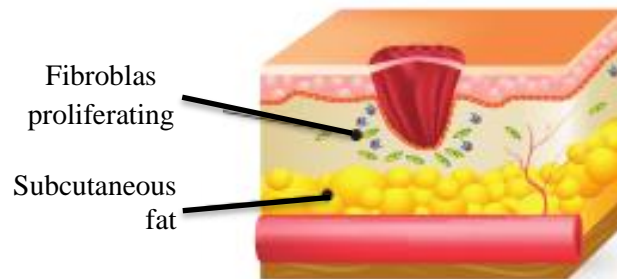
Gambar 5. Fase Inflamasi Penyembuhan Luka ((O'Sullivan *et al*, 2018)

Reaksi inflamasi atau peradangan akut terjadi pada tepian luka, kemudian sel-sel radang terutama makrofag akan menghancurkan bekuan darah yang terbentuk. Setelah terjadi peradangan eksudatif akan dimulai, proses tumbuhnya jaringan granulasi ke daerah yang sebelumnya di tempati oleh bekuan-bekuan darah. Beberapa hari setelah terjadi perlukaan akan terbentuk jaringan granulasi yang kemudian akan menjadi jaringan parut (Price, 2005).

### 2.5.3 Fase Proliferasi

Pada fase ini terjadi proliferasi dari beberapa sel selama proses pemulihan, termasuk sisa-sisa jaringan yang mengalami cedera yang berupaya untuk restorasi menjadi jaringan yang normal. Sel endotel vaskular berfungsi memberikan nutrisi selama proses pemulihan dan membentuk pembuluh darah baru dan fibroblas sebagai sumber jaringan ikat yang nantinya akan membentuk jaringan parut akibat tidak dapat diperbaiki pada proses regenerasi. Proliferasi sel dipicu oleh protein yaitu faktor pertumbuhan. Faktor pertumbuhan dan kemampuan sel untuk membelah adalah komponen penting dalam proses pemulihan

(Robbins *et al.*, 2015). Fase ini terjadi tergantung dalam luas luka (Hidayatullah, 2018).

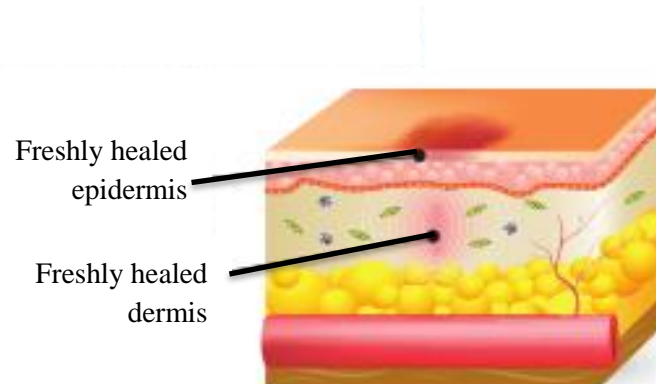


**Gambar 6.** Fase Proliferasi Penyembuhan Luka (O'Sullivan *et al.*, 2018)

#### 2.5.4 Fase Akhir (*Remodeling*)

*Remodeling* adalah proses akhir dari penyembuhan luka. Pada fase ini terjadi sintesis kolagen yang sudah dimulai di fase proliferasi. Enzim Kolagenase akan memecah kolagen sehingga terjadi keseimbangan kolagen antara yang diproduksi dan yang dipecah. Apabila terjadi ketidakseimbangan kadar kolagen akan menyebabkan terbentuknya jaringan parut yang akan mengalami penebalan akibat berlebihan kolagen yang di produksi. Jika produksinya menurun akan menyebabkan luka akan selalu terbuka. Pada proses ini penyembuhan luka dipengaruhi oleh ke dalam dan luasnya luka. Apabila luka hanya pada lapisan epidermis dan dermis bagian atas yang mengalami kerusakan, penyembuhan atau reepitelisasi terjadi tanpa fibroplasia dan pembentukan jaringan granulasi, namun pada keadaan tertentu seperti luka insisi, repitalisasi dapat terjadi dalam kurun waktu kurang dari 48 jam, sedangkan luka yang dialami lebih besar maka proses

penyembuhan tentu membutuhkan waktu yang lebih lama. (Hidayatullah, 2018).



Gambar 7. Fase *Remodelling* Penyembuhan Luka (O'Sullivan *et al*, 2018)

## 2.6 Faktor yang Mempengaruhi Penyembuhan Luka

Pemulihan jaringan akan terhambat yang dapat diakibatkan beberapa faktor, sehingga menurunkan kualitas pemulihan. Faktor-faktor tersebut sebagai berikut :

1. Faktor lokal
  - a. Infeksi

Penyebab utama gangguan penyembuhan luka adalah infeksi. Mikroorganisme dipermukaan kulit akan memperoleh akses ke jaringan dibawahnya. Keadaan tersebut menentukan apakah luka diklasifikasikan sebagai kontaminasi, kolonisasi, infeksi kritis dan infeksi invasif. Salah satu keadaan normal yang akan terjadi adalah peradangan, keadaan ini penting untuk mengeliminasi kontaminasi mikroorganisme. Pada fase inflamasi Bakteri dan endotoksin dapat menyebabkan elevasi berkepanjangan sitokin proinflamasi seperti interleukin-1 (IL-1) dan TNF alfa dan memperlama waktu fase

inflamasi. Jika keadaan ini terus berlanjut, luka dapat memasuki keadaan kronis dan gagal sembuh. Selain itu juga dapat menyebabkan peningkatan metalloprotease matriks yang mengakibatkan penurunan n FCM, menurunnya tingkat alami inhibitor protease terjadi akibat Keseimbangan protease ini dapat menyebabkan faktor pertumbuhan yang muncul di luka kronis akan terdegradasi.

b. Oksigen ( $O_2$ )

Oksigen penting untuk metabolisme sel, terutama produksi energi berupa ATP dan berperan penting dalam proses penyembuhan luka.  $O_2$  dapat mencegah luka dari infeksi, menginduksi angiogenesis, meningkatkan proliferasi fibroblas dan sintesis kolagen. Konsumsi oksigen yang tinggi oleh sel aktif secara metabolik pada keadaan terjadi gangguan pembuluh darah menyebabkan lingkungan mikro akan kekurangan oksigen (hipoksia). Pada luka akut, hipoksia berfungsi sebagai sinyal untuk menginduksi sitokin dan pertumbuhan produksi faktor makrofag, keratinosit dan fibroblas. Sitokin yang diproduksi sebagai respon terhadap hipoksia termasuk Platelet Derived Growth Factor (PDGF), Transforming Growth Factor (TGF) beta, Endothelial Growth Factor (VEGF), Tumor Necrosis Factor (TNF) alfa dan endothelin-1 dan promotor penting dari proliferasi sel, migrasi dan kemotaksis dan angiogenesis dalam penyembuhan luka.

c. Suplai darah yang buruk

Lamanya penyembuhan luka dipengaruhi oleh banyaknya suplai darah ke jaringan tersebut. Daerah yang vasulaisasi baik seperti kulit kepala

dan wajah akan sembuh dengan baik dan begitupun sebaliknya.

d. Defisiensi nutrisi

Kekurangan nutrisi vitamin berpengaruh dalam proses penyembuhan luka, seperti vitamin A dan C. Vitamin A terlibat dalam epitelisasi dan produksi kolagen sedangkan vitamin C memiliki peranan penting dalam produksi dan modifikasi kolagen. Selain vitamin, Mineral tertentu juga berperan penting dalam penyembuhan luka. Zink bertindak sebagai kofaktor enzim yang memiliki peran dalam proliferasi sel. Mempercepat penyembuhan luka pada penelitian eksperimental. Kekurangan mungkin ditemui di pasien, nutrisi parenteral total jangka panjang. Protein adalah blok bangunan utama dalam penyembuhan luka. Malnutrisi merugikan dalam proses inflamasi dan respon imun, penting untuk penyembuhan luka normal dan pencegahan infeksi luka.

e. Radiasi

Keadaan ini biasanya terjadi pada pasien radioterapi praoperasi yang dapat menghambat suplai darah dan potensi penyembuhan

2. Faktor sistemik

a. Umur

Menurut World Health Organization (WHO) populasi lansia (>60 tahun) tumbuh lebih cepat dari pada kelompok usia lainnya dan peningkatan usia adalah faktor risiko utama untuk gangguan penyembuhan luka. Tertundanya penyembuhan luka di usia ini terkait dengan respon inflamasi yang berubah, seperti tertunda inflamasi sel

T ke daerah luka dengan perubahan produksi kemokin dan mengurangi jumlah makrofag fagositik. Perubahan ini menyebabkan jaringan menjadi rapuh dan lebih mudah rusak.

b. Diabetes

Pasien kontrol diabetes berada pada peningkatan risiko pada penyembuhan luka, karena kontrol glukosa yang buruk membawa perfusi jaringan yang tidak memadai. Penyakit mikrovaskular negatif mempengaruhi suplai darah dari jaringan penyembuhan, sehingga menunda penyembuhan dan luka rentan infeksi.

c. Agen terapeutik

Agen terapeutik adalah obat immunosupresan yang dapat menghambat inflamasi dan respon imun dalam proses penyembuhan luka.

## 2.7 Tikus Putih

### 2.7.1 Tikus Putih Jantan (*Rattus Norvegicus*) Galur Wistar

Hewan yang dijadikan model adalah komponen penting dalam penelitian di bidang biomedik. Hewan coba yang digunakan sebelum diaplikasikan kepada manusia atau primata lainnya. Jenis hewan anggota *Rodentia* seperti tikus (*Rattus norvegicus*) dan mencit (*Mus musculus*) sering digunakan karena fisiologinya mirip dengan manusia. Tikus wistar adalah jenis hewan yang paling banyak digunakan sebagai model dalam biomedik (Fitria & Mulyati, 2014). Beberapa keuntungan menggunakan tikus jenis ini adalah harganya lebih murah, perawatan yang mudah, serta mudah berkembangbiak, selain itu juga mempunyai kemampuan metabolik yang relatif cepat dan memiliki sensitifitas yang

cukup tinggi apabila digunakan untuk penelitian yang berhubungan dengan sistem metabolik tubuh. Tikus jantan lebih banyak digunakan karena memiliki periode pertumbuhan yang lebih lama dibanding betina (Rochmawati, 2018).

Taksonomi dari tikus putih ini adalah sebagai berikut :

Kingdom : *Animalia*

Divisi : *Chordata*

Kelas : *Mamalia*

Ordo : *Rudentia*

Famili : *Muridae*

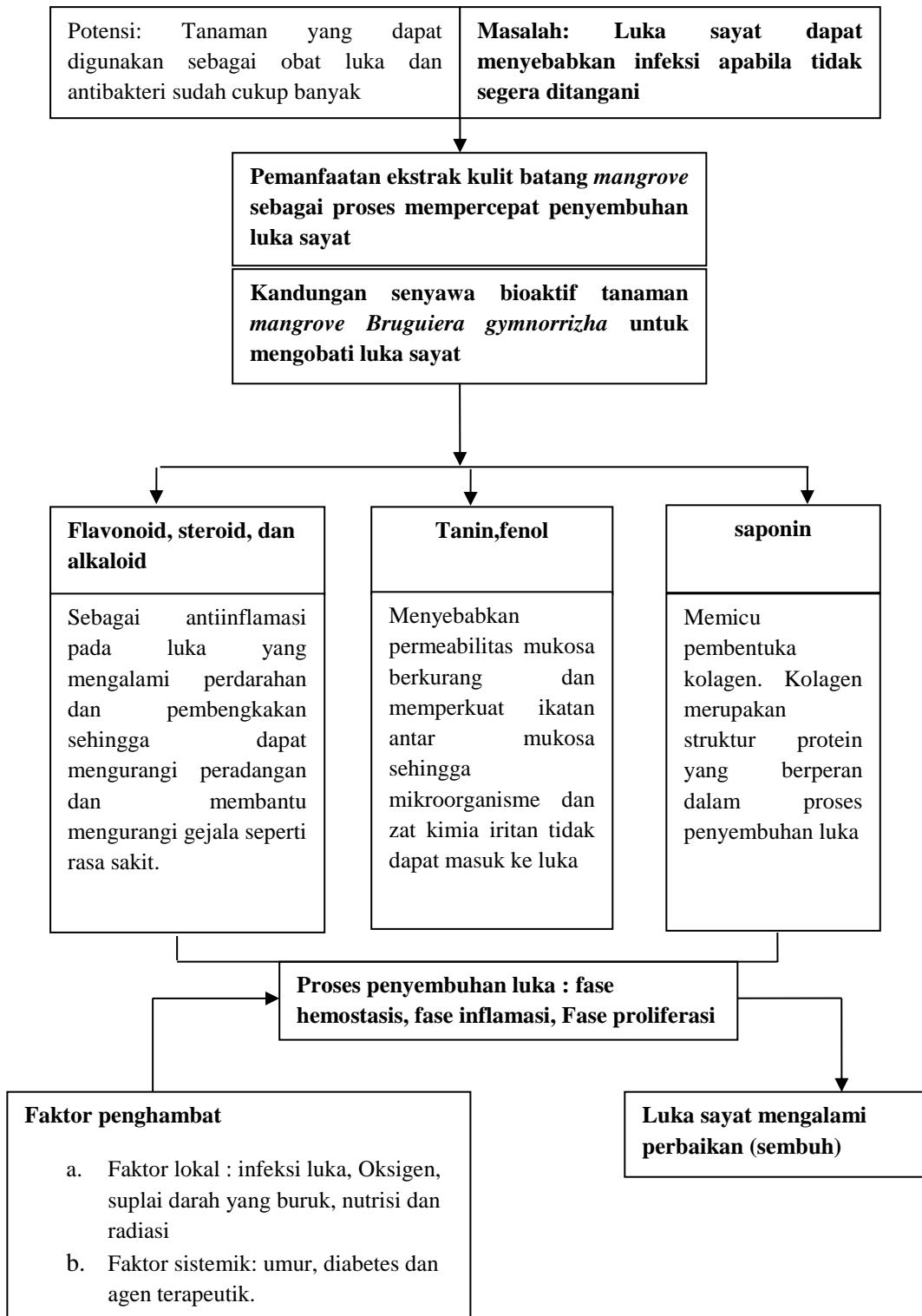
Genus : *Rattus*

Spesies : *Rattus norvegicus L*



**Gambar 8.** Tikus Galur Wistar (Rochmawati, 2018).

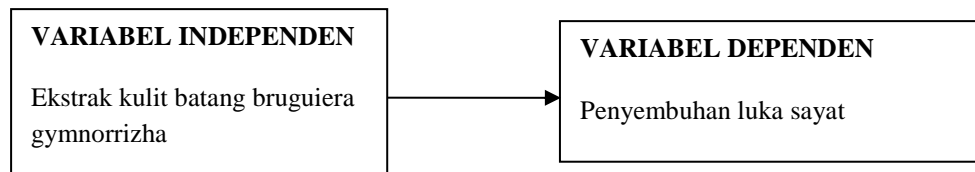
## 2.8 Kerangka Teori



**Gambar 9.** Kerangka Teori.



## 2.9 Kerangka Konsep



**Gambar 10.** Kerangka Konsep.

## 2.10 Hipotesis

Berdasarkan tinjauan pustaka di atas, hipotesis yang diajukan peneliti berupa hipotesis dua arah. Hipotesis ini terdiri dari hipotesis nol ( $H_0$ ) dan hipotesis alternatif ( $H_a$ ). Hipotesis dinyatakan benar jika hipotesis alternatif terbukti kebenarannya. Hipotesis yang peneliti ajukan tersebut antara lain.

$H_0$ : tidak terdapat pengaruh pemberian ekstrak kulit batang *mangrove*(*bruguiera gymnorrizha*) dalam proses penyembuhan luka sayat pada tikus putih galur wistar.

$H_1$ : terdapat pengaruh pemberian ekstrak kulit batang *mangrove* (*bruguiera gymnorrizha*) dalam proses penyembuhan luka sayat pada tikus putih galur wistar.

## **BAB III METODE PENELITIAN**

### **3.1 Jenis Penelitian**

Jenis penelitian yang dipakai adalah eksperimental murni (*true experimental reserch*) dengan desain penelitian *post test only control group desain*. Menggunakan tikus putih (*Rattus noevegicus*) jantan galur wistar yang dipilih secara acak dan dibagi menjadi 5 kelompok yaitu kelompok kontrol positif (K+), kelompok kontrol negative (K-) dan kelompok perlakuan 1 (P1), kelompok perlakuan 2 (P2) dan kelompok perlakuan 3 (P3). Tahap akhir dari penelitian ini akan dilakukan penilaian sampel terkait dengan penyembuhan luka sayat yang dilakukan setiap hari selama 14 hari secara makroskopis.

### **3.2 Tempat dan Waktu**

Penelitian ini akan dilaksanakan di Universitas Lampung. Pemeliharaan tikus dan intervensi akan dilaksanakan di *Animal House* Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. Pematangan dan penggilingan kulit kayu menjadi serbuk dilakukan di Laboratorium Teknik Pertanian Fakultas Pertanian Universitas Lampung. Sedangkan Pembuatan ekstrak kulit batang *mangrove* dilakukan di Laboratorium Kimia Fakultas Matematika dan Pengetahuan Alam (MIPA) Universitas Lampung. Waktu penelitian dilakukan selama beberapa bulan yaitu pada bulan Februari sampai bulan April 2019.

### 3.3 Populasi dan Sampel

#### 3.3.1 Populasi

Populasi yang dipilih pada penelitian ini adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *wistar* sebanyak 30 ekor yang dipilih secara acak yang dibagi menjadi 5 kelompok sesuai dengan rumus Frederer.

$$(n-1)(t-1) \geq 15$$

Berdasarkan rumus diatas maka dapat diperoleh estimasi sampel sebesar sebanyak :

$$(n-1)(t-1) \geq 15$$

$$(n-1)(5-1) \geq 15$$

$$(n-1)4 \geq 15$$

$$(n-1) \geq 15/4$$

$$(n-1) \geq 3,75$$

$$n \geq 3,75 + 1$$

$$n = 4,75 \text{ (dibulatkan menjadi 5)}$$

#### 3.3.2 Sampel

Berdasarkan perhitungan diatas maka jumlah sampel yang digunakan pada setiap kelompok percobaan adalah 5 ekor dan jumlah kelompok yang digunakan adalah 5 kelompok, sehingga penelitian ini menggunakan 25 ekor tikus putih. Populasi yang ada akan ditambah dengan *drop out* sebanyak 10%, setiap kelompok perlakuan diberikan 1 tikus cadangan, sehingga total keseluruhan tikus yang digunakan adalah 30 ekor tikus.

### 3.3.3 Kriteria Inklusi

Adapun kriteria inklusi pada penelitian ini adalah :

- a. Sehat (bulu tikus tidak rontok, tidak kusam dan aktivitas aktif)
- b. Berjenis kelamin jantan
- c. Berusia 2,5-3 bulan
- d. Berat badan 150-200 gram

### 3.3.4 Kriteria Eksklusi

Adapun kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah :

- a. Terdapat penurunan berat badan  $> 10\%$  setelah masa adaptasi (dua minggu) di *animal house*.
- b. Mati selama masa perlakuan.

## 3.4 Variabel Penelitian

### 3.4.1 Variabel Bebas

Variabel bebas adalah variabel yang memberi pengaruh atau sebab utama perubahan yang akan terjadi atau timbulnya variabel terikat (*dependen*). Variabel bebas pada penelitian ini adalah variasi ekstrak kulit batang mangrove dengan konsentrasi 20%, 40% dan 80%.

### 3.4.2 Variabel Terikat

Variabel terikat adalah variabel yang dipengaruhi oleh adanya variabel bebas. Variabel terikat pada penelitian ini adalah lamanya penyembuhan luka sayat pada tikus putih *wistar*.

### 3.4.3 Variabel Kontrol

Variabel kontrol adalah variabel yang dikendalikan atau dibuat konstan sehingga faktor luar yang tidak diteliti tidak berpengaruh terhadap hubungan variabel bebas dan variabel terkait. Variabel terkait dalam penelitian ini adalah jenis kelamin, umur, berat badan, jenis pakan dan ukuran kandang.

### 3.5 Definisi Operasional

Definisi operasional penelitian ini bertujuan untuk memberikan pemahaman secara mudah dan tepat dengan memperlihatkan variabel-variabel yang ada di dalam penelitian ini. Sehingga konsep definisi operasional sesuai dengan penelitian yang dilakukan yaitu sebagai berikut :

**Tabel 1.** Definisi Operasional.

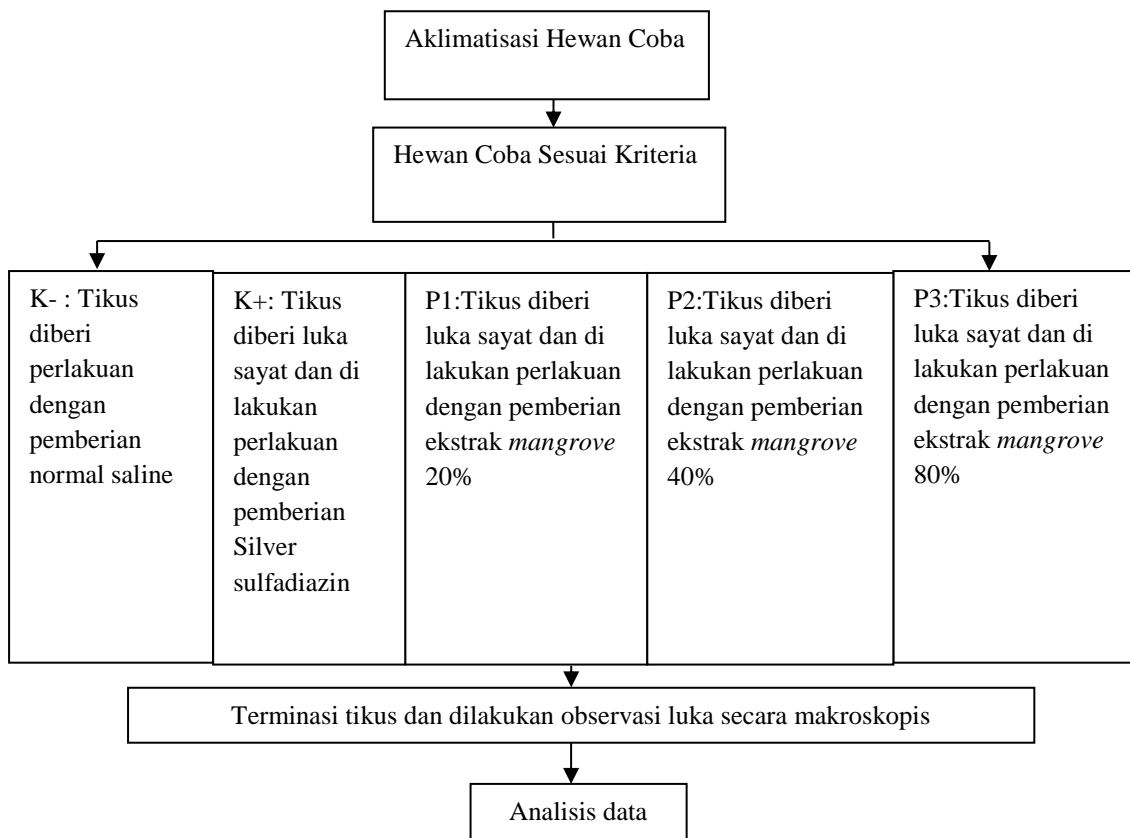
No	Variabel	Definisi	Cara Ukur	Alat Ukur	Hasil ukur	Skala
1	Kelompok perlakuan yang diberi ekstrak Kulit batang <i>mangrove</i> ( <i>Bruguiera gymnorrizha</i> ) dengan berbagai konsentrasi	Pada penelitian ini menggunakan pemberian ekstrak kulit batang <i>mangrove</i> ( <i>Bruguiera gymnorrizha</i> )	Pengukuran ekstrak mangrove disesuaikan dengan konsentasi dan jumlah yang dibutuhkan	Pipet tetes (ml)	Diberi	Kategorik
	Kelompok perlakuan yang diberi sulvadiazin (SSD)	SSD merupakan obat topikal yang dioleskan untuk luka sayat	Hasil pengamatan dicatat dalam lembar observasi	Lembar observasi	Diberi	
2	Proses penyembuhan luka makroskopis	Waktu yang dibutuhkan untuk melakukan perbaikan jaringan, ditandai dengan permukaan yang bersih, sedikit granulasi, jaringan utuh.	Hasil pengamatan dinilai secara makroskopis	Lembar observasi	Waktu penyembuhan luka (hari)	Numerik

### 3.6 Alur Penelitian

Penelitian ini dilakukan untuk melihat pengaruh pemberian ekstrak kulit batang *mangrove* (*Bruguiera gymnorrizha*) terhadap proses penyembuhan luka sayat pada tikus putih *wistar*. Tikus dipelihara dan diadaptasi di *animal house* Fakultas Kedokteran Universitas Lampung selama 3 minggu. Setiap kelompok percobaan mendapatkan tempat dan perlakuan yang sama dengan kondisi yang sesuai untuk tikus. Tikus dipilih secara acak dan dibagi menjadi 5 kelompok yang terdiri 6 ekor tikus di setiap kelompok, sehingga jumlah tikus yang diperlukan dalam penelitian ini berjumlah 30 ekor tikus. 5 kelompok tersebut terdiri dari kelompok kontrol positif dengan pemberian silver sulfadiazin pada luka sayat (K+), kelompok kontrol negatif diberikan normal saline (K-), setiap kelompok perlakuan 1 (P1), P2 dan P3 diberikan ekstrak kulit batang *mangrove* dengan konsentrasi sebesar 20%, 40% dan 80%.

Kulit batang *Mangrove* terlebih dahulu dipotong kecil-kecil menggunakan alat *Hamer mill* yang dilakukan di Fakultas Pertanian dan dilakukan pengeringan dibawah sinar matahari selama 2 hari, kemudian dihaluskan menggunakan alat *Disk mill*. Selanjutnya akan diekstraksi dan dibuat dengan pelarut etanol 96% yang dilakukan di Fakultas MIPA Universitas Lampung. Kulit batang *mangrove* diperoleh dari kota Lampung Timur. Sebelum melakukan penyayatan pada tikus terlebih dahulu harus dilakukan anestesi lidocan topikal pada masing-masing kelompok tikus agar membebaskan rasa nyeri, stres dan kecemasan pada hewan coba. Tikus akan dilukai pada bagian punggungnya sepanjang 2 cm dengan kedalaman luka 2 mm. Luka kemudian

diberikan ekstrak kulit batang *mangrove* dengan konsentrasi *mangrove* sebesar 20%, 40% dan 80%, pemberiannya hanya diteteskan ke permukaan kulit yang mengalami luka. Setelah dilakukan perlakuan tersebut maka dilakukan observasi secara makroskopis setiap hari.



**Gambar 11.** Alur Penelitian.

### 3.7 Prosedur penelitian

Prosedur penelitian terdiri dari tiga tahapan yaitu, tahap persiapan, tahap pelaksanaan dan tahap pengamatan.

#### 3.7.1 Tahap Persiapan

Menyiapkan alat yang akan digunakan dalam penelitian. Adapun alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah : *Handscoen*, sarung tangan, gunting, blander, timbangan analitik, oven, corong bruncher,

erlenmeyer, rotaty evaporator, silet cukur, silet golt, kamera, pipet tetes, penggaris, kandang, masker, penangas air, gelas ukur pengaduk, kapas alkohol, spuit dan alat tulis.

Menyiapkan bahan yang akan digunakan dalam penelitian. Adapun bahan yang diperlukan adalah Kulit batang *mangrove*, tikus putih, alkohol 70%, pakan tikus, air mineral, etanol 96%, kertas label, sekam kandang tikus, aquades dan silver sulfadiazin.

### 3.7.2 Tahap Pelaksanaan

Pembuatan serbuk kulit batang *mangrove* (*Bruguiera gymnorizha*) sebagai berikut :

1. Menyiapkan kulit batang *mangrove* yang akan digunakan.
2. Mencuci kulit batang *mangrove* sebanyak 2000 gr dengan air untuk menghilangkan debu dan kotoran yang menempel.
3. Meniriskan kulit batang *mangrove* yang sudah dicuci
4. Memotong kulit secara tipis dan kecil menggunakan alat *hamer mill*
5. Kemudian keringkan dibawah sinar matahari langsung. Pengeringan yang dilakukan bertujuan untuk mendapatkan ekstrak yang tidak mudah rusak sehingga dapat disimpan dalam jangka waktu yang lebih lama. atau dapat juga dilakukan dengan cara dioven pada suhu 40<sup>0</sup>c sampai kadar air hilang. Setelah kering kemudian kulit batang di haluskan menggunakan *diskmill* sampai menjadi serbuk halus dan disimpan dalam *elemenyer* 500 ml.



Pembuatan ekstrak dari serbuk kulit batang *mangrove* (*Bruguiera gymnorrhiza*) dengan pelarut etanol :

1. Serbuk kulit batang *mangrove* yang sudah halus di rendam dalam air etanol 96% secukupnya. 500 gr serbuk kulit batang *mangrove* yaitu direndam dalam 250 ml etanol 96%. Kemudian dimasukan kedalam erlenmeyer dan ditutup dengan alumunium foil.
2. Menyimpan dalam lemari bahan selama 24 jam untuk proses maserasi.
3. Menyaring ekstrak menggunakan corong *bucher* dan kertas saring yang kemudian diambil filtratnya.
4. Filtrat dievaporasi dengan menggunakan *rotary epevaporator*. Hasil evaporasi kemudian dimasukkan ke dalam oven dengan suhu 40<sup>0</sup>c hingga diperoleh ekstrak kental.
5. Mengencerkan ekstrak dengan dosis yang bervariasi dengan pelarut aquades sehingga didapatkan konsentrasi 20%, 40% dan 80%
6. Perhitungan pembuatan konsentrasi dapat diperoleh dengan rumus sebagai berikut :

$$N1 \cdot V1 = N2 \cdot V2$$

Keterangan : N1 = Konsentrasi awal

V1 = Volume yang dicari

N2 = Konsentrasi yang diinginkan

V2 = Volume yang diinginkan

- a. Konsentrasi 20% didapatkan dari:

$$N1 \cdot V1 = N2 \cdot V2$$

$$\begin{aligned}
 100 \cdot V1 &= 20 \cdot 20 \\
 V1 &= 400/100 \\
 &= 4 \text{ ml}
 \end{aligned}$$

Jadi, 4 ml ekstrak + 16 ml aquades

b. Konsentrasi 40% didapatkan dari:

$$\begin{aligned}
 N1 \cdot V1 &= N2 \cdot V2 \\
 100 \cdot V1 &= 40 \cdot 20 \\
 V1 &= 800/100 \\
 &= 8 \text{ ml}
 \end{aligned}$$

Jadi, 8 ml ekstrak + 12 ml aquades

c. Konsentrasi 80% didapatkan dari:

$$\begin{aligned}
 N1 \cdot V1 &= N2 \cdot V2 \\
 100 \cdot V1 &= 80 \cdot 20 \\
 V1 &= 1600/100 \\
 &= 16 \text{ ml}
 \end{aligned}$$

Jadi, 16 ml ekstrak + 4 ml aquades

Pengondisian Tikus Putih, menyiapkan 30 ekor tikus putih jantan, yang dibagi secara acak menjadi kelompok dengan terdiri dari 6 ekor tikus, kemudian tikus ditempatkan pada kandang dan diaklimasi selama 6 hari untuk pengondisian habitat dan agar tikus tidak mengalami stres. Memberi makan dan minum secara rutin dan pergantian alas yang dilakukan 3 hari sekali agar tetap bersih.

Tikus wistar yang akan digunakan di setiap masing-masing kelompok K+, K-, P1, P2 dan P3 ditempatkan dalam kandang yang berbeda-beda. Tahapan yang dilakukan pada tikus adalah terlebih dahulu mencukur bulu tikus menggunakan silet cukur tepatnya di bagian belakang punggung tikus dan kulitnya diolesi dengan alkohol secukupnya. Selanjutnya tikus dianestesi terlebih dahulu menggunakan lidocain topikal kemudian disayat menggunakan silet golt yang tajam dengan panjang kurang lebih 2 cm dengan kedalam kurang lebih 2 mm, tahap berikutnya adalah mengambil ekstrak yang sudah disiapkan lalu ditetaskan sebanyak 0,15 ml ke bagian punggung tikus berdasarkan konsentrasi yang tersedia yaitu 20% pada kelompok P1, 40% kelompok P2, 80% kelompok P3 dan pemberian silver sulfadiazin pada kelompok kontrol positif.

### **3.7.3 Tahap Pengamatan**

Pengamatan secara makroskopis terhadap klinis penyembuhan luka sayat pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) yang telah diberikan perlakuan dari hari pertama sampai hari ke 14.

### **3.7.4 Analisis Data Statistik**

Analisis data hasil penelitian ini dilakukan dengan jenis analisis univariat untuk mendeskripsikan karakteristik suatu variabel. Pada analisis univariat terdapat ukuran pemusatan dan ukuran penyebarannya. Jika data terdistribusi normal maka digunakan mean untuk ukuran pemusatannya dan ukuran penyebarannya adalah standar

deviasi. Jika data tidak terdistribusi normal maka ukuran pemusatannya menggunakan modus dan persentil. Hal tersebut berlaku jika data yang digunakan berupa data numerik. Analisis bivariat bertujuan untuk mencari hubungan antar variabel penelitian. Analisis ini juga bertujuan untuk analisis uji hipotesis komparatif numerik lebih dari dua kelompok tidak berpasangan untuk mengetahui hubungan antar variabel numerik dan kategorik. Kemudian data akan dianalisis menggunakan *software* statistik. Jenis statistik yang digunakan harus memenuhi kriteria yang sesuai, jika menggunakan uji *One Way anova* data yang digunakan lebih dari 2 kelompok dan tidak berpasangan syaratnya adalah data terdistribusi normal nilai  $p > 0,05$ , dan varian data homogen. Jika data tidak terdistribusi normal maka akan dilakukn transformasi data. Jika data tetap tidak terdistribusi normal ( $p < 0,05$ ) maka dilanjutkan Uji alternatif. Uji yang digunakan adalah *kruskal wallis* dan *mann whitney* (Dahlan, 2017).

### **3.8 Etika Penelitian**

Penelitian ini telah mendapat persetujuan dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dengan nomor: 673/UN26.18/PP.05.02.00/2019.

## **BAB V**

### **SIMPULAN DAN SARAN**

#### **5.1 Simpulan**

Terdapat pengaruh pemberian ekstrak kulit batang *magrove* (*Bugiera gymnorrizha*) berpengaruh terhadap proses penyembuhan luka sayat pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur wistar tetapi tidak lebih efektif dibandingkan dengan pemberian silver sulfadiazin 1%.

#### **5.2 Saran**

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, maka penulis menyarankan perlu dilakukan penelitian lanjutan:

- a. Untuk dapat mengamati proses penyembuhan luka secara mikroskopis;
- b. Untuk mengetahui toksisitas dan efek samping dari pemberian ekstrak kulit batang *mangrove* sebagai terapi pengobatan.

## DAFTAR PUSTAKA

- Aditiya A, Bain J, Ray O, Haxra A, Andhikari S, Dutt G *et al.* 2015. Healing of burn wound by topical treatment: A randomized controlled comparison between silver sulfadiazine and nano-crystalline silver. *Journal of basic and clinical pharmacy.* 6(1):29-34
- Anggaraini R R, Hendri M, Rozirwan. 2018. Potensi larutan bubuk daun mangrove *Bruguiera gymnorrhiza* sebagai pengawet alami. *Jurnal FMIPA Sriwijaya.*10(1):51-62.
- Bahagia W. 2018. Pengaruh pemberian ekstrak kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) etanol 95% terhadap histopatologi pancreas tikus putih jantan galur *Sparague dawley* yang terpapar asap rokok [skripsi]. Bandar Lampung : Universitas Lampung.
- Dahlan, M Sopiudin. 2014. Uji hipotesis komparatif kategorik tidak berpasangan. Dalam: Statistik untuk kedokteran dan kesehatan. Jakarta: Epidemiologi Indonesia.
- Desmania D. 2017. Partisipasi cinta bahari dalam upaya konservasi hutan mangrove di Lampung desa Margasari Kecamatan Labuhan Meringgai kabupaten Lampung Timur.. Universitas Lampung.
- Dia S P S, Nurjanah, Jacob A. M. 2015. Komposisi kimia dan aktivitas antioksidan akar, kulit batang dan daun lindur. *THP FPIK IPB*18(2):205-2019
- Ernianingsih S W, Mukarlina & Rizalinda. 2014. Etnofarmakologi tumbuhan mangrove *Achantus ilicifolium*, *Acrostichum speciosum* L dan *Xylocarpus rumpii* Mabb di desa Sungai Tekong Kecamatan Kakap Kabupaten Kubu Raya. 3(2): 252-258.
- Fitria M, Laksmindra, Sastro. 2014. Profil hematologi tikus (*Rattus norvegicus*) galur wistar jantan dan betina umur 4, 6, dan 8 minggu. *Jurnal Biogenesis*2(2): 94-100.
- Fridiana D. 2012. Uji inflamasi ekstrak umbi rumput teki (*Cyperus rotundus* L) pada kakitikus wistar jantan yang diinduksi karangan [skripsi]. Universitas Jember.

- Hidayati I W 2009. Uji efektivitas ekstrak daun binahong binahong (*Androdera cordifolia* (Ten) *steenii*) sebagai penyembuh luka bakar pada kulit punggung kelinci. Universitas Muhammadiyah Surakarta.
- Hasanah W. 2017. Efektivitas berbagai konsentrasi ekstrak daun cengkeh (*Syzygium aromaticum*) terhadap lama penyembuhan luka sayat pada tikus putih (*Rattus norvegicus*). Universitas Muhammadiyah Malang
- Hidayatullah M D. 2018. Pengaruh pemberian infusa sirih merah secara topical terhadap waktu penyembuhan luka insisi pada tikus putih jantan galur wistar. Bandung : Universitas Islam Bandung
- Jacob, Agoes M, Suptijah, Pipih. 2012. Analisis tanaman lindur (*brugiera gymnorizha*) dan pemanfaatannya sebagai bahan baku pembuatan bioetanol. 2(12): 66-73.
- Kalangi S J R. 2013. Histofisiologi kulit. *Jurnal fakultas kedokteran*. Universitas Brawijaya. 5(3):12-20.
- Kartika, R.W., 2015. Perawatan Luka Kronis dengan Modern Dressing. Perawatan Luka Kronis Dengan Modern Dressing, CDK-230, 42(7), hal.546–550.
- Kawuluan, R.F., Kalangi, R.J.S., Kaseke, M.M., 2015. Gambaran Reaksi Radang Luka Antemortem yang Diperiksa 1 Jam Postmortem Pada Hewan Coba. *Jurnal e-Biomedik*, 2(1) hal.393–397.
- Kurniawaty, Farmitlia, Rahmanisa, Andriani, 2018. Perbandingan tingkat kesembuhan luka sayat terbuka antara pemberian etakridin laktat dan pemberian propolis secara topical pada tikus putih (*Rattus norvegicus*). Universitas Lampung. 339-345
- Noor Y R, Khazali M & Suryadiputra I N N. 2006. Panduan pengenalan mangrove di Indonesia. PHKA/WI-IP, Bogor.
- Mescher A L. 2009. Histologi dasar jungquiera. Jakarta: EGC
- Mustofa. 2019. Perbedaan penyembuhan luka *post hecting* antara pemberian topikal ekstrak sel punca mesenkimal tali pusat manusia dengan *d gel* pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galu wistar. [Skripsi]. Universitas Lampung.
- Moore K L, Dalley A F. 2013. Anatomi berorientasi klinis. Jakarta : Erlangga
- O’Sullivan D D, Orsted H L, Keast D H, Forest L L, Kuhnke J L, Jin S *et al*. 2018. Skin: Anatomy, physiology and wound healing. In foundation of best practice for skin and wound management. Pdf.

- Pondungge B S, Widodo F M & Eko N D. 2015. Senyawa bioaktif buah *mangrove avicena marinal* terhadap tingkat oksidatif *filler* terhadap ikan nila merah *O. nilotikus* selama penyimpanan dingin. Jurnal pengolahan dan bioetnologi hasil perikanan. 4(2): 115-123.
- Paramita D. 2016. Pengaruh pemberian salep ekstrak binahong (*Andredera cordifolia* (Ten) *steenis*) terhadap kepadatan kolagen tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang mengalami luka bakar. [Skripsi]. Universitas Airlangga.
- Putri S A. 2014. Efek ekstrak etanol daun cocor bebek (*Kalanchoe pinnata* (Lam) *pers*) terhadap waktu penyembuhan luka sayat pada tikus putih jantan galur wistar.[Skripsi]. Universitas Islam Bandung.
- Qomariah S. 2014. Efektivitas salep ekstrak batang patah tulang (*euphorbia tirucalli*) pada penyembuhan luka sayat tikus putih (*Rattus norvegicus*).Semarang. [Skripsi]. Universitas Negeri Semarang.
- Renaldi, Rozirwan & Ulqodry T Z. 2018. Bioaktivitas senyawa bioaktif pada *mangrove Avicena marina* dan *Bruguieragymnorhiza* sebagai antibakteri yang diambil dari Pulau Payung dan Tanjung Api-Api. Maspari Journal. 10(1): 73-80.
- Rochmawanti A. 2018. Ekstrak bongkol nanas (*Ananas comusus L*) sebagai antidiabetes pada tikus putih yang diinduksi aloksan. [skripsi]. Universitas Muhammadiyah Sidoarjo.
- Sudiana I K, Pangestuti, Lestari T W. 2009. Perbedaan efektivitas penyembuhan luka bakar dengan propolis dan silver sulfadiazin 1%. Jurnal kesehatan. 4(2): 128-138.
- Venita dan Budiningsih, Y. 2014. Forensik pada Kasus Perlukaan (Traumatologi). In C. Tanto dkk., eds. Kapita Selektta Kedokteran Jilid II. Jakarta: Media Aesculapius, hal. 888–891.
- Yulianti. 2014. Perbedaan penggunaan terapi burnazine dengan terapi mebo terhadap lama hari rawat inap dan biaya obat pasien luka bakar grade II di unit luka bakar rumah sakit swasta Jakarta. Jurnal kesehatan bakti husada. 12(1): 79-87.
- Zahriana N. 2017. Pengaruh berbagai konsentrasi ekstrak tanaman patikan kebo (*Euphobia hirta L*) terhadap tahap penyembuhan luka sayat pada tikus putih (*Rattus norvegicus*). [Skripsi]. Universitas Muhammadiyah Malang.