

**EFEK PEMBERIAN EKSTRAK DAUN BAKAU (*Rhizophora apiculata*)
TERHADAP PENYEMBUHAN LUKA SAYAT pada TIKUS PUTIH
JANTAN (*Rattus norvegicus*) GALUR *Sprague dawley***

(Skripsi)

**Oleh
TAKHFA NUR ASYIFA
1918011020**



**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2022**

**EFEK PEMBERIAN EKSTRAK DAUN BAKAU (*Rhizophora apiculata*)
TERHADAP PENYEMBUHAN LUKA SAYAT PADA TIKUS PUTIH
JANTAN (*Rattus norvegicus*) GALUR *sprague dawley***

Oleh

TAKHFA NUR ASYIFA

Skripsi

**Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar
SARJANA KEDOKTERAN**

Pada

**Program Studi Pendidikan Dokter
Fakultas Kedokteran
Universitas Lampung**



**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
JURUSAN KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2022**

Judul Skripsi : **EFEK PEMBERIAN EKSTRAK DAUN BAKAU (*Rhizophora apiculata*) TERHADAP PENYEMBUHAN LUKA SAYAT PADA TIKUS PUTIH JANTAN (*Rattus norvegicus*) GALUR *Sprague dawley***

Nama Mahasiswa : **Takhfa Nur Asyifa**

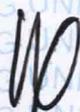
Nomor Pokok Mahasiswa : **1918011020**

Program Studi : **Pendidikan Dokter**

Fakultas : **Kedokteran**




dr. Helmi Ismunandar, Sp.OT
NIP. 19821211 200912 1 004


dr. Winda Trijayanthi Utama, S.H., M.K.K
NIP. 19870108 201404 2 002

2. Dekan Fakultas Kedokteran




Prof. Dr. Dyah Wulan SRW, S.K.M., M.Kes.
NIP. 19720628 199702 2 001

MENGESAHKAN

1. Tim Penguji

Ketua

: **dr. Helmi Ismunandar, Sp.OT**



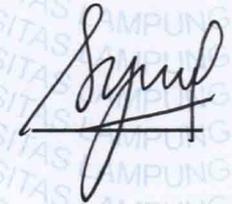
Sekretaris

: **dr. Winda Trijayanthi Utama, S.H., MKK**



Penguji

Bukan Pembimbing : **Dr. Si. dr. Syazili Mustofa, M.Biomed**



2. Dekan Fakultas Kedokteran



Prof. Dr. Dyah Wilan Sumekar RW, S.K.M., M.Kes.

NIP. 19720628 199702 2 001

Tanggal Lulus Ujian Skripsi : 30 November 2022

LEMBAR PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan dengan sebenarnya, bahwa:

1. Skripsi dengan judul “EFEK PEMBERIAN EKSTRAK DAUN BAKAU (*Rhizophora apiculata*) TERHADAP PENYEMBUHAN LUKA SAYAT PADA TIKUS PUTIH JANTAN (*Rattus norvegicus*) GALUR *sprague dawley*” adalah hasil karya saya sendiri dan tidak melakukan penjiplakan atau pengutipan atas karya penulis dengan cara tidak sesuai tata etika ilmiah yang berlaku dalam masyarakat akademik atau *plagiarism*
2. Hak intelektual atas karya ilmiah ini diserahkan sepenuhnya kepada Universitas Lampung

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

Bandar lampung, 30 November 2022



Penulis,

Takhfa Nur Asyifa

1918011020

Riwayat Hidup

Penulis lahir di Serang pada tanggal 16 November 2002 sebagai anak pertama dari 2 bersaudara dari pasangan Bapak Taufik R dan Ibu Maria Ulfah.

Penulis menyelesaikan Pendidikan taman kanak-kanak di TK Aisyiyah 1 Pringsewu pada tahun 2008. Pendidikan Sekolah Dasar (SD) di selesaikan di SD Muhammadiyah Pringsewu pada tahun 2014, Sekolah Menengah Pertama (SMP) diselesaikan di SMPN 1 Pringsewu pada tahun 2017, Sekolah Menengah Atas (SMA) diselesaikan di SMAN 1 Gadingrejo pada tahun 2019.

Penulis terdaftar sebagai mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Lampung mulai pada tahun 2019 melalui jalur Seleksi Nasional Masuk Perguruan Tinggi Negeri (SNMPTN). Selama menjalani masa studi sebagai mahasiswa, penulis ikut berpartisipasi dalam Lembaga kemahasiswaan yaitu FSI FK Unila dari tahun 2019-2021 sebagai staff divisi KKM periode 2019-2021. Selain itu, penulis juga merupakan Asisten Dosen Histologi dari tahun 2021-2022.

PERSEMBAHAN



**Dengan segala kerendahan hati, Tete persembahkan
karya kecil ini
Kepada:**

Orang tuaku dan adikku tersayang yang senantiasa
mendoakan keberhasilanku

Terima kasih atas dukungan, motivasi, kesabaran dan do'anya
Sehingga penulis dapat mencapai keberhasilan ini.

Terima kasih banyak atas semua pengorbanan yang telah diberikan,
Semoga Allah SWT membalas semua kebaikan Orang Tua dan saudaraku.

Almamater Tercinta, Universitas Lampung.

MOTTO

**“Menuntut ilmu adalah takwa. Menyampaikan ilmu adalah ibadah.
Mengulang-ulang ilmu adalah zikir. Mencari ilmu adalah jihad.”**

(Abu Hamid Al Ghazali)

**“Great things are not done by impulse, but by a series of small things
brought together.”**

(Vincent Van Gogh)

SANWACANA

Puji syukur disampaikan penulis kepada Allah SWT karena atas rahmat dan karunia-Nya di sepanjang hidup penulis serta dalam proses pembuatan skripsi ini sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Efek Pemberian Ekstrak Daun Bakau (*Rhizophora apiculata*) Terhadap Penyembuhan Luka Sayat Pada Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) Galur *sprague dawley*”.

Dalam menyelesaikan skripsi ini, penulis mendapat banyak masukan, bantuan, dorongan, saran, bimbingan, dan kritik dari berbagai pihak. Maka dari itu, dengan segala kerendahan hati, penulis ingin menyampaikan rasa terimakasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Dr. M. Sofwan Effendi, M.Ed., Selaku Plt Rektor Universitas Lampung
2. Prof. Dr. Dyah Wulan Sumekar Rengganis Wardani, S.K.M., M.Kes, Selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.
3. dr. Helmi Ismunandar, Sp.OT selaku Pembimbing 1 yang sudah mau meluangkan waktunya ditengah kesibukannya, terimakasih telah bersedia membimbing, memberikan saran juga kritik dalam proses penyelesaian skripsi ini
4. dr. Winda Trijyanthi Utama, S.H., M.KK, selaku Pembimbing 2 yang sudah banyak memberikan masukan, saran kepada penulis disela kesibukan beliau hingga skripsi ini dapat terselesaikan.
5. Dr. Si. dr. Syazili Mustofa, M.Biomed, selaku pembahas dalam skripsi ini yang telah bersedia memberikan banyak masukan, bimbingan, saran, kritik yang membangun bagi penulis sehingga skripsi ini menjadi lebih baik.
6. dr. Hanna Mutiara, S.Ked., M.Kes, selaku Pembimbing Akademik atas kesediaan beliau untuk meluangkan waktunya dan memberikan arahan,

masukannya, dan motivasi kepada penulis selama proses pembelajaran di kampus, juga untuk segala ilmu dan pengalaman hidup yang tidak akan bisa didapatkan di tempat lain selain di bangku perkuliahan

7. Seluruh dosen, staf, dan karyawan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung, terutama mas Riendi, mas Wawan, mas Dona, pak Yadi, mas Bayu dan mas Aji, terimakasih atas waktu, bantuan, ilmu, dan pengalamannya yang telah diberikan kepada penulis selama proses perkuliahan sampai penyusunan skripsi.
8. Orang tuaku, Abah Taufik R dan Emak Maria Ulfah. Terima kasih sudah menjadi orangtua terbaik untuk Syifa dan Falah yang selalu mengusahakan segala sesuatunya demi tercapainya kehidupan yang paling baik bagi kami berdua. Terima kasih sudah melahirkan dan mendukung teteh atas segala keputusan yang teteh ambil, terima kasih juga untuk emak dan abah karna sudah jadi alasan bagi teteh untuk tetap hidup dan melangkah agar selalu bisa membanggakan dan membahagiakan emak dan abah.
9. Adikku, Muhammad Falah Fahta. Terima kasih banyak karena telah menghibur teteh disaat teteh penat dan sedih.
10. Azzahra Alya Hidayah, Dina Putri Aulia, Anastasya Dian Nurratri, Lulu Vania, Yuwanda Guswira, Salwa Rizqi Khairunnisa, dan Jessica Syahani yang telah membantu, mendukung dan menampung segala keluh kesah penulis. Terimakasih juga berkat kata-kata dan juga tindakan yang kalian lakukan bisa menjadi penyemangat dan pembangkit dikala sulit.
11. Teman-teman L19AMENTUM khususnya Anggit Anindyaguna, Dinni Istiqomah, Arifaa Thalita dan Inna Kurniaji, kakak tingkat dan juga adek tingkat terima kasih telah membersamaku selama 7 semester ini.
12. Seluruh pihak yang telah membantu dalam proses pembuatan skripsi ini yang tidak dapat penulis sebutkan namanya satu persatu.

Penulis menyadari bahwa masih terdapat banyak kekurangan pada skripsi ini. Oleh karena itu, penulis berharap mendapatkan kritik serta saran yang bersifat membangun demi perbaikan skripsi ini. Penulis mengharapkan semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi setiap yang membacanya.

Bandar Lampung, 30 November 2022

Penulis,

Takhfa Nur Asyifa

ABSTRACT

EFFECTS OF MANGROVE LEAF EXTRACT (*Rhizophora apiculata*) ON WOUND HEALING INCISION IN WHITE MALE RATS (*Rattus norvegicus*) *Sprague Dawley* STRAIN

Oleh

TAKHFA NUR ASYIFA

Background: Wound is a condition where tissue continuity is interrupted due to damaged or lost tissue substance due to injury or surgery. According to Riskesdas (2018), the second largest proportion of injuries in Indonesia were incision wound. Therapy that can be used to treat incision wound is using herbal such as mangrove leaves (*Rhizophora apiculata*). Mangrove leaf extract (*Rhizophora apiculata*) contains secondary metabolites that have effect on incision wound healing.

Objective: to find out the correlation between mangrove leaf extract (*Rhizophora apiculata*) on incision wound healing in male white rats (*Rattus norvegicus*) *Sprague Dawley* strain.

Method: True experimental design with a post-test control group approach. The sample in this study consisted of 30 white *Sprague Dawley* rats that were bought from animal vet laboratory at bogor and kept at the Animal House FK UNILA. Data were collected using simple random sampling technique. Wound healing process was observed macroscopically by looking at wound healing and the results will analyzed statistic with SPSS.

Result: The results of experimental for 16 days and bivariate statistical analysis in the form of giving mangrove leaf extract (*Rhizophora apiculata*) and incision wound healing process showed that there was a significant correlation between the administration of mangrove leaf extract (*Rhizophora apiculata*) and incision wound healing process which can be seen from the healing time and shrinkage of the length of the wound.

Conclusion: There is a correlation between the administration of mangrove leaf extract (*Rhizophora apiculata*) on incision wound healing process in male white rats (*Rattus norvegicus*) *Sprague dawley* strain

Keyword: mangrove leaf extract, wound healing, wound incision

ABSTRAK

EFEK PEMBERIAN EKSTRAK DAUN BAKAU (*Rhizophora apiculata*) TERHADAP PENYEMBUHAN LUKA SAYAT PADA TIKUS PUTIH JANTAN (*Rattus norvegicus*) GALUR *Sprague dawley*

Oleh

TAKHFA NUR ASYIFA

Latar Belakang: Luka adalah kondisi terputusnya kontinuitas jaringan akibat substansi jaringan yang rusak ataupun hilang akibat cedera maupun pembedahan. Menurut Riskesdas (2018), proporsi kedua paling besar cedera di Indonesia ialah luka sayat. Pengobatan yang dapat dilakukan untuk mengobati luka sayat ialah dengan menggunakan pengobatan alami seperti tanaman daun bakau (*Rhizophora apiculata*). Ekstrak daun bakau (*Rhizophora apiculata*) memiliki kandungan senyawa metabolit sekunder yang berfungsi terhadap penyembuhan luka sayat.

Tujuan: Mengetahui efek pemberian ekstrak daun bakau (*Rhizophora apiculata*) terhadap penyembuhan luka sayat tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague Dawley*.

Metode Penelitian: Penelitian ini menggunakan desain *true experimental* dengan pendekatan *posttest control group*. Sampel yang digunakan di penelitian ini terdiri dari 30 tikus putih jantan galur *Sprague Dawley* yang dibeli dari *Animal Vet Laboratory* bogor dan dirawat di *Animal House* FK UNILA. Pengambilan data dilakukan dengan Teknik *simple random sampling*. Penyembuhan luka diamati secara makroskopis dan hasilnya akan di analisis menggunakan uji statistik SPSS.

Hasil Penelitian: Hasil penelitian yang sudah dilakukan selama 16 hari dan juga Statistik bivariat berupa pemberian ekstrak daun bakau (*Rhizophora apiculata*) dan penyembuhan luka sayat menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara pemberian ekstrak daun bakau (*Rhizophora apiculata*) dengan penyembuhan luka sayat yang dapat dilihat dari lama penyembuhan dan penyusutan panjang luka.

Simpulan: Terdapat hubungan antara pemberian ekstrak daun bakau (*Rhizophora apiculata*) terhadap penyembuhan luka sayat tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague Dawley*

Kata kunci: ekstrak daun bakau, luka sayat, penyembuhan luka

DAFTAR ISI

Halaman

DAFTAR ISI	i
DAFTAR TABEL.....	iv
DAFTAR GAMBAR.....	v
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.3.1 Tujuan Umum	3
1.3.2 Tujuan Khusus.....	3
1.4 Manfaat Penelitian.....	3
1.4.1 Bagi Peneliti	3
1.4.2 Bagi Ilmu Pengetahuan	4
1.4.3 Bagi Mahasiswa Kedokteran Universitas Lampung	4
1.4.4 Bagi Universitas Lampung.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1 Kulit.....	5
2.1.1 Anatomi Kulit	5
2.1.2 Lapisan Kulit	5
2.1.3 Fisiologi Kulit.....	8
2.2 Luka.....	10
2.2.1 Definisi Luka	10
2.2.2 Etiologi Luka	10
2.2.3 Jenis dan Mekanisme Terjadinya Luka	11
2.2.4 Proses Penyembuhan Luka	12

2.2.5	Komplikasi Luka	16
2.2.6	<i>Promotion of Wound Healing</i>	16
2.3	Daun Bakau	19
2.3.1	Morfologi.....	19
2.3.2	Taksonomi	21
2.3.3	Manfaat Daun Bakau.....	22
2.3.4	Kandungan Daun Bakau.....	23
2.4	Kerangka Teori.....	28
2.5	Kerangka Konsep	29
2.6	Hipotesis	29
BAB III	30
3.1	Desain Penelitian	30
3.2	Lokasi dan Waktu Penelitian.....	30
3.3	Subjek Penelitian	30
3.3.1	Populasi.....	30
3.3.2	Sampel	30
3.3.3	Kriteria inklusi dan Eksklusi	32
3.3.3.1	Kriteria Inklusi	32
3.3.3.2	Kriteria Eksklusi	32
3.4	Variabel Penelitian	32
3.4.1	Variabel Bebas.....	32
3.4.2	Variabel Terikat	32
3.5	Bahan dan Alat Penelitian	33
3.5.1	Bahan Penelitian	33
3.5.2	Alat Penelitian	33
3.6	Prosedur Penelitian.....	33
3.6.1	Penyediaan Ekstrak Bekatul	33
3.6.2	Langkah Kerja	35
3.6.3	Cara Menilai Penyembuhan Luka	36
3.6.3.1	Panjang Luka	36
3.6.3.2	Lama Penyembuhan.....	36
3.6.3.3	Skor Nagoaka.....	36

3.7 Definisi Operasional.....	37
3.8 Pengolahan Data.....	39
3.9 Analisis Data	39
3.10 Etika Penelitian.....	39
3.11 Alur Penelitian.....	41
BAB IV	45
4.1 Hasil.....	45
4.2 Pembahasan	73
BAB V	82
5.1 Simpulan.....	82
5.2 Saran	83
DAFTAR PUSTAKA	84

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Skor Nagaoka	36
2. Definisi Operasional Variabel Penelitian	37
3. Uji Normalitas <i>Shapiro Wilk</i> Data Panjang Luka Pada Hari ke-3.....	47
4. Uji <i>Levene's Test</i> Data Panjang Luka Pada Hari ke-3	47
5. Uji <i>Kruskal-Wallis</i> Data Panjang Luka Pada Hari ke-3	48
6. Uji Normalitas <i>Shapiro Wilk</i> Data Panjang Luka Pada Hari ke-6.....	50
7. Uji <i>Levene's Test</i> Data Panjang Luka Pada Hari ke-6	50
8. Uji Anove Data Panjang Luka Hari ke-6	51
9. Uji Post Hoc LSD Data Panjang Luka Pada Hari ke-6	52
10. Uji Normalitas <i>Shapiro Wilk</i> Data Panjang Luka Pada Hari ke-9.....	54
11. Uji <i>Levene's Test</i> Data Panjang Luka Pada Hari ke-9	54
12. Uji <i>Kruskal-Wallis</i> Data Panjang Luka Pada Hari ke-9	55
13. Uji Post Hoc <i>Mann Whitney</i> Data Panjang Luka Pada Hari ke-9	56
14. Uji Normalitas <i>Shapiro Wilk</i> Data Panjang Luka Pada Hari ke-15.....	57
15. Uji <i>Levene's Test</i> Data Panjang Luka Pada Hari ke-15	58
16. Uji <i>Kruskal-Wallis</i> Data Panjang Luka Pada Hari ke-15	59
17. Rata-rata Penyusutan Panjang Luka Per Hari	61
18. Uji Normalitas <i>Shapiro Wilk</i> Data Rata-rata Penyusutan Panjang Luka Per Hari	62
19. Uji <i>Levene's Test</i> Pada Data Rata-rata Penyusutan Panjang Luka Per Hari	63
20. Uji <i>Kruskal Wallis</i> Pada Data Rata-rata Penyusutan Panjang Luka Per Hari	64
21. Uji Post Hoc <i>Mann Whitney</i> Pada Data Rata-rata Penyusutan Panjang Luka Per Hari	64

22. Rata-rata Lama Penutupan Luka (Hari)	65
23. Uji <i>Shapiro Wilk</i> Lama Penyembuhan Luka	67
24. Uji <i>Levene's Test</i> Pada Data Lama Penyembuhan Luka.....	68
25. Uji <i>Kruskal Wallis</i> Pada Data Lama Penyembuhan Luka.....	68
26. Uji <i>Mann Whitney</i> Lama Penyembuhan Luka.....	69
27. Rata-Rata Skor Nagoaka	70
28. Uji <i>Shapiro Wilk</i> Skor Nagoaka	71
29. Uji <i>Levene's Test</i> Pada Data Skor Nagoaka	71
30. Uji <i>Kruskal Wallis</i> Pada Data Skor Nagoaka	72
31. Uji <i>Mann Whitney</i> Pada Data Skor Nagoaka	72
32. Hasil Uji Fitokimia Ekstrak Daun Bakau.....	65

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Struktur Kulit	6
2. Grafik Fase Penyembuhan Luka	13
3. Waktu Penyembuhan Luka pada Setiap Fase	14
4. Daun Bakau (<i>Rhizophora apiculata</i>)	20
5. Morfologi <i>Rhizophora apiculata</i>	21
6. Struktur Alkaloid.....	23
7. Struktur Flavonoid	24
8. Struktur Tanin	25
9. Struktur Terpenoid	26
10. Struktur Saponin	27
11. Kerangka Teori	28
12. Kerangka Konsep	29
13. Pengolahan Data	39
14. Alur Penelitian	41
15. Grafik Panjang Luka Pada Hari ke-3	46
16. Grafik Panjang Luka Pada Hari ke-6	49
17. Grafik Panjang Luka Pada Hari ke-9	53
18. Grafik Panjang Luka Pada Hari ke-15	57
19. Grafik Penyusutan Panjang Luka.....	60
20. Grafik Rata-rata Penyusutan Luka Per Hari	61
21. Grafik Lama Penyembuhan	66

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Luka merupakan salah satu cedera yang paling sering ditemukan di kehidupan kita sehari-hari. Luka merupakan gangguan pada kontinuitas struktur anatomi jaringan tubuh yang bervariasi mulai dari yang paling sederhana seperti contohnya lapisan epitel dari kulit, sampai lapisan yang lebih dalam seperti jaringan subkutis, lemak dan otot bahkan tulang beserta struktur lainnya seperti tendon, pembuluh darah dan saraf akibat dari adanya trauma atau ruda paksa atau trauma dari luar (Primadina *et al*, 2019). Luka dapat terjadi akibat berbagai penyebab seperti beberapa timbul akibat intervensi bedah, akibat cedera, dan yang lain adalah konsekuensi dari faktor ekstrinsik seperti tekanan atau gesekan, atau bisa juga kondisi yang mendasari seperti diabetes atau penyakit pembuluh darah (Mustamu *et al.*, 2020). Luka sayat merupakan salah satu cedera luka yang paling sering terjadi di kehidupan kita sehari-hari (Qomariah, 2014).

Penyembuhan luka merupakan mekanisme tubuh untuk memperbaiki kerusakan yang telah terjadi dengan membentuk struktur baru yang fungsional yang bertujuan untuk mengembalikan dan mengoptimalkan fungsi proteksi dan fungsi penting lain dari kulit (Theoret, 2017). Proses penyembuhan luka berlangsung dalam 3 fase utama yaitu fase inflamasi, fase proliferasi dan fase maturase atau *remodelling* (Laut, 2019). Proses penyembuhan luka dapat terjadi lebih lama bahkan lebih cepat dari waktu yang diprediksikan dan juga luka terbuka yang tidak diobati juga mempunyai potensi untuk mengalami infeksi tergantung dengan bagaimana cara penanganan perawatan lukanya apakah dilakukan secara optimal atau tidak. Luka memiliki dampak yang

substansial tetapi seringkali tidak disadari pasien, keluarga maupun sistem perawatan kesehatan. Faktanya fenomena luka disebut juga dengan *silent epidemic* yaitu luka dapat memiliki efek mendalam pada kualitas hidup seseorang (Mustamu, 2020). Maka dari itu, Penanganan pada luka harus tepat dilakukan untuk mengurangi risiko terjadinya infeksi pada luka dan juga dapat mempercepat proses penyembuhan.

Pengobatan tradisional merupakan salah satu upaya untuk menanggulangi masalah Kesehatan secara turun temurun. Berdasarkan Kemenkes. Indonesia (2007), penggunaan obat tradisional di Indonesia merupakan bagian dari budaya bangsa yang banyak dimanfaatkan masyarakat sejak berabad-abad yang lalu. Pengobatan tradisional dinilai lebih aman bila dipergunakan sesuai dengan ketepatan dosis, bahan, waktu penggunaan, cara penggunaan, telaah informasi, pemilihan obat untuk indikasi tertentu dan tanpa penyalahgunaan (Yunanda dan Rinanda, 2016).

Daun bakau (*rhizophora apiculata*) merupakan spesies bakau yang biasa tumbuh di iklim tropis dan sub-tropis. Selain itu, bakau memiliki fungsi ekologis dan biologis, namun banyak juga dalam bidang medis (Caesario, Mustofa dan Oktaria, 2019). Bakau minyak (*Rhizophora appiculata*) yang telah dilakukan uji fitokimia dan terbukti memiliki sifat antimikroba, anti inflamasi atau anti peradangan, antioksidan dan juga antibakteri dikarenakan memiliki senyawa metabolit sekunder seperti *alkaloid, fenol, flavonoid, steroid, saponin, dan terpenoid* (Syawal *et al.*, 2020).

Penelitian mengenai pengaruh ekstrak daun bakau (*Rhizophora apiculata*) yang juga kaya akan senyawa metabolit sekunder sebagai obat untuk penyembuhan luka sayat belum dilakukan. Oleh karena hal tersebut, peneliti ingin meneliti lebih lanjut untuk membuktikan apakah terdapat efek pemberian ekstrak daun bakau (*Rhizopora appiculata*) terhadap penyembuhan luka sayat tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley*.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang sudah diuraikan diatas, pertanyaan penelitian atau rumusan masalah penelitian ini adalah “Apakah terdapat efek pemberian ekstrak daun bakau (*Rhizophora appiculata*) terhadap Penyembuhan Luka Sayat Tikus Putih Jantan (*Rattus Norvergicus*) galur *Sprague Dawley*”

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum dari penelitian ini untuk mengetahui efek pemberian ekstrak daun bakau (*Rhizophora appiculata*) terhadap Penyembuhan Luka Sayat Tikus Putih Jantan (*Rattus Norvergicus*) galur *Sprague Dawley*.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui efek pemberian ekstrak daun bakau (*Rhizophora appiculata*) terhadap Panjang Luka Sayat Tikus Putih Jantan (*Rattus Norvergicus*) galur *Sprague Dawley*
2. Mengetahui efek pemberian ekstrak daun bakau (*Rhizophora appiculata*) terhadap Lama Penyembuhan Luka Sayat Tikus Putih Jantan (*Rattus Norvergicus*) galur *Sprague Dawley*
3. Mengetahui efek pemberian ekstrak daun bakau (*Rhizophora appiculata*) terhadap Skor Nagoaka pada Penyembuhan Luka Sayat Tikus Putih Jantan (*Rattus Norvergicus*) galur *Sprague Dawley*

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Bagi Peneliti

Diharapkan hasil penelitian ini dapat menambah ilmu pengetahuan dan wawasan peneliti mengenai efek pemberian ekstrak daun bakau (*rhizophora appiculata*) terhadap Penyembuhan Luka Sayat Tikus Putih Jantan (*Rattus Norvergicus*) galur *Sprague Dawley* dan diharapkan penelitian ini dapat menambah ilmu pengetahuan dan tata cara penulisan karya ilmiah yang baik dan benar sesuai ketentuan.

1.4.2 Bagi Ilmu Pengetahuan

Diharapkan penelitian ini dapat memberikan informasi ilmiah tentang Efek Pemberian Ekstrak Daun Bakau (*rhizophora appiculata*) terhadap Penyembuhan Luka Sayat Tikus Putih Jantan (*Rattus Norvergicus*) galur *Sprague Dawley* dan diharapkan penelitian ini dapat digunakan untuk bahan penelitian selanjutnya

1.4.3 Bagi Mahasiswa Kedokteran Universitas Lampung

Diharapkan dengan adanya penelitian ini mahasiswa kedokteran Universitas Lampung dapat menambah rujukan untuk penelitian selanjutnya

1.4.4 Bagi Universitas Lampung

Diharapkan penelitian ini dapat menambah bahan referensi kepustakaan ilmiah dalam lingkungan Universitas Lampung.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kulit

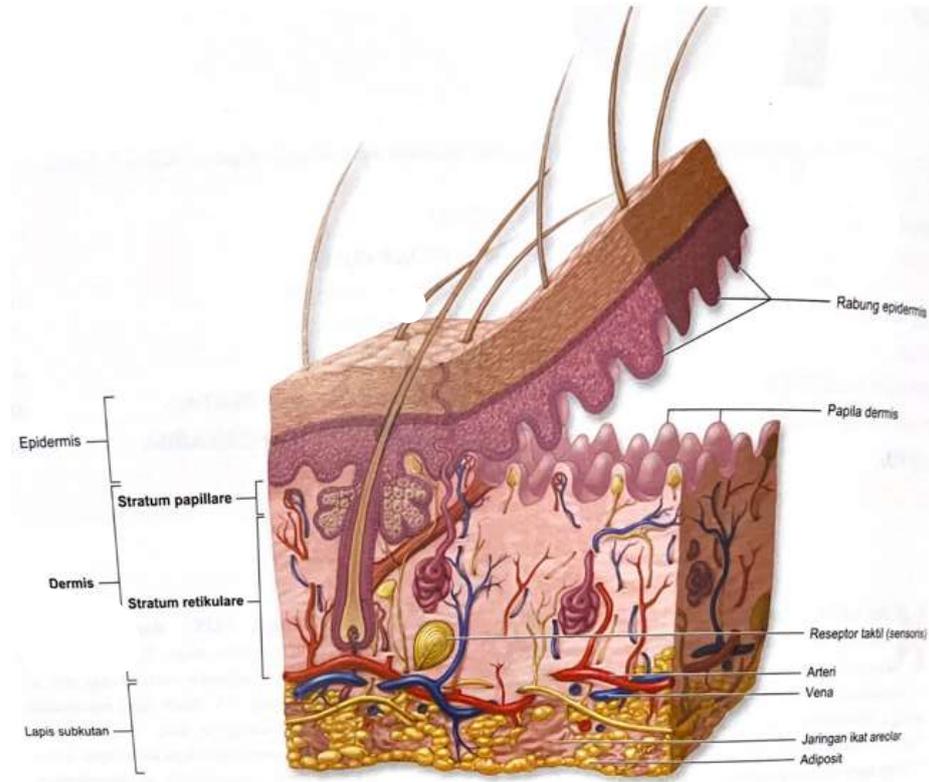
2.1.1 Anatomi Kulit

Kulit merupakan organ terbesar tubuh yang memiliki peran sebagai pembatas, melindungi tubuh dari lingkungan luar dan juga mencegah hilangnya zat-zat tubuh yang penting (Lewis *et al*, 2014). Pada manusia dewasa, rata-rata lebar kulit sekitar 2 m², kulit memiliki tebal rata-rata 1-2 cm bagian paling tebal berada di telapak kaki dan tangan yaitu kira-kira 6 mm paling tipis pada kulit kelamin kira-kira 0,5 mm dan rata rata kulit beratnya kurang lebih 16% dari berat tubuh seseorang (Rahmawati & Sari, 2019)

2.1.2 Lapisan Kulit

Kulit terbagi secara garis besar terdiri atas tiga lapisan utama, yaitu epidermis sebagai lapisan terluar atau lapisan kulit pertama yang dapat dilihat oleh mata secara langsung dan lapisan ini terdiri dari beberapa bagian yaitu stratum korneum, stratum lusidum, stratum granulosum, stratum spinosum dan stratum basale, selanjutnya terdapat lapisan dermis yaitu lapisan kulit kedua yang memiliki fungsi sebagai pelindung dalam tubuh, lapisan ini memiliki struktur lebih tebal meskipun hanya terdiri dari dua lapisan (lapisan superfisial papiler dermis dan lapisan retikuler dermis) dan terakhir terdapat lapisan subkutan yaitu lapisan terdalam yang mempunyai peran untuk pengikat kulit ke otot dan berbagai jaringan yang ada di bawahnya. Lapisan ini

memiliki jaringan ikat agak padat yang berasal dari mesoderm dan subkutan atau sering disebut juga hypodermis (Mescher, 2019).



Gambar 1. Struktur Kulit (Mescher, 2019)

1. Epidermis, lapisan yang memiliki tebal relatif dan bervariasi, lapisan ini lebih tebal pada telapak tangan dan kaki (Sari *et.al*, 2019). Lapisan epidermis terbagi menjadi 5 lapisan (dari dalam ke luar) yaitu stratum basal, stratum spinosum, stratum granulosum, stratum lusidum dan stratum korneum (Permatasari, 2019).

a. Stratum korneum

Lapisan ini adalah lapisan paling superfisial dari epidermis dan lapisan ini memiliki banyak lapisan sel-sel mati, pipih dan tidak berinti dan sitoplasma sudah digantikan oleh keratin. Lapisan berfungsi sebagai perlindungan mekanik pada kulit dan barrier untuk mencegah terjadinya kehilangan air pada

kulit atau mencegah terjadinya *transepidermal water loss* (TEWL) (Kalangi, 2013).

b. Stratum lusidum

Lapisan ini terletak dibawah stratum korneum yang terdiri atas sel pipih yang tidak mempunyai inti dan nantinya protoplasma membentuk protein (Kalangi, 2013).

c. Stratum granulosum

Lapisan ini terdiri dari 3-5 lapisan sel-sel polygonal gepeng dengan sitoplasma yang berbutir kasar sekaligus memiliki inti di antaranya. Butir-butir kasar tersebut terdiri dari keratohialin yang *basophilic* yang sangat terlihat pada telapak kaki dan tangan (Kalangi, 2013)

d. Stratum spinosum

Lapisan ini sangat tebal, terdapat glikogen dan berbentuk polyhedral dengan inti bulat yang merupakan hasil dari pembelahan sel basal yang berderak ke atas dan saling dihubungkan dengan desmosome (Kalangi, 2013).

e. Stratum basale

Lapisan ini berada paling bawah dari epidermis dan terdiri dari satu lapis sel yang tersusun berbaris di atas membran basal dan menempel di bawah dermisnya. Bentuk selnya kuboid, lapisan ini berfungsi untuk melindungi epidermis dengan terus menerus memperbarui selnya (Kalangi, 2013).

2. Dermis, Lapisan ini memiliki fungsi utama untuk menopang dan mendukung epidermis, lapisan ini memiliki struktur yang lebih kompleks yang terdiri atas 2 lapisan yaitu:

A). Lapisan superfisial papiler dermis (*pars papillare*)

Lapisan ini lebih tipis dan tersusun atas jaringan ikat longgar yang mengandung kapiler, serabut retikuler, serabut elastic dan kolagen yang mengikat bagian epidermis dan dermis (Tortora dan Derrickson, 2019)

B). Lapisan retikuler dermis (*pars reticulare*)

Lapisan retikuler ini tersusun dari jaringan ikat yang tidak beraturan dan tebal yang mengandung pembuluh darah, serabut elastic, serabut kasar dari serat kolagen yang tersusun pada lapisan permukaan. Selain itu, lapisan ini juga mengandung fibroblast, sel mast, ujung saraf, limfatik, dan epidermal *appendages* (pelengkap). (Tortora dan Derrickson, 2019)

3. Subkutan, Lapisan ini terdiri dari jaringan ikat longgar atau disebut dengan hypodermis dan didalamnya terdapat sel-sel lemak. Sel-sel lemak merupakan sel bulat, besar, yang mempunyai inti terdesak ke pinggir sitoplasma (Sari *et.al*, 2019)

2.1.3 Fisiologi Kulit

Kulit mempunyai berbagai macam fungsi, salah satu fungsi utama dari kulit yaitu menjamin kelangsungan hidup dalam arti seperti estetika, indikator sistemik, sarana komunikasi non-verbal antara individu satu dan lain. Seperti yang kita tahu, kulit dapat dilihat dan diraba sehingga sangat membantu dalam menjaga penampilan seseorang (Kalangi, 2013). Selain fungsi fungsi tersebut, menurut Tortora dan Derrickson (2019) terdapat fungsi utama dari kulit, yaitu:

a. Termoregulasi

Termoregulasi merupakan pengaturan homeostatis suhu tubuh. Kulit memiliki peran pada termoregulasi melalui dua cara yaitu dengan

membebas kan keringat permukaannya dan menyesuaikan aliran darah dalam lapisan dermis. Contoh respons terhadap suhu lingkungan tinggi atau panas yang dihasilkan saat olahraga yaitu produksi keringat dari kelenjar keringat ekrin meningkat, evaporasi keringat dari permukaan kulit membantu menurunkan suhu tubuh.

b. Reservoir Darah

Kulit bekerja sebagai reservoir darah yaitu pada lapisan dermis menyediakan tempat jejaring luas pembuluh darah yang membawa 8-10% aliran darah total pada orang dewasa yang sedang beristirahat.

c. Proteksi

Kulit memiliki fungsi sebagai proteksi atau perlindungan pada tubuh melalui berbagai cara seperti keratinin melindungi jaringan di bawahnya dari mikroba, abrasi, panas dan zat kimia serta keratinosit saling terkunci erat untuk menahan invasi oleh mikroba

d. Sensasi Kulit

Sensasi kulit merupakan timbulnya suatu sensasi pada kulit, termasuk sensasi taktil atau sentuhan, tekanan, getaran dan rasa geli serta sensasi termal yaitu hangat dan dingin.

e. Ekskresi dan Absorpsi

Kulit yang normal mempunyai peran kecil pada proses ekskresi, eliminasi substansi dari tubuh dan juga absorpsi, masuknya materi dari lingkungan luar ke dalam sel-sel tubuh.

f. Sintesis Vitamin D

Proses sintesis dari vitamin D di kulit berawal dari perubahan 7 hidroksi kolestrol yang dibantu sinar matahari. Kebutuhan vitamin

D untuk tubuh tidak cukup hanya dari sintesis dalam tubuh maka diperlukan juga pemberian vitamin D dari yang lain seperti asupan tubuh.

2.2 Luka

2.2.1 Definisi Luka

Luka ialah degradasi integritas jaringan epitel pada kulit atau gangguan keutuhan kulit, permukaan mukosa atau jaringan organ dapat menyebabkan terbentuknya luka. Selain itu luka juga dapat didefinisikan sebagai terputusnya kontinuitas jaringan akibat substansi jaringan yang telah rusak ataupun hilang akibat cedera maupun pembedahan (Wintoko & Yadika, 2020).

Luka merupakan gangguan yang menyebabkan kulit kehilangan struktur kompleks dari kulit seperti trauma fisik ataupun kimiawi dapat menyebabkan terjadinya luka (Pebri *et al*, 2017).

2.3.2 Etiologi Luka

Luka terjadi bisa disebabkan karena suatu penyakit ataupun etiologi yang tidak disengaja maupun disengaja (Velnar & Bailey, 2009 dalam Wintoko & Yadika, 2020). Luka yang disengaja biasanya memiliki fungsi sebagai terapi, contohnya pada prosedur operasi/bedah atau pungsi vena (Canpolat & Basa, 2017). Sedangkan untuk luka yang tidak disengaja terjadi secara *accidental* yang dapat disebabkan karena trauma tumpul yang menyebabkan luka memar, luka lecet dan luka robek, sedangkan trauma tajam merupakan sesuatu seperti rudapaksa akibat dari kontak dengan benda tajam sehingga terbentuknya luka iris atau luka sayat, luka tusuk dan luka bacok. Dan juga terdapat luka akibat panas dan zat kimia yang dapat menyebabkan luka bakar, luka akibat traumatis seperti akibat trauma mekanik, kimia, fisik, selain itu juga terdapat luka iskemik misalnya ulkus kaki diabetes dan luka karena tekanan yaitu

ulkus tekan/ ulkus dekubitus (Satyo & Criminales, 2006 dalam Wintoko & Yadika, 2020).

2.2.3 Jenis dan Mekanisme Terjadinya Luka

Menurut Sajidah (2017) jenis dan mekanisme terjadinya luka dibagi menjadi:

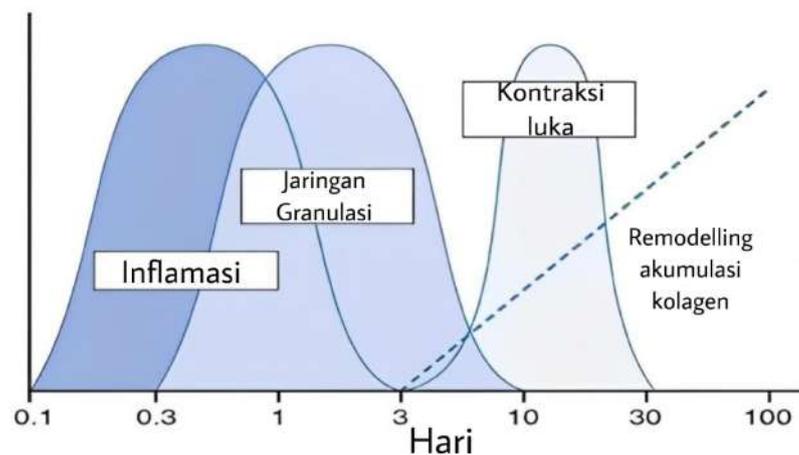
- 1) Luka berdasarkan sifat kejadiannya, diklasifikasikan menjadi 7 macam, yaitu:
 - a. Luka sayat (*vulnus scissum*), luka ini terjadi karena benda tajam dan biasanya pinggir luka terlihat rapih.
 - b. Luka memar (*vulnus contusum*), luka ini terjadi karena benturan oleh suatu tekanan dan dimasukkan ke jenis cedera pada jaringan lunak, perdarahan dan bengkak.
 - c. Luka lecet (*vulnus excoriati*), luka ini terjadi karena kulit yang bergesekan dengan benda lain biasanya dengan benda keras.
 - d. Luka tusuk (*vulnus punctum*), luka ini terjadi karena benda seperti peluru atau pisau yang masuk kedalam kulit dengan diameter kecil.
 - e. Luka gigitan (*vulnus morcum*), luka ini tidak jelas bentuknya pada bagian yang terkena luka.
 - f. Luka terkikis (*vulnus abrasio*), luka ini terjadi pada bagian luka dan tidak sampai pembuluh darah
 - g. Luka robek (*vulnus kaceratum*), luka ini akibat terkena mesin atau benda lainnya yang menyebabkan robeknya jaringan rusak yang dalam.
- 2) Luka berdasarkan lama proses penyembuhan dibagi menjadi:
 - a. Luka akut ialah luka yang sembuh sesuai dengan waktu proses penyembuhan dengan penanganan yang baik dan luka akan menutup dalam 21 hari, contohnya luka operasi, luka kecelakaan dan luka bakar.
 - b. Luka kronis ialah luka yang sulit sembuh atau fase penyembuhan lukanya mengalami pemanjangan lebih dari 21 hari tidak mau

menutup. Contohnya luka tekan (decubitus), luka diabetik, luka karena pembuluh darah vena maupun arteri, luka kanker, luka dehiscence dan abses. Ciri khas luka ini ialah adanya jaringan nekrosis (jaringan mati) yang berwarna kuning ataupun hitam.

2.2.4 Proses Penyembuhan Luka

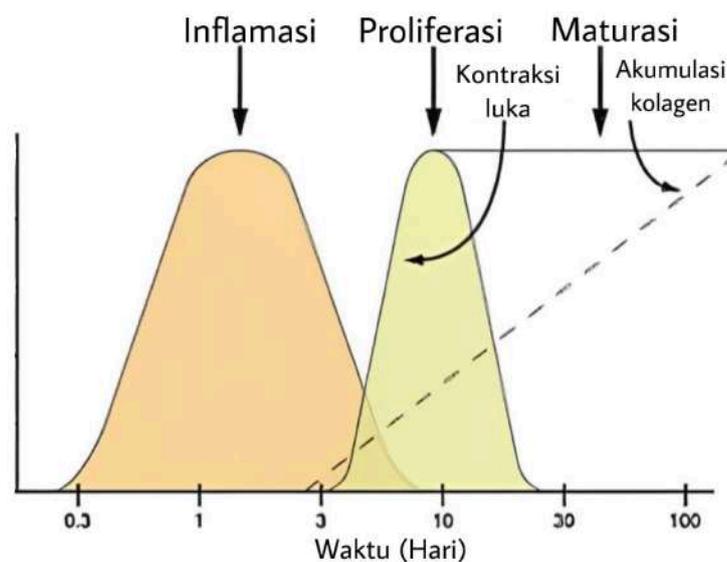
Penyembuhan luka ialah suatu proses kompleks karena adanya kegiatan bioseluler dan biokimia yang keduanya terjadi secara berkesinambungan. Penggabungan respon vaskuler, aktivitas seluler dan juga terbentuknya senyawa kimia sebagai substansi mediator di daerah luka ialah komponen yang saling terkait pada proses penyembuhan luka. Pada saat terjadinya luka, tubuh akan menghasilkan mekanisme untuk mengembalikan komponen-komponen jaringan yang rusak dengan membentuk struktur baru dan fungsional. Proses penyembuhan luka bukan hanya pada proses regenerasi yang bersifat lokal, tetapi dipengaruhi juga oleh faktor endogen (umur, nutrisi, pemakaian obat-obatan, imunologi dan kondisi metabolik) (Purnama, Sriwidodo & Ratnawulan, 2017).

Regenerasi dan juga perbaikan ialah dua proses penting dalam proses penyembuhan luka. Regenerasi perlu penggantian jaringan yang rusak dengan sel-sel yang normal dari jenis yang hilang dan mungkin dalam jaringan dengan populasi sel yang aktif membelah seperti dengan epitel, tulang dan hati. Sedangkan untuk perbaikan merupakan reaksi “*stop-gap*” untuk mengembalikan kelangsungan jaringan yang cedera dengan jaringan parut yang tidak berdiferensiasi. Contohnya jika luka tersebut terinfeksi oleh bakteri atau mikroorganisme lainnya akan berakibat bengkak dan akan menekan saraf pada waktu yang lama sehingga terjadi adanya iritasi (Ismunandar, Herman, dan Ismiyanto, 2018). Luka yang mengalami komplikasi pastinya akan menghambat proses penyembuhan luka dan bahkan memperburuk kondisi luka (Laut *et al*, 2019).



Gambar 2. Grafik fase penyembuhan luka (Bryant & Nix, 2016)

Pada awal proses terbentuknya luka yaitu segera setelah terjadinya luka terjadi proses inflamasi mulai dari saat terbentuknya luka sampai 3 hari setelah terbentuknya luka lalu disaat yang bersamaan setelah beberapa jam setelah terbentuknya luka jaringan jaringan akan mulai bergranulasi sampai dengan hari ke-10 pada proses ini juga terjadi pembentukan sintesis kolagen selanjutnya mulai dari hari ke-3 sampai dengan hari ke-30 terjadi kontraksi pada luka, untuk pembentukan sintesis kolagen akan terus terjadi sampai luka benar benar dinyatakan sembuh yang ditandai dengan tidak adanya tanda inflamasi (Bryant & Nix, 2016)



Gambar 3. Waktu penyembuhan luka pada setiap fase (Sjamsuhidajat & de jong, 2017)

Setelah terbentuknya luka akan terjadi proses penyembuhan luka yang terdiri dari beberapa fase sampai luka sembuh sempurna, fase pertama yaitu fase inflamasi yang terjadi segera setelah terbentuknya luka sampai dengan hari ke-3 selanjutnya mulai dari hari ke-3 sampai dengan beberapa minggu terjadi fase proliferasi pada fase ini juga dimulainya proses sintesis kolagen, setelah fase proliferasi akan terjadi fase maturasi yang terjadi segera setelah fase proliferasi sampai beberapa minggu hingga beberapa bulan (Sjamsuhidajat & De Jong, 2017)

Menurut Wintoko & Yadika (2020) terdapat tiga fase penyembuhan luka, yaitu:

1. Fase inflamasi yaitu fase yang terjadi segera setelah terjadinya luka sampai dengan hari ketiga. Pada fase ini proses kontriksi dan retriksi pembuluh darah yang putus disertai dengan reaksi hemostasis berupa agregasi trombosit dan jala fibrin yang melakukan pembekuan darah untuk mencegah kehilangan darah. Agregat trombosit mengeluarkan sitokindan growth factor mediator inflamasi TGF- β 1. Proses angiogenesis terjadi saat sel endotel pembuluh darah di sekitar luka membentuk kapiler yang baru. Karakteristik pada fase ini yaitu tumor, rubor, dolor, color, dan *function lesa*.
2. Fase proliferasi atau fibroplasia yaitu fase yang terjadi atau berlangsung selama tiga minggu. Pada fase ini disebut juga sebagai fase granulasi sehingga lukanya tampak berwarna merah segar dan mengkilat. Jaringan granulasi terdiri dari fibroblast, sel inflamasi, pembuluh darah baru, fibronectin dan asam hialuronat. Fibroblast menyatukan tepi luka dengan cara berproliferasi dan menyintesis kolagen. Fibroblast memproduksi matriks ekstraseluler yang merupakan komponen utama pembentukan parut, yang menyebabkan pergerakan keratinosit melalui pengisian luka. Makrofag menghasilkan *growth factor* yang akan merangsang proliferasi, migrasi, dan pembentukan matriks ekstraseluler oleh

fibroblast. Setelah itu, terjadi epitelisasi berupa migrasi keratinosit dan jaringan sekitar epitel untuk menutupi permukaan luka.

3. Fase *remodelling* atau maturasi, yaitu fase yang berlangsung dari beberapa minggu sampai dua tahun, fase ini merupakan fase pemulihan struktur jaringan normal. Pada fase ini akan terjadi hilangnya tanda inflamasi dan penyerapan sel radang, sel muda akan mengalami pematangan, serta penutupan dan penyerapan kembali kapiler yang baru sehingga kolagen baru akan terbentuk untuk mengubah bentuk luka dan kekuatan jaringan akan meningkat. *Remodelling* kolagen, pembentukan parut yang matang, keseimbangan sintesis dan degradasi kolagen terjadi pada fase ini. Proses penyembuhan luka diakhiri dengan terbentuknya parut atau *scar tissue* 50-80% memiliki kekuatan yang sama dengan jaringan sebelumnya.

Selain itu, Menurut WHO (2005) terdapat faktor-faktor yang mempengaruhi penyembuhan luka dan potensi infeksi, yaitu:

- a. Faktor pasien seperti usia, penyakit yang diderita (anemia, diabetes mellitus, *immunocompromised* dan lain-lain)
- b. Faktor luka mencakup organ atau jaringan yang terluka, tingkat cedera, sifat cedera, kontaminasi atau infeksi, waktu antara cedera dan pengobatan.
- c. Faktor lokal mencakup hemostasis dan *debridement* dan juga waktu penutupan

2.2.5 Komplikasi Luka

Luka dapat menyebabkan berbagai komplikasi dan akan mempengaruhi kualitas hidup karena terjadinya gejala sisa meliputi aspek fisik, psikologis, dan sosial. Luka menyebabkan kondisi immunosupresi yang menjadi faktor predisposisi untuk terjadinya infeksi. Trauma yang terjadi merusak barrier dari kulit yang normalnya mencegah invasi mikroorganisme, sehingga dapat menjadi pintu masuk baru bagi kolonisasi bakteri, infeksi dan sepsis (Daniaty, 2021). Trauma mayor

akibat trauma dan luka dapat meningkatkan kerentanan terhadap komplikasi infeksi dan juga terkait dengan kegagalan dari berbagai fungsi organ yang terutama akibat penekanan sistem imun. Infeksi dapat terjadi pada saat integritas kulit rusak atau ketika pertahanan sistem imun terganggu. Mikroorganisme yang menginvasi jaringan sekitar dapat berkembang menjadi sepsis dan jika menyebar ke sistem limfe dan vaskuler akan terjadi sepsis sistemik. Jenis mikroorganisme yang mampu menyebabkan infeksi kulit diantaranya *staphylococcus aureus*, *methicillin-resistant staphylococcus aureus*, *coagulase-negative staphylococci*, *enterococcus spp.*, *streptococcus spp.*, *vancomycin-resistant enterococci*, *serratia marcescens*, *Enterobacter spp.*, *proteus spp.*, *Acinetobacter spp.*, dan *bacteroides spp.* (Saputra, 2016). Oleh karena itu, penanganan pada luka lebih baik jika menggunakan obat yang mengandung antibiotik untuk mencegah terjadinya infeksi.

2.3.6 How to Promote Wound Healing

Proses penyembuhan luka dapat berlangsung sesuai dengan lama waktu penyembuhannya dan juga terdapat beberapa luka yang proses penyembuhannya mengalami kegagalan atau penyembuhannya tidak sesuai dengan waktunya. Berikut hal-hal yang dapat membantu mempercepat proses penyembuhan luka:

1. Tidak Merokok

Rokok memiliki kandungan karbonmonoksida (CO) yang dapat mengikat hemoglobin dalam darah pada oksigen sehingga jumlah sirkulasi oksigen dalam *bloodstream* menurun yang dapat menyebabkan penyembuhan luka, selain itu hipoksia karena nikotin (akan berdampak pada pembuluh darah yang mengakibatkan vasokonstriksi dan menimbulkan resiko thrombosis mikrovaskular dan iskemik) dan hidrogen sianida (sintesis enzim akan terhambat sehingga metabolisme oksidatif dan transport oksigen seluler juga akan terhambat) (Sukarni *et.al*, 2021)

2. Tidak Stress

Pasien yang mengalami stress dari tingkat ringan sampai berat dapat menstimulasi pengeluaran hormon yaitu hormon kortisol. Hormon kortisol terbukti mempengaruhi aktivitas sistem kekebalan tubuh dengan cara menekan diferensiasi dan proliferasi sel. Selain itu, hormon kortisol akan menyebabkan sel T menjadi kurang responsive terhadap interleukin 1 (IL-1) dimana IL-1 akan memberikan sinyal untuk memproduksi factor pertumbuhan dan memfasilitasi proliferasi sel T. kelebihan produksi dari kortisol dan katekolamin sebagai respon dari stress memiliki dampak yang signifikan pada penyembuhan luka karena perubahan dalam sistem kekebalan tubuh dan hipoksia jaringan (Sukarni *et.al*, 2021)

3. Protein, Vitamin A dan C, Tembaga, Zinkum, dan Zat Besi.

mengonsumsi protein dapat mensuplai asam amino yang dibutuhkan untuk perbaikan jaringan dan regenerasi. Sedangkan vitamin A dan zinkum dibutuhkan untuk epitelisasi dan juga vitamin C dan zink diperlukan sebagai sintesis kolagen dan integrasi kapiler. Zat besi merupakan unsur utama pembentukan hemoglobin Bersama oksigen diperlukan untuk mengantarkan oksigen ke seluruh tubuh (Yuristin dan Apriza, 2018; Eniwati, *et al.*, 2019)

4. Oksigen

Oksigen penting dalam metabolisme sel khususnya dalam memproduksi ATP yang juga komponen penting dalam tahap penyembuhan luka serta mencegah infeksi, meningkatkan angiogenesis, diferensiasi keratinosit, migrasi, re-epitelisasi, proliferasi fibroblast, pembentukan kolagen dan juga mendukung kontraksi luka. Luka yang mengalami kekurangan oksigen akan menghadapi hambatan penyembuhan dikarenakan hipoksia sementara setelah injeksi merangsang penyembuhan luka, namun hipoksia lama atau kronik menghambat penyembuhan luka (Sukarni *et.al*, 2021)

5. Faktor Pertumbuhan dan Sitokin

Proses penyembuhan luka adalah proses yang kompleks serta melibatkan berbagai tahapan. Setelah cedera pada kulit, lapisan epidermis akan terganggu dan keratinosit akan melepaskan interleukin-1 (IL-1) yang memperingatkan sel-sel sekitarnya adanya kerusakan barrier. Selain itu, trombosit terdegranulasi melepaskan butiran alfa, yang mensekresi *Epidermal Growth Factor* (EGF), *Platelet Derived Growth Factor* (PDGF) dan *Transforming Growth Factor-Beta* (TGF- β). PDGF Bersama dengan sitokin proinflamasi seperti IL-1 akan menarik neutrophil ke lokasi luka untuk menghilangkan bakteri kontaminan. Selain itu, dengan bantuan TGF- β , monosit akan diubah menjadi makrofag yang memainkan peran penting dalam meningkatkan respon inflamasi dan *debridement* jaringan. Makrofag juga akan memulai perkembangan jaringan granulasi dan melepaskan sitokin proinflamasi dan faktor pertumbuhan (Beyene *et.al*, 2008)

6. Antibiotik

Infeksi adalah suatu keadaan luka terpapar oleh bakteri atau mikroorganisme sehingga penyembuhan luka akan terhambat dan keadaan luka akan menjadi lebih parah. Luka mengalami infeksi bila terdapat drainase purulent pada luka. Maka dari itu, diharapkan memberikan obat paten ataupun tradisional yang memiliki kandungan antibiotik (Tang, 2014)

2.3 Daun Bakau

2.3.1 Morfologi

Bakau (*Rhizophora apiculata*) merupakan salah satu spesies mangrove yang ditemukan di beberapa negara tropis, termasuk di wilayah Sumatra, Indonesia (Sofian *et al.*, 2019). Bakau tumbuh di ekosistem dengan lumpur agak keras dan juga dangkal serta air pasang tergenang sehari-hari dan dapat membentuk suatu tegakan murni (Ambinari *et al.*, 2016).

Pohon bakau memiliki ketinggian kurang lebih 30 m dan memiliki diameter batang mencapai 50 cm dengan akar yang khas hingga mencapai 5 meter dan terkadang mempunyai akar udara yang keluar dari cabang, kulit kayunya berwarna abu-abu tua dan berubah-ubah . Struktur pohon bakau ini terdiri dari bunga, buah, daun dan pohon yang memiliki manfaatnya masing-masing (Ambinari *et al.*, 2016). *Rhizophora apiculata* tumbuh dengan subur pada daerah muara sungai dengan lumpur lembut yang tingginya kurang lebih 15 m dengan akar tunjang, daunnya memiliki susunan tunggal dan bersilangan serta bentuk dari daun seperti elips menyempit dengan panjang mencapai 9-18 cm, bunganya selalu kembar dengan panjang kelopaknya mencapai 12-14 mm, lebarnya 9-10 mm dan mempunyai warna orange kekuningan, panjang buah mencapai 25-30 cm, berwarna coklat, kulitnya kasar dan biasanya bunganya mekar di bulan April-Oktober (Syahrial, 2020).



Gambar 4. Daun bakau (*Rhizophora apiculata*) (Susanti, 2016)

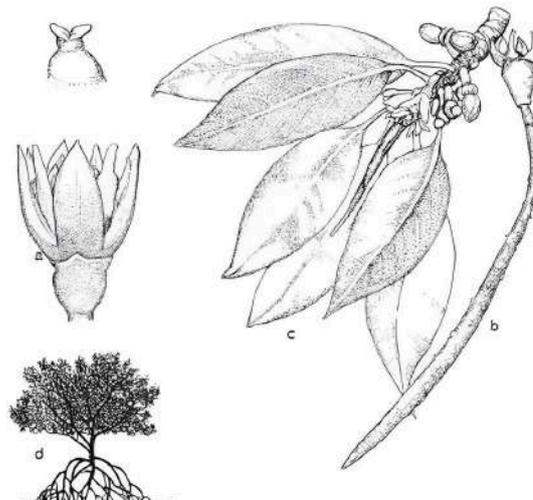
Daun bakau memiliki warna hijau tua dengan hijau muda pada bagian tengah dan kemerahan di bagian bawah, gagang daunnya memiliki panjang 17-35 mm dan warnanya kemerahan dengan bentuk elips

menyempit, ujung meruncing dengan ukuran 7-19 x 3,5-8 cm (Syahril, 2019).



Gambar 5. Morfologi *Rhizophora apiculata* (Aini, 2018)

Rhizophora apiculata adalah tanaman dengan tinggi mencapai 15 m dengan tipe akar tunjang dan memiliki tipe biji vivipar. Buah dari *R. apiculata* berbentuk bulat panjang dengan diameter 1,3-1,7 cm dan panjang hipokotil 20-25 cm. keeping buah berwarna hijau sampai coklat dengan leher buah berwarna merah ketika matang. Daun mahkota tanaman ini berjumlah 4 buah berwarna putih dan daun kelopak berjumlah 4 buah berwarna hijau kekuningan yang disisi luar berwarna hijau kemerahan (Aini, 2018).



a. bunga; b. buah; c. daun; d. pohon

Gambar 6. Ilustrasi Morfologi *Rhizophora apiculata* (Aini, 2018)

Pohon bakau tersusun atas daun, bunga, buah, dan hipokotil. Daun nya berwarna hijau dengan ujung berwarna kemerahan, sedangkan bunga nya berwarna kekuningan dan buah serta hipokotil nya juga berwarna kuning kehijauan (Aini, 2018)

2.3.2 Taksonomi

Menurut Selvaraj & Kaliasurthi (2015), Adapun klasifikasi bakau minyak (*rhizophora apiculata*) sebagai berikut:

Kingdom : Plantae
Filum : Tracheophyta
Kelas : Magnoliopsida
Ordo : Magnoliopsida
Subordo : Rizophoraes
Familia : Rhizophora
Genus : Rattus
Spesies : *Rhizophora apiculata*

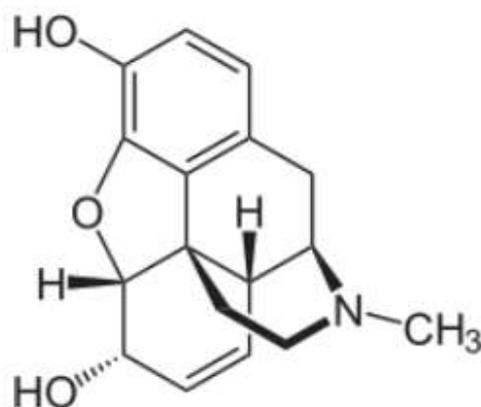
2.3.3 Manfaat Daun Bakau

Rhizophora apiculata merupakan tanaman penting yang sering digunakan sebagai obat-obatan tradisional di Afrika dan Asia. Polisakarida yang diekstraksi dari daun bakau *Rhizophora apiculata* menghambat strain HIV-1 atau HIV-2 atau SIV dalam berbagai kultur sel. Selain itu, ekstrak organik dari daun bakau ini menunjukkan adanya efek antimikroba, antikanker dan antimalaria pada model hewan percobaan (Nisar *et al.*, 2019). *Rhizophora apiculata* mempunyai Indeks Nilai Pohon (INP) yang sangat penting bagi ekosistem dan merupakan sumber senyawa metabolit sekunder yang digunakan sebagai obat tradisional yang berguna sebagai anti bakteri (Prayitno, 2016). Sumber senyawa metabolit sekunder seperti alkaloid, flavonoid, steroid, terpenoid, saponin dan lainnya (Aqmal *et al.*, 2022) . Senyawa tersebut merupakan zat bioaktif yang menjadikan tanaman layak untuk digunakan

sebagai obat dan berpotensi untuk menghambat pertumbuhan bakteri patogen khususnya *S. aureus*, *A. hydrophila*, dan *P. aereginosa* (Syawal *et al.*, 2020). Selain itu, telah dilakukan uji aktivitas antioksidan pada tanaman bakau melalui skrining fitokimia dan menunjukkan bahwa tanaman bakau mengandung senyawa flavonoid, alkaloid, dan tanin yang berfungsi sebagai antioksidan eksogen (Mustofa *et al.*, 2019). Antioksidan eksogen merupakan antioksidan yang berasal dari makanan/luar tubuh dan juga kandungan fenol dan flavonoid pada ekstrak daun bakau memiliki peran yang vital sebagai antioksidan secara *in vitro* (Mustofa dan Fahmi, 2021).

2.3.4 Kandungan Daun Bakau

Alkaloid adalah senyawa metabolit sekunder paling besar yang banyak ditemukan pada tumbuhan dan juga memiliki susunan basa nitrogen, yaitu satu dan 2 atom nitrogen (Hadi dan Permatasari, 2019).

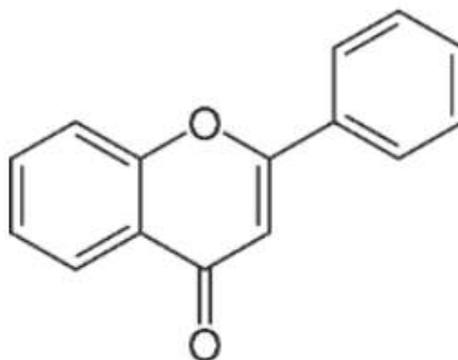


Gambar 6. Struktur Alkaloid (Amna dan Halimatussakdia, 2016)

Alkaloid terbentuk dengan prinsip pembentukan campuran yang dibagi menjadi 3 bagian, yaitu elemen yang memiliki kandungan N terlibat pada pembentukan alkaloid, elemen tanpa N yang dapat ditemukan pada molekul alkaloid dan terjadinya reaksi sehingga terjadi pengikatan khas

elemen-elemen pada alkaloid (Hadi dan Permatasari, 2019). Alkaloid mempunyai sifat basa dan terdapat dalam tanaman sebagai garam pada berbagai asam organik dan dapat melindungi tanaman dari serangga dan parasit yang merupakan senyawa anti jamur yang bekerja dengan cara menghancurkan komponen penyusun peptidoglikan pada sel bakteri sehingga struktur dari membrane sel tidak dapat dibentuk secara sempurna yang berakibat kematian sel (Agustina, 2016).

Flavonoid merupakan kelompok senyawa fenil propanoid dengan kerangka karbon C6-C3-C6. Flavonoid memainkan peran penting dalam pengobatan (Ningrum *et.al.*, 2021).

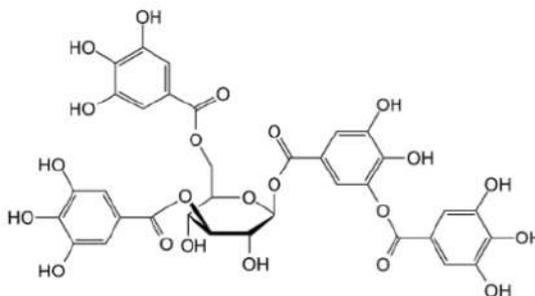


Gambar 7. Struktur Flavonoid (Pance *et.al.*, 2016)

Flavonoid memiliki kandungan antioksidan kuat yang memiliki fungsi untuk mengurangi lipid peroksidasi, kecepatan epitelisasi meningkat, dan mempunyai sifat antimikroba. Penurunan lipid peroksidasi yang terjadi akibat flavonoid dapat mencegah terjadinya nekrosis, memperbaiki vaskularisasi dan juga viabilitas serabut kolagen dapat meningkat dengan cara meningkatkan kekuatan anyaman dari serabut kolagen (Khairunnisa, 2018; Hadi dan Permatasari, 2019; Ningrum *et.al.*, 2021).

Tanin merupakan senyawa fenolik yang ikatannya kuat dan sulit untuk mengkristal, dapat mengendapkan protein dari larutannya dan

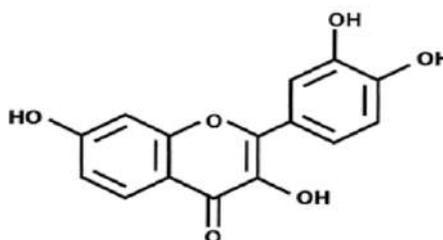
membentuk senyawa dengan protein, Tanin juga memiliki fungsi untuk antioksidan biologis (Khairunnisa *et al.*, 2018).



Gambar 8. Struktur Tanin (Ferrek *et al.*, 2016)

Tannin bersifat mempercepat proses penyembuhan luka dengan berbagai mekanisme seluler seperti membersihkan oksigen reaktif dan radikal bebas, meningkatkan penutupan luka dengan memproduksi jumlah fibroblast, serta tanin memiliki efek antimikroba dengan meningkatkan epitelisasi dan berperan sebagai antibakteri dengan menghambat kerja enzim reverse transcriptase dan DNA topoisomerase yang menyebabkan bakteri tidak dapat memperbanyak diri (Desmiaty *et al.*, 2013; Khairunnisa *et al.*, 2018)

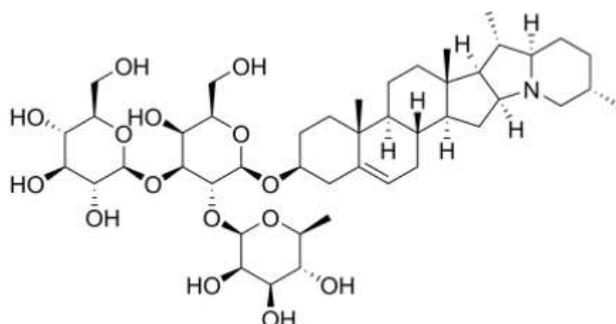
Terpenoid adalah senyawa yang hanya memiliki kandungan karbon dan hidrogen atau karbon hidrogen dan oksigen yang menunjukkan aktivitas farmakologi yang signifikan, seperti antiviral, antibakteri, antiinflamasi sebagai penghambat sintesis kolesterol dan sebagai antikanker (Berlian *et al.*, 2016).



Gambar 9. Struktur Terpenoid (Guangkai, 2018)

Terpenoid memiliki aroma khas dan terdiri dari atom karbon yang jumlahnya sebanyak lima dan kelipatannya yang dimanfaatkan sebagai obat karna memiliki peran sebagai senyawa antioksidan yang berperan dalam mengikat radikal bebas yang dapat merusak membrane sel sehingga dapat mempercepat proses penyembuhan (Berlian *et al.*, 2016).

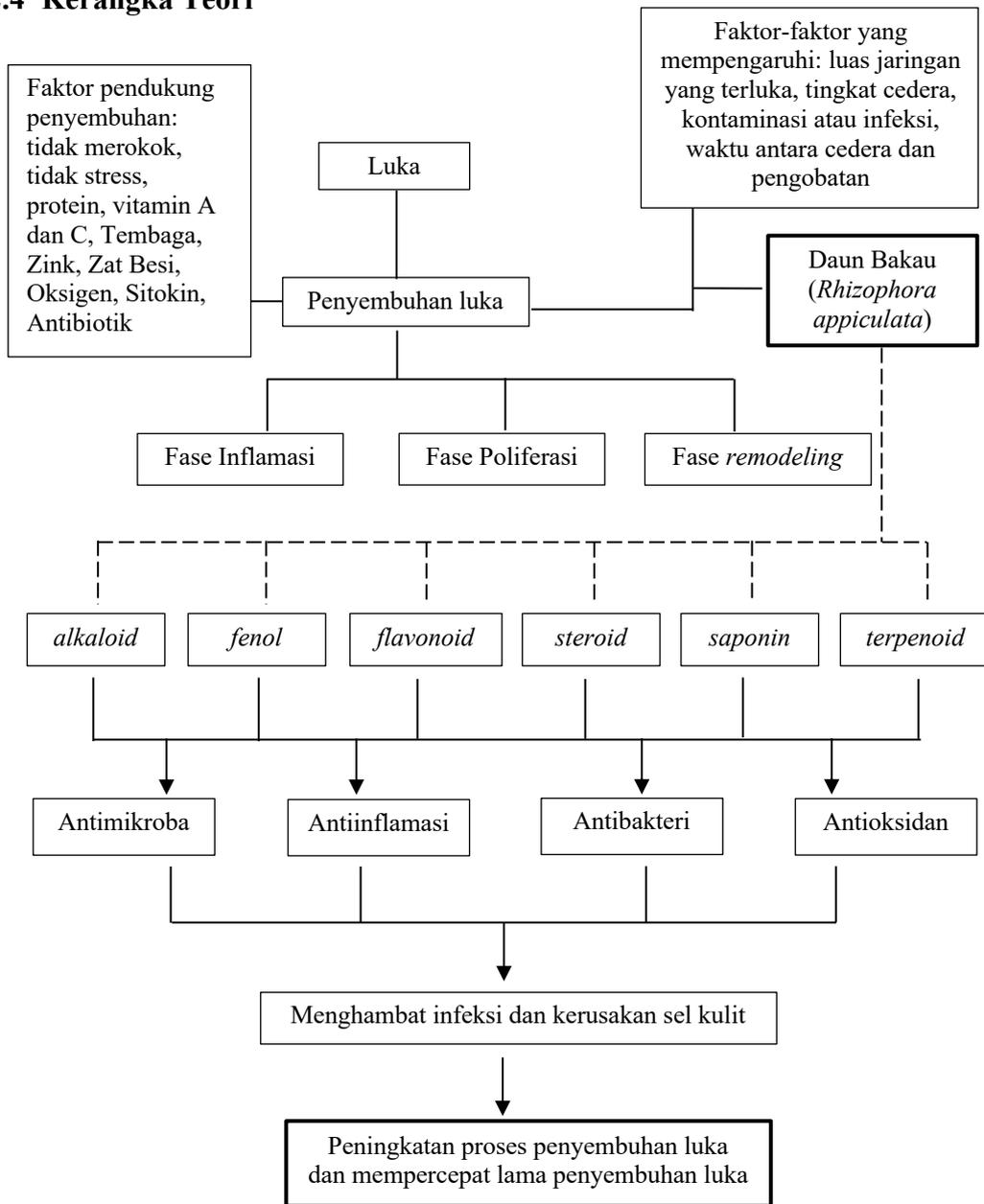
Saponin merupakan golongan senyawa pada bahan alam yang memiliki sifat ampifilik serta dapat menurunkan tegangan permukaan. senyawa glikosida yang mempunyai aglikon berupa sapogenin. Struktur atom saponin merupakan glikosida yang tersusun atas glikon dan aglikon. Saponin yang terkandung dalam tanaman telah lama digunakan untuk pengobatan tradisional (Yanuartono, *et al.*, 2017)



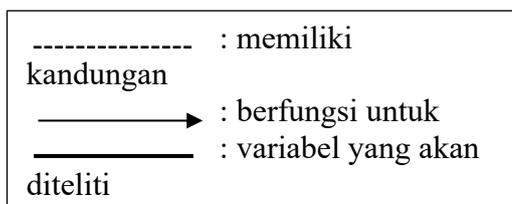
Gambar 10. Struktur Saponin (Lorent *et al.*, 2014)

Saponin dapat meningkatkan kemampuan reseptor TGF- β yang berkikatan dengan fibroblast dan juga dapat berfungsi sebagai surfaktan, saponin mempunyai efek sebagai antiinflamasi dan antifungal yang bekerja dengan cara menghancurkan dinding sel jamur (Lorent *et al.*, 2014; Khairunnisa *et al.*, 2018)

2.4 Kerangka Teori

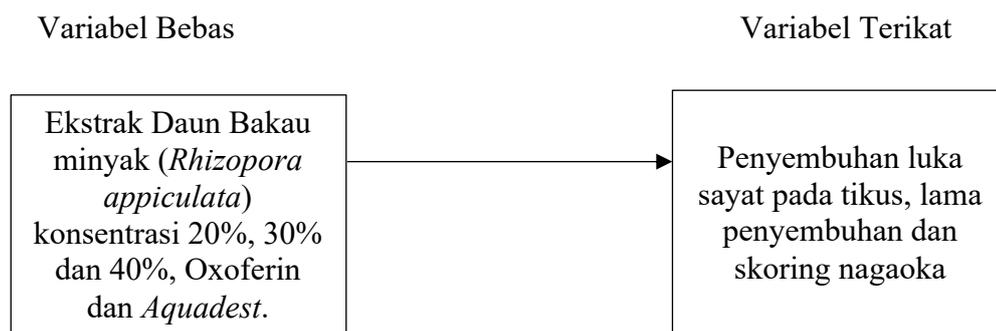


Gambar 11. Kerangka Teori



Pada proses penyembuhan luka terdapat 3 fase yaitu fase proliferasi, fase inflamasi dan fase *remodelling*. Pada proses penyembuhan luka dipengaruhi berbagai faktor contohnya luas jaringan yang terluka, cedera, kontaminasi atau infeksi, waktu antara cedera dan pengobatan. Disisi lain, daun bakau atau *rhizophora apiculata* memiliki kandungan *alkaloid, fenol, flavonoid, steroid, saponin, terpenoid* yang telah dibuktikan melalui uji fitokimia pada penelitian Syawal, Hakim dan Effendi (2020). Kandungan tersebut merupakan senyawa metabolit sekunder yang berfungsi sebagai antiinflamasi, antibakteri, antimikroba dan antioksidan yang dapat mendukung proses penyembuhan luka dan mempercepat proses penyembuhan luka.

2.5 Kerangka Konsep



Gambar 12. Kerangka Konsep

2.6 Hipotesis

- H_0 : Tidak terdapat Efek Pemberian Ekstrak Daun Bakau (*rhizophora apiculata*) terhadap Penyembuhan Luka Sayat Tikus Putih Jantan (*Rattus Norvergicus*) galur *Sprague Dawley*.
- H_1 : Terdapat Efek Pemberian Ekstrak Daun Bakau (*rhizophora apiculata*) terhadap Penyembuhan Luka Sayat Tikus Putih Jantan (*Rattus Norvergicus*) galur *Sprague Dawley*

BAB III METODE PENELITIAN

3.1 Desain Penelitian

Jenis penelitian yang akan saya gunakan ialah penelitian analitik kuantitatif *true experimental design* dengan metode *post test control group design* yaitu penelitian yang dilakukan dengan 2 kelompok atau lebih yang diberikan perlakuan lalu dinilai hasilnya setelah perlakuan yang berfungsi untuk menilai Efek Pemberian Ekstrak Daun Bakau (*rhizophora appiculata*) terhadap Penyembuhan Luka Sayat Tikus Putih Jantan (*Rattus Norvergicus*) galur *Sprague Dawley* (Swarjana, 2012)

3.2 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian akan dilaksanakan di Laboratorium Kimia FMIPA dan *Animal House* Universitas Lampung, Bandar Lampung. Penelitian ini dilaksanakan pada bulan September sampai Oktober 2022

3.3 Subjek Penelitian

3.3.1 Populasi

Populasi merupakan keseluruhan dari objek penelitian yang akan menjadi pusat perhatian dan menjadi sumber dari data penelitian (Nurrahmah, *et al.*, 2021). Populasi pada penelitian ini adalah tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* yang berusia 2-3 bulan dengan berat sekitar 150-200 gram yang diperoleh dari Institut Pertanian Bogor.

3.3.2 Sampel

Perhitungan besar sampel pada penelitian ini menggunakan rumus Federer, sebagai berikut:

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

Keterangan:

n = jumlah sampel tiap kelompok perlakuan

t = jumlah kelompok perlakuan

penelitian ini akan menggunakan 5 kelompok perlakuan yaitu kelompok kelompok kontrol positif (+) merupakan kelompok tikus yang diberikan luka sayat lalu diberikan oxoferin, sedangkan kelompok perlakuan 1 yaitu kelompok tikus yang diberikan luka sayat lalu diberikan ekstrak daun bakau dengan konsentrasi sebesar 20%. Kelompok perlakuan 2 yaitu kelompok tikus yang diberikan luka sayat lalu diberikan ekstrak daun bakau dengan konsentrasi sebesar 30%. Kelompok perlakuan 3 yaitu kelompok tikus yang diberikan luka sayat lalu diberikan ekstrak daun minyak dengan konsentrasi sebesar 40%. Lalu kontrol negatif (K-) ialah kelompok tikus diberikan luka dan diberikan *aquadest*, . sehingga t = 5, maka didapatkan:

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

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

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

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

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

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

Sehingga dapat disimpulkan bahwa penelitian ini menggunakan 5 ekor tikus *Rattus norvegicus* galur *Sprague dawley* pada setiap kelompok. Untuk mengantisipasi kemungkinan terdapat kriteria eksklusi selama pemberian perlakuan, maka ditambahkan sampel sebesar 10% dari jumlah sampel tiap kelompok perlakuan.

$$10\% \times 5 = 0.5 \text{ per kelompok perlakuan}$$

Maka dari itu, 1 ekor tikus per kelompok akan ditambahkan untuk menghindari *drop out*, berdasarkan perhitungan sampel di atas jumlah tikus yang akan digunakan ditambahkan totalnya menjadi sebanyak 30 ekor tikus *Rattus norvegicus* galur *Sprague dawley* akan digunakan dalam penelitian ini.

3.3.3 Kriteria Inklusi dan Eksklusi

3.3.3.1 Kriteria Inklusi

- a. Tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley*.
- b. Usia sekitar 2-3 bulan.
- c. Memiliki berat sekitar 150-200 gram.
- d. Jenis kelamin jantan.

3.3.3.2 Kriteria Eksklusi

- a. Tikus yang mati.
- b. Tikus yang memiliki penurunan berat badan lebih dari 10% setelah 1 minggu masa adaptasi di laboratorium
- c. Tikus yang sakit.

3.4 Variabel Penelitian

3.4.1 Variabel Bebas

Variabel bebas merupakan variabel yang mempengaruhi atau menjadi sebab perubahan atau timbulnya variabel terikat. Variabel bebas pada penelitian ini adalah pemberian *aquadest*, *oxoferin* dan pemberian ekstrak daun bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) dengan variasi konsentrasi 20%, 30%, dan 40% dikarenakan pada konsentrasi tersebut memiliki kandungan flavonoid tertinggi (Suhenda *et al.*, 2019).

3.4.1 Variabel Terikat

Variabel terikat merupakan variabel yang dipengaruhi oleh variabel bebas atau variabel yang menjadi akibat karena adanya variabel bebas. Variabel terikat pada penelitian ini ialah proses penyembuhan luka sayat tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan yang dinilai dari Panjang luka sayat dan lama penyembuhan

3.5 Bahan dan Alat Penelitian

3.5.1 Bahan Penelitian

Bahan yang digunakan ialah daun bakau minyak (*Rhizophora appiculata*), tikus putih jantan (*rattus norvegicus*), alkohol 70%, etanol 95%, kertas label, sekam kandang tikus, aquades, pakan dan minum tikus.

3.5.2 Alat Penelitian

Alat-alat yang digunakan selama penelitian sebagai berikut: *handscoen*, sarung tangan, gunting, blander, timbangan analitik, corong *buchner*, *Erlenmeyer*, *rotaty evaporator*, silet cukur, silet golt, kamera, pipet tetes, oven, jangka sorong, kandang, masker, penangas air, gelas ukur pengaduk, kapas alkohol, spuit, dan alat tulis

3.6 Prosedur Penelitian

3.6.1 Penyediaan Ekstrak Daun Bakau (*Rhizophora appiculata*)

Peneliti akan membuat ekstrak daun bakau di Laboratorium Kimia FMIPA Universitas Lampung yang telah terstandarisasi baik dari segi tempat, alat dan laborannya. Sebelumnya akan disediakan terlebih dahulu sampel daun bakau sebanyak kurang lebih 5 kg lalu dicuci dengan air untuk menghilangkan debu dan kotoran yang ada pada daun. Kemudian dikeringkan di bawah sinar matahari tidak langsung. Setelah dikeringkan kemudian daun dihaluskan menggunakan diskmill sampai menjadi serbuk halus. Sebanyak 600 gr serbuk daun bakau minyak direndam dalam 1500 ml etanol 95% selama 6 jam sambil sesekali diaduk lalu didiamkan selama 18 jam. Larutan kemudian disaring ekstraknya menggunakan corong *bucher* dan juga kertas saring untuk diambil filtratnya. Filtrat dievaporasi menggunakan *rotary evaporator*. Hasil evaporasi setelah itu dimasukkan ke dalam oven dengan suhu 50°C hingga diperoleh ekstrak kental (Mustofa dan Anisya, 2020). Kemudian ekstrak akan diencerkan dengan dosis yang bervariasi dengan peralut aquades sehingga didapatkan konsentrasi yang diinginkan. Konsentrasi

yang akan dipakai yaitu 20%, 30%, 40%, menurut penelitian yang dilakukan Huang *et al.* (2009) melaporkan bahwa ekstraksi terbaik menggunakan pelarut etanol 40% dikarenakan menghasilkan total flavonoid tertinggi. Maka dari itu, Perhitungan pembuatan konsentrasi dapat diperoleh dengan rumus sebagai berikut:

$$N1.V1 = N2.V2$$

Keterangan:

N1 = Konsentrasi Awal

N2 = Konsentrasi Akhir

V1 = Volume Awal

V2 = Volume Akhir

a. Konsentrasi 20% didapatkan dari:

$$N1.V1 = N2.V2$$

$$100.V1 = 20.30$$

$$V1 = 6 \text{ ml}$$

Jadi, 6 ml ekstrak + 24 ml aquades

b. Konsentrasi 30% didapatkan dari:

$$N1.V1 = N2.V2$$

$$100.V1 = 30.30$$

$$V1 = 9 \text{ ml}$$

Jadi, 9 ml ekstrak + 21 ml aquades

c. Konsentrasi 40% didapatkan dari:

$$N1.V1 = N2.V2$$

$$100.V1 = 40.30$$

$$V1 = 12 \text{ ml}$$

Jadi, 12 ml ekstrak + 18 ml aquades

3.6.2 Langkah Kerja

1. Tikus akan diaklimatisasi terlebih dahulu sebelum diberi perlakuan selama satu minggu di *Animal House* dan dikondisikan juga diberi makanan.
2. Pada penelitian ini digunakan sampel sebanyak 30 tikus putih jantan galur *Sprague dawley* yang dibagi menjadi 5 kelompok
3. Mempersiapkan alat dan bahan
4. Bulu punggung tikus bagian belakang dicukur
5. Melakukan Tindakan antiseptic dengan memberikan alkohol 70%, setelah dilakukan Tindakan pencukuran.
6. Tikus dianastesi terlebih dahulu menggunakan lidocaine sebelum disayat
7. luka dibuat dengan menggunakan skalpel steril sepanjang 2 cm dengan kedalamannya hingga ke lapisan dermis yang ditandai dengan keluarnya darah pada bagian punggung belakang yang sudah dicukur bulunya, luka dibuat sejajar dengan tulang punggung, pada area perlukaan dibersihkan dulu dengan cara dialiri aquades hingga perdarahan berhenti (Ravida, Elyani dan Andriana, 2019).
8. Tikus diberi perlakuan sesuai dengan kelompok perlakuan
9. setiap sampel kelompok akan diberikan perlakuan sebagai berikut:
 - Kelompok I (K0) : tikus putih yang diberikan luka sayat, lalu diberikan *aquadest*
 - Kelompok II (K+) : tikus putih yang diberikan luka sayat, lalu diberikan oxoferin
 - Kelompok III (P1) : tikus putih yang telah diberikan luka sayat, lalu diberikan ekstrak daun bakau dengan konsentrasi sebesar 20%
 - Kelompok IV (P2) : tikus putih yang telah diberikan luka sayat, lalu diberikan ekstrak daun bakau dengan konsentrasi sebesar 30%

- Kelompok V (P3) : tikus putih yang telah diberikan luka sayat, lalu diberikan ekstrak daun bakau dengan konsentrasi sebesar 40%

22. Perlakuan dilakukan setiap hari pada jam yang sama sampai 14 hari

3.6.3 Cara Menilai Penyembuhan Luka

3.6.3.1 Panjang Luka

Pengukuran Panjang luka akan diukur dengan jangka sorong dengan satuan mm (milimeter) yang dimulai dari ujung luka paling atas sampai dengan ujung luka paling bawah. Panjang luka akan diukur setiap hari yang dimulai dari hari perlakuan sampai hari ke-13 dan juga setiap tikus pada setiap kelompok akan diukur panjang lukanya.

3.6.3.2 Lama Penyembuhan

Lama penyembuhan luka akan diukur dengan satuan hari sampai luka benar benar sembuh yang ditandai dengan sedikit granulasi, permukaan bersih dan tidak ada jaringan yang hilang (Kurniawaty dan Karima, 2021).

3.6.3.3 Skor Nagaoka

Penyembuhan luka sayat akan dinilai dengan menggunakan penilaian skor nagaoka yang akan dinilai selama 14 hari. Penilaian menggunakan skoring nagaoka berdasarkan lama penyembuhan (hari), tanda-tanda infeksi, dan tanda-tanda reaksi lokal (Farida *et al.*,2019) . Pengukuran memakai skoring modifikasi nagaoka sebagai berikut:

Tabel 1. Skor Nagoaka (Nagaoka dan Kaburagi, 2000)

Parameter dan Deskripsi	Skor
Waktu Penyembuhan Luka	
-Di bawah 7 hari	
-Antara 7-14 hari	
-Di atas 14 hari	
Infeksi Lokal	
-Tidak ada infeksi	
-Infeksi lokal tanpa pus	
-Infeksi lokal dengan pus	
Rekasi Alergi	
-Tidak ada reaksi alergi	
-Reaksi alergi berupa warna bitnik merah di sekitar luka	

3.7 Definisi Operasional

Definisi operasional berguna untuk mendefinisikan variabel bebas maupun terikat secara operasional berdasarkan karakteristik yang diamati yang memungkinkan peneliti untuk melakukan observasi atau pengukuran secara cermat terhadap suatu objek atau fenomena. Definisi operasional variabel bebas dan variabel terikat yang digunakan pada penelitian dapat dilihat pada tabel berikut.

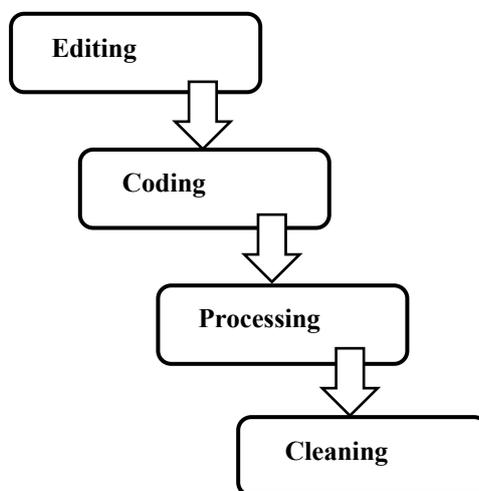
Tabel 2. Definisi operasional variabel penelitian

Variabel	Definisi Operasional	Cara Ukur	Hasil Ukur	Skala
Variabel Independen				
Ekstrak daun bakau minyak (<i>Rhizophora appiculata</i>)	Ekstrak etanol daun bakau yang telah diolah dengan metode maserasi dengan konsentrasi yang telah ditentukan	Pengukuran Ekstrak daun bakau minyak disesuaikan dengan konsentrasi dan jumlah yang dibutuhkan	Telah diberikan dengan jumlah pemberian 0,2 cc 2 kali sehari	Kategorik
Oxoferin	Oxoferin merupakan obat yang mengandung tetrachlorodecaoxide yang dapat mempercepat penyembuhan luka dengan cara merangsang pembentukan jaringan granulasi (Shahbaz, 2017)	Pengukuran oxoferin akan disesuaikan dengan dosis yang dibutuhkan menggunakan spuit	Oxoferin akan diberikan dengan jumlah pemberian 0,2 cc 2 kali sehari	Kategorik
<i>Aquadest</i>	<i>Aquadest</i> ialah air hasil dari penyulingan yang bebas dari zat-zat pengotor (Khotimah, Anggraeni & Setianingsih, 2017)	Pengukuran <i>aquadest</i> akan disesuaikan dengan kebutuhan.	<i>Aquadest</i> akan diberikan sama dosisnya seperti oxoferin dan ekstrak daun bakau yaitu 0,2 cc 2 kali sehari	Kategorik

Variabel	Definisi Operasional	Cara Ukur	Hasil Ukur	Skala
Variabel Dependen				
Proses penyembuhan luka sayat	Luka dinyatakan sembuh jika hilangnya eritema, hilangnya edema, hilangnya pus dan tepi luka menutup (Ramadhan, Andrie dan Taurina. 2019)	Setiap tikus akan dilakukan pengukuran menggunakan alat ukur panjang seperti penggaris	Penyusutan panjang luka yang diukur dengan satuan mm	Numerik
Lama penyembuhan luka sayat	Lama penyembuhan dalam hari pada luka sayat yang dibutuhkan untuk perbaikan jaringan; yang ditandai dengan sedikit granulasi, permukaan bersih dan tidak ada jaringan yang hilang (Kurniawaty dan Karima, 2021).	Pengukuran lama penyembuhan akan dihitung dengan menggunakan hari sampai luka benar sembuh total.	Pengukuran lama penyembuhan akan menggunakan satuan dalam hari	Numerik
Skoring Nagaoka	Penilaian menggunakan skoring nagaoka berdasarkan lama penyembuhan (hari), tanda-tanda infeksi, dan tanda-tanda reaksi lokal (Farida <i>et al.</i> , 2019)	Pengukuran menggunakan table modifikasi nagaoka yang juga dapat menilai apakah terdapat infeksi dari luka dan ada tidaknya reaksi alergi	Rata-rata nilai skor 3-6	Numerik

3.8 Pengolahan Data

Pengolahan data dilakukan melalui beberapa tahap, antara lain:



Gambar 13. Pengolahan data

Proses pengolahan data yang pertama akan dilakukan Editing yaitu kegiatan pengecekan kembali data isian dari formulir atau kuesioner tersebut, lalu Coding yaitu kegiatan pengubahan data menjadi berbentuk angka pada data agar memudahkan proses pengolahan data, selanjutnya Processing yaitu kegiatan memproses data dengan cara meng-*entry* data dari kuesioner ke dalam program atau *software* computer dan yang terakhir akan dilakukan cleansing kegiatan pengecekan kembali data yang sudah di-*entry* untuk melihat kemungkinan-kemungkinan adanya kesalahan atau tidak (Yuliana dan Daerobi, 2019).

3.9 Analisis Data

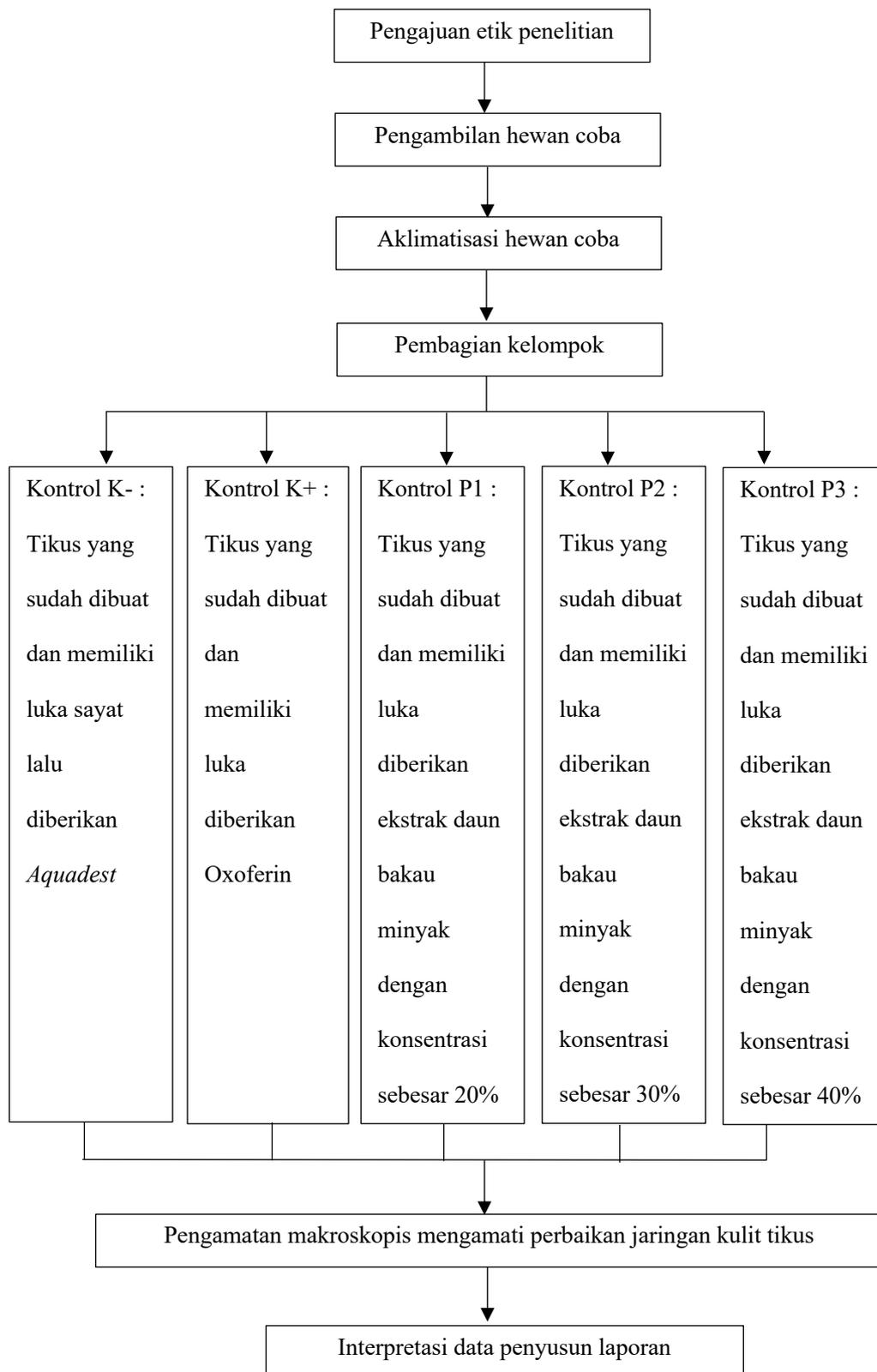
Data yang sudah diperoleh selanjutnya dianalisis secara statistik. Pertama akan di uji kenormalitas data dengan menggunakan *Shapiro Wilk Test* karena jumlah sampel ≤ 50 ($p > 0.05$) selanjutnya dilakukan uji homogenitas yaitu uji *Levene*. Jika varians data terbukti terdistribusi normal dan homogen akan dilanjutkan dengan uji parametrik *One Way ANOVA*. Namun jika didapatkan distribusi data tidak normal maka akan digunakan uji nonparametrik dengan menggunakan uji *Kruskal-Wallis*. Hipotesis dianggap bermakna bila nilai

$p < 0.05$, jika pada uji *ANOVA* dihasilkan $p < 0.05$ maka akan dilanjutkan dengan melakukan analisis *Post Hoc LSD*, dan jika pada uji *Kruskal-Wallis* dihasilkan nilai $p < 0.05$ maka dilanjutkan dengan analisis *Post Hoc Mann-Whitney*.

3.10 Etika Penelitian

Penelitian ini telah mendapat persetujuan dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dengan nomor surat 3844/UN26.18/PP.05.02.00/2002.

3.11 Alur Penelitian



Gambar 14. Alur Penelitian

BAB V

SIMPULAN DAN SARAN

5.1 Simpulan

Secara umum, dapat disimpulkan bahwa terdapat efek pemberian ekstrak daun bakau (*Rhizophora apiculata*) terhadap penyembuhan luka sayat pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur Sprague Dawley.

Secara khusus, dapat ditarik beberapa kesimpulan lebih rinci sebagai berikut:

1. Terdapat efek pemberian ekstrak daun bakau (*Rhizophora apiculata*) terhadap panjang luka sayat pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague Dawley* berupa penyusutan panjang luka sayat dan sudah terlihat efeknya mulai konsentrasi 20%.
2. Terdapat efek pemberian ekstrak daun bakau (*Rhizophora apiculata*) terhadap lama penyembuhan luka sayat pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague Dawley* dan sudah terlihat efeknya mulai konsentrasi 20%.
3. Tidak terdapat perbedaan rata-rata skor Nagoaka antar kelompok. Tidak terdapat reaksi alergi maupun infeksi pada proses penyembuhan luka sayat pada semua kelompok tikus putih jantan (*rattus norvegicus*) galur Sprague Dawley yang diberikan *aquadest*, *oxoferin* dan ekstrak daun bakau 20%, 30%, dan 40%.

5.2 Saran

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan peneliti menyampaikan saran bagi beberapa pihak seperti peneliti sendiri, ilmu pengetahuan, mahasiswa kedokteran Universitas Lampung dan Universitas Lampung yang mungkin berguna lewat penelitian ini. Adapun saran sebagai berikut:

1. Diharapkan penelitian selanjutnya, peneliti dapat meneliti lebih lanjut dan dapat menulis cara penulisan karya ilmiah yang lebih baik dan benar sesuai ketentuan.
2. Diharapkan penelitian selanjutnya dapat melakukan penelitian dari segi mikroskopis perbandingan efek pemberian ekstrak daun bakau (*rhizophora apiculata*) terhadap luka sayat atau dapat mengganti ekstrak nya dengan tanaman yang berbeda sehingga dapat menambah informasi ilmiah bagi ilmu pengetahuan
3. Diharapkan penelitian selanjutnya dapat mahasiswa kedokteran Universitas Lampung dapat meneliti lebih lanjut terkait pemberian ekstrak daun bakau tetapi dengan konsentrasi berbeda atau mengubah variabelnya.
4. Diharapkan penelitian selanjutnya dapat meneliti lebih banyak terkait daun bakau sehingga dapat menambah bahan referensi kepustakaan ilmiah di lingkungan Universitas Lampung.

DAFTAR PUSTAKA

- Agustina, S., Ruslan, dan Agrippini, W. 2016. Skrining Fitokimia Tanaman Obat di Kabupaten Bima. *Indonesian E-Journal of Applied Chemistry*. 4(1):71-76
- Aini, E.S.L. 2018. Uji Fitokimia dan Uji Toksisitas Ekstrak Metanol dan n-Heksana Kulit Batang *Rhizophora mucronate* (Lamk.) Terhadap *Hypothenemus hampei* (Ferr.) [skripsi]. Jember: Universitas Jember.
- Ambinari, M., Darusman, D., Alikodra, H.S., dan Santoso, N. 2016. Penataan Peran Para Pihak dalam Pengelolaan Hutan Mangrove di Perkotaan: Studi Kasus Pengelolaan Hutan Mangrove di Teluk Jakarta. *Jurnal Analisis Kebijakan*. 13(1): 29-40.
- Amna, U., Halimatussakdiah. 2016. Isolasi dan Karakterisasi Senyawa Alkaloid dari Tumbuhan *Alseodaphne Peduncularis* (Wall. Ex. Ness) Meissn (Medang Hitam) serta Uji Sitotoksik terhadap Sel HeLa (Kanker Servik). *Jurutera*. 3(2):001-005
- Anggraini, R.R., Hendri, M.H., Rozirwan, R. 2018. Potensi Larutan Bubuk Daun *Mangrove Bruguiera Gymnorrhiza* sebagai Pengawet Alami. *Maspari Jurnal*. 10(1): 51-62.
- Aslam, et al. 2018. *Role of Flavonoids as Wound Healing Agent. Phytochemistry: Nature and Homoeopathy*. United state: *Intech Open Publisher*.
- Beyene, R.T., Derryberry, S.L., Barbul, A. 2020. The Effect of Comorbidities on Wound Healing. *Surg Clin N Am*. 695-705
- Berlian, Z., Fatiqin, A., dan Agustina, E. 2016. Penggunaan Perasan Jeruk Nipis (*Citrus Aurantifolia*) dalam Menghambat Bakteri *Escherichia Coli* pada Bahan Pangan. *Jurnal Raden Fatah*. 2(1):51-58.
- Bryant, R., dan Nix, D. 2016. *Acute and Chronic Wounds*. USA: Elsevier. h. 63
- Caesario, B., Mustofa, S., dan Oktaria, D. 2019. Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol 95% Kulit Batang Bakau Minyak (*Rhizophora apiculata*) terhadap

- Kadar MDA Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Galur *Sprague Dawley* yang Dipaparkan Asap Rokok. *Medula*. 9(1):43-47.
- Canpolat, I., Basa, A. 2017. *Wound Healing and Current Treatment Techniques. Agriculturan and Veterinary Sciences*. 1(3):180-184.
- Daniaty, D., Yusharyahya, S.N., Paramitha, L., dan Sitohang, I.B.S. 2021. Tata Laksana Komplikasi Lanjut Luka Bakar di Bidang Dermatologi. *Media Dermato-venereologica Indonesia*. 48(2):69-76.
- Desmiaty, Y., *et al.* 2013. Penentuan Jumlah Tanin Total pada Daun Jati Belanda (*Guazuma ulmifolia lamk*) dan Daun Sambang Darah (*Excoecaria bicolor hassk*) Secara Kolorimetri dengan Pereaksi Biru Prusia. *Ortocarpus*. 8:106-109.
- Eniwati, Sari, R.D.P., Utama, W.T., dan Graharti, R. 2019. Hubungan Asupan Protein Nabati dengan Kadar Hemoglobin Pada Wanita Usia Remaja Vegan. *Medula*. 9(2):224-227.
- Farida, C., Purnawati, R.D., dan Wijayahadi, N. 2019. Pengaruh Pemberian Asap Cair (*Liquid Smoke*) Dosis Bertingkat Terhadap Proses Penyembuhan Luka Sayat pada Kelinci (*Oryctolagus Cuniculus*). *JKD*. 8(1):69-79.
- Guangkai, B., Ma, T., Liu, T. 2018. *Chapter Five In Vivo Platforms for Terpenoid Overproduction and Generation of Chemical Diversity*. Taiwan. Elsevier. h.73
- Hidayah, M.A., Ismunandar, H., Berawi, K., dan Windarti, I. 2021. Pengaruh Pemberian Kombinasi Jus Apel Hijau (*Malus domestica*) dan Pare (*Momordica charantia*) Terhadap Gambaran Histopatologi Pankreas Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Galur *Sprague Dawley* Jantan Model Diabetes Melitus. 8(2):51-55
- Ismunandar, H., Herman, H., dan Ismiyanto, Y.D. 2018. Perbandingan Terjadinya Fraktur Terbuka antara Fraktur *Handbar* dan *Footstep*. *JK Unila*. 2(2):142-145.
- Kalangi, S.J.R. 2013. Histofisiologi Kulit. *Jurnal Biomedik*. 5(3): 515-520
- Khairunnisa, S.F., Ningtyas, A.A., Haykal, S.A., dan Sari, M. 2018. Efektivitas Getah Pohon Pisang (*Musa paradisiaca*) pada Penyembuhan Luka Soket Pasca Pencabutan gigi. *Jurnal Unpad*. 30(2):107-112.

- Khotimah, H., Anggraeni, E.W., dan Setianingsih, A. 2017. Karakterisasi Hasil Pengolahan Air Menggunakan Alat Destilasi. *Chemurgy*. 1(2):34-38
- Kurniawaty, E., dan Karima, N. 2021. Uji Efektivitas Ekstrak Daun *Mangrove (Bruguiera gymnorrhiza)* Terhadap Penyembuhan Luka Sayat Tikus Putih (*Rattus norvegicus*). Bandar Lampung: Universitas Lampung.
- Lallo, S., Hardianti, B., Umar, H., Trisurani, W., Wahyuni, A., dan Latifah, M. 2020. Aktivitas Anti Inflamasi dan Penyembuhan Luka dari Ekstrak Kulit Batang Murbei (*Morus alba L.*). *Jurnal Farmasi Galenika*. 6(1):26-36.
- Laut, M., Ndaong, N., Utami, T., Junersi, M. dan Seran, Y.B. 2019. Efektivitas Pemberian Salep Ekstrak Etanol Daun Anting-Anting (*Acalypha indica Linn.*) terhadap Kesembuhan Luka Insisi Pada Mencit (*Mus Musculus*). *Jurnal Kajian Veteriner*. 7(1):1-11.
- Lewis, Dirksen, Heitkemper dan Bucher. 2014. *Medical Surgical Nursing Assessment and Management of Clinical Problems (9th edition)*. St. Louis: Mosby.
- Lorent, Joseph, H., Leclercq, Q., Joelle, Leclercq, M., dan Paule, M. 2014. *The Amphiphilic Nature of Saponins and Their Effects on Artificial and Biological Membrans and Potential Consequences for Red Blood and Cancer Cells. Organic and Biomolecular Chemistry. Royal Society of Chemistry*. 12(44):8803-8822.
- Mescher, A.L. 2019. *Junqueira's Basic Histology Text and Atlas* edisi 14. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC. h.424
- Munte, N., Sartini, Lubis, R. 2016. Skrining Fitokimia dan Antimikroba Ekstrak Daun Kirinyuh terhadap Bakteri *Staphylococcus aureus* dan *Eschericia coli*. *BioLink*. 2(2): 132-140.
- Mustamu, A.C., Mustamu, H.L., Hasim, N.H. 2020. Peningkatan Pengetahuan & Skill Dalam Merawat Luka. *Jurnal Pengabdian Masyarakat Sasambo*. 1(2):103-109.
- Mustofa, S., Alfa, N., Wulan, A.J., dan Rakhmanisa, S. 2019. Pengaruh Pemberian Ekstrak Kulit Batang Bakau Minyak (*Rhizophora apiculate*) Etanol 95% Terhadap Arteri Koronaria Tikus Putih (*Rattus novergicus*) Jantan Galur *Sprague dawley* yang Dipaparkan Asap Rokok. *JK Unila*. 3(1):28-33.

- Mustofa, S. dan Anisya, V. 2020. Efek Hepatoprotektif Ekstrak Etanol *Rhizophora Apiculata* pada Tikus yang Dipaparkan Asap Rokok. JK Unila. 4(1):12-17.
- Mustofa, S. dan Fahmi, Z.Y. 2021. Efek Protektive Kardiovaskular Ekstrak *Rhizophora Apiculata* Berbagai Pelarut pada Tikus yang Dipaparkan Asap Rokok. JK Unila. 5(1):7-15.
- Nagaoka, T., dan Kaburagi, Y. 2000. *Delayed Wound Healing in the Absence of Intercellular Adhesion Molecule-1 or L-Selection Expression. American Journals Pathologi.* 157(1):237-247.
- Nasir, A., Bono, A., Ahmad, H., Lateef, A., dan Mushtaq, M. 2019. *Identification of Flavonoids from the Leaves Extract of Mangrove (Rhizophora apiculata).* *Recent Adv Biol Med.* 5:1-7.
- Ningrum, A.P., Utama, W.T., dan Kurniati, I. 2021. Pengaruh Konsumsi The Hijau Terhadap Penurunan Tekanan Darah Pada Pasien Hipertensi. *Medula.* 10(4):737-742.
- Nurchahaya, M.I., Kholifa, M., dan Suyadi. 2015. Pengaruh Ekstrak Etanol Lidah Buaya (*Aloe vera*) terhadap Peningkatan Jumlah Fibroblas pada Proses Penyembuhan Luka Mukosa Rongga Mulut Tikus (*rattus norvegicus*) Strain Wistar. Naskah Publikasi Jurnal Ilmiah Universitas Muhammadiyah Surakarta.
- Nurrahmah, A., *et al.* 2021. Pengantar statistika. Media Sains Inonesia. h.33
- Oktaviani, D.J., *et al.* 2019. *Review: Bahan Alami Penyembuh Luka.* *Majalah Farmasetika.* 4(3):45-56.
- Qomariah, S., Lisdiana, dan Christijanti, W. 2014. Efektifitas Salep Ekstrak Batang Patah Tulang (*Euphorbia tirucalli*) Pada Penyembuhan Luka Sayat Tikus Putih (*Rattus novergicus*). *Unnes J Life Sci.* 3(2): 79-86.
- Pebri, I.G., Rinidar, dan Amiruddin. 2017. Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Binahong (*Anredera cordifolia*) terhadap Proses Penyembuhan Luka Insisi (*Vulnus Incisivum*) pada Mencit (*Mus musculus*). *JIMVET.* 2(1):01-11.
- Permatasari, D.O. 2019. Pengaruh Ekstrak Etanol Kulit Mangga Gadung (*Mangifera Indica L*) terhadap Kadar Hambat Minum (KHM) Bakteri *Pseudomonas Aeruginosa* Secara In Vitro [thesis]. Malang: Universitas Brawijaya.

- Prayitno, S.B, Susanti, dan Sarjito. 2016. Penggunaan Ekstrak Daun Bakau (*Rhizophora apiculata*) untuk Pengobatan Kepiting Bakau (*Scylla serrata*) yang Diinfeksi Bakteri *Vibrio harveyi* Terhadap Kelulushidupan. *Journal of Aquaculture Management and Technology*. 5(2): 18-25.
- Primadina, N., Basori, A., dan Perdanakusuma, D.S. 2019. Proses Penyembuhan Luka Ditinjau Dari Aspek Mekanisme Seluler dan Molekuler. *Qanun Medika*. 3(1):31-43.
- Purnama, H., Sriwidodo, S., Ratnawulan, S. 2017. Proses Penyembuhan dan Perawatan Luka: Review Sistematis. *Farmaka*. 15(2): 251-258.
- Rachmawati dan Sari. 2019. Potensi Kulit Udang Jerbung (*Fenneropenaeus merguensis de Man*) sebagai Bahan Pembuatan Gelatin Menggunakan Pelarut Asam Sulfat (H₂SO₄). Makassar: UIN Alauddin Makassar.
- Ramadhan, A.A., Andrie, M., dan Taurina, W. 2019. Uji Efek Penyembuhan Luka Salep Kombinasi Ekstrak Daun Sirih Hijau (*Piper betle* L.) dan Minyak Cengkeh (*Syzygium aromaticum* L.) Konsentrasi 10% pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar Metode *Dressing Non-Debridement*. *Jurnal Untan*. 4(1)1-13.
- Ravida, Elyani, H., dan Andriana, D. 2019. Efek Pemberian Perasan Daging Daun Lidah Buaya (*Aloe vera* L.) terhadap Jumlah Monosit Darah dan Makrofag Jaringan Kulit Luka sayat pada Punggung Tikus Wistar Jantan. *Jurnal Kedokteran Komunitas*. 7(1):77-86.
- Sajidah, A. 2020. Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Salam (*Syzygium Polyanthum*) terhadap Penyembuhan Luka Insisi pada Tikus Putih (*Rattus Norvegicus Strain Wistar*). *Jurnal Citra Keperawatan*. 8(1):7-15.
- Saputra, D.H. 2016. Peran Probiotik dalam Manajemen Luka Bakar. *CDK-243*. 43(8):615-618.
- Sari, W.P., Gaya, M.L.G., Irianto, M.G., dan Karima, N. 2019. Manajemen Topikal Anti-aging pada Kulit. *Medula*. 9(2):228-234.
- Selvaraj, G., Kalamurthi, S., dan Thirugnanasambandam, R. 2015. *Influence of Rhizophora apiculata Blume Extracts on α -glucosidase: Enzyme Kinetics and Molecular Docking Studies*. *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology*. 4(4): 653-660.

- Shahbaz *et al.* 2017. *Comparative Wound Healing Efficacy of Neem Oil, Turmeric and Oxoferin On Full Thickness Cutaneous Wounds in a Rabbit Model. Journal of Agriculture and Veterinary Science.* 10(2):66-71
- Sjamsuhidajat, R., dan Jong, D., 2017. Buku Ajar Ilmu Bedah Sjamsuhidajat-De Jong. Sistem Organ dan Tindak Bedahnya. 4th ed. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran Jakarta:EGC.
- Sofian, A., Kusmana, C., Fauzi, A., dan Rusdiana, O. 2019. *Ecosystem Services Based Mangrove Management Strategies in Indonesia: A Review.* AACL Bioflux. 12(2): 151-166.
- Sriwidodo, Purnama, H., dan Ratnawulan, S. 2017. Review Sistematis: Proses Penyembuhan dan Perawatan Luka. *Jurnal Farmaka.* 15(2):251-258.
- Sukarni, Priyonom, D., Mita dan Junaidi. 2021. Analisis Faktor yang Mempengaruhi Penyembuhan Luka Diabetes. *Jurnal Luka Indonesia.* 9(1):14-21.
- Swarjana, I.K. 2012. Metodologi Penelitian Kesehatan. CV Andi Offset. h.23-24.
- Syahrial. 2019. Studi Komparatif Morfologi Mangrove *Rhizophora apiculata* Pada Kawasan Industri Perminyakan dan Kawasan Non Industri Provinsi Riau. *Maspari Journal.* 11(1):31-40.
- Syawal, H., Hakim, L., dan Effendi, I. 2020. *Phytochemical Analysis of Rhizophora apiculata Leaf Extract and Its Inhibitory Action Against Staphylococcus Aureus, Aeromonas Hydrophila and Pseudomonas Aeruginosa.* AACL Bioflux. 13(4): 2242-2249.
- Tang, J., *et.al.* 2014. *A Small Peptide with Potential Ability to Promote Wound Healing. Plos One.* 9(3):82-92.
- Tasmin, N., Erwin, dan Kusuma, I.W. 2014. Identifikasi dan Uji Toksisitas Senyawa Flavonoid Fraksi Kloroform dari Daun Terap (*A. Odoratissimus Blanco*). *Jurnal Kimia Mulawarman.* 12(1). ISSN 1693-5616.
- Theoret, C. 2017. *Chapter 1 Physiology of Wound Healing in Equine Wound Management.* 3thEd. John Wily dan Sons Inc. h. 47
- Tortora, G.J., dan Derrickson, B. 2019. Dasar Anatomi dan Fisiologi Edisi 13. Jakarta:EGC. h. 167-168

- Wintoko, R., dan Yadika, A.D.N. 2020. Manajemen Terkini Perawatan Luka. *Jurnal Kedokteran Unila*. 4(2):183-189.
- Yanuartono, Purnamaningsih, H., Nururrozi, A., dan Indarjulianto, S. 2017. Saponin: Dampak Terhadap Ternak (Ulasan). *Jurnal Peternakan Sriwijaya*. 6(2):79-90.
- Yuliana, D.R., dan Daerobi. 2019. Sistem Informasi Pengolahan Data Skripsi dan Tugas Akhir pada Sekolah Tinggi Ilmu Komputer Al-Khairiyah. *Jurnal Satya Informatika*. 4(1):13-27.
- Yunanda, V.T., Rinanda. 2016. Aktivitas Penyembuhan Luka Sediaan Topikal Ekstrak Bawang Merah (*Allium cepa*) Terhadap Luka Sayat Kulit Mencit. *Jurnal Veteriner*. 17(4): 606-614.
- Yuristin, D., dan Apriza. 2018. Faktor-faktor yang Berhubungan dengan Penyembuhan Luka Post Op Seksio Sesaria di RSUD Bangkinang tahun 2018. *Prepotif*. 2(1):19-27.